



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 344 438**

51 Int. Cl.:
C07D 333/34 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07836498 .1**
96 Fecha de presentación : **03.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2069323**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **Procedimiento de preparación de N-(2-acetil-4,6-dimetilfenil)-3-[(3,4-dimetil-5-isoxazolil)amino]sulfo-
nil}-2-tiofenocarboxamida.**

30 Prioridad: **04.08.2006 US 835636 P**

73 Titular/es: **ENCYSIVE PHARMACEUTICALS, Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017-5755, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.08.2010

72 Inventor/es: **Reichwein, John F.**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.08.2010

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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 de preparación de N-(2-acetil-4,6-dimetilfenil)-3-[[[(3,4-dimetil-5-isoxazolil)amino]sulfonyl]-2-tiofenocarboxamida.

Campo

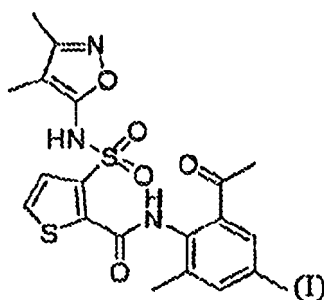
En el presente documento se proporcionan procedimientos para la preparación de N-(2-acetil-4,6-dimetilfenil)-3-[[[(3,4-dimetil-5-isoxazolil)amino]sulfonyl]-2-tiofenocarboxamida, un compuesto útil para el tratamiento de trastornos mediados por endotelina.

Antecedentes

La N-(2-acetil-4,6-dimetilfenil)-3-[[[(3,4-dimetil-5-isoxazolil)amino]sulfonyl]-2-tiofenocarboxamida es un antagonista de la endotelina (Patente de Estados Unidos N° 6,686,382). Los antagonistas de la endotelina son útiles para el tratamiento de hipertensión tal como insuficiencia circulatoria periférica, enfermedad cardíaca tal como angina de pecho, miocardiopatía, arterioesclerosis, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, vasoespasmos, restenosis vascular, enfermedad de Raynaud, apoplejía tal como espasmo arterial cerebral, isquemia cerebral, espasmo cerebral de fase tardía después de hemorragia subaracnoidea, asma, broncoconstricción, insuficiencia renal, insuficiencia renal particularmente postisquémica, nefrotoxicidad por ciclosporina tal como insuficiencia renal aguda, colitis, así como otras enfermedades inflamatorias, choque endotóxico causado por, o asociado con, endotelina, y otras enfermedades en las que está implicada la endotelina. En el presente documento se proporcionan procedimientos para la preparación de N-(2-acetil-4,6-dimetilfenil)-3-[[[(3,4-dimetil-5-isoxazolil)amino]sulfonyl]-2-tiofenocarboxamida.

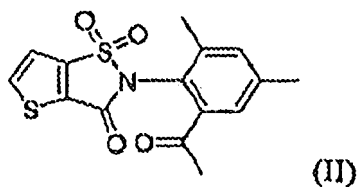
Sumario

En el presente documento se proporcionan procedimientos para la preparación de N-(2-acetil-4,6-dimetilfenil)-3-[[[(3,4-dimetil-5-isoxazolil)amino]sulfonyl]-2-tiofenocarboxamida:

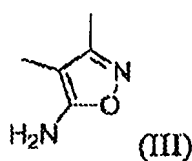


o una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemiacetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma.

En un aspecto, se proporciona un procedimiento para preparar el compuesto de Fórmula (I), o una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemiacetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el procedimiento implica una etapa en la que se hace reaccionar un compuesto de Fórmula (II):



con un compuesto de Fórmula (III):



o una sal del mismo.

Descripción detallada

Definiciones

5 A menos de que se indique lo contrario, todos los términos técnicos que se usan en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. En el caso de que, en el presente documento, exista una pluralidad de definiciones para un término, prevalecen las enunciadas en esta sección, a menos de que se indique lo contrario.

10 Los derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto tales como sus sales, éteres de enol, ésteres de enol, cetales, ortoésteres, hemiketales, solvatos e hidratos pueden prepararse fácilmente por los expertos en la técnica usando procedimientos conocidos para tal derivatización. Los compuestos producidos pueden administrarse a animales o a seres humanos sin efectos tóxicos sustanciales y son o farmacéuticamente activos o profármacos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sales de amina, tales como, pero sin estar limitadas a, N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaina, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etileno-

15 a, N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaina, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etileno-

20 a, N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaina, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etileno-

25 a, N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaina, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etileno-

30 a, N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaina, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etileno-

Los éteres de enol farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, derivados de la fórmula $C=C(OR)$, en la que R es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alqu(en)(in)ilo, arilo, aralquilo o cicloalquilo. Los ésteres de enol farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, derivados de la fórmula $C=C(OC(O)R)$, en la que R es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, aralquilo o cicloalquilo. Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con una o más moléculas de disolvente o agua, o 1 hasta aproximadamente 100, o 1 hasta aproximadamente 10, o una hasta aproximadamente 2, 3 ó 4 moléculas de disolvente o agua.

Debe entenderse que los compuestos que se proporcionan en el presente documento pueden contener centros quirales. Dichos centros quirales pueden tener o la configuración (R) o la configuración (S), o pueden tener una mezcla de ambas. Así, los compuestos que se proporcionan en el presente documento pueden ser enantioméricamente puros, o ser mezclas de estereoisómeros o diastereoisómeros. Debe entenderse que los centros quirales de los compuestos que se proporcionan en el presente documento pueden experimentar epimerización *in vivo*. Como tal, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que experimentan epimerización *in vivo*, a la administración de un compuesto en la forma (S).

40 Tal como se usa en el presente documento, alquilo se refiere a una cadena de hidrocarburo no ramificada o ramificada. Un grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más heteroátomos.

45 Tal como se usa en el presente documento, alquenoilo se refiere a una cadena de hidrocarburo no ramificada o ramificada que comprende uno o más enlaces dobles. El enlace doble de un grupo alquenoilo puede no estar conjugado o estar conjugado con otro grupo insaturado. Un grupo alquenoilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más heteroátomos.

50 Tal como se usa en el presente documento, alquinilo se refiere a una cadena de hidrocarburo no ramificada o ramificada que comprende, en la misma, uno o más enlaces triples. El enlace triple de un grupo alquinilo puede no estar conjugado o estar conjugado con otro grupo insaturado. Un grupo alquinilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más heteroátomos.

55 Tal como se usa en el presente documento, alqu(en)(in)ilo se refiere a un grupo hidrocarburo ramificado o no ramificado que comprende al menos un enlace doble y al menos un enlace triple. El enlace doble o el enlace triple de un grupo alqu(en)(in)ilo puede estar no conjugado o conjugado con otro grupo insaturado. Un grupo alqu(en)(in)ilo puede estar no sustituido o estar sustituido con uno o más heteroátomos.

60 A modo de ejemplo, los grupos alquilo, alquenoilo, alquinilo y alqu(en)(in)ilo en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, sec-butilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, isohexilo, alilo (propenilo) y propargilo (propinilo).

65 Tal como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o multicíclicos que contienen de 6 a 19 átomos de carbono. Los grupos arilo incluyen, pero no están limitados a, grupos tales como fluorenilo no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido y naftilo no sustituido o sustituido.

Tal como se usa en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático monocíclico y multicíclico, en determinadas realizaciones, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 miembros, siendo uno o

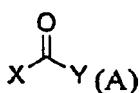
más, en una realización 1 a 3, de los átomos del sistema anular un heteroátomo, es decir, un elemento diferente al carbono, que incluye, pero sin limitarse a, nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heteroarilo puede, opcionalmente, estar condensado con un anillo de benceno. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, furilo, imidazolilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo.

Tal como se usa en el presente documento, “halo,” “halógeno” o “haluro” se refiere a F, Cl, Br o I.

Tal como se usa en el presente documento, base se refiere a cualquier compuesto que acepta protones en agua o en disolvente. Así, a modo de ejemplo, las bases incluyen, pero no están limitadas a, hidróxidos de metales alcalinos y alcóxidos de metales alcalinos (es decir, MOR, siendo M un metal alcalino tal como, pero sin estar limitado a, potasio, litio o sodio y siendo R hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o alqu(en)(in)ilo), tales como hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio, terc-pentóxido de potasio, hidróxido de sodio, terc-butóxido de sodio, hidróxido de litio, etc.); otros hidróxidos tales como, pero sin estar limitados a, hidróxido de magnesio ($Mg(OH)_2$), hidróxido de calcio ($Ca(OH)_2$) o hidróxido de bario ($Ba(OH)_2$); hidruros de metales alcalinos (es decir, MH, siendo M tal como se ha definido anteriormente) tales como, pero sin estar limitados a hidruro de sodio, hidruro de potasio o hidruro de litio; carbonatos tales como, pero sin estar limitados a, carbonato de potasio (K_2CO_3), carbonato de sodio (Na_2CO_3), bicarbonato de potasio ($KHCO_3$) o bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$); hidróxidos de alquilamonio, hidróxido de alquenilamonio, hidróxidos de alquenilamonio o hidróxidos de alqu(en)(in)ilamonio tales como, pero sin estar limitados a, hidróxido de n-trabutilamonio (TBAH); aminas tales como amoniaco, dietilamina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (HTMP), aminas terciarias (tales como, pero sin estar limitadas a, dimetiletilamina, diisopropiletilamina, trimetilamina, trietilamina, tri-butilamina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno (DBN) o tetrametilenodiamina (TMEDA)), aminas aromáticas (tales como, pero sin estar limitadas a, piridina, colidina, lutidina, picolina, quinolina o N,N-dimetilanilina); amidas de metales alcalinos tales como, pero sin estar limitadas a, amida de litio, dimetilamida de litio, diisopropilamida de litio (LDA), tetrametilpiperidida de litio (LiTMP), hexametildisilazanos de metales alcalinos (tales como, pero sin estar limitados a, hexametildisilazano de potasio, (KHMDs), hexametildisilazano de sodio (NaHMDs) o hexametildisilazano de litio (LiHMDs)); alquil-litios, alquenil-litios, alquilil-litios o alqu(en)(in)il-litios tales como, pero sin estar limitados a, n-butil-litio, sec-butil-litio, isopropil-litio; haluros de alquilmagnesio, haluros de alquenilmagnesio, haluros de alquililmagnesio o haluros de alqu(en)(in)ilmagnesio, tales como, pero sin estar limitados a, bromuro de metilmagnesio.

Tal como se usa en el presente documento, disolvente se refiere a cualquier líquido que disuelve completa o parcialmente un soluto sólido, líquido o gaseoso, dando como resultado una disolución, tal como, pero sin estar limitado a, hexano, benceno, tolueno, éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, glime, diglime, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona.

Tal como se usa en el presente documento, agente deshidratante se refiere a cualquier compuesto que promueve la formación de carboxamidas a partir de ácidos carboxílicos, tales como, pero sin estar limitados a, cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, una carbodiimida, un anhídrido o un anhídrido mixto, un fenol (tal como, pero sin estar limitado a, nitrofenol, pentafluorfenol o fenol), o un compuesto de la Fórmula (A):



en la que cada uno de X y de Y es independientemente un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido (tal como, pero sin estar limitado a, imidazolilo, bencimidazolilo o benzotriazolilo). Ejemplos de agentes deshidratantes incluyen además, pero no están limitados a, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), N,N'-carbonildiimidazol (CDI), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), tetrafluoroborato de O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazina-3-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (TDBTU), 3-(dietiloxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt).

Tal como se usa en el presente documento, ácido se refiere a cualquier compuesto que contiene hidrógeno y se disocia en agua o disolvente produciendo iones de hidrógeno positivos, así como ácidos de Lewis, incluidos, pero sin estar limitados a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácidos trihaloacéticos (tales como, pero sin estar limitados a, ácido trifluoroacético o ácido tricloroacético), bromuro de hidrógeno, ácido maleico, ácidos sulfónicos (tales como, pero sin estar limitados a, ácidos toluenosulfónicos o ácidos canforsulfónicos), ácidos propiónicos (tales como, pero sin estar limitados a, (R)-ácido cloropropiónico), ácidos ftalámicos (tales como, pero sin estar limitados a, ácido N-[(R)-1-(1-naftil)etil]ftalámico), ácidos tartáricos (tales como, pero sin estar limitados a ácido L-tartárico o ácido dibencil-L-tartárico) ácidos lácticos, ácidos canfóricos, ácidos aspárticos o ácidos citronélicos.

Se debe entender que los reactantes, compuestos, disolventes, ácidos, bases, catalizadores, agentes, grupos reactivos o similares puede añadirse individualmente, simultáneamente, de forma separada y en cualquier orden. Además, se debe entender que los reactantes, compuestos, ácidos, bases, catalizadores, agentes, grupos reactivos o similares pueden predisolverse en solución y añadirse como una solución (incluidas, pero sin limitarse a, soluciones acuosas).

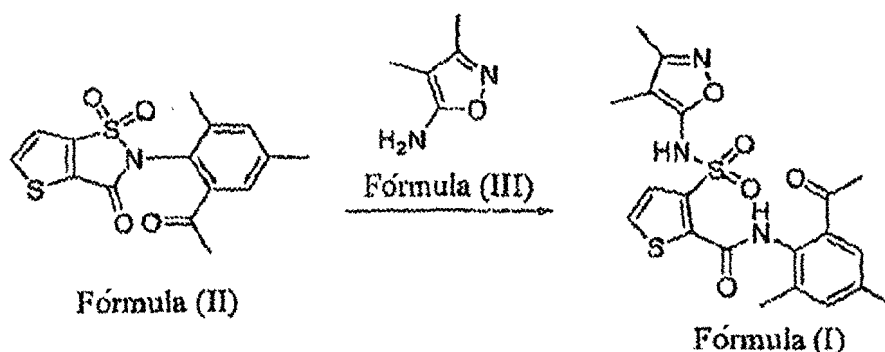
Además, debe entenderse que los reactantes, compuestos, disolventes, ácidos, bases, catalizadores, agentes, grupos reactivos o similares pueden estar presentes en cualquier relación molar.

Además, debe entenderse que los reactantes, compuestos, disolventes, ácidos, bases, catalizadores, agentes, grupos reactivos o similares pueden formarse *in situ*.

Procedimientos

En el presente documento, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que implica la etapa en la que se hace reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo tal como se representa en el Esquema A siguiente.

Esquema A



La preparación de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema A, puede tener lugar en presencia de cualquier base o cualquier combinación de bases. En algunas realizaciones, la base (o la combinación de bases) se genera *in situ*. En algunas realizaciones, la base es (o la combinación de bases incluye) un hidruro de metal alcalino. En algunas realizaciones, la base es hidruro de sodio. La preparación de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se representa en el Esquema A, puede tener lugar en cualquier disolvente o cualquier combinación de disolventes. En algunas realizaciones, el disolvente es (o la combinación de disolventes incluye) 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, glime, diglime, dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona. En algunas realizaciones, el disolvente es dimetilformamida.

En algunas realizaciones de la preparación del compuesto de Fórmula (I) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema A, la base es hidruro de sodio y el disolvente es dimetilformamida.

La preparación de un compuesto de Fórmula (I) o una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema A, puede tener lugar en cualquier disolvente o cualquier combinación de disolventes. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción puede variar de desde aproximadamente -78°C a aproximadamente 100°C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción puede variar de desde aproximadamente -50°C a aproximadamente 80°C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción puede variar de desde aproximadamente -40°C a aproximadamente 60°C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción puede variar de desde aproximadamente -25°C a aproximadamente 30°C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción puede variar de desde aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de aproximadamente 0°C.

En algunas realizaciones de la preparación del compuesto de Fórmula (I) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema A, la base es hidruro de sodio, el disolvente es dimetilformamida y la temperatura de reacción es de aproximadamente 0°C.

La preparación del compuesto de Fórmula (I) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema A, puede tener lugar en cualquier tiempo de reacción de acuerdo con un experto en la técnica. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de desde aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de desde aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas.

En algunas realizaciones de la preparación del compuesto de Fórmula (I) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema A, la base es hidruro de sodio, el disolvente es dimetilformamida, la temperatura de reacción es de aproximadamente 0°C y el tiempo de reacción es de desde aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas.

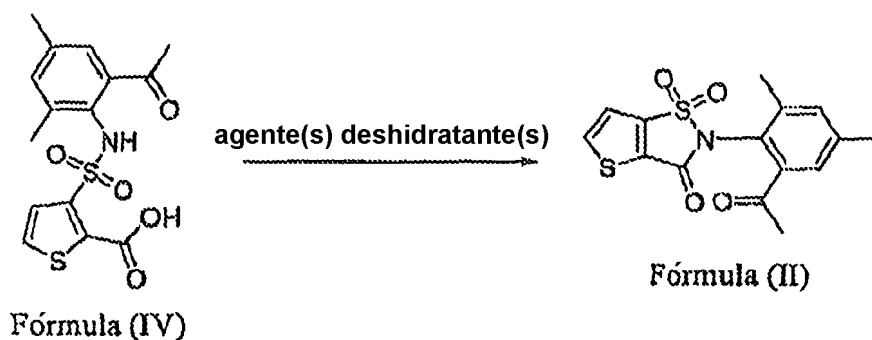
La preparación del compuesto de Fórmula (I) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema A, puede tener lugar a cualquier relación molar de acuerdo con un experto en la técnica. En algunas realizaciones, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (III) y el compuesto de Fórmula (II) es de desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1. En otras realizaciones, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (II) y el compuesto de Fórmula (III) es de desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1.

En algunas realizaciones, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (III) y el compuesto de Fórmula (II) es de aproximadamente 1:1.

En algunas realizaciones de la preparación del compuesto de Fórmula (I) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema A, la base es hidruro de sodio, el disolvente es dimetilformamida, la temperatura de reacción es de aproximadamente 0°C, el tiempo de reacción es de desde aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas y la relación molar es de aproximadamente 1:1.

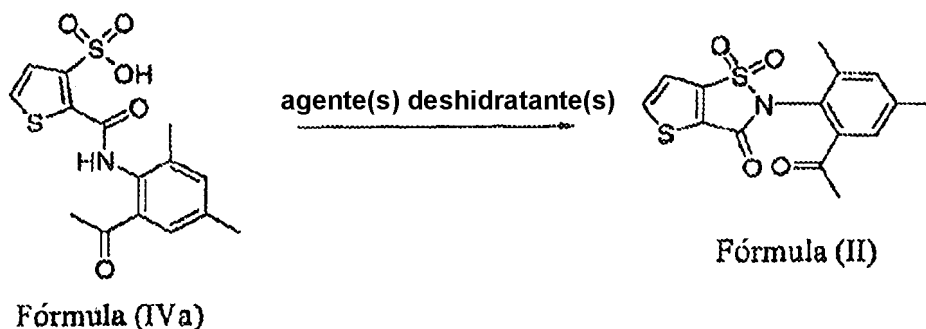
En otra realización, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (II) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IV) con un agente deshidratante o una combinación de agentes deshidratantes tal como se representa en el Esquema B.

Esquema B



En otra realización, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (II) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IVa) con un agente deshidratante o una combinación de agentes deshidratantes tal como se representa en el Esquema B1.

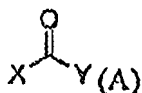
Esquema B1



La preparación del compuesto de Fórmula (IVa) puede prepararse usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (IVa) puede prepararse usando procedimientos similares a los que se usan en la preparación del compuesto de Fórmula (IV).

ES 2 344 438 T3

La preparación del compuesto de Fórmula (II) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema B o en el Esquema B1, puede tener lugar con cualquier agente deshidratante o cualquier combinación de agentes deshidratantes de acuerdo con un experto en la técnica. En algunas realizaciones, el agente deshidratante o la combinación de agentes deshidratantes se genera *in situ*. En algunas realizaciones, el agente deshidratante es (o la combinación de agentes deshidratantes contiene) cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, 4-dimetilaminopiridina, una carbodiimida, un anhídrido o un anhídrido mixto, un fenol o un compuesto de Fórmula (A):



en la que cada una de X y de Y es independientemente un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido. En algunas realizaciones, el agente deshidratante es (o la combinación de agentes deshidratantes incluye) hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), N,N'-carbonildiimidazol (CDI), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), tetrafluoroborato de O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazina-3-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (TDBTU), 3-(dietiloxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o 1-hidrox-7-azabenzotriazol (HOAt). En algunas realizaciones, el agente deshidratante es N, N'-carbonildiimidazol.

La preparación de un compuesto de Fórmula (II) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema B1, puede tener lugar en cualquier disolvente o cualquier combinación de disolventes. En algunas realizaciones, el disolvente es, o la combinación de disolventes contiene, hexano, benceno, tolueno, éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, glime, diglime, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida o N-dimetil-2-pirrolidona.

En algunas realizaciones, el disolvente es acetato de etilo.

En algunas realizaciones de la preparación del compuesto de Fórmula (II) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema B o en el Esquema B1, el agente deshidratante es N,N'-carbonildiimidazol y el disolvente es acetato de etilo.

La preparación del compuesto de Fórmula (II) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema B o en el Esquema B1 puede tener lugar en cualquier tiempo de reacción de acuerdo con un experto en la técnica. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

En algunas realizaciones de la preparación del compuesto de Fórmula (II) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema B o en el Esquema B1, el agente deshidratante es N,N'-carbonildiimidazol, el disolvente es acetato de etilo y la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

La preparación del compuesto de Fórmula (II) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema B o en el Esquema B1, puede tener lugar en cualquier tiempo de reacción de acuerdo con un experto en la técnica. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de desde aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de desde aproximadamente 3 horas a aproximadamente 5 horas. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de aproximadamente 4 horas.

En algunas realizaciones de la preparación del compuesto de Fórmula (II) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema B o en el Esquema B1, el agente deshidratante es N,N'-carbonildiimidazol, el disolvente es acetato de etilo, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C y el tiempo de reacción es de aproximadamente 4 horas.

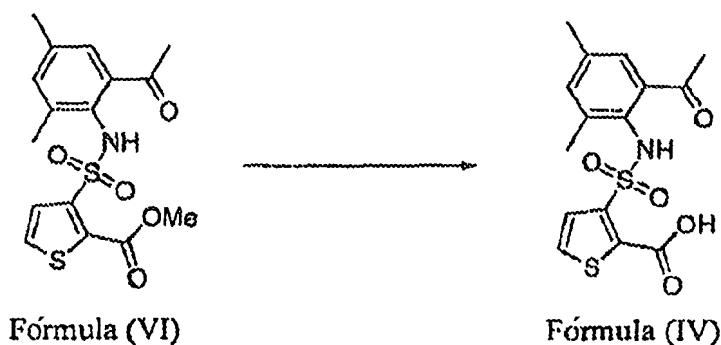
La preparación del compuesto de Fórmula (II) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema B o en el Esquema B1, puede tener lugar a cualquier relación molar de acuerdo con un experto en la técnica. En algunas realizaciones, la relación molar entre el N,N'-carbonildiimidazol y el compuesto de Fórmula (IV) es de desde aproximadamente 5:1 a

aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, la relación molar entre el N,N'-carbonildiimidazol y el compuesto de Fórmula (IV) es de aproximadamente 1,2:1.

En una realización de la preparación del compuesto de Fórmula (II) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema B o en el Esquema B1, el agente deshidratante es N,N'-carbonildiimidazol, el disolvente es acetato de etilo, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C, el tiempo de reacción es de aproximadamente 4 horas y la relación molar entre el N,N'-carbonildiimidazol y el compuesto de Fórmula (IV) es de aproximadamente 1,2:1.

En otra realización, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (IV) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo a partir de un compuesto de Fórmula (VI) tal como se representa en el Esquema C.

Esquema C



La preparación de un compuesto de Fórmula (IV) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema C, puede tener lugar en presencia de cualquier base o cualquier combinación de bases. En algunas realizaciones, la base (o la combinación de bases) se genera *in situ*. En algunas realizaciones, la base (o la combinación de bases) se genera *in situ*. En algunas realizaciones, la base es (o la combinación de bases contiene) hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio o hidróxido de bario. En algunas realizaciones, la base es hidróxido de sodio. La preparación del compuesto de Fórmula (IV) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema C, puede tener lugar en cualquier disolvente o en cualquier combinación de disolventes de acuerdo con un experto en la técnica. En algunas realizaciones, el disolvente es (o la combinación de disolventes contiene) hexano, benceno, tolueno, éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, glime, diglime, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona. En algunas realizaciones, el disolvente es tetrahydrofurano.

En algunas realizaciones de la preparación del compuesto de Fórmula (I) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema C, la base es hidróxido de sodio y el disolvente es tetrahydrofurano.

La preparación del compuesto de Fórmula (IV) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema C, puede tener lugar en cualquier tiempo de reacción de acuerdo con un experto en la técnica. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

En algunas realizaciones de la preparación del compuesto de Fórmula (IV) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema C, la base es hidróxido de sodio, el disolvente es tetrahydrofurano y la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

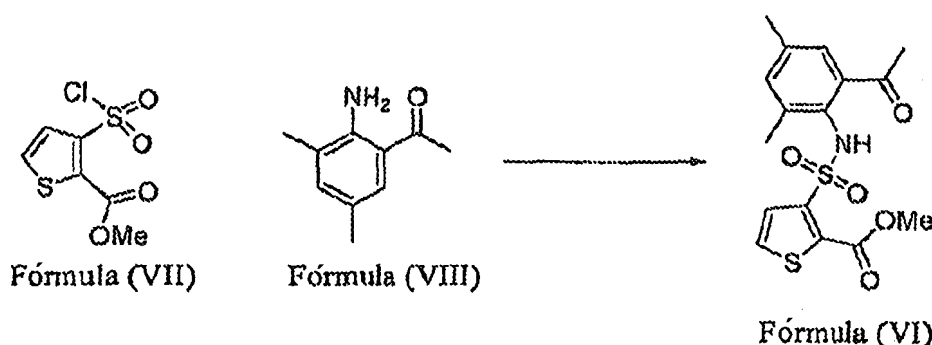
La preparación del compuesto de Fórmula (IV) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema C, puede tener lugar en cualquier tiempo de reacción de acuerdo con un experto en la técnica. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de desde aproximadamente 2 horas a aproximadamente 36 horas.

En algunas realizaciones de la preparación del compuesto de Fórmula (IV) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema C, la base es hidróxido de sodio, el disolvente es tetrahidrofurano, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C y el tiempo de reacción es de desde aproximadamente 2 horas a aproximadamente 36 horas.

La preparación del compuesto de Fórmula (IV) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema C, puede tener lugar en presencia de cualquier ácido o de cualquier combinación de ácidos de acuerdo con un experto en la técnica. En algunas realizaciones, el ácido (o la combinación de ácidos) se genera *in situ*.

En otra realización, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (VI) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (VII) con un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo, tal como se representa en el Esquema D.

Esquema D



La preparación del compuesto de Fórmula (VI) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se representa en el Esquema D, puede tener lugar en presencia de cualquier base o de cualquier combinación de bases de acuerdo con un experto en la técnica. En algunas realizaciones, la base (o la combinación de bases) se genera *in situ*. En algunas realizaciones, la base es (o la combinación de bases contiene) una amina terciaria, amina aromática, una amida no nucleófila de metal alcalino, alquil-litio, alqu(en)-litio, alquil-litio, alqu(en)(in)il-litio, haluro de alquilmagnesio, haluro de alqu(en)ilmagnesio, haluro de alquililmagnesio o haluro de alqu(en)(in)ilmagnesio. En algunas realizaciones, la base es (o la combinación de bases contiene) dimetiletilamina, trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N-etildisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, tetrametilenodiamina, piridina, colidina, lutidina, picolina, quinolina o N,N- dimetilnilina. En algunas realizaciones, la base es piridina.

La preparación del compuesto de Fórmula (VI) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema D, puede tener lugar en cualquier tiempo de reacción de acuerdo con un experto en la técnica. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

En algunas realizaciones de la preparación del compuesto de Fórmula (VI) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema D, la base es piridina y la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

La preparación del compuesto de Fórmula (VI) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema D, puede tener lugar en cualquier tiempo de reacción de acuerdo con un experto en la técnica. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción es de desde aproximadamente 2 horas a aproximadamente 36 horas.

En algunas realizaciones de la preparación del compuesto de Fórmula (VI) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema D, la base es piridina, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C y el tiempo de reacción es de desde aproximadamente 2 horas a aproximadamente 36 horas. La preparación del compuesto de Fórmula (VI) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema D puede tener lugar en cualquier disolvente o cualquier combinación de disolventes de acuerdo con un experto en la técnica. Además, la preparación del compuesto de Fórmula (VI) o

de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema D en presencia de una base o de una combinación de bases puede tener lugar en cualquier disolvente o cualquier combinación de disolventes de acuerdo con un experto en la técnica. En algunas realizaciones, el disolvente es (o la combinación de disolventes contiene) hexano, benceno, tolueno, éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, glime, diglime, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidona.

La preparación del compuesto de Fórmula (VI) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema D, puede tener lugar a cualquier relación molar de acuerdo con un experto en la técnica. En algunas realizaciones, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (VIII) y el compuesto de Fórmula (VII) es de desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1. En otras realizaciones, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (VII) y el compuesto de Fórmula (VIII) es de desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (VIII) y el compuesto de Fórmula (VII) es de aproximadamente 1:1.

En una realización de la preparación del compuesto de Fórmula (VI) o de una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se representa en el Esquema D, la base es piridina, la temperatura de reacción es de desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C, el tiempo de reacción es de desde aproximadamente 2 horas a aproximadamente 36 horas y la relación molar entre el compuesto de Fórmula (VIII) y el compuesto de Fórmula (VII) es de aproximadamente 1,1:1.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de N-(2-acetil-4,6-dimetilfenil)-3-([(3,4-dimetil-5-isoxazolil)amino]sulfonil)-2-tiofenocarboxamida

A 0°C: A 1,6 g de NaH al 60% en aceite mineral se añadió una solución de 1,12 g del compuesto de Fórmula (III) en 10 ml de DMF. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de 3,35 g del compuesto de Fórmula (II) en 10 ml de DMF. De modo alternativo, se añadió primeramente el compuesto de Fórmula (II) al NaH, seguido de la adición del compuesto de Fórmula (III). Como otra alternativa, se añadieron simultáneamente al NaH los compuestos de Fórmulas (II) y (III). La reacción se agitó durante 2 horas y a continuación se añadieron lentamente 50 ml de HCl 2 N (precaución, exceso de NaH). La suspensión resultante se extrajo con tolueno (4 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl 2N (4 x 25 ml) y a continuación se realizó la extracción con NaHCO₃ sat. (4 x 10 ml). Las capas de bicarbonato se combinaron y se acidificaron con HCl conc. a pH ~1-2 y se extrajeron con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas de EtOAc se combinaron y se lavaron con HCl 2N (25 ml), HCl 2N/salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, rindiendo 4,0 g de TBC3711 en forma de un sólido color canela con una pureza >97%. La cristalización de 3,2 g de N-(2-acetil-4,6-dimetilfenil)-3-([(3,4-dimetil-5-isoxazolil)amino]sulfonil)-2-tiofenocarboxamida en bruto a partir de EtOH caliente dio 2,75 g del compuesto del título en forma de un sólido blancuzco con una pureza >99% por HPLC. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1,65 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 7,27 (s a, 1H), 7,33 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H) y 10,26 (s a, 1H). RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 5,8, 10,3, 17,7, 20,4, 29,1, 105,7, 126,5, 127,9, 128,7, 129,8, 133,9, 135,8, 136,2, 136,5, 138,3, 139,9, 155,2, 159,1, 161,4 y 200,5 ppm. EM (ESI) m/z: 446,08 [M-H]⁻.

Ejemplo 2

Preparación del compuesto de Fórmula (II)

A una solución de 5,7 g del compuesto de Fórmula (IV) en 60 ml de EtOAc se añadieron 3,1 g de CDI. Después de agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La cristalización a partir de EtOAc caliente dio 4,25 g del compuesto de Fórmula (II) en forma de un sólido blanco >99% por HPLC. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 7,35 (s a, 1H), 7,41 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,45 (s a, 1H) y 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H) ppm. EM (ESI) m/z: 693,08 [2M+H]⁺ y 336,00 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

Preparación del compuesto de Fórmula (IV)

A una solución de 6,25 g del compuesto de Fórmula (VI) en 60 ml de THF se añadieron 30 ml de NaOH 2N. Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de HCl conc. y a continuación se realizó la extracción con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con HCl 2N (2 x), HCl 2N/salmuera (1 x), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, rindiendo 6,0 g del compuesto de la Fórmula (IV) en forma de una espuma pegajosa verde clara. La valoración con DCM proporcionó el producto en forma de un sólido blanco seco con una pureza >99% por HPLC. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,14 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,27 (s a, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H) y 8,91 (s a, 1H) ppm. EM (ESI) m/z: 720,08 [2M+H]⁺, 376,04 [M+Na]⁺ y 354,06 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

Preparación del compuesto de Fórmula (VI)

5 A una solución de 4,4 g del compuesto de Fórmula (VIII) en 20 ml de piridina se añadieron 6,0 g del compuesto de Fórmula (VII). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y a continuación se añadieron 50 ml de HCl 6N. La suspensión resultante se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl 2N (2 x), HCl 2N/salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. La cristalización a partir de EtOAc caliente/hexanos (1:1, 20 ml) proporcionó 6,33 g del compuesto de Fórmula (VI) en forma de un sólido blancuzco con
10 una pureza >99% por HPLC. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,14 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 7,18 (s a, 1H), 7,22 (s a, 1H), 7,28 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 5,1 Hz, 1H) y 9,16 (s a, 1H) ppm. EM (ESI) m/z: 757,12 $[\text{2M}+\text{H}]^+$ y 368,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ya que las modificaciones serían aparentes para los expertos en la técnica, se pretende que la presente descripción se limite sólo a las reivindicaciones adjuntas.

20

25

30

35

40

45

50

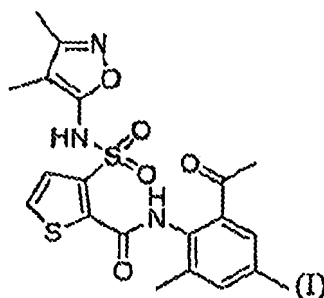
55

60

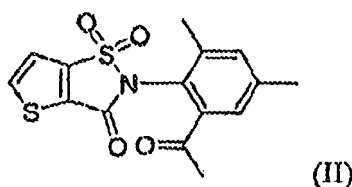
65

REIVINDICACIONES

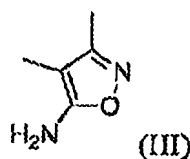
1. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (I):



o una sal, éter de enol, éster de enol, cetal, hemiacetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una etapa en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II):



con un compuesto de Fórmula (III):



o una sal del mismo.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reacción tiene lugar en presencia de una base o una combinación de bases.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la base es, o la combinación de bases comprende, un hidruro de metal alcalino.

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2-3, en el que la base es, o la combinación de bases comprende, hidruro de sodio, hidruro de litio o hidruro de potasio.

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la reacción tiene lugar en un disolvente o combinación de disolventes, seleccionados de entre: 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, glime, diglime, dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona.

6. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la base es, o la combinación de bases comprende, un alquil-litio, un alquénil-litio, un alquínil-litio, un alqu(en)(in)il-litio, un haluro de alquilmagnesio, un haluro de alquénilmagnesio, un haluro de alquínilmagnesio, un haluro de alqu(en)(in)ilmagnesio, una amida de metal alcalino, amina terciaria o amina aromática.

7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la reacción tiene lugar en un disolvente o una combinación de disolventes, seleccionados de entre: 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, glime, diglime, dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona.

8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la temperatura de reacción es de aproximadamente -78°C a aproximadamente 100°C.

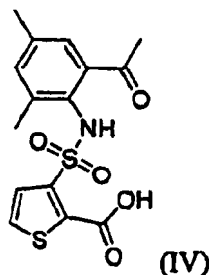
ES 2 344 438 T3

9. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la relación molar entre el compuesto de Fórmula (III) y el compuesto de fórmula (II) es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3.

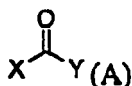
11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la relación molar entre el compuesto de Fórmula (III) y el compuesto de Fórmula (II) es de aproximadamente 1:1.

12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que además comprende la preparación del compuesto de Fórmula (II) haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IV):



con un agente deshidratante o una combinación de agentes deshidratantes.

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el agente deshidratante es, o la combinación de agentes deshidratantes comprende, cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, una carbodiimida, un anhídrido o un anhídrido mixto, un fenol o un compuesto de Fórmula (A):



en la que cada uno de X e Y es independientemente un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido.

14. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 12-13, en el que el agente deshidratante es, o la combinación de agentes deshidratantes comprende, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio, N,N'-carbonildiimidazol, 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona, 1-metil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, 1-hidroxibenzotriazol, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, tetrafluoroborato de O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazina-3-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio, 3-(dietiloxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona, dicitlohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida o 1-hidrox-7-azabenzotriazol, nitrofenol, pentafluorofenol o fenol.

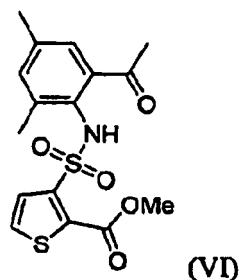
15. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que la reacción tiene lugar en un disolvente o una combinación de disolventes seleccionados de entre: hexano, benceno, tolueno, éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, glime, diglime, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona.

16. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en el que la temperatura de reacción es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

17. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en el que la reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

18. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en el que la relación molar entre N,N'-carbonildiimidazol y el compuesto de Fórmula (IV) es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:1.

19. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, que además comprende la preparación del compuesto de Fórmula (IV) haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (VI):



con una base o una combinación de bases o alternatively con un ácido o una combinación de ácidos.

20. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que la base es, o la combinación de bases comprende, un hidróxido.

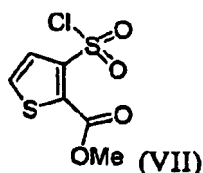
21. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 20, en el que la base es, o la combinación de bases comprende, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio o hidróxido de bario.

22. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que la reacción tiene lugar en un disolvente o una combinación de disolventes seleccionados de entre: hexano, benceno, tolueno, éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, glime, diglime, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona.

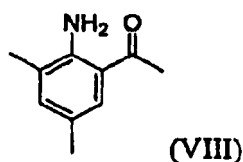
23. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en el que la temperatura de reacción es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

24. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en el que el tiempo de reacción es de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 36 horas.

25. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, que además comprende la preparación del compuesto de Fórmula (VI) haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (VII):



con un compuesto de Fórmula (VIII):



26. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 25, en el que la reacción tiene lugar en presencia de una base o una combinación de bases seleccionadas de entre:

una amina terciaria, amina aromática, amida no nucleófila de metal alcalino, alquil-litio, alquénil-litio, alquínil-litio, alqu(en)(in)il-litio, haluro de alquilmagnesio, haluro de alquénilmagnesio, haluro de alquínilmagnesio o haluro de alqu(en)(in)ilmagnesio.

27. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 26, en el que la base es, o la combinación de bases comprende, dimetiletilamina, trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N-etildisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, tetrametilenodiamina, piridina, picolina, quinolina o N,N-dimetilanilina.

28. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, en el que la reacción tiene lugar en un disolvente o una combinación de disolventes seleccionados de entre:

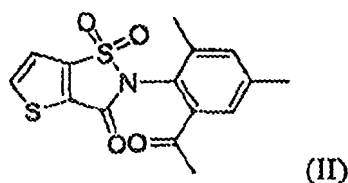
hexano, benceno, tolueno, éter dietílico, cloroformo, acetato de etilo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, glime, diglime, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidona.

29. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, en el que la temperatura de reacción es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

30. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, en el que el tiempo de reacción es de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 36 horas.

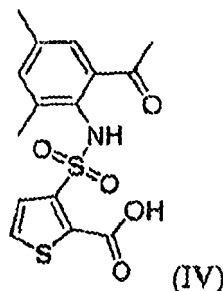
31. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 30, en el que la relación molar entre el compuesto de Fórmula (VIII) y el compuesto de Fórmula (VII) es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3.

32. Un compuesto de Fórmula (II):



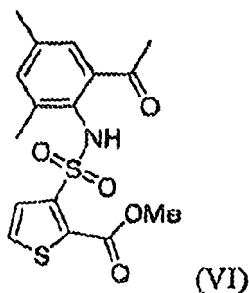
o una sal, éter de enol, éster de enol, cetel, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. Un compuesto de Fórmula (IV):



o una sal, éter de enol, éster de enol, cetel, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

34. Un compuesto de Fórmula (VI):



o una sal, éter de enol, éster de enol, cetel, hemicetal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.