(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 805 307**

(51) Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2016 PCT/IB2016/055777**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017 WO17056001**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2016 E 16775340 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3356329**

(54) Título: **Procedimiento para preparar ácido 1-(4-metanosulfonil-2-trifluorometil-bencil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il-acético**

(30) Prioridad:

29.09.2015 WO PCT/CN2015/091024

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.02.2021

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

LUSTENBERGER, PHILIPP;
MATHES, CHRISTIAN;
FEI, ZHONGBO;
RISS, BERNARD y
SCHLAMA, THIERRY

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 805 307 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

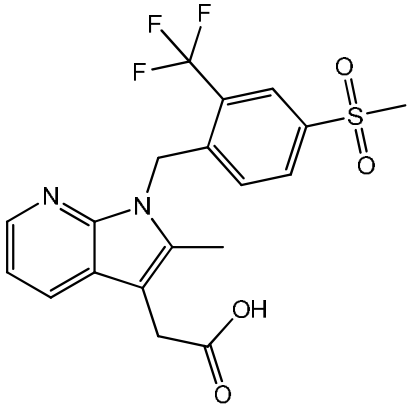
Procedimiento para preparar ácido 1-(4-metanosulfonil-2-trifluorometil-bencil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il-acético

Campo técnico

Esta invención se refiere a un procedimiento para sintetizar ácido 1- (4-metanosulfonil-2-trifluorometil-bencil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il-acético y a compuestos intermedios que se utilizan en un procedimiento de este tipo.

Antecedentes de la divulgación

El compuesto farmacéuticamente activo 1-(4-metanosulfonil-2-trifluorometil-bencil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il-acético ("Compuesto A") es un antagonista de la molécula homóloga del receptor de quimioquina acoplado a la proteína G, expresada en linfocitos Th2 ("CRTh2") que es útil para el tratamiento de varios trastornos tales como asma y dermatitis atópica. El compuesto A tiene la siguiente estructura química:



Compuesto A

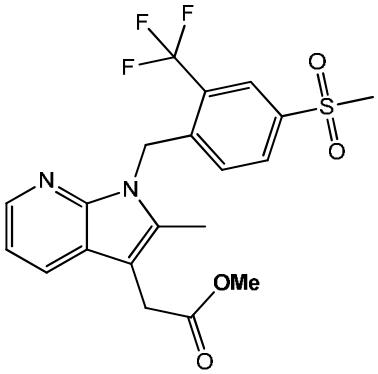
Ácido [1-(4-metanosulfonil-2-trifluorometil-bencil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-acético

Compuesto A, métodos para sintetizar el Compuesto A y métodos para tratar diversos trastornos utilizando el Compuesto A se mencionan en la Patente de EE.UU. Número 7.666.878 que se expidió el 10 de mayo de 2011.

Aunque se conocen métodos para producir el Compuesto A (por ejemplo, documento WO2005/123731) o compuesto intermedio C8 (De Gasparo et al. Synlett , 2015, 26, 197-200), la presente invención describe por primera vez un método para producir Compuesto A que tiene menos etapas, tiene un rendimiento más alto y tiene una mayor selectividad para Compuesto A. La invención logra estas características principalmente mediante el uso de un reordenamiento sigmatrópico que se describe con más detalle más adelante. Las ventajas arriba descritas se ejemplifican en los ejemplos que siguen.

Breve Sumario De La Divulgación

El procedimiento de acuerdo con la invención implica la preparación del compuesto que tiene la fórmula:

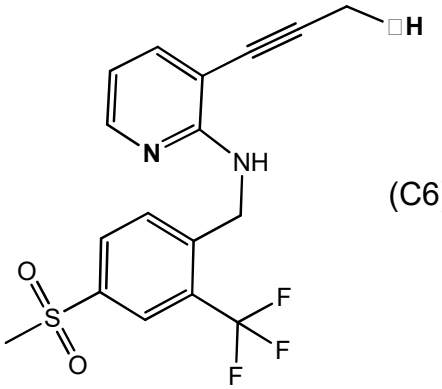


(C8)

2-(1-{[4-metanosulfonil-2-(trifluorometil)fenil]metil}-2-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)acetato de metilo

Este compuesto es un compuesto intermedio en la síntesis de Compuesto A.

Esta invención también se refiere al compuesto que tiene la fórmula:

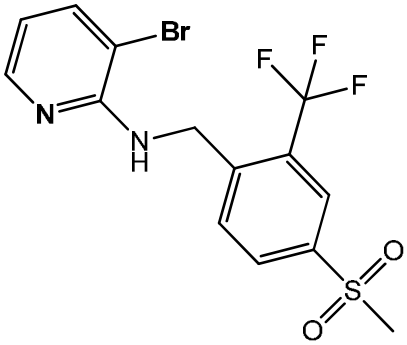


(C6)

3-[2-({[4-metanosulfonil-2-(trifluorometil)fenil]metil}amino)piridin-3-il]prop-2-in-1-ol

Este compuesto es útil como compuesto intermedio en la síntesis tanto del compuesto de Fórmula C8 como del Compuesto A.

Un compuesto intermedio adicional es el compuesto que tiene la fórmula:

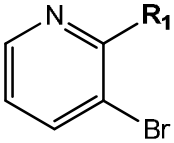


(C4)

3-bromo-N-{[2-metanosulfonil-4-(trifluorometil)fenil]metil}piridin-2-amina

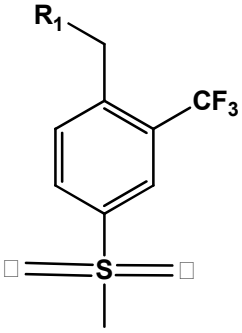
Este compuesto es útil en la síntesis tanto del compuesto C6 como del Compuesto A.

Esta invención también implica un procedimiento para preparar C4. El procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



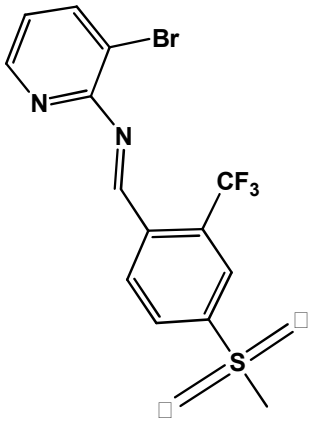
(C1)

En donde R1 se selecciona del grupo que consiste en Br o NH_2 con un compuesto de la fórmula:



(C2)

En donde R1 se selecciona del grupo que consiste en un aldehído o una amina, en presencia de un ácido, preferiblemente ácido p- toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético o ácido oxálico. Cuando R1 del compuesto C1 es NH2 y R1 de C2 es un aldehído, se forma un compuesto de la siguiente fórmula:

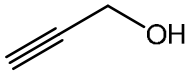


(C3)

3-bromo-N-{[2-metanosulfonil-4-(trifluorometil)fenil]metilideno}piridin-2-amina

El compuesto C3 se convierte luego en el compuesto C4 en presencia de un disolvente, preferiblemente una mezcla de tolueno con metanol y borohidruro de sodio ($NaBH_4$). Cuando R1 de compuesto C1 es Br y R1 de C2 es NH_2 no es necesaria dicha conversión ya que no se forma compuesto C3.

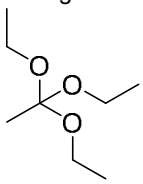
Esta invención también se refiere a un procedimiento para producir C6. El procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula C4 con un compuesto de la siguiente fórmula:



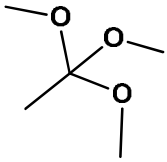
(C5)

en presencia de un catalizador, 1 o más disolventes, un ligando y una base. Catalizadores preferidos incluyen catalizadores basados en paladio, tales como acetato de paladio, y catalizadores cúpricos, tales como yoduro cúprico, o catalizadores de paladio, tales como paladio sobre carbón vegetal, o acetato de paladio, o cloruro de paladio. Un ligando preferido es trifenilfosfina. Disolventes preferidos incluyen etanol, tolueno y acetato de isopropilo. Una base preferida incluye una amina terciaria, tal como trietilamina, o una base inorgánica, tal como carbonato de potasio.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para producir C8. El procedimiento comprende hacer reaccionar compuesto C6 con un compuesto de las siguientes fórmulas:



(C7) o



(C7)

en presencia de una cantidad catalítica de ácido y un disolvente. Ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico o ácido piválico, así como ácidos de Lewis montmorillonita, o ácidos inmovilizados, o alúmina de carácter ácido son catalizadores competentes para la transformación. El disolvente puede ser cualquier disolvente, sin embargo, se prefieren disolventes orgánicos, tales como metil isobutil cetona.

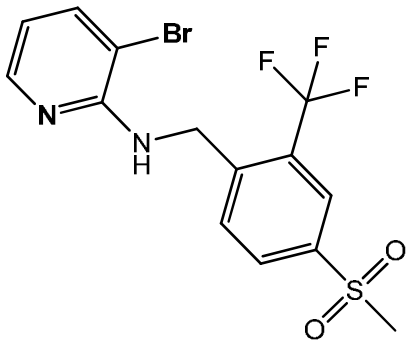
El compuesto C8 resultante se convierte en el Compuesto A mediante saponificación en presencia de un ácido y una base. Preferiblemente, el ácido es un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico. Bases preferidas son bases fuertes tales como hidróxido de sodio. Después de la saponificación, el Compuesto A se aísla y se purifica.

La secuencia de etapas arriba esbozadas se puede integrar en un esquema general para la producción de Compuesto A. Un procedimiento integrado de este tipo comprende generalmente las siguientes etapas bajo condiciones de reacción adecuadas descritas en esta memoria:

(a) hacer reaccionar compuesto C1 y C2 para formar C4;
(b) hacer reaccionar compuesto C4 con compuesto C5 para formar C6;

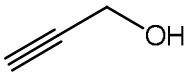
(c) hacer reaccionar compuesto C6 con compuesto C7 para formar C8; y
(d) convertir compuesto C8 en Compuesto A.

También se describe un procedimiento para preparar C6, que comprende (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



(C4)

con un compuesto de la fórmula



(C5)

en presencia de un catalizador, un agente reductor y 1 o más disolventes. En una realización, el catalizador es paladio sobre carbón vegetal. En otra realización, el catalizador es cloruro de paladio. En aún otra realización, el catalizador es acetato de paladio. En una realización adicional, el catalizador es yoduro cúprico. Otras realizaciones utilizan ácidos orgánicos.

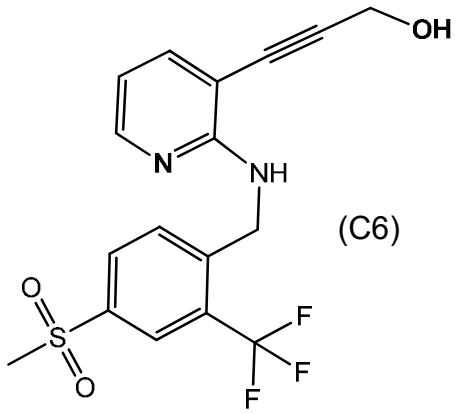
Disolventes apropiados, útiles en el procedimiento anterior, incluyen etanol, tolueno, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos. Cualquiera de estos disolventes, o combinaciones de los mismos, se puede utilizar junto con cualquiera de los catalizadores anteriores. Por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal puede utilizarse junto con etanol, tolueno, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos. De manera similar, cloruro de paladio se puede utilizar junto con etanol, tolueno, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos. Acetato de paladio también se puede utilizar junto con etanol, tolueno, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos. Al igual que con los otros catalizadores, el óxido cúprico y los ácidos orgánicos pueden utilizarse junto con los disolventes etanol, tolueno, acetato de isopropilo y sus mezclas.

La invención también describe la etapa de añadir un ácido fuerte a la mezcla de C4, C5 y cualquiera de los catalizadores arriba descritos (p. ej., se pueden utilizar bases fuertes con cada uno de paladio sobre carbón vegetal, cloruro de paladio, acetato de paladio, yoduro cúprico y orgánico ácidos). El ácido fuerte, tal como ácido piválico, puede estar presente también en presencia de cualquier disolvente. Los disolventes, tal como se describe arriba, pueden ser cualquier combinación de etanol, tolueno, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos en combinación con cualquier catalizador tal como se describe arriba.

Alternativamente, se puede añadir una base fuerte a la mezcla de C4, C5, el catalizador, el ácido fuerte (si está presente) y cualquiera de los disolventes (si está presente).

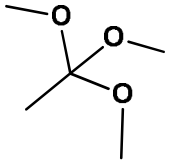
En aún otra realización, se puede añadir un agente reductor, tal como NaBH4 o trifenilfosfina, a las mezclas de cualquier combinación de disolventes, bases, catalizadores y ácidos.

La invención comprende también un procedimiento para preparar C8, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



(C6)

con un compuesto de la fórmula

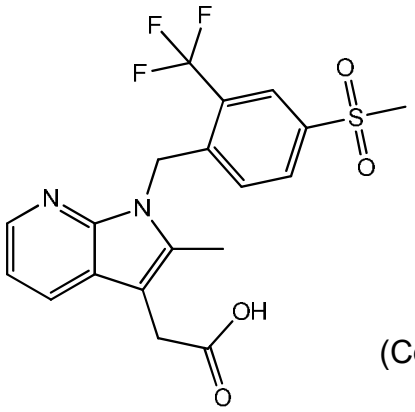


(C7)

en presencia de un catalizador y un disolvente.

En algunas realizaciones, el catalizador es un ácido orgánico. En una realización preferida, el catalizador es ácido piválico. En una realización preferida, el disolvente es metil isobutil cetona. En una realización particularmente preferida, el disolvente metil isobutil cetona y el ácido fuerte, ácido pivalico, se utilizan juntos.

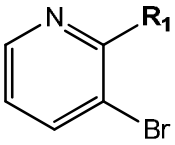
La invención se refiere también un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula



(Compuesto A)

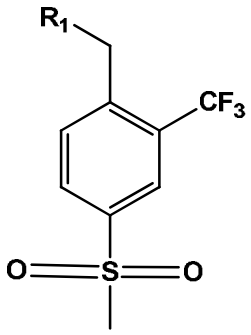
Ácido [1-(4-metanosulfonil-2-trifluorometil-bencil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-acético
que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



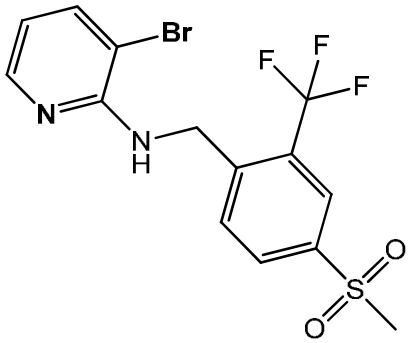
(C1)

en donde R1 se selecciona del grupo que consiste en Br o NH_2 con un compuesto de la fórmula:



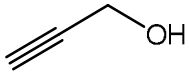
(C2)

en donde R1 se selecciona del grupo que consiste en un aldehído o una amina, en presencia de un ácido, para formar un compuesto de la fórmula



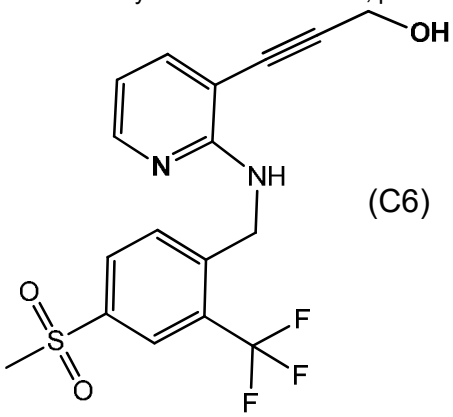
(C4)

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula C4 con un compuesto de la fórmula



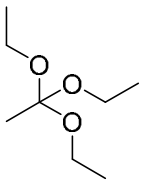
(C5)

en presencia de un catalizador, un agente reductor y 1 o más disolventes, para formar un compuesto de la fórmula



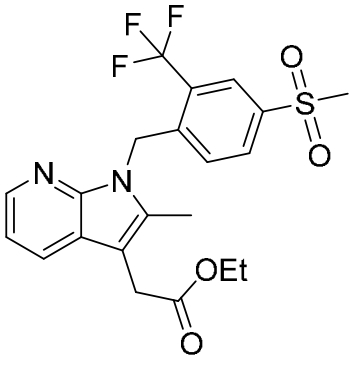
(C6)

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula C6 con un compuesto de la fórmula



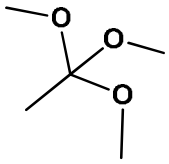
(C7)

para formar un compuesto de fórmula



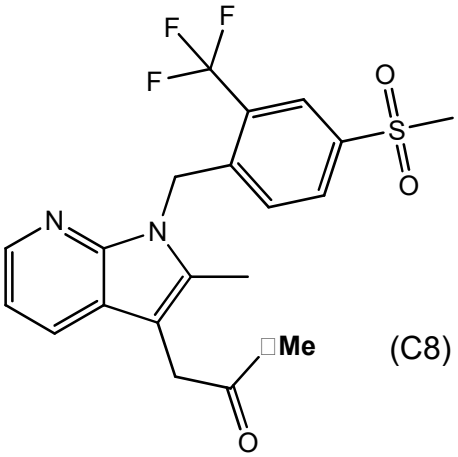
(C8),

o hacer reaccionar un compuesto de fórmula C6 con un compuesto de la fórmula



(C7)

en presencia de un catalizador y un disolvente para formar un compuesto de la fórmula



(C8)

(d) convertir el compuesto de fórmula C8 en el Compuesto A por saponificación de C8 en presencia de una base fuerte, en donde la base fuerte es hidróxido de sodio.

En una realización, el ácido en la etapa (a) anterior puede ser cualquiera de ácido 1-p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido oxálico.

En aún otra realización, el catalizador en la etapa (b) puede ser cualquiera de paladio sobre carbón vegetal, cloruro de paladio, acetato de paladio, yoduro cúprico y ácidos orgánicos. Un experto en la técnica debe entender que cualquiera de los ácidos arriba indicados con relación a la etapa (a) puede utilizarse con cualquiera de los catalizadores descritos en este párrafo.

En aún otra realización, los disolventes en la etapa (b) son cualquiera de etanol, tolueno, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos. Se entiende que cualquiera de los disolventes descritos en esta etapa se puede utilizar en cualquier combinación con cualquiera de los catalizadores o ácidos enumerados en los párrafos anteriores.

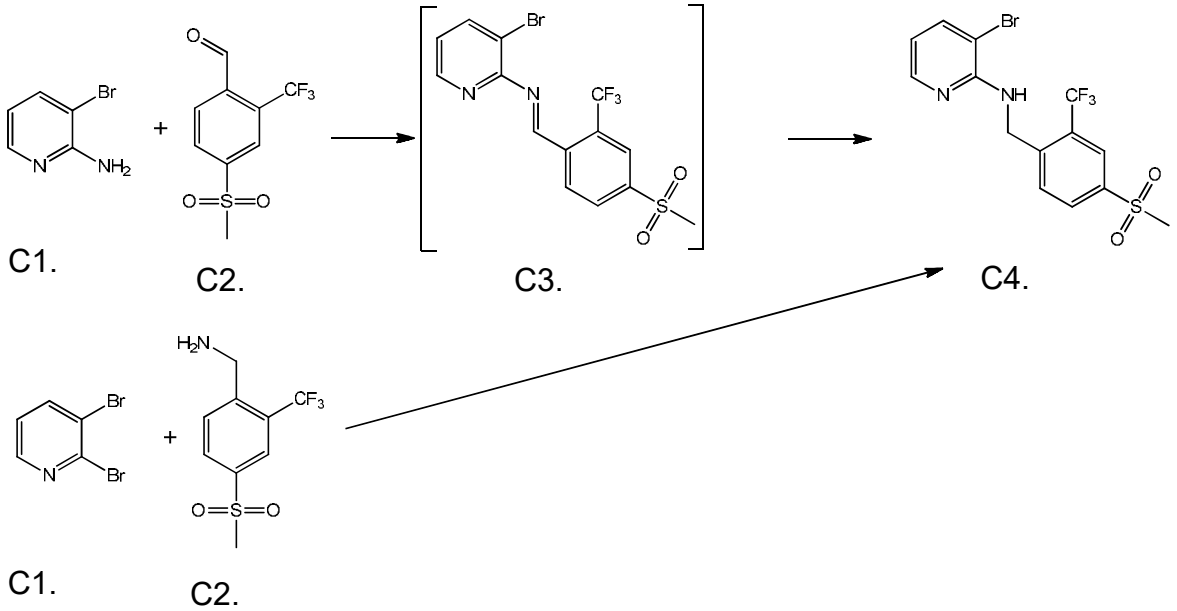
También se describe una realización en la que la etapa (b) comprende, además, añadir un ácido fuerte a la mezcla de C4, C5 y el catalizador, en donde el ácido fuerte se selecciona del grupo que consiste en ácido piválico y ácido clorhídrico. En aún otra realización, la etapa (b) comprende, además, añadir una base fuerte a la mezcla de C4, C5 y el catalizador, en donde la base fuerte se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio e hidróxido de amonio. Un experto en la técnica entenderá que el ácido fuerte o la base fuerte pueden utilizarse con cualquiera de los disolventes, catalizadores u otros ácidos descritos en los párrafos anteriores.

En aún otra realización, el agente reductor en la etapa (b) es trifenilfosfina. Un experto en la técnica entenderá que el agente reductor se puede utilizar con cualquier catalizador, ácido o ácido fuerte enumerado previamente.

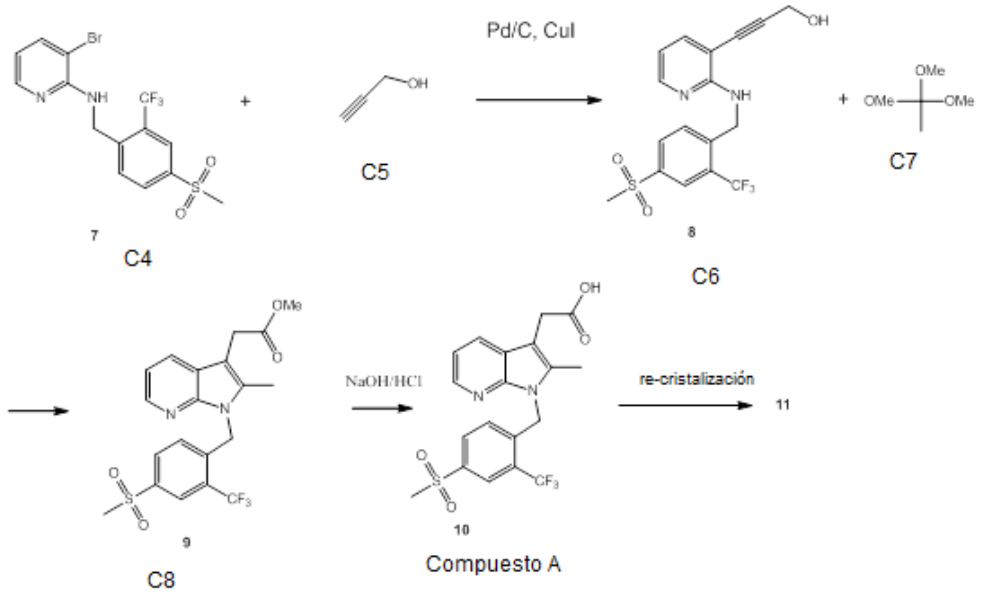
En una realización adicional, el catalizador en la etapa (c) es un ácido orgánico, tal como ácido piválico. Un experto en la técnica entenderá que el agente reductor puede utilizarse con cualquier catalizador, ácido o agente reductor enumerado previamente.

Descripción Detallada De La Divulgación

En la discusión que sigue, la referencia a los compuestos C1-C8 y al Compuesto A se definen como se definieron arriba.



Esquema de Reacción (Continuación)



El esquema actual de la invención aumenta ventajosamente los rendimientos y la selectividad del Compuesto A aplicando una reacción de reordenamiento al alcohol propargílico libre C6. Este esquema permite el rendimiento del reordenamiento sigmatrópico de C6 a C8 en condiciones más suaves y configura el sistema para el cierre del anillo.

El esquema del procedimiento comienza con una condensación de amino piridina C1 con aldehído C2; la separación del agua conduce a la imina intermedia C3. La reacción continúa en presencia de uno o más disolventes. . Los disolventes pueden ser cualquier disolvente adecuado conocido en la técnica. Preferiblemente, el disolvente es un disolvente orgánico tal como tolueno. La reacción tiene lugar en presencia de un catalizador ácido, preferiblemente ácido p- toluenosulfónico monohidrato. Se pueden utilizar otros catalizadores, tales como H_3PO_4, H_2SO_4, SiO_2, p-toluenosulfonato de piridinio, $AlOxH^+$, en que x es un número entero de 0-4, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico y ácido fumárico. Condiciones de temperatura de reacción adecuadas son de 100°C a 140°C, prefiriéndose un intervalo de 110°C a 135°C. Cualquier agua formada durante la reacción queda atrapada y es separada.

C3 se reduce luego a compuesto C4. La conversión se logra en presencia de un disolvente y un agente reductor. Se puede utilizar cualquier disolvente, sin embargo, pero disolventes preferidos son disolventes orgánicos, disolventes particularmente preferidos son metanol, tolueno, isopropil cetona y mezclas de los mismos. Agentes reductores adecuados incluyen fosfina, trifenilfosfina, $NaBH_4$, $LiAlH_4$ u otros agentes conocidos en la técnica (p. ej., silanos). Condiciones de temperatura de reacción adecuadas son de 40°C a 60°C, prefiriéndose un intervalo de 50°C a 56°C. Rendimientos típicos son superiores al 90%, y la pureza de C4 es aproximadamente del 99%.

Alternativamente, compuesto intermedio C4 se prepara mediante acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición (aminación) de 2,3-dibromo-piridina C1 con bencilamina C2 tal como se muestra en el Esquema anterior, en presencia de un catalizador (p. ej., acetilacetonato de paladio), base (p. ej., carbonato de potasio) y un ligando (p. ej. BINAP) en un disolvente de alto punto de ebullición tal como anisol, dando 46% de C4 de alta pureza (> 98%). Condiciones de temperatura de reacción adecuadas son de 110°C a 180°C, prefiriéndose un intervalo de 150°C a 160°C.

El acoplamiento de Sonogashira de C4 con alcohol propargílico C5 para producir el derivado de propinilo C6 se logra bajo una amplia gama de condiciones utilizando un catalizador, ligando, base y disolventes. Catalizadores preferidos incluyen cualquier fuente de paladio, tal como paladio sobre carbón vegetal (catalizador de Pd/C) o sales de paladio, tales como acetato de paladio o cloruro de paladio, y cualquier fuente de cobre como segundo catalizador, tal como yoduro de cobre (CuI) o cloruro de cobre (CuCl). Una base preferida es una amina terciaria, tal como trietilamina, o una base inorgánica, tal como carbonato de potasio. Ligandos preferidos incluyen trifenilfosfina. Disolventes adecuados incluyen etanol, iso-propanol, terc.-butanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, ciclopentilmetiléter, tetrahidrofurano, dimetilformamida, tolueno, xileno, cumol y combinaciones de los mismos. El tratamiento de la reacción se lleva a cabo en presencia de ácidos fuertes y bases fuertes. Ejemplos preferidos incluyen ácido clorhídrico, hidróxido de amonio e hidróxido de sodio. Condiciones de temperatura de reacción adecuadas son de 70 a 110°C, prefiriéndose un intervalo de 75 a 85°C. Rendimientos típicos están en el intervalo de 75% y más; la pureza es típicamente mayor que 98%.

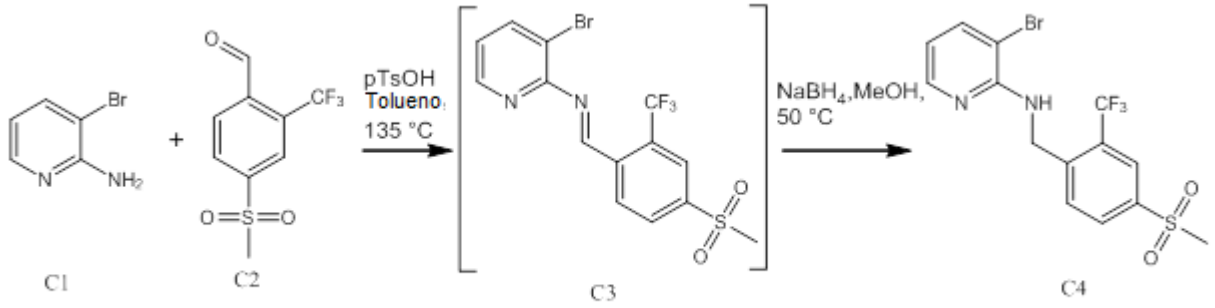
En el etapa más importante, C6 se trata con C7 en presencia de cantidades catalíticas de un ácido débil, tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido piválico, anhídrido acético, montmorillonita, ácidos inmovilizados o alúmina de carácter ácido para proporcionar éster metílico C8 mediante una reacción de reordenamiento en presencia de uno o más disolventes. Disolventes adecuados incluyen disolventes orgánicos; el disolvente preferido es metil isobutil cetona. Catalizadores preferidos incluyen ácido acético y ácido piválico. Condiciones de temperatura de reacción adecuadas son de 120°C a 180 °C, prefiriéndose un intervalo de 140°C a 150 °C. Rendimientos típicos están en el intervalo de 75% y más; la pureza es típicamente mayor que 99%. Alternativamente, pueden utilizarse temperaturas elevadas de hasta 300 °C en presencia de equipos presurizables adecuados, tales como reactores de flujo y similares. Además, si se utiliza ortoacetato de trietilo en lugar de C7, entonces se forma un análogo de éster etílico de Compuesto A (no mostrado).

C8 se convierte luego en Compuesto A mediante saponificación en presencia de un ácido fuerte y una base fuerte. El ácido preferido es ácido clorhídrico y la base preferida es hidróxido de sodio. Condiciones de temperatura de reacción adecuadas son de 40°C a 80°C, prefiriéndose un intervalo de 50°C a 55°C. Rendimientos típicos están en el intervalo de 75% y más; la pureza es típicamente mayor que 99%. Para obtener las formas polimórficas o cristalinas deseadas, Compuesto A se recristaliza de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

Ejemplos Experimentales

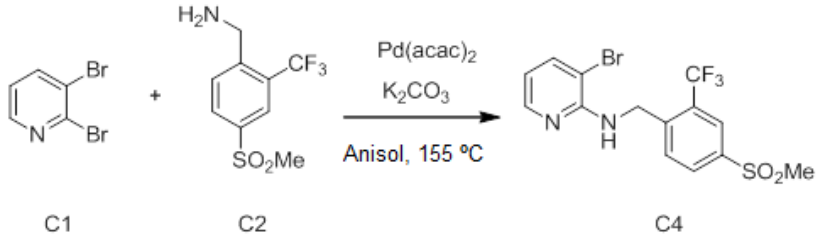
Los siguientes ejemplos experimentales ilustran los procedimientos de la presente invención.

Ejemplo 1a: Preparación de C4 (3-bromo-*N*-{[4-metanosulfonil-2-(trifluorometil)fenil]-metil}piridin-2-amina)



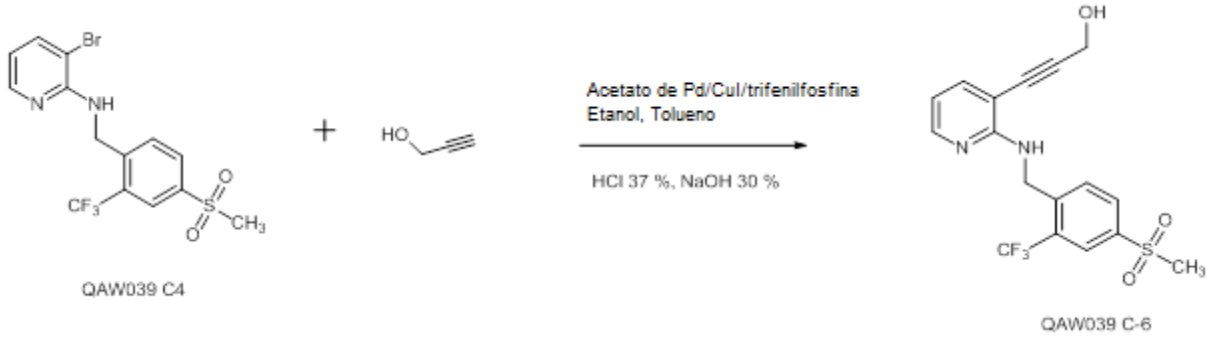
36,5 g (210 mmol) de C1 (2-amino-3-bromopiridina) y 50,5 g (200 mmol) de C2 (4-metanosulfonil-2-(trifluorometil)benzaldehído) se sometieron a reflujo en 500 ml de tolueno bajo catálisis ácida con ácido p- toluenosulfónico monohidrato (0,78 g, 4 mmol) a una temperatura de 145 °C en un aparato Dean-Stark. El agua formada queda atrapada; después de un mínimo de 15 horas, se completó la reacción. La solución caliente se enfrió a una temperatura interna (" IT ") de 50 ºC y se añadieron 40 ml de metanol Se añadió borohidruro de sodio en 4 porciones (8 g, 200 mmol) en el espacio de 2 horas. Además, la suspensión se calentó durante 5 horas. Durante este tiempo se formó gas hidrógeno. A continuación, se añadieron 100 ml de agua en el espacio de 10 minutos y se controló el pH mediante la adición de una mezcla de 100 ml de agua y 14 g de ácido acético para ajustar el pH a aproximadamente 6. La mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional. Luego se separaron las fases y la fase en tolueno se lavó con 200 ml de agua. La fase en tolueno se filtró luego; se destilaron 450 g de tolueno en vacío reducido. A la solución resultante se añadieron 150 ml de isopropanol mientras se calienta la solución a 85°C. La solución se enfrió a IT = 0 - 5 °C en el espacio de 2 horas y a IT 50 °C se añadieron cristales iniciadores. La suspensión resultante se filtró. El residuo se lavó 2 veces con 60 ml de isopropil cetona/heptanos fríos (1:1 en volumen) para formar C4 (3-bromo-*N*-{[4-metanosulfonil-2-(trifluorometil)fenil]metil}piridin-2-amina). El C4 húmedo se secó en el horno a una temperatura de 50 °C durante 12 horas. Se aislaron 77,1 g (94,2%) de sustancia blanca . El rendimiento calculado fue del 94,2%. La pureza fue superior al 99%.

Ejemplo 1b: Preparación de C4



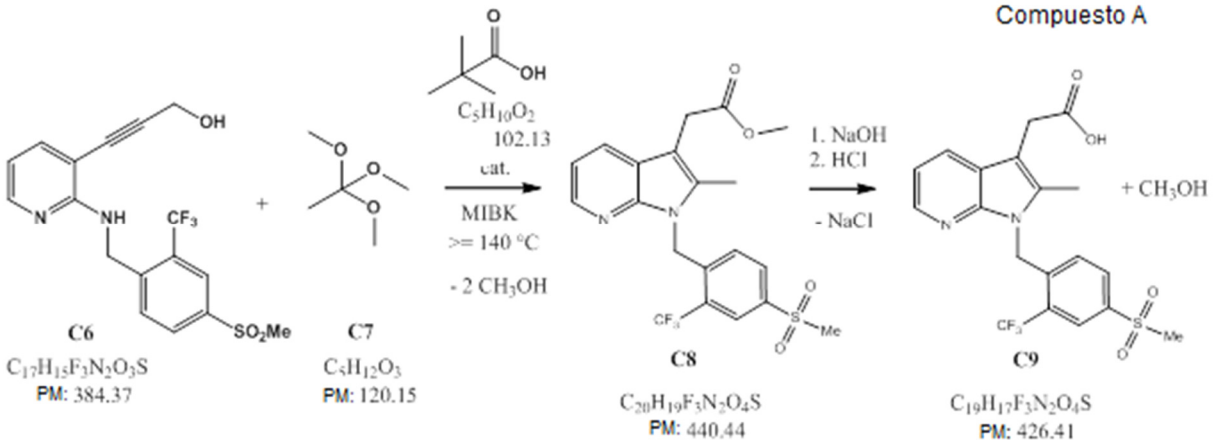
En un matraz de fondo redondo de 100 mL (t=g) 2,3-dibromopiridina (1 g, 4,221 mmol), (4-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)fenil)metanamina (1,3 g, 5,133 mmol) y K_2CO_3 (1,8 g, 13,024 mmol) se suspendieron en Anisol (20 mL) para dar una suspensión parda. Se añadieron BINAP (0,5 g, 0,803 mmol) y ACETILACETONATO DE PALADIO(II) (0,2 g, 0,891 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 155 ºC durante 3 h. LCMS a t = 3 h (m + 1 = 408/410) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el precipitado se lavó con DCM. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se añadió a una columna de gel de sílice (100 g) y se eluyó con EtOAc/Heptano (0% - 70%). El rendimiento aislado de C4 fue de 0,79 g (46%).

Ejemplo 2: Preparación de C6 (3-[2-({[4-metanosulfonil-2-(trifluorometil)fenil]-metil}amino)piridin-3-il]prop-2-in-1-ol)



En un recipiente de doble camisa de 15 L, 1,8 kg de C4 (3-bromo-*N*-{[4-metanosulfonil-2-(trifluorometil)fenil]metil}piridin-2-amina), 0,91 kg de carbonato de potasio y 0,17 kg de trifenilfosfina se suspendieron en 6,5 kg de tolueno (el tolueno también se conoce con el nombre de toluol). Se añadieron 0,31 kg de alcohol propargílico (C5) y 0,3 kg de etanol. Después de una eficiente inertización con nitrógeno (despresurización triple por debajo de 100 mbar, seguido de una re-presurización con nitrógeno a 1 bar), se añadieron acetato de paladio (4,9 g) y yoduro de cobre (41,9 g) en forma de una suspensión en etanol (0,7 kg). Después de una inertización adicional con nitrógeno (las mismas condiciones descritas arriba), la temperatura se incrementó a 75 °C. La mezcla se agitó constantemente hasta que la conversión fue superior al 98 % (verificada por un control en-proceso por HPLC). El envejecimiento es una función de la actividad del catalizador y la carga. En este caso, se requirieron aproximadamente 10-14 h con acetato de paladio al 1% en moles. Posteriormente, los sólidos se separaron por filtración y el recipiente y el embudo Buchner se enjuagaron con una mezcla de tolueno y etanol 9:1 en peso (peso total 2,5 kg). El filtrado transparente se cargó en un segundo recipiente, se diluyó con agua (12,6 kg) y etanol (0,8 kg) y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado (0,6 kg). Después de 30 minutos de agitación a 50 °C, las fases se dividieron. La fase acuosa inferior (que contiene hidrocloruro de C6) se transfirió a un tanque, mientras que la fase orgánica restante se extrajo por segunda vez con una mezcla de ácido clorhídrico etanólico (1,8 kg de agua, 0,3 kg de etanol y 90 g de HCl al 37%). Después de separar la fase orgánica y limpiar el recipiente con etanol, las fases acuosas se cargaron nuevamente mediante un filtro de pulido y se diluyeron con más etanol (6,4 kg). El pH se hizo alcalina mediante la adición de sosa cáustica (0,9 kg) mientras se mantiene la temperatura entre 50-60 °C. Luego, después de sembrar con C6 (30 g en forma de una suspensión en etanol/agua 3:7), la solución se envejeció durante 2 h y se enfrió a 0°C en el espacio de 4 h. El producto resultante se aisló por filtración. La torta húmeda se lavó con etanol/agua 3:7 (3 kg) y agua (6 kg) y se secó en vacío (60 ° C, <10 mbar) para producir C6 en forma de un sólido blanquecino. El rendimiento aproximado fue de 1,7 kg. El porcentaje de rendimiento estimado fue de aproximadamente 90% y la pureza fue mayor de 99%.

Ejemplo 3a: Preparación de Compuesto A

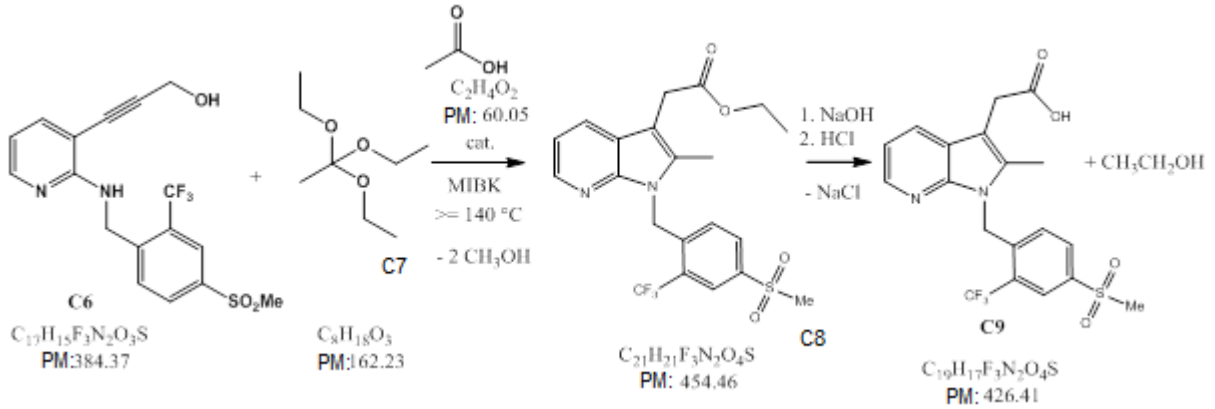


Producción de C8: Compuesto C6, (3-[2-({[4-metanosulfonil-2-(trifluorometil)-fenil]metil}amino)piridin-3-il]prop-2-in-1-ol) (1000 g, 2600 mmol) se disolvió en una mezcla de metil isobutil cetona (MIBK, 1000 ml), 625 g (5200 mmol) de C7 (trimetoxi-ortoacetato) y ácido piválico (213 g, 50% en metil isobutil cetona). La mezcla se calentó en el espacio de 2 h a 140°C bajo una sobrepresión de N_2 de 1-4 bares. Durante la reacción, se formó metanol y se retiró del recipiente mediante una válvula regulada por presión. Después de 4 h, se añadió una segunda porción de metil isobutil cetona, C7 (313 g, 2605 mmol) y ácido piválico (106 g, 50% en metil isobutil cetona) y la mezcla se calentó durante 6 h a 145 °C bajo sobrepresión de N_2de 1,1-1,3 bares. El producto resultante fue una solución de C8 (2-(1-{[4-metanosulfonil-2-

(trifluorometil)fenil]metil}-2-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*] piridin-3-il)acetato de metilo). La tasa de conversión se midió al 99% y el rendimiento fue del 84%.

Conversión a Compuesto A: La solución resultante se concentró en vacío a 100 ºC/200 mbar y agua (6000 ml). Se añadió una solución de hidróxido de sodio (1734 g, 30%, 13 mol) a la mezcla y se calentó durante 4 h a 50 °C. La solución se destiló nuevamente a 100 °C/100 mbar. Las fases se separaron a 50 °C y la fase acuosa se extrajo con metil isobutil cetona (2000 ml). De nuevo, las fases se separaron y la fase acuosa se filtró a 50 °C. Al filtrado se añadió metil isobutil cetona (5000 ml) y la solución acuosa se neutralizó en 2 porciones con ácido clorhídrico (963 g, 37%, 9,8 mol) a pH 4 - 4,5. Las fases se calentaron a 80 °C y las fases orgánicas se separaron. Se añadió agua (1000 ml) para lavar la fase orgánica y después de la separación de fases, la fase orgánica se enfrió a 70ºC . Se añadieron cristales iniciadores de Compuesto A junto con heptano (1000 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos antes de enfriar más a 0 ºC en el espacio de 3 h. La suspensión se agitó durante 3 h a 0 ºC y luego se filtró a través de un embudo Buchner. La torta del filtro se lavó primero con HPTF/metil isobutil cetona pre-enfriada (1000 g, 5:1), luego con acetona/agua (1000 g, 1:2) y finalmente con agua (1000 g). . Compuesto A húmedo se secó en el horno a 60 °C durante 8 h bajo vacío para aislar 804 g de compuesto A. La conversión se calculó en 99%; el rendimiento fue del 79%.

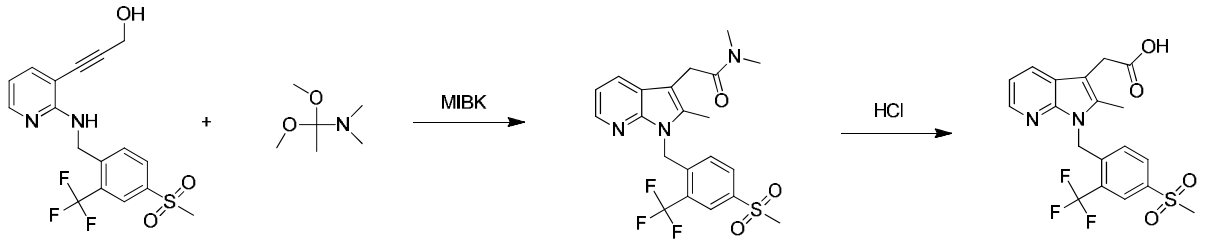
Ejemplo 3b: Preparación de Compuesto A



Producción de C8: Compuesto C6, (3-[2-({[4-metanosulfonil-2-(trifluorometil)-fenil]metil}amino)piridin-3-il]prop-2-in-1-ol) (20 g, 52 mmol) se disolvió en una mezcla de metil isobutil cetona (MIBK, 125 g), 25,3 g (156 mmol) de 1,1,1-trietoxietano y ácido acético (0,625 g, 10 mmol). La mezcla se calentó en el espacio de 40 minutos a 140 °C bajo una sobrepresión de N_2 de 1-4 bares. Durante la reacción, se formó etanol y se retiró del recipiente mediante una válvula regulada por presión. Después de 3,5 h, se añadió una segunda porción de ácido acético (0,625g) y la mezcla se calentó durante 3,5 h a 140 °C bajo sobrepresión de N_2de 1-4 bares. El producto resultante fue una solución de (2-(1-{[4-metanosulfonil-2-(trifluorometil)fenil]metil}-2-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*] piridin-3-il)acetato de etilo y la tasa de conversión se midió al 98% y el rendimiento del 90%. La solución se filtró y se añadieron 40 g de MIBK. La solución se calentó a IT = 80 °C y se enfrió en el espacio de 3 h a IT = 20 °C. A una IT de 65 °C se añadieron cristales iniciadores. A una temperatura IT de 20 °C, compuesto intermedio C8 se aisló y se lavó con 40 g de MIBK y se secó en el horno a una temperatura de IT = 60 °C/20 mbar.

Conversión a Compuesto A: El compuesto intermedio C8 se concentró en vacío a 100 ºC/200 mbar y agua (6000 ml). Se añadió una solución de hidróxido de sodio (1734 g, 30%, 13 mol) a la mezcla y se calentó durante 4 h a 50 °C. La solución se destiló nuevamente a 100 °C/100 mbar. Las fases se separaron a 50 °C y la fase acuosa se extrajo con metil isobutil cetona (2000 ml). De nuevo, las fases se separaron y la fase acuosa se filtró a 50 °C. Al filtrado se añadió metil isobutil cetona (5000 ml) y la solución acuosa se neutralizó en 2 porciones con ácido clorhídrico (963 g, 37%, 9,8 mol) a pH 4 - 4,5. Las fases se calentaron a 80 °C y las fases orgánicas se separaron. Se añadió agua (1000 ml) para lavar la fase orgánica y después de la separación de fases, la fase orgánica se enfrió a 70ºC . Se añadieron cristales iniciadores de Compuesto A junto con heptano (1000 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos antes de enfriar más a 0 ºC en el espacio de 3 h. La suspensión se agitó durante 3 h a 0 ºC y luego se filtró a través de un embudo Buchner. La torta del filtro se lavó primero con HPTF/metil isobutil cetona pre-enfriada (1000 g, 5:1), luego con acetona/agua (1000 g, 1:2) y finalmente con agua (1000 g). . Compuesto A húmedo se secó en el horno a 60 °C durante 8 h bajo vacío para aislar 804 g de compuesto A. La conversión se calculó en 99%; el rendimiento fue del 79%.

Ejemplo 3c: Preparación Alternativa de Compuesto A

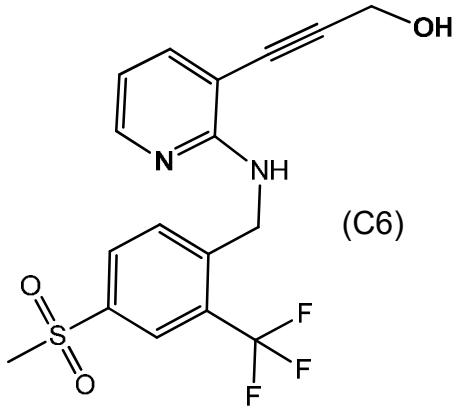


Masa exacta: 384,08 Peso molecular: 453,48 Peso molecular: 426,41

5 g de (3-[2-({[4-metanosulfonil-2-(trifluorometil)-fenil]metil}amino)piridin-3-il]prop-2-in-1-ol), metil isobutil cetona (MIBK, 50 ml) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetiletanamina se reunieron en un reactor de 200 ml y se agitaron durante 15 h a 100 °C. La mezcla se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico (15 ml) y se mantuvo en agitación durante 15 h a 100 °C. Luego se añadió agua (25 ml) y la temperatura se redujo a 50 °C. Se añadió sosa cáustica (aproximadamente 15 ml) para ajustar el pH alrededor de 12. Luego, después de la división de fase y de una segunda extracción con agua (10 ml), las fases acuosas combinadas se diluyeron con metil isobutil cetona (25 ml) y se acidificaron a 80 ºC.a pH 4 con ácido clorhídrico. La mezcla se enfrió a 70 °C, se sembró y se enfrió a 0 °C en el espacio de 2 h. Después de 2 h de envejecimiento a 0 °C, el sólido cristalino se recogió por filtración, se lavó con metil isobutil cetona (10 ml) y agua (10 ml) y se secó en vacío a 60 °C hasta peso constante. Rendimiento 2,93 g.

REIVINDICACIONES

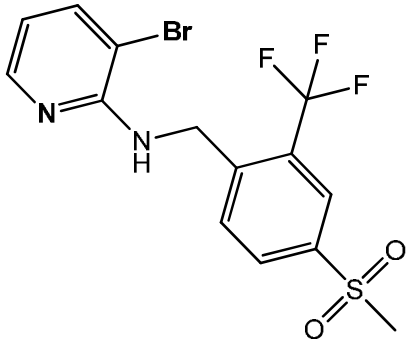
1. El compuesto de fórmula



(C6)

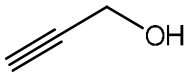
.

2. Un procedimiento para preparar el compuesto de la reivindicación 1, que comprende (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



(C4)

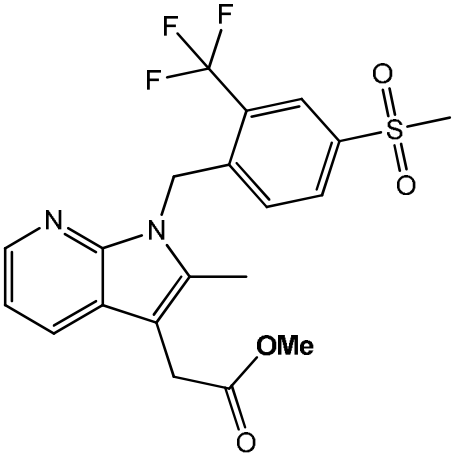
con un compuesto de la fórmula



(C5)

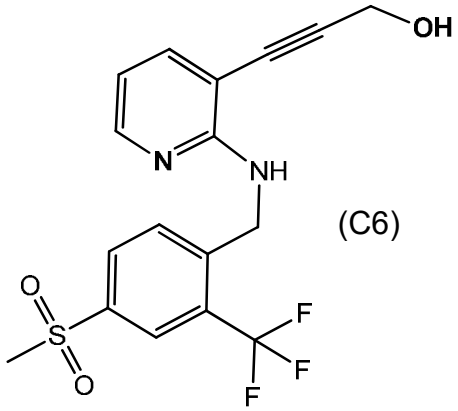
en presencia de un catalizador, un agente reductor y 1 o más disolventes.

3. Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula



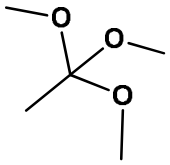
(C8)

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



(C6)

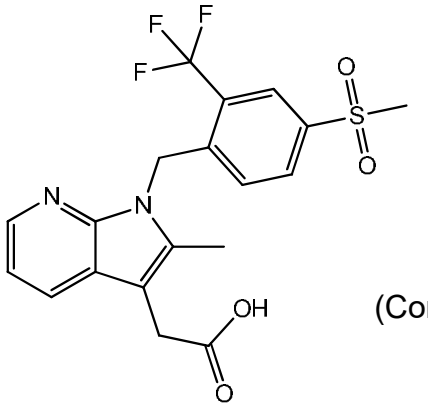
con un compuesto de la fórmula



(C7)

en presencia de un catalizador y un disolvente.

4. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula

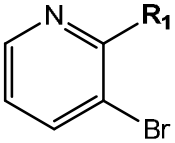


(Compuesto A)

ácido [1-(4-metanosulfonil-2-trifluorometil-bencil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-acético

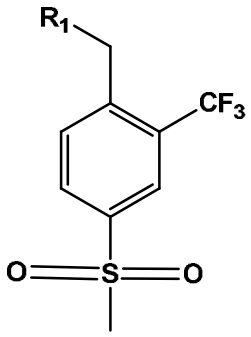
que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



(C1)

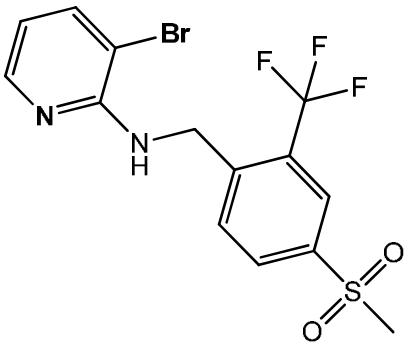
en donde R1 se selecciona del grupo que consiste en Br o NH_2 con un compuesto de la fórmula:



(C2)

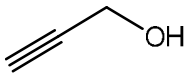
en donde R1 se selecciona del grupo que consiste en un aldehído o una amina, en presencia de un ácido,

para formar un compuesto de la fórmula



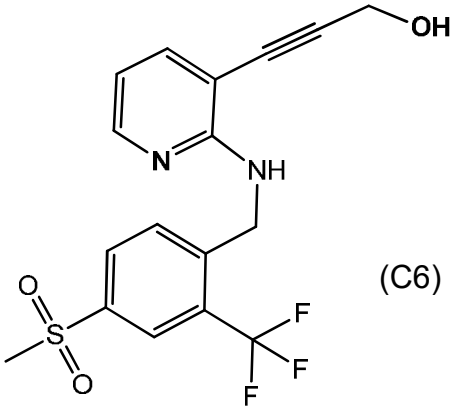
(C4)

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula C4 con un compuesto de la fórmula



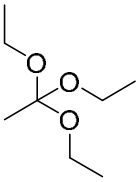
(C5)

en presencia de un catalizador, un agente reductor y 1 o más disolventes, para formar un compuesto de la fórmula



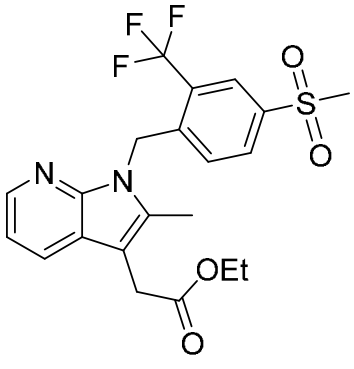
(C6)

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula C6 con un compuesto de la fórmula



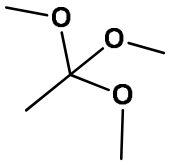
(C7),

para formar un compuesto de fórmula



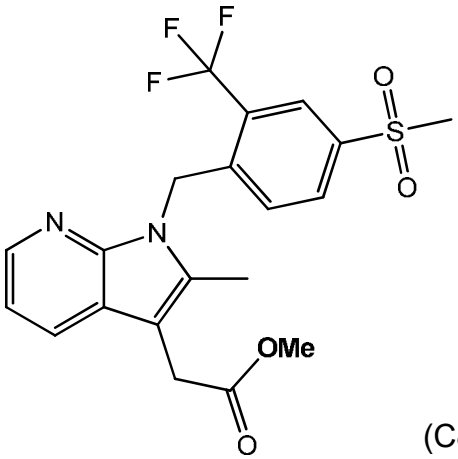
(C8),

o hacer reaccionar un compuesto de fórmula C6 con un compuesto de la fórmula



(C7)

en presencia de un catalizador y un disolvente para formar un compuesto de la fórmula



(C8)

(d) convertir el compuesto de fórmula C8 en el Compuesto A por saponificación de C8 en presencia de una base fuerte, en donde la base fuerte es hidróxido de sodio.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el ácido en la etapa (a) se selecciona del grupo que consiste en ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido oxálico.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en el que el catalizador en la etapa (b) se selecciona del grupo que consiste en paladio sobre carbón vegetal, cloruro de paladio, acetato de paladio, yoduro cúprico y ácidos orgánicos.

7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en el que los disolventes en la etapa (b) se seleccionan del grupo que consiste en etanol, tolueno, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos.

8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en el que la etapa (b) comprende, además, añadir un ácido fuerte a la mezcla de C4, C5 y el catalizador, en donde el ácido fuerte se selecciona del grupo que consiste en ácido piválico y ácido clorhídrico.

9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-8, en el que la etapa (b) comprende, además, añadir una base fuerte a la mezcla de C4, C5 y el catalizador, en donde la base fuerte se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio e hidróxido de amonio.

10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-9, en el que el agente reductor en la etapa (b) es trifenilfosfina.

11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-10, en el que el catalizador en la etapa (c) es un ácido orgánico.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el ácido orgánico es ácido piválico.