

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 963 563**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2017 PCT/US2017/040810**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.01.2018 WO18009597**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2017 E 17745553 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2023 EP 3481818**

(54) Título: **Procesos novedosos para preparar estimuladores de guanilato ciclase soluble**

(30) Prioridad:

07.07.2016 US 201662359453 P

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

27.03.2024

(73) Titular/es:

**CYCLERION THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
245 First Street, Riverview II, 18th Floor
Cambridge, MA 02142, US**

(72) Inventor/es:

**XUE, SONG;
KARNATI, VISHNU VARDHAN REDDY y
LIVINGSTON, ROBERT C.**

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 963 563 T3

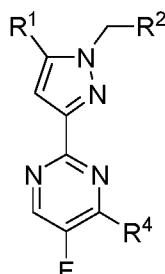
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procesos novedosos para preparar estimuladores de guanilato ciclase soluble

Campo técnico

- 5 La presente divulgación se relaciona con procesos novedosos para preparar compuestos útiles como estimuladores de guanilato ciclase soluble (sGC). Estos procesos pueden prepararse a gran escala y producir 3-(2-pirimidinil)pirazoles de la Fórmula I con pureza y rendimientos altos. La presente invención tiene la ventaja adicional de que incluye condiciones de reacción simples que pueden aumentarse progresivamente para la fabricación a gran escala. La divulgación proporciona, además, productos intermedios novedosos útiles para preparar dichos compuestos.



10

Fórmula I

- 15 En un aspecto, los compuestos de la Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son estimuladores de sGC útiles para tratar enfermedades o trastornos que se benefician a partir de la estimulación de sGC o de un aumento en la concentración de óxido nítrico (NO) y/o monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). En otro aspecto, los compuestos de la Fórmula I son productos intermedios útiles en la preparación de otros estimuladores de sGC, que incluyen otros compuestos de la fórmula I.

Antecedentes

- 20 El sGC es el receptor primario para el NO *in vivo*. El sGC puede activarse a través de mecanismos tanto dependientes de NO como independientes de NO. En respuesta a esta activación, la sGC convierte la guanosina-5'-trifosfato (GTP, por sus siglas en inglés) en el mensajero secundario cGMP. El nivel aumentado de cGMP, a su vez, modula la actividad de los efectores corriente abajo que incluyen proteína quinasas, fosfodiesterasas (PDE) y canales iónicos.

- 25 En el cuerpo, NO se sintetiza a partir de arginina y oxígeno por diversas enzimas sintasa de óxido nítrico (NOS) y mediante la reducción secuencial de nitrato inorgánico. Se han identificado tres isoformas distintas de NOS: NOS inducible (iNOS, o NOS II) encontrada en células de macrófagos activadas; NOS neuronal constitutivo (nNOS o NOS I), implicada en la neurotransmisión y la potenciación a largo plazo; y NOS endotelial constitutivo (eNOS o NOS III) que regula la relajación del músculo liso y la presión arterial. Las pruebas experimentales y clínicas indican que las concentraciones de NO reducidas o la biodisponibilidad de NO reducida y/o la disminución de la capacidad de respuesta al NO producido endógenamente contribuye al desarrollo de la enfermedad.

- 30 Los estimuladores de sGC independientes de NO y dependientes de hemo mostraron varias características diferenciadoras importantes en comparación con los activadores de sGC independientes de NO e independientes de hemo. Estos incluyen dependencia crucial sobre la presencia de la porción heme prostética reducida para su actividad, activación de enzimas sinérgica fuerte cuando se combina con NO y la estimulación de la síntesis de cGMP por estimulación directa de sGC, independiente de NO. El compuesto benzilindazol YC-1 fue el primer estimulador de sGC en identificarse. Los estimuladores de sGC adicionales con una mejor potencia y especificidad para sGC se han desarrollado.

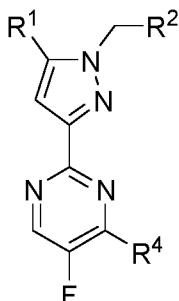
- 35 Los compuestos que estimulan sGC en una manera independiente de NO ofrecen ventajas considerables sobre otras terapias alternativas actuales dirigidas a la ruta anormal de NO. Es necesario desarrollar estimuladores novedosos de sGC. Además, existe la necesidad de desarrollar procesos eficientes que pueden fabricarse a gran escala para la síntesis de estos nuevos estimuladores de sGC y, particularmente, para compuestos de la Fórmula I. Existe la necesidad de obtener procesos eficaces, que puedan fabricarse a gran escala, que proporcionen estimuladores de sGC estables con pureza y rendimientos altos.

- 40 Los documentos WO 2015/089182, WO 2014/144100, WO 2013/101830 y WO2016044447 divultan compuestos que son útiles como estimuladores de sGC. El documento WO 2017/095697 divulga dispersiones sólidas de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(((5-fluoro-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)amino)metil)propan-2-ol, que es un estimulador de sGC.

Sumario de la invención

La invención está definida por las reivindicaciones.

También se divultan procesos para preparar compuestos de la Fórmula I.



Fórmula I

- 5 Algunos compuestos de la Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son estimuladores de sGC útiles para tratar enfermedades o trastornos que se benefician a partir de la estimulación de sGC o de un aumento en la concentración de NO y/o cGMP. Otros compuestos de la Fórmula I son útiles como productos intermedios en la síntesis de otros estimuladores de sGC, que incluyen otros compuestos de la Fórmula I.

Para un compuesto de la Fórmula I, aplican las siguientes definiciones:

- 10 R¹ es fenilo no sustituido o anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene hasta tres heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O o S;

R² es fenilo o heteroarilo de 6 miembros, ambos opcionalmente sustituidos con hasta tres repeticiones de R⁵; en donde el anillo de heteroarilo de 6 miembros contiene hasta 2 átomos de anillo de nitrógeno;

R⁴ es halógeno o -NR⁶R⁷;

- 15 cada R⁵ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 repeticiones de R⁸;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 repeticiones de R⁸; y

cada R⁸ se selecciona independientemente de -OH, haloalquilo C₁₋₃ o halógeno.

- 20 En la presente descripción también se divultan productos intermedios útiles en la preparación de compuestos de la Fórmula I.

Descripción detallada de la invención

- A continuación se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y las fórmulas que acompañan. Si bien la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que estos ejemplos no pretenden limitar la invención a estas realizaciones. Más bien, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden estar incluidos dentro del alcance de la presente invención según se define en las reivindicaciones. La presente invención no se limita a los métodos y materiales descritos en la presente descripción, sino que además incluye cualquier método y material similares o equivalentes a los descritos la presente descripción que podrían usarse en la práctica de la presente invención. En el caso de que una o más de las referencias incorporadas de la literatura, patentes o materiales similares difieran o contradigan esta solicitud, que incluye, pero no se limita a los términos definidos, el uso del término, técnicas descritas o lo similar, esta solicitud controla.

Definiciones y terminología general

- 35 Para los propósitos de esta divulgación, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, y el Handbook of Chemistry and Physics, 75.^a Ed. 1994. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5.^a Ed., Smith, M. B. y March, J., eds. John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

- 40 La selección de sustituyentes y combinaciones previstas en la presente divulgación son solo aquellas que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente factibles. Tales elecciones y combinaciones resultarán evidentes para las personas con experiencia en la materia y pueden determinarse sin experimentación excesiva. El término "estable", como se usa en la presente descripción, se refiere a los compuestos que no se alteran sustancialmente

5 cuando se someten a las condiciones para permitir su producción, detección y, en algunas realizaciones, su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los propósitos descritos en la presente descripción. En algunas realizaciones, un compuesto estable es aquel que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 25 °C o menor, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana. Un compuesto químicamente factible es un compuesto que puede preparar una persona con experiencia en la técnica, basado en las divulgaciones de la presente descripción, complementado, si es necesario, con conocimientos pertinentes de la técnica.

10 Un compuesto, tal como los compuestos de la Fórmula I u otros compuestos que se divultan en la presente descripción, puede estar presente en su forma libre (p. ej., en una forma amorfa, o una forma cristalina o un polimorfo). Bajo ciertas condiciones, compuestos además pueden formar coformas. Como se usa en la presente, el término coforma es sinónimo con el término forma cristalina multicomponente. Cuando uno de los componentes en la coforma ha transferido o perdido claramente un protón, la coforma resultante se denomina como una "sal". La formación de una sal se determina por cuán grande es la diferencia en las pKa entre las parejas que forman la mezcla.

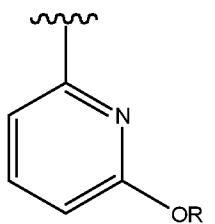
15 20 25 En todos los casos descritos en la presente descripción, el término "compuesto" además incluye una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, si se usa en realidad o no la frase "sal farmacéuticamente aceptable". La frase "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente descripción, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto descrito en la presente descripción. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto descrito en la presente descripción se usan en medicina. Las sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden, sin embargo, ser útiles para preparar un compuesto descrito en la presente descripción u otras sales farmacéuticamente aceptables. Una sal farmacéuticamente aceptable implica la inclusión de otro átomo o molécula que actúa como el contraión. El contraión puede ser cualquier porción orgánica o inorgánica que estabiliza la carga en el compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los ejemplos en donde múltiples átomos de carga son parte de la sal farmacéuticamente aceptable puede tener múltiples contraiones. En algunos casos, los contraiones pueden ser iguales. En otros casos, pueden ser diferentes para cada átomo cargado. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos de carga y/o uno o más contraiones.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente descripción incluyen los que se derivan de los compuestos descritos en la presente descripción con bases orgánicas o inorgánicas. En algunas realizaciones, las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos. En otras realizaciones las sales pueden prepararse a partir de la forma libre del compuesto descrito en la presente descripción en una etapa de síntesis separada.

35 40 La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describe en mayor profundidad por Berg et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19.

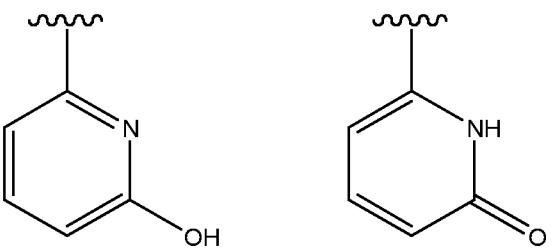
45 Si solamente uno de los isómeros se establece o denomina específicamente, las estructuras descritas en la presente descripción se entiende además que incluyen todas las formas estereoisoméricas (p. ej., enantioméricas, diastereoméricas, atropoisoméricas y cis-trans isoméricas) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, configuraciones Ra y Sa para cada eje asimétrico, configuraciones de doble enlace (Z) y (E), y los isómeros conformacionales cis y trans. Por lo tanto, solo los isómeros estereoquímicos, así como racematos, y mezclas de enantiómeros, diastereómeros, e isómeros cis-trans (enlace doble o conformacional) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la presente divulgación.

A menos que se indique de cualquier otra manera, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente divulgación además se encuentran dentro del alcance de la invención. Como un ejemplo, un sustituyente dibujado como más abajo:



45

en donde R puede ser hidrógeno, incluiría ambos compuestos que se muestran más abajo:



La presente divulgación además abarca los compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a aquellos mencionados en la presente descripción, sino por el hecho que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o un número de masa que se encuentra usualmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo específico o elemento como se especifica se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ilustrativos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente.

- 5 Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (p. ej., aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en el compuesto y/o ensayos de distribución de sustrato en el tejido. Los isótopos tritiatados (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) son útiles para su fácil preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., mayor vida media in vivo o menores requisitos de dosificación) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse, generalmente, siguiendo procedimientos análogos a los divulgados a continuación en los Esquemas y/o en los Ejemplos de la presente descripción, al sustituir un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.
- 10 20 Como se usa en la presente descripción, los términos "apropiado" y "adecuado" pueden usarse indistintamente.

Como se usa en la presente descripción, si se permite más de una repetición de un sustituyente en un momento, cada repetición de ese sustituyente se escoge independientemente en cada repetición. Por ejemplo, si un fenilo puede sustituirse con dos repeticiones de R^{100} , y R^{100} se selecciona de halógeno y metilo, entonces eso significa que cada repetición de R^{100} se selecciona individualmente de halógeno o metilo; por ejemplo, un R^{100} puede ser fluoro y uno puede ser metilo, o ambos pueden ser cloro, etc.

25 Un grupo puede estar sustituido con "hasta" Z repeticiones de un sustituyente, en donde "n" es un entero. Por ejemplo, si "Z" es 3, entonces el grupo puede sustituirse con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes. A menos que se especifique de cualquier otra forma, cada una de las repeticiones de "Z" siempre se selecciona independientemente.

- 30 35 El término "alquilo" (como en la "cadena alquilo" o "grupo alquilo"), como se usa en la presente descripción, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o lineal saturada. Un alquilo C_x es una cadena alquílica que contiene x átomos de carbono, en donde x es un entero diferente de 0. Un "alquilo C_{x-y} ", en donde x e y son dos enteros diferentes, ambos diferentes de 0, es una cadena alquílica que contiene entre x e y átomos de carbono, inclusive. Por ejemplo, un alquilo C_{1-6} es un alquilo como se definió anteriormente que contiene cualquier cantidad entre 1 y 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metil (alquilo C_1), etil (alquilo C_2), n-propil (alquilo C_3), isopropil (alquilo C_3), n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y lo similar.

Como se usa en la presente descripción, el término "arilo" (como en "anillo de arilo" o "grupo arilo"), se refiere a un sistema de anillo carbocíclico que es aromático y que tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula. Un ejemplo de un anillo de arilo es fenilo.

- 40 45 El término "heteroarilo" (como en "heteroaromático" o "grupo heteroarilo" o "anillo heteroarilo") se refiere a un sistema anular que es aromático y contiene uno o más heteroátomos, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. En algunas realizaciones, un anillo heteroarilo es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros. En otras realizaciones, es un anillo heteroarilo de 5 miembros. En aún otras realizaciones, es un anillo heteroarilo de 6 miembros. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, los siguientes monociclos: 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (p. ej., 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (p. ej., 5-tetrazolilo), triazolilo (p. ej., 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (p. ej., 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo.

- 50 El término "átomo del anillo" se refiere a un átomo, tales como C, N, O S que es parte del anillo de un anillo de fenilo o heteroarilo. Un "átomo sustituible del anillo" es un átomo de carbono o nitrógeno del anillo unido al menos a un átomo

de hidrógeno. El hidrógeno puede reemplazarse opcionalmente con un grupo sustituyente adecuado. "Átomo sustituible del anillo" no incluye los átomos de nitrógeno o carbono del anillo cuando la estructura representa que ya están unidos a una o más porciones distintas del hidrógeno y ninguno de los hidrógenos está disponible para la sustitución. Cuando cierto anillo, grupo o cadena está opcionalmente sustituido, se entenderá que puede sustituirse en cualquiera o alguno o todos sus átomos de anillo sustituibles.

5 "Heteroátomo" se refiere a uno o más de oxígeno, azufre o nitrógeno, que incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, la forma cuaternaria de cualquier nitrógeno básico, o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico o heteroarilo, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido).

10 Como se usa en la presente descripción, los términos "halógeno" o "halo" significan F, Cl, Br, o I.

El término "haloalquilo" significa alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, un haloalquilo C₁₋₃ podría ser -CFHCH₂CHF₂. El término "fluoroalquilo" significa alquilo sustituido con uno o más átomos de flúor. Este término incluye grupos alquilo perfluorados, tales como, -CF₃ y -CF₂CF₃.

15 Como se usa en la presente descripción, el término "alcoxi" se refieren a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, unido a la molécula, o a otra cadena o anillo, a través de un átomo de oxígeno. "Alcoxi" puede describirse como alquilo -O-C_{x-y} o alcoxi C_{x-y}.

El término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a -OH.

20 Como se usa en la presente descripción, el término "solvente" se refiere a un solvente individual o a una mezcla de solventes que resulta en las propiedades deseadas de la mezcla de solvente. Por ejemplo, un "solvente aprótico orgánico" o "solvente aprótico", como se define a continuación, podría ser tolueno o podría ser una mezcla de tolueno y otro solvente aprótico tal como DMF. Por lo tanto, como se usa en la presente descripción, el término "solvente aprótico orgánico" o solvente aprótico también podría abarcar una mezcla de tolueno/DMF siempre que las propiedades resultantes de la mezcla sean las de un solvente aprótico. Como otro ejemplo, un solvente prótico, como se define abajo, podría abarcar agua o una mezcla de agua y metanol.

25 Como se usa en la presente descripción, un "solvente prótico" es un solvente que tiene un átomo de hidrógeno unido a un grupo polar, tal como oxígeno (como en un grupo hidroxilo) o nitrógeno (como en un grupo amina). En términos generales, cualquier solvente que contiene H+ lóbil se denomina solvente prótico. Las moléculas de estos solventes donan fácilmente protones (H+) a reactivos. Por el contrario, los "solventes apróticos" no pueden donar fácilmente hidrógeno. Los solventes próticos usualmente son solventes polares ya que tienen constantes dieléctricas altas y polaridad alta. Los solventes apróticos usualmente se clasifican como apróticos polares o apróticos no polar (o apolares) dependiendo de los valores de sus constantes dieléctricas.

30 Los términos "solvente aprótico" y "solvente aprótico orgánico" se usan indistintamente.

35 Algunas características comunes de los solventes próticos son que pueden mostrar unión de hidrógeno, que tienen hidrógenos ácidos (aunque pueden ser muy débilmente ácidos, tales como etanol) y que son capaces de disolver las sales. Los ejemplos no limitantes incluyen agua, la mayoría de los alcoholes (p. ej. metanol, etanol, propanol, butanol, isopropanol, isobutanol, etc.), ácido fórmico, fluoruro de hidrógeno, nitrometano, ácido acético y amoníaco.

40 Algunas características comunes de solventes apróticos son que pueden aceptar uniones de hidrógeno, no tienen hidrógeno ácido y son, solo en ocasiones, capaces de disolver las sales. Estos criterios son relativos y muy cualitativos. Se reconoce una variedad de niveles de acidez para solventes apróticos. Su capacidad para disolver sales depende mucho de la naturaleza de la sal.

45 Los solventes apróticos polares usualmente pueden disolver sales. Carecen de hidrógeno ácido. Por consiguiente, no son donantes de enlace de hidrógeno. Estos solventes generalmente tienen constantes dieléctricas y polaridad intermedias. Aunque desalienta el uso del término "aprótico polar", la IUPAC describe estos solventes como poseedores de constantes dieléctricas altas y momentos dipolares altos, un ejemplo esacetonitrilo. Otros solventes que cumplen los criterios de la IUPAC incluyen N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), hexametilfoformamida (HMPA), tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo (MeCN) y dimetilsulfóxido (DMSO).

50 Los solventes apróticos apolares o no polares usualmente tienen constantes dieléctricas pequeñas. Algunos ejemplos de solventes apróticos apolares o no polares (orgánicos) son hexano, pentano, decano y otros alcanos, benceno, tolueno, 1,4 dioxano, cloroformo, éteres tales como éter dietílico, diclorometano, dicloroetano, etc.

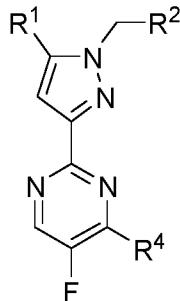
55 El término "equivalente", como se usa en la presente descripción, cuando se habla de una cantidad de un reactivo, se refiere a "equivalente molar". Por ejemplo, un equivalente de reactivo A para cada equivalente de reactivo B, significa que en la reacción se usa un mol de reactivo A para cada mol de reactivo B. Un mol se define como el número que resulta cuando el peso total de una sustancia usada se divide por el peso molecular de dicha sustancia, ambos pesos están en las mismas unidades (por ejemplo, gramos).

Los compuestos de la invención se definen en la presente descripción mediante sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Donde un compuesto se denomina tanto por una estructura química como por el nombre químico, y la estructura química y el nombre químico tengan conflicto, la estructura química es determinante en la identidad del compuesto.

- 5 Los sustituyentes Rⁿ se definen usualmente cuando se presentan y mantienen la misma definición a lo largo de la especificación y en todas las reivindicaciones independientes y dependientes.

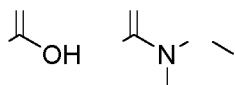
Realizaciones

En la presente descripción se divultan procesos para preparar compuestos de la Fórmula I.



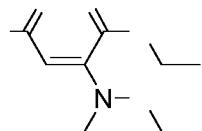
- 10 Fórmula I
- Algunos compuestos de la Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son estimuladores de sGC útiles para tratar enfermedades o trastornos que se benefician a partir de la estimulación de sGC o de un aumento en la concentración de NO y/o cGMP). Otros compuestos de la Fórmula I son útiles como productos intermedios en la síntesis de otros estimuladores de sGC, que incluyen otros compuestos de la Fórmula I. Para un compuesto de la Fórmula I, aplican las siguientes definiciones:

- 15 R¹ es fenilo no sustituido o anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene hasta tres heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O o S;
- R² es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros, ambos opcionalmente sustituidos con hasta tres repeticiones de R⁵; en donde el anillo de heteroarilo de 6 miembros contiene hasta 2 átomos de anillo de nitrógeno;
- 20 R⁴ es halógeno o -NR⁶R⁷;
- cada R⁵ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno;
- R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 repeticiones de R⁸;
- R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 repeticiones de R⁸; y
- cada R⁸ se selecciona independientemente de -OH, haloalquilo C₁₋₃ o halógeno.
- 25 En un aspecto, en la presente descripción se divulga un proceso para elaborar un compuesto de la Fórmula II, representado a continuación; el proceso comprende las etapas de:
- i) amidar material de inicio (1) al hacerlo reaccionar con una cantidad adecuada de cloruro de oxalilo o un reactivo equivalente, en un solvente aprótico orgánico adecuado, a una temperatura adecuada, en la presencia de una cantidad adecuada de un catalizador adecuado; seguido por una cantidad adecuada de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, en la presencia de un exceso adecuado de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en una mezcla adecuada de agua y un solvente aprótico orgánico bajo condición anhidra o acuosa para dar amida (2);
- 30

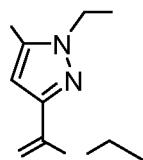


en donde R¹ es fenilo no sustituido o anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene hasta tres heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O o S;

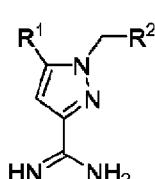
ii) alquilar amida intermedia (2) con una cantidad adecuada de propiolato de etilo, en un solvente aprótico orgánico adecuado, a una temperatura adecuada, en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, para dar β -enaminocetoéster (3);



- 5 iii) condensar β -enaminocetoéster (3) con una cantidad adecuada de una hidrazina de la fórmula $R^2\text{-CH}_2\text{-NH-NH}_2$ o su sal de HCl, opcionalmente en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada (para neutralizar el ácido del clorhidrato de hidralazina, cuando se usa la forma de clorhidrato de la hidrazina), en un solvente prótico adecuado, a una temperatura adecuada, lo que da intermedio de éster de pirazol (4); en donde R^2 es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros, ambos opcionalmente sustituidos con hasta tres repeticiones de R^5 ; en donde el anillo de heteroarilo de 6 miembros contiene hasta 2 átomos de anillo de nitrógeno;
- 10

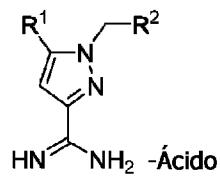


iv) aminar el intermedio de éster de pirazol (4) con una cantidad adecuada de cloruro de amonio, en la presencia de una cantidad adecuada de trimetilaluminio, en un solvente aprótico orgánico adecuado, a una temperatura adecuada, lo que da amidina (5A) o, después del tratamiento con un ácido mineral acuoso adecuada, sal de amidina (5B);



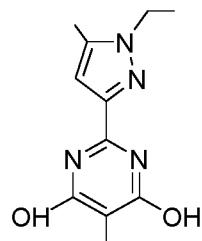
15

(5A)

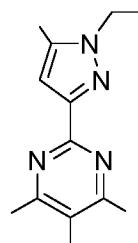


(5B)

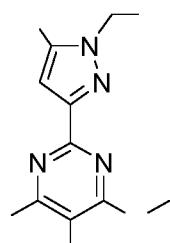
v) condensar amidina (5A) o sal de amidina (5B) y una cantidad adecuada de fluoromalonato, opcionalmente en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, en un solvente prótico adecuado, a una temperatura adecuada para dar, después del tratamiento con una cantidad adecuada de un ácido mineral adecuado, diol (6);



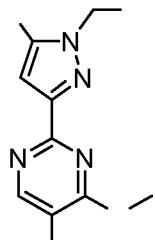
- 20 vi) clorar diol (6) con una cantidad adecuada de cloruro de fosforilo, a una temperatura adecuada, en un solvente aprótico orgánico, opcionalmente en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, para dar dicloropirimidina (7);



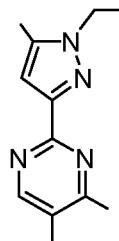
vii) mono-metoxilar dicloropirimidina (7) con una cantidad adecuada de metóxido de sodio, a una temperatura adecuada, en un solvente protíco adecuado, para dar metoxipirimidina (8);



- 5 viii) decolorar metoxipirimidina (8) con gas de hidrógeno o un reactivo de hidrogenación de transferencia y, opcionalmente, una cantidad adecuada de un catalizador de metal adecuado, en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente orgánico adecuado, para proporcionar fluorometoxipirimidina (9);

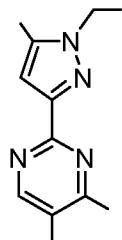


- 10 ix) demetilar fluorometoxipirimidina (9) al hacerla reaccionar con una cantidad adecuada de un ácido acuoso en un solvente protíco adecuado, a una temperatura adecuada, para dar alcohol (10);

**10**

; y

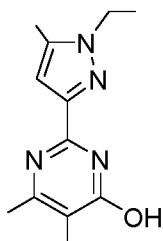
x) clorar alcohol (10) con una cantidad adecuada de cloruro fosforilo y, opcionalmente, una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente aprótico orgánico adecuado, para dar cloropirimidina de la Fórmula II;



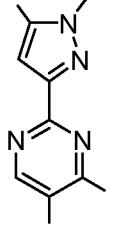
5 Fórmula II.

En otro aspecto, en la presente descripción se divulga un proceso alternativo para la síntesis de un compuesto de la Fórmula II ; que comprende las etapas de:

10 1) monohidroxilar una dicloropirimidina (7) con una cantidad adecuada de hidróxido de sodio, a una temperatura adecuada, en una mezcla adecuada de un solvente aprótico y un solvente prótico, en la presencia de una cantidad adecuada de un catalizador de transferencia de fase adecuada, para dar hidroxipirimidina (8B);

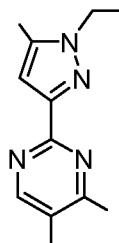


15 2) decolorar hidroxipirimidina (8B) con gas de hidrógeno o un reactivo de hidrogenación de transferencia y, opcionalmente, una cantidad adecuada de un catalizador de metal adecuado, en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente orgánico adecuado, para proporcionar fluorometoxipirimidina (10);



10 ; y

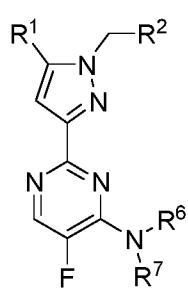
3) clorar el alcohol de fluorohidroxipirimidina (10) con una cantidad adecuada de cloruro fosforilo y, opcionalmente, una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente aprótico orgánico adecuado, para dar cloropirimidina de la Fórmula II ;



Fórmula II.

Los compuestos de la fórmula 8B son útiles como productos intermedios en la preparación de compuestos de la Fórmula II.

- 5 En otro aspecto, en la presente descripción se divulga un proceso alternativo de una etapa para la síntesis de un compuesto de la Fórmula II, que comprende la decloración selectiva directa de dicloropirimidina (7) con gas de hidrógeno o un reactivo de hidrogenación de transferencia y, opcionalmente, una cantidad adecuada de un catalizador de metal adecuado, en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente orgánico adecuado, para proporcionar monocloropirimidina de la Fórmula II.
- 10 En algunas realizaciones de los procesos mencionados anteriormente para elaborar un compuesto de la Fórmula II, para compuestos de la Fórmula II y para los productos intermedios (1) a (10) y (8B), R¹ es un anillo heteroarilo de 5 miembros, que contiene hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S. En otras realizaciones, R¹ es isoxazolilo. En otras realizaciones, R¹ es 3-isoxazolilo.
- 15 En otras realizaciones de los procesos mencionados anteriormente para elaborar un compuesto de la Fórmula II, para compuestos de la Fórmula II y productos intermedios (1) a (10) y (8B), R¹ es fenilo no sustituido o anillo heteroarilo de 6 miembros que contiene hasta tres átomos de nitrógeno de anillo. En algunas realizaciones, R¹ es una piridina o pirimidina. En otras realizaciones, R¹ es fenilo.
- 20 En algunas realizaciones de los procesos mencionados anteriormente para elaborar un compuesto de la Fórmula II, para los compuestos de la Fórmula II, los productos intermedios (4) a (10) y (8B), y la hidrazina de la fórmula R²-CH₂-NH-NH₂, o su clorhidrato correspondiente, R² es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con hasta tres repeticiones de R⁵. En otras realizaciones, R² es fenilo opcionalmente sustituido con hasta 3 repeticiones de R⁵. En otras realizaciones, R² es fenilo sustituido con una repetición de R⁵. En otras realizaciones, R² es fenilo sustituido con una repetición de R⁵ y R⁵ es halógeno. En otras realizaciones, R² es fenilo sustituido con una repetición de R⁵ y R⁵ es fluoro. En otras realizaciones, R² es 2-fluorofenilo. En otras realizaciones, R² es fenilo sustituido con dos repeticiones de R⁵. En otras realizaciones, R² es fenilo sustituido con dos repeticiones de R⁵ y cada repetición de R⁵ se selecciona independientemente de halógeno. En otras realizaciones, R² es fenilo sustituido con dos repeticiones de R⁵ y cada repetición de R⁵ es fluoro.
- 25 En otra aspecto, en la presente descripción se divulga un proceso para elaborar un compuesto de la Fórmula III:



Fórmula III

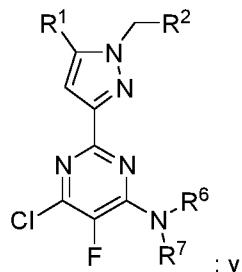
El proceso de una etapa para elaborar un compuesto de la Fórmula III comprende la etapa de acoplar una cantidad adecuada de una amina (13) con una cloropirimidina de la Fórmula II, en un solvente aprótico orgánico adecuado, opcionalmente en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, para dar un compuesto de la Fórmula III.



(13)

En otro aspecto, en la presente descripción se divulga un proceso alternativo para elaborar un compuesto de la Fórmula III que comprende las etapas de:

- 5 A) acoplar una cantidad adecuada de una amina (13) con una dicloropirimidina (7), en un solvente aprótico orgánico adecuado, opcionalmente en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, para dar un intermedio de la Fórmula VII.



Fórmula VII

- 10 B) declarar el intermedio de la Fórmula VII con gas de hidrógeno o un reactivo de hidrogenación de transferencia y, opcionalmente, una cantidad adecuada de un catalizador de metal adecuado, en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente orgánico adecuado, para proporcionar un compuesto de la Fórmula III.

15 En algunas realizaciones de los procesos mencionados anteriormente para elaborar un compuesto de la Fórmula III, para compuestos de la Fórmula III y para los productos intermedios de la Fórmula II y la Fórmula VII, R¹ puede ser un anillo heteroarilo de 5 miembros no sustituido que contiene hasta tres heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O o S. En otras realizaciones, R¹ puede ser isoxazolilo. En otras realizaciones, R¹ puede ser 3-isoxazolilo.

20 En otras realizaciones de los procesos mencionados anteriormente para elaborar un compuesto de la Fórmula III y para el intermedio de la Fórmula II y de la Fórmula VII, R¹ puede ser un fenilo no sustituido o heteroarilo de 6 miembros que contiene hasta tres átomos de nitrógeno del anillo. En otras realizaciones, R¹ puede ser pirimidina. En aún otras realizaciones, R¹ puede ser piridina. En aún otras realizaciones, R¹ puede ser fenilo.

25 En algunas realizaciones de los procesos mencionados anteriormente para elaborar un compuesto de la Fórmula III, para los compuestos de la Fórmula III y el intermedio de la Fórmula II y la Fórmula VII, R² puede ser un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con hasta tres repeticiones de R⁵. En otras realizaciones, R² puede ser fenilo opcionalmente sustituido con hasta 3 repeticiones de R⁵. En otras realizaciones, R² puede ser fenilo sustituido con una repetición de R⁵. En otras realizaciones, R² puede ser fenilo sustituido con una repetición de R⁵ y R⁵ es halógeno. En otras realizaciones, R² puede ser fenilo sustituido con una repetición de R⁵ y R⁵ es fluoro. En otras realizaciones, R² puede ser 2-fluorofenilo. En otras realizaciones, R² puede ser fenilo sustituido con dos repeticiones de R⁵. En otras realizaciones, R² puede ser fenilo sustituido con dos repeticiones de R⁵ y cada repetición de R⁵ puede ser seleccionada independientemente de halógeno. En otras realizaciones, R² puede ser fenilo sustituido con dos repeticiones de R⁵ y cada repetición de R⁵ puede ser fluoro.

30 En algunas realizaciones de los procesos anteriores para elaborar compuestos de la Fórmula III, R⁶ puede ser hidrógeno, metilo o etilo en el intermedio (13), en el compuesto de la Fórmula III y en el intermedio de la Fórmula VII. En algunas realizaciones de los procesos para elaborar compuestos de la Fórmula III, R⁶ puede ser hidrógeno en el intermedio (13), en el compuesto de la Fórmula III y en el intermedio de la Fórmula VII.

35 En algunas realizaciones de los procesos mencionados anteriormente para elaborar los compuestos de la Fórmula III, R⁷ puede ser alquilo C₁₋₆ en el intermedio (13) y el compuesto de la Fórmula III y el intermedio de la Fórmula VII; y el alquilo C₁₋₆ puede ser sustituido con hasta 3 repeticiones de R⁸. En otras realizaciones, R⁷ puede ser alquilo C₁₋₂, sustituido con hasta 3 repeticiones de R⁸. En otras realizaciones, R⁷ puede ser etilo, sustituido con 3 repeticiones de R⁸.

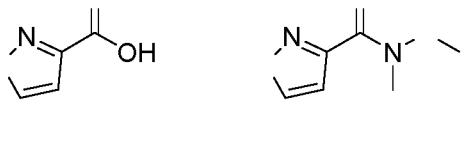
40 En algunas realizaciones de los procesos mencionados anteriormente de la Fórmula III, para los compuestos de la Fórmula III, el intermedio de la Fórmula VII y el intermedio (13), una repetición de R⁸ puede ser -OH. En otras

realizaciones, una repetición de R⁸ puede ser -OH y las otras dos repeticiones son independientemente haloalquilo C₁₋₃. En otras realizaciones, una repetición de R⁸ puede ser -OH y las otras dos repeticiones pueden ser trifluorometilo.

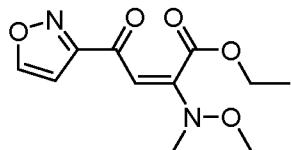
5 En algunas realizaciones de los procesos mencionados anteriormente para elaborar compuestos de la Fórmula III, R⁷ puede ser etilo en intermedio (13), intermedio de Formula VII y el compuesto de la Fórmula III; el etilo puede ser sustituido con 3 repeticiones de R⁸, y una de las tres repeticiones de R⁸ puede ser -OH. En otras realizaciones, R⁷ es etilo sustituido con 3 repeticiones de R⁸, y una de las repeticiones de R⁸ puede ser -OH y las otras dos repeticiones de R⁸ pueden ser independientemente haloalquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones, una repetición de R⁸ puede ser -OH y las otras dos repeticiones de R⁸ pueden ser trifluorometilo.

10 En otro aspecto, en la presente descripción se divulga un proceso para elaborar un compuesto de la Fórmula IV; el proceso comprende las etapas de:

15 i) amidar material de inicio (1') al hacerlo reaccionar con una cantidad adecuada de cloruro de oxalilo o un reactivo equivalente, en un solvente aprótico orgánico adecuado, a una temperatura adecuada, en la presencia de una cantidad adecuada de un catalizador adecuado; seguido por una cantidad adecuada de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, en la presencia de un exceso adecuado de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en una mezcla adecuada de agua y un solvente aprótico orgánico para dar amida (2');

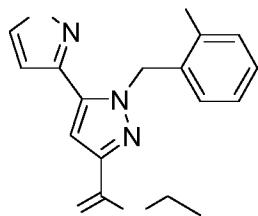


ii) alquilar amida intermedia (2') con una cantidad adecuada de propiolato de etilo, en un solvente aprótico orgánico adecuado, a una temperatura adecuada, en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, para dar β-enaminocetoéster (3');



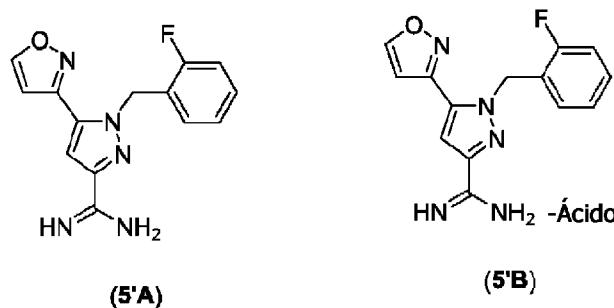
20 (3') ;

iii) condensar β-enaminocetoéster (3') con una cantidad adecuada de una hidrazina de la fórmula NH₂NH-CH₂-(2-fluorofenilo) o su sal de HCl, opcionalmente en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada (para neutralizar el ácido a partir del clorhidrato de hidralazina, cuando se usa la forma de clorhidrato de la hidrazina), en un solvente práctico adecuado, a una temperatura adecuada, lo que da un intermedio de éster de pirazol (4');

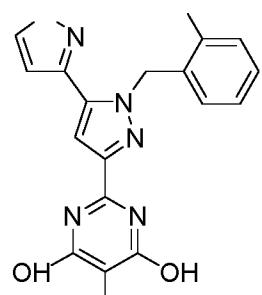


25 ;

iv) aminar el intermedio de éster de pirazol (4') con una cantidad adecuada de cloruro de amonio, en la presencia de una cantidad adecuada de trimetilaluminio, en un solvente aprótico orgánico adecuado, a una temperatura adecuada, lo que da amidina (5'A) o, después del tratamiento con un ácido mineral acuoso adecuada, sal de amidina (5'B);

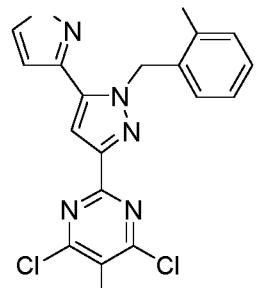


v) condensar amidina (5'A) o sal de amidina (5'B) y una cantidad adecuada de fluoromalonato, opcionalmente en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, en un solvente protílico adecuado, a una temperatura adecuada para dar, después del tratamiento con una cantidad adecuada de un ácido mineral adecuado, diol (6');

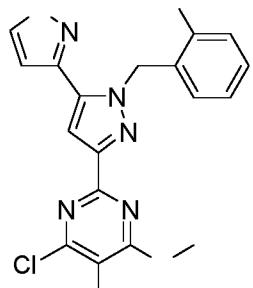


5

vi) clorar diol (6') con una cantidad adecuada de cloruro de fosforilo, a una temperatura adecuada, en un solvente aprotílico orgánico, opcionalmente en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, para dar dicloropirimidina (7');

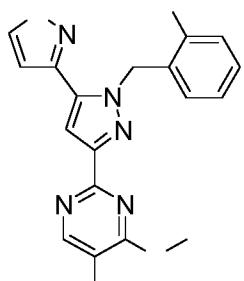


10 vii) mono-metoxilar dicloropirimidina (7') con una cantidad adecuada de metóxido de sodio, a una temperatura adecuada, en un solvente protílico adecuado, para dar metoxipirimidina (8');



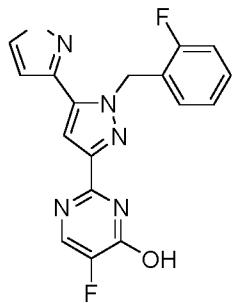
;

- viii) declorar metoxipirimidina (8') con gas de hidrógeno o un reactivo de hidrogenación de transferencia y, opcionalmente, una cantidad adecuada de un catalizador de metal adecuado, en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente orgánico adecuado, para proporcionar fluorometoxipirimidina (9');
- 5



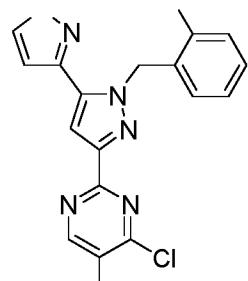
;

- ix) demetilar fluorometoxipirimidina (9') al hacerla reaccionar con una cantidad adecuada de un ácido acuoso en un solvente protílico adecuado, a una temperatura adecuada, para dar alcohol (10');

**10'**

; y

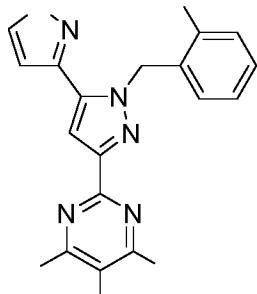
- 10 x) clorar alcohol (10') con una cantidad adecuada de cloruro fosforilo y opcionalmente una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente aprótico orgánico adecuado, para dar cloropirimidina de la Fórmula IV.



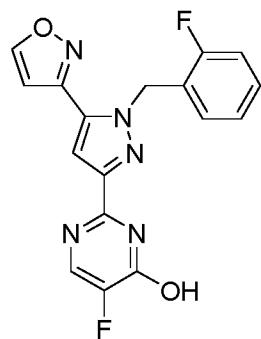
Fórmula IV

En otro aspecto de la invención, en la presente descripción se divulga un proceso alternativo para la síntesis de un compuesto de la Fórmula IV que comprende las etapas de:

- 5 1) monohidroxilar una dicloropirimidina (7') con una cantidad adecuada de hidróxido de sodio, a una temperatura adecuada, en una mezcla adecuada de un solvente aprótico y un solvente prótico, en la presencia de una cantidad adecuada de un catalizador de transferencia de fase adecuada, para dar hidroxipirimidina (8'B);

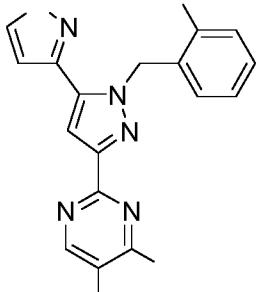


- 10 ;
10 2) decolorar hidroxipirimidina (8'B) con gas de hidrógeno o un reactivo de hidrogenación de transferencia y, opcionalmente, una cantidad adecuada de un catalizador de metal adecuado, en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente orgánico adecuado, para proporcionar fluorometoxipirimidina (10');



(10') ; y

- 15 3) clorar alcohol (10') con una cantidad adecuada de cloruro fosforilo y opcionalmente una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente aprótico orgánico adecuado, para dar cloropirimidina de la Fórmula IV;



Fórmula IV.

En otro aspecto, en la presente descripción se divulga un proceso alternativo de una etapa para la síntesis de un compuesto de la Fórmula IV, que comprende la declaración selectiva directa de dicloropirimidina (7) con gas de hidrógeno o un reactivo de hidrogenación de transferencia y, opcionalmente, una cantidad adecuada de un catalizador de metal adecuado, en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente orgánico adecuado, para proporcionar la monocloropirimidina de la Fórmula IV.

Para la etapa i) hacia la síntesis de los compuestos de la Fórmula II o la Fórmula IV:

- 10 Un reactivo equivalente adecuado del cloruro de oxalilo es, por ejemplo, cloruro de tionilo o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC).

15 Una cantidad adecuada de cloruro de oxalilo o reactivo equivalente es al menos un equivalente de cloruro de oxalilo por equivalente de material de inicio (1) o material de inicio (1'). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 equivalentes. En otras realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes. En otras realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1.5 equivalentes. En otras realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 1.1 y aproximadamente 1.3 equivalentes. En otras realizaciones, una cantidad adecuada es aproximadamente 1.1 equivalentes o aproximadamente 1.2 equivalentes.

20 Un solvente aprótico orgánico adecuado es, por ejemplo, tolueno. Otros solventes adecuados son, por ejemplo, cloruro de metileno o tetrahidrofurano.

25 Un catalizador adecuado es DMF.

30 Una cantidad adecuada de DMF es una cantidad catalítica, es decir, menos de un equivalente de DMF por cada equivalente de material de inicio (1) o material de inicio (1'). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.09 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.07 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 0.02 y aproximadamente 0.07 equivalentes. En otras realizaciones está entre aproximadamente 0.04 y aproximadamente 0.06 equivalentes.

35 Una temperatura adecuada para la reacción de material de inicio (1) o la material de inicio (1') con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo es una temperatura de aproximadamente 45 °C y aproximadamente 60 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 45 °C y aproximadamente 50 °C. En otras realizaciones, es una temperatura de aproximadamente 50 °C.

40 Una temperatura adecuada para la reacción de material de inicio (1) o la material de inicio (1') con EDAC es una temperatura de aproximadamente -10 °C y aproximadamente 25 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 20 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 0 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente -5 °C.

45 Una cantidad adecuada de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina es al menos un equivalente de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina por cada equivalente de material de inicio (1) o material de inicio (1'). En otras realizaciones, una cantidad adecuada de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina está entre aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 2 equivalentes por cada equivalente de material de inicio (1) o material de inicio (1'). En otras realizaciones, está entre aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 1.5 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 1.2 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 1.1 equivalentes y aproximadamente 1.2 equivalentes.

50 Una base adecuada es, por ejemplo, K_2CO_3 o $NaOH$. Otras bases inorgánicas adecuadas son, por ejemplo, $NaHCO_3$, $KHCO_3$, Et_3N o base de Hunig.

Un exceso adecuado de la base adecuada es al menos 1.1 equivalentes de base por equivalente de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina usado. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 1.1 y aproximadamente 5 equivalentes de base por equivalente de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 1.2 y aproximadamente 5 equivalentes de base por equivalente de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina. En otras realizaciones, es aproximadamente 2 y aproximadamente 3 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 equivalentes. En otras realizaciones, es aproximadamente 1.2 a aproximadamente 3 equivalentes. En otras realizaciones, es aproximadamente 1.5 y aproximadamente 3 equivalentes. En otras realizaciones, es aproximadamente 1.2 a aproximadamente 4 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 1.5 y aproximadamente 4 equivalentes. En otras realizaciones, es aproximadamente 1.2 a aproximadamente 2 equivalentes.

Una temperatura adecuada para la reacción de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y la base adecuada es una temperatura de aproximadamente -10 °C y aproximadamente 25 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 20 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 0 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente -5 °C.

Un solvente adecuado para la mezcla de solvente aprótico/agua es, por ejemplo, diclorometano (DCM). Otros solventes adecuados son, por ejemplo, acetato de etilo, tetrahidrofurano y 2 metiltetrahidrofurano.

Para la etapa ii) hacia la síntesis de los compuestos de la Fórmula II o la Fórmula IV:

Una cantidad adecuada de propiolato de etilo es al menos un equivalente de propiolato de etilo por equivalente de intermedio (2) o intermedio (2'). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada de propiolato de etilo está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1.8 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1.6 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 1.1 y aproximadamente 1.5 equivalentes. En otras realizaciones, es aproximadamente 1.1 equivalentes. En aún otras realizaciones, es aproximadamente 1.5 equivalentes.

Un solvente aprótico orgánico adecuado es un solvente orgánico anhídro. Por ejemplo, un solvente adecuado es tetrahidrofurano anhídro (THF). Otros solventes adecuados en esta etapa son, por ejemplo, 2 metiltetrahidrofurano y tolueno.

Una temperatura adecuada es una temperatura aproximada de -75 °C a aproximadamente -30 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada es una de aproximadamente -70 °C a aproximadamente -50 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente -65 °C a aproximadamente -50 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente -65 °C a aproximadamente -55 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente -70 °C a aproximadamente -60 °C.

Una base adecuada es, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida de sodio (NaHMDS). Otras bases adecuadas, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio y diisopropilamida de litio.

Una cantidad adecuada de una base adecuada está entre aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 1.65 equivalentes por cada equivalente de intermedio (2) o intermedio (2'). En algunas realizaciones, está entre aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 1.5 equivalentes. En algunas realizaciones, está entre aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 1.3 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 1.1 equivalentes y aproximadamente 1.65 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 1.1 equivalentes y aproximadamente 1.5 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 1.1 equivalentes y aproximadamente 1.4 equivalentes. En otras realizaciones es de 1.1 equivalentes y aproximadamente 1.3 equivalentes.

Para la etapa iii) hacia la síntesis de los compuestos de la Fórmula II o la Fórmula IV:

Una cantidad adecuada de hidrazina es al menos un equivalente de hidrazina por cada equivalente de intermedio (3) o intermedio (3'). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada de hidrazina está entre aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 2 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 1.5 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 1.3 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 1.1 equivalentes y aproximadamente 1.4 equivalentes. En otras realizaciones está entre 1.1 equivalentes y aproximadamente 1.3 equivalentes.

Una base adecuada opcional es, por ejemplo, carbonato de potasio (K_2CO_3). Otras bases orgánicas adecuadas opcionales en esta etapa son, por ejemplo, acetato de sodio ($NaOAc$), carbonato de sodio (Na_2CO_3), carbonato de hidrógeno de sodio ($NahCO_3$) y bicarbonato de potasio ($KHCO_3$).

Una cantidad adecuada de una base adecuada es una cantidad que neutralizará el ácido del clorhidrato de hidrazina, cuando se usa la forma de clorhidrato de la hidrazina. Por ejemplo, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.1 equivalentes de base por cada equivalente de clorhidrato de hidrazina. En otras realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 0.5 a aproximadamente 0.9 equivalentes. En aún otras realizaciones, es aproximadamente 0.65 equivalentes.

5 Un solvente práctico adecuado es, por ejemplo, etanol o isopropanol absoluto. Otros solventes que pueden usarse en esta etapa son, por ejemplo, diclorometano, isopropanol y metanol.

10 Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 40 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 30 °C. En algunas realizaciones, está entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 25 °C. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 15 °C. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 10 °C. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 25 °C.

Para la etapa iv) hacia la síntesis de los compuestos de la Fórmula II o la Fórmula IV:

15 Una cantidad adecuada de cloruro de amonio está entre aproximadamente 2.5 y aproximadamente 6 equivalentes de cloruro de amonio por cada equivalente de intermedio (4) o intermedio (4'). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 2.5 y aproximadamente 5.5 equivalentes. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 3.5 y aproximadamente 4 equivalentes. En otras realizaciones, una cantidad adecuada es aproximadamente 3.8 equivalentes. En otras realizaciones, una cantidad adecuada es aproximadamente 3.5 equivalentes. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 4.5 equivalentes y 5.0 equivalentes. En otras realizaciones, una cantidad adecuada es aproximadamente 4.8 equivalentes.

20 Una cantidad adecuada de trimetilamonio está entre aproximadamente 2.5 y aproximadamente 5.5 equivalentes de trimetilamonio por cada equivalente de intermedio (4) o intermedio (4'). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 3.5 y aproximadamente 5.5 equivalentes. En otras realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 3.5 y aproximadamente 4.5 equivalentes. En otras realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 3.5 y aproximadamente 4 equivalentes. En otras realizaciones, una cantidad adecuada es aproximadamente 3.5 equivalentes.

25 Un solvente aprótico orgánico adecuado es, por ejemplo, tolueno. Otros solventes adecuados son, por ejemplo, xileno.

30 Una temperatura adecuada para tolueno está entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 115 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 110 °C. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 110 °C. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 110 °C. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 90 °C y aproximadamente 110 °C.

35 Una temperatura adecuada para xileno está entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 130 °C.

40 Para la etapa v) hacia la síntesis de los compuestos de la Fórmula II o la Fórmula IV:

35 Un ácido mineral acuoso adecuado es HCl concentrado, por ejemplo, HCl 3 N o 37 % en peso de HCl. Otros ácidos minerales adecuados que pueden usarse para inducir la precipitación del intermedio (4) o del intermedio (4') son, por ejemplo, H₂SO₄.

45 Una cantidad adecuada de fluoromalonato es al menos un equivalente de fluoromalonato por cada equivalente de intermedio (5A) o (5B) o intermedio (5'A) o (5'B). En algunas realizaciones, está entre aproximadamente 1 equivalente y aproximadamente 2 equivalentes de fluoromalonato. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 1.2 equivalentes y aproximadamente 2 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 1.3 y aproximadamente 1.9 equivalentes. En otras realizaciones, está entre 1.4 a 1.6 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 1.7 y 1.9 equivalentes.

50 45 Una base adecuada es, por ejemplo, metóxido de sodio (NaOMe). Típicamente, se adiciona NaOMe como una solución en MeOH. Por ejemplo, puede usarse una solución de 23 % en MeOH. En otras realizaciones, puede usarse como 30 % en peso de solución en MeOH. Alternativamente, podría usarse una solución de 5.4 M en MeOH. Otras bases que podrían usarse en esta etapa incluyen EtONa.

55 Una cantidad adecuada de una base adecuada es un exceso con respecto a la cantidad de intermedio (5A) o (5B) o intermedio (5'A) o (5'B). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10 equivalentes de NaOMe por cada equivalente de intermedio (5A) o (5B) o intermedio (5'A) o (5'B). En otras realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5 equivalentes. En otras realizaciones, una cantidad adecuada es aproximadamente 4.5 equivalentes.

Un solvente prótico adecuado es, por ejemplo, MeOH. Otros solventes adecuados que podrían usarse en esta etapa incluyen EtOH.

Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 40 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 35 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 30 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 35 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 30 °C.

Un ácido mineral adecuado es, por ejemplo, HCl 1.5 N. Otros ácidos minerales adecuados que podrían usarse en esta etapa incluyen ácido sulfúrico.

Una cantidad adecuada de un ácido mineral es al menos un exceso con respecto a la cantidad de la base adecuada usada. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada es al menos equivalente de ácido mineral por cada equivalente de base usada (p. ej., NaOMe). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada es aproximadamente 1.1 equivalentes de ácido mineral por cada equivalente de base. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada de ácido mineral está entre aproximadamente 4.5 y aproximadamente 5.5 equivalentes de ácido mineral por cada equivalente de intermedio (5B) o intermedio (5'B). En otras realizaciones, una cantidad adecuada de ácido mineral está entre aproximadamente 4.7 y aproximadamente 5.0 equivalentes. En aún otras realizaciones, es aproximadamente 4.9 equivalentes.

Para la etapa vi) hacia la síntesis de los compuestos de la Fórmula II o la Fórmula IV:

Una cantidad adecuada de POCl₃ es al menos dos equivalentes de POCl₃ por cada equivalente de intermedio (6) o intermedio (6') usado. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada de POCl₃ es al menos 4 equivalentes. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada es al menos 5 equivalentes. En otras realizaciones, una cantidad adecuada es aproximadamente 6 equivalentes de POCl₃ por cada equivalente de intermedio (6) o intermedio (6').

Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 90 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 65 °C y aproximadamente 90 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 90 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 90 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 80 °C.

Un solvente aprótico orgánico adecuado es, por ejemplo, acetonitrilo (CNMe). La reacción puede llevarse a cabo, además, en POCl₃ puro, en ausencia de cualquier solvente.

Una base opcional adecuada es, por ejemplo, *N,N*-dimetilanilina. La reacción también funciona en ausencia de una base.

Una cantidad adecuada de una base adecuada está entre aproximadamente 0.2 y aproximadamente 2 equivalentes de base por cada equivalente de intermedio (6) o intermedio (6') usado. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada de base está entre aproximadamente 1.5 y aproximadamente 1.8 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 0.8 equivalentes y aproximadamente 1.2 equivalentes. En aún otras realizaciones, es aproximadamente 1 equivalente.

Para la etapa vii) hacia la síntesis de los compuestos de la Fórmula II o la Fórmula IV:

Una cantidad adecuada de metóxido de sodio (NaOMe) es aproximadamente 1 equivalente de NaOMe por cada equivalente de intermedio (7) o intermedio (7'). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada de NaOMe es un leve exceso de NaOMe por cada equivalente de intermedio (7) o intermedio (7'). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada de NaOMe está entre 1.1 a 1.3 equivalentes por cada equivalente de intermedio (7) o intermedio (7'). En otras realizaciones, una cantidad adecuada es aproximadamente 1.2 equivalentes.

Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 30 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 30 °C. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 28 °C. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 28 °C. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 23 °C y aproximadamente 27 °C.

Un solvente prótico adecuado es, por ejemplo, metanol (MeOH).

Para la etapa viii) hacia la síntesis de los compuestos de la Fórmula II o la Fórmula IV:

Un reactivo de hidrogenación de transferencia adecuado es HCOOH. HCOOH se usó más comúnmente en la presencia de bases orgánicas/inorgánicas tales como Et₃N, NaOH, NaHCO₃, etc. Puede usarse HCOONH₄, HCOONa, HCOOK, isopropanol, trietilsilano y ciclohexadieno.

Un catalizador de metal adecuado es paladio en carbón activado, por ejemplo, 10 % Pd sobre carbón activado.

- Una cantidad adecuada de un catalizador de metal adecuado es una cantidad catalítica, es decir, menor que un equivalente de Pd por equivalente de intermedio (8) o intermedio (8'). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada del catalizador de metal adecuado es de 0.01 a 0.03 equivalentes de Pd por equivalente de intermedio (8) o intermedio (8'). En otras realizaciones, una cantidad adecuada del catalizador de metal adecuado es de 0.01 a 0.025 equivalentes de Pd por equivalente de intermedio (8) o intermedio (8'). En otras realizaciones, una cantidad adecuada del catalizador de metal adecuado es de 0.015 a 0.025 equivalentes de Pd por equivalente de intermedio (8) o intermedio (8'). En otras realizaciones, una cantidad adecuada del catalizador de metal adecuado es de 0.01 a 0.02 equivalentes de Pd por equivalente de intermedio (8) o intermedio (8').
- 5 Una base adecuada es trietilamina (Et_3N). Otras bases adecuadas que pueden usarse son, por ejemplo, base de Hunig, NaHCO_3 , KHCO_3 , y acetato de sodio.
- 10 Una cantidad adecuada de base adecuada es al menos un equivalente de base por cada equivalente de intermedio (8) o intermedio (8'). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada es al menos 1.5 equivalentes. En aún otras realizaciones, es aproximadamente 1.6 equivalentes.
- 15 Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 35 °C y aproximadamente 60 °C. Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 35 °C y aproximadamente 55 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 50 °C.
- Un solvente orgánico adecuado es, por ejemplo, THF. Otros solventes que pueden usarse son, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, 2-metil-tetrahidrofurano o mezclas de estos.
- Para la etapa ix) hacia la síntesis de los compuestos de la Fórmula II o la Fórmula IV:
- 20 Un ácido acoso adecuado es HCl. Otros ácidos que pueden usarse incluyen, por ejemplo, ácido metilsulfónico (MeSO_3H) o HBr.
- 25 Una cantidad adecuada de ácido está entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 equivalentes. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 4.5 equivalentes y aproximadamente 6 equivalentes. En otras realizaciones, es aproximadamente 4.90 y aproximadamente 5 equivalentes. Puede proporcionarse HCl, por ejemplo, en forma de HCl concentrado (p. ej., 37 % en peso de HCl).
- Un solvente prótico adecuado es, por ejemplo, MeOH. Otros solventes próticos son EtOH y iPrOH.
- 30 Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 70 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 55 °C y aproximadamente 65 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 65 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 62 °C y aproximadamente 65 °C.
- Para la etapa x) hacia la síntesis de los compuestos de la Fórmula II o la Fórmula IV:
- 35 Una cantidad adecuada de POCl_3 es al menos dos equivalentes de POCl_3 por cada equivalente de intermedio (10) o intermedio (10') usado. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada de POCl_3 es al menos 4 equivalentes. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada es al menos 3 equivalentes. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada es al menos 1 equivalente. En otras realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 equivalentes de POCl_3 por cada equivalente de intermedio (10) o intermedio (10').
- 40 Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 90 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 90 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 65 °C y aproximadamente 90 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 90 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 90 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 85 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 80 °C.
- 45 Un solvente aprótico adecuado es, por ejemplo, acetonitrilo (CNMe). La reacción puede llevarse a cabo, además, en POCl_3 puro, en ausencia de cualquier solvente.
- Una base opcional adecuada es, por ejemplo, *N,N*-dimetilanilina. La reacción también funciona en ausencia de una base.
- 50 Una cantidad adecuada de una base adecuada está entre aproximadamente 0.2 y aproximadamente 2 equivalentes de base por cada equivalente de intermedio (10) o intermedio (10') usado. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada de base está entre aproximadamente 1.3 y aproximadamente 1.6 equivalentes. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada de base está entre aproximadamente 1.2 y aproximadamente 1.8 equivalentes. En aún otras realizaciones, es aproximadamente 1 equivalente.

Para la etapa 1) hacia la síntesis de los compuestos de la Fórmula II o la Fórmula IV:

Una cantidad adecuada de hidróxido de sodio (NaOH) está entre aproximadamente 2 y aproximadamente 2.5 equivalentes de NaOH por cada equivalente de intermedio (7) o intermedio (7'). En otras realizaciones, una cantidad adecuada es aproximadamente 2.2 equivalentes.

- 5 Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 45 °C y aproximadamente 70 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 65 °C. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 55 °C y aproximadamente 60 °C.

Un catalizador de transferencia de fase adecuado es hidróxido de tetrabutilamonio. Otros catalizadores de transferencia de fase adecuados que podrían usarse comprenden cloruro de benciltrimetilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de metiltricaprílamonio, cloruro de metiltributilamonio y cloruro de metiltroctilamonio

- 10 Una cantidad adecuada de un catalizador de fase adecuado es una cantidad catalítica, es decir, menor que un equivalente de catalizador de transferencia de fase por equivalente de intermedio (7) o intermedio (7'). En algunas realizaciones, una cantidad catalítica está entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.5 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 2.5 equivalentes. En otras realizaciones, está entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 0.15 equivalentes.

15 Un solvente prótico adecuado es, por ejemplo, agua. Un solvente aprótico adecuado es, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Para la etapa 2) hacia la síntesis de los compuestos de la Fórmula II o la Fórmula IV:

- 20 Un reactivo de hidrogenación de transferencia adecuado es HCOOH. HCOOH se usó más comúnmente en la presencia de bases orgánicas/inorgánicas tales como Et₃N, NaOH, NaHCO₃, etc. Puede usarse HCOONH₄, HCOONa, HCOOK, isopropanol, trietilsilano y ciclohexadieno.

25 Un catalizador de metal adecuado es paladio en carbón activado, por ejemplo, 10 % Pd sobre carbón activado.

- Una cantidad adecuada de un catalizador de metal adecuado es una cantidad catalítica, es decir, menor que un equivalente de Pd por equivalente de intermedio (8B) o intermedio (8'B). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada del catalizador de metal adecuado es de 0.01 a 0.02 equivalentes de Pd por equivalente de intermedio (8B) o intermedio (8'B).

30 Una base adecuada es trietilamina (Et₃N). Otras bases adecuadas que pueden usarse son, por ejemplo, base de Hunig, NaHCO₃, KHCO₃, y acetato de sodio.

- 35 Una cantidad adecuada de base adecuada es al menos un equivalente de base por cada equivalente de intermedio (8B) o intermedio (8'B). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada es al menos 1.5 equivalentes. En aún otras realizaciones, es aproximadamente 1.6 equivalentes.

40 Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 60 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 55 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 35 °C y aproximadamente 55 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 50 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 25 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 30 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre 20 °C y aproximadamente 25 °C.

45 Un solvente orgánico adecuado es, por ejemplo, THF. Otros solventes que pueden usarse son, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, 2-metil-tetrahidrofurano o mezclas de estos.

- 50 Para la etapa 3) hacia la síntesis de los compuestos de la Fórmula II o la Fórmula IV:

Una cantidad adecuada de POCl₃ es al menos dos equivalentes de POCl₃ por cada equivalente de intermedio (10) o intermedio (10') usado. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada de POCl₃ es al menos 4 equivalentes. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada es al menos 3 equivalentes. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada es al menos 2 equivalentes. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada es al menos 1 equivalente.

- En otras realizaciones, una cantidad adecuada está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 equivalentes de POCl₃ por cada equivalente de intermedio (10) o intermedio (10').

Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 80 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 80 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 65 °C y aproximadamente 80 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 80 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 80 °C.

Un solvente aprótico adecuado es, por ejemplo, acetonitrilo (CNMe). La reacción puede llevarse a cabo, además, en POCl₃ puro, en ausencia de cualquier solvente.

Una base opcional adecuada es, por ejemplo, *N,N*-dimetilanilina. La reacción también funciona en ausencia de una base.

- 5 Una cantidad adecuada de una base adecuada está entre aproximadamente 0.2 y aproximadamente 2 equivalentes de base por cada equivalente de intermedio (10) o intermedio (10') usado. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada de base está entre aproximadamente 1.3 y aproximadamente 1.6 equivalentes. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada de base está entre aproximadamente 1.2 y aproximadamente 1.8 equivalentes. En aún otras realizaciones, es aproximadamente 1 equivalente.

- 10 Para los procesos de una etapa mencionados anteriormente para la síntesis de compuestos de la Fórmula II o compuestos de la Fórmula IV:

Un reactivo de hidrogenación de transferencia adecuado es HCOOH. HCOOH se usó más comúnmente en la presencia de bases orgánicas/inorgánicas tales como Et₃N, NaOH, NaHCO₃, etc. Puede usarse HCOONH₄, HCOONa, HCOOK, isopropanol, trietilsilano y ciclohexadieno.

- 15 Un catalizador de metal adecuado es paladio en carbón activado, por ejemplo, 10 % Pd sobre carbón activado.

Una cantidad adecuada de un catalizador de metal adecuado es una cantidad catalítica, es decir, menor que un equivalente de Pd por equivalente de intermedio (7) o intermedio (7'). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada del catalizador de metal adecuado está entre 0.01 y 0.02 equivalentes de Pd por equivalente de intermedio (7) o intermedio (7').

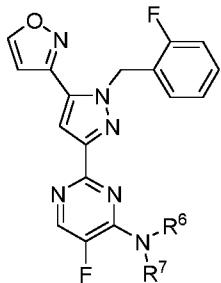
- 20 Una base adecuada es trietilamina (Et₃N). Otras bases adecuadas que pueden usarse son, por ejemplo, base de Hunig, NaHCO₃, KHCO₃, y acetato de sodio.

Una cantidad adecuada de base adecuada es al menos un equivalente de base por cada equivalente de intermedio (7) o intermedio (7'). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada es al menos 1.5 equivalentes. En aún otras realizaciones, es aproximadamente 1.6 equivalentes.

- 25 Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 35 °C y aproximadamente 60 °C. Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 35 °C y aproximadamente 55 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada está entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 50 °C.

Un solvente orgánico adecuado es, por ejemplo, THF. Otros solventes que pueden usarse son, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, 2-metil-tetrahidrofurano o mezclas de estos.

- 30 En otro aspecto, en la presente descripción se divulga un proceso de una etapa para elaborar un compuesto de la Fórmula V.



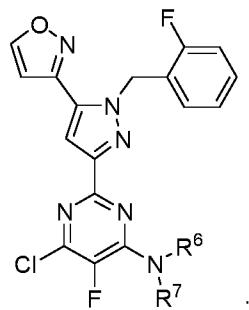
Fórmula V

- 35 El proceso de una etapa para elaborar un compuesto de la Fórmula V que comprende acoplar una cantidad adecuada de una amina (13) con una cloropirimidina de la Fórmula IV, opcionalmente en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, en un solvente aprótico orgánico adecuado, a una temperatura adecuada, para dar un compuesto de la Fórmula V.



En otro aspecto, en la presente descripción se divulga un proceso alternativo para elaborar un compuesto de la Fórmula V, que comprende las etapas de:

- 5 A) acoplar una cantidad adecuada de una amina (13) con una dícloropirimidina (7'), en un solvente aprótico orgánico adecuado, opcionalmente en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, para dar un intermedio de la Fórmula VIII.



Fórmula VIII

y

- 10 B) declarar el intermedio de la Fórmula VIII con gas de hidrógeno o un reactivo de hidrogenación de transferencia y, opcionalmente, una cantidad adecuada de un catalizador de metal adecuado, en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente orgánico adecuado, para proporcionar un compuesto de la Fórmula V.

Los compuestos de la Fórmula VIII son útiles como productos intermedios en la preparación de compuestos de la Fórmula V.

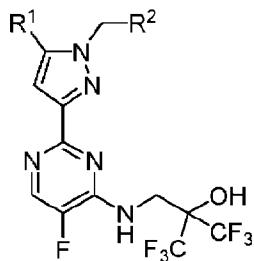
- 15 En algunas realizaciones de los procesos anteriores para elaborar compuestos de la Fórmula V, R⁶ puede ser hidrógeno, metilo o etilo en el intermedio (13), el compuesto de la Fórmula V y el intermedio de la Fórmula VIII. En algunas realizaciones de los procesos para elaborar compuestos de la Fórmula V, R⁶ puede ser hidrógeno en el intermedio (13), el compuesto de la Fórmula V y el intermedio de la Fórmula VIII.

- 20 En algunas realizaciones de los procesos mencionados anteriormente para elaborar compuestos de la Fórmula V, R⁷ puede ser alquilo C₁₋₆ en el intermedio (13), el intermedio de la Fórmula VIII y el compuesto de la Fórmula V, y el alquilo C₁₋₆ puede ser sustituido con hasta 3 repeticiones de R⁸. En otras realizaciones, R⁷ puede ser alquilo C₁₋₂ sustituido con hasta 3 repeticiones de R⁸. En otras realizaciones, R⁷ puede ser etilo, sustituido con 3 repeticiones de R⁸.

- 25 En algunas realizaciones de los procesos mencionados anteriormente de la Fórmula V, para los compuestos de la Fórmula V, el intermedio de la Fórmula VIII y el intermedio (13), una repetición de R⁸ puede ser -OH. En otras realizaciones, una repetición de R⁸ puede ser -OH y las otras dos repeticiones se seleccionan independientemente de haloalquilo C₁₋₃. En otras realizaciones, una repetición de R⁸ puede ser -OH y las otras dos repeticiones pueden ser trifluorometilo.

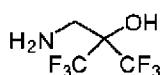
- 30 En algunas realizaciones de los procesos mencionados anteriormente para elaborar compuestos de la Fórmula III, R⁷ puede ser etilo en intermedio (13), intermedio de Formula VIII y el compuesto de la Fórmula V; el etilo puede ser sustituido con 3 repeticiones de R⁸, y una de las tres repeticiones de R⁸ puede ser -OH. En otras realizaciones, R⁷ puede ser etilo, sustituido con 3 repeticiones de R⁸, y una de las repeticiones de R⁸ puede ser -OH y las otras dos repeticiones de R⁸ puede ser seleccionadas independientemente de haloalquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones, una repetición de R⁸ es -OH y las otras dos repeticiones de R⁸ pueden ser trifluorometilo.

- 35 En otro aspecto, en la presente descripción se divulga un proceso de una etapa para elaborar un compuesto de la Fórmula VI.



Fórmula VI

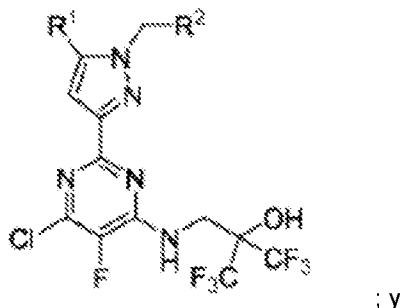
- 5 El proceso de una etapa para elaborar un compuesto de la Fórmula VI que comprende acoplar una cantidad adecuada de una amina (14) con una cloropirimidina de la Fórmula II, opcionalmente en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, en un solvente aprótico orgánico adecuado, a una temperatura adecuada, para dar un compuesto de la Fórmula VI.



(14)

En otro aspecto, en la presente descripción se divulga un proceso alternativo para elaborar un compuesto de la Fórmula VI que comprende las etapas de:

- 10 A) acoplar una cantidad adecuada de una amina (14) con una dicloropirimidina (7), en un solvente aprótico orgánico adecuado, opcionalmente en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, para dar un intermedio de la Fórmula IX;



Fórmula IX

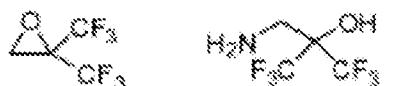
- 15 B) decolorar el intermedio de la Fórmula IX con gas de hidrógeno o un reactivo de hidrogenación de transferencia y, opcionalmente, una cantidad adecuada de un catalizador de metal adecuado, en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente orgánico adecuado, para proporcionar un compuesto de la Fórmula VI.

- 20 Los compuestos de la Fórmula IX son útiles como productos intermedios en la preparación de compuestos de la Fórmula VI.

En otro aspecto, en la presente descripción se divulga otro proceso para elaborar un compuesto de la Fórmula VI.

Este proceso para elaborar un compuesto de la Fórmula VI que comprende las etapas de:

- a) aminar oxirano (12) con una cantidad adecuada de hidróxido de amonio en un solvente aprótico orgánico adecuado, a una temperatura adecuada, para dar amina (14);



(12) (14) ; y

b) acoplar una cantidad adecuada de amina (14) con una cloropirimidina de la Fórmula II, en un solvente aprótico orgánico, a una temperatura adecuada, opcionalmente en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, para dar un compuesto de la Fórmula VI.

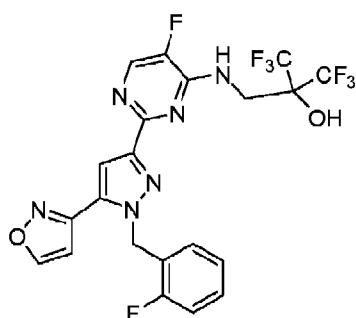
5 En algunas realizaciones de los procesos mencionados anteriormente para elaborar un compuesto de la Fórmula VI, para compuestos de la Fórmula VI y para productos intermedios de la Fórmula II y productos intermedios de la Fórmula IX, R¹ puede ser un anillo heteroarilo de 5 miembros no sustituido que contiene hasta tres heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O o S. En otras realizaciones, R¹ puede ser isoxazolilo. En otras realizaciones, R¹ puede ser 3-isoxazolilo.

10 En otras realizaciones de los procesos mencionados anteriormente para elaborar un compuesto de la Fórmula VI, para compuestos de la Fórmula VI y para los productos intermedios de la Fórmula IX, R¹ puede ser un fenilo no sustituido o heteroarilo de 6 miembros que contiene hasta tres átomos de nitrógeno del anillo. En otras realizaciones, R¹ puede ser fenilo.

15 En algunas realizaciones de los procesos mencionados anteriormente para elaborar un compuesto de la Fórmula VI, para los compuestos de la Fórmula VI y los productos intermedios de la Fórmula II y los productos intermedios de la Fórmula IX, R² puede ser un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con hasta tres repeticiones de R⁵.

En otras realizaciones, R² puede ser fenilo opcionalmente sustituido con hasta 3 repeticiones de R⁵. En otras realizaciones, R² puede ser fenilo sustituido con una repetición de R⁵. En otras realizaciones, R² puede ser fenilo sustituido con una repetición de R⁵ y R⁵ es halógeno. En otras realizaciones, R² puede ser fenilo sustituido con una repetición de R⁵ y R⁵ es fluoro. En otras realizaciones, R² puede ser 2-fluorofenilo. En otras realizaciones, R² puede ser fenilo sustituido con dos repeticiones de R⁵. En otras realizaciones, R² es fenilo sustituido con dos repeticiones de R⁵ y cada repetición de R⁵ es independientemente halógeno. En otras realizaciones, R² puede ser fenilo sustituido con dos repeticiones de R⁵ y cada repetición de R⁵ puede ser fluoro.

20 En otro aspecto, en la presente descripción se divulga un proceso de una etapa para elaborar Compuesto I (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(((5-fluoro-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)amino)metil)propan-2-ol). El Compuesto I tiene la estructura que se describe a continuación. El Compuesto I es un estimulador de sGC que ha demostrado eficacia para el tratamiento de varios trastornos relacionados con NO en modelos preclínicos.



Compuesto I

30 El proceso de una etapa para elaborar el Compuesto I comprende acoplar una cantidad adecuada de una amina (14) con una cloropirimidina de la Fórmula IV en un solvente aprótico orgánico adecuado, opcionalmente en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, para dar Compuesto I.

35 Para los procesos de una etapa mencionados anteriormente para elaborar un compuesto de la Fórmula III, un compuesto de la Fórmula V, un compuesto de la Fórmula VI, o el Compuesto I, al hacer reaccionar un intermedio de la Fórmula II o un intermedio de la Fórmula IV, con una amina (13) o, alternativamente, un intermedio de la Fórmula II o un intermedio de la Fórmula IV con una amina (14):

40 Una cantidad adecuada de amina (13) o amina (14) es al menos un equivalente de amina (13) o amina (14) por cada equivalente de compuesto de la Fórmula II o compuesto de la Fórmula IV. En algunas realizaciones, puede usarse un exceso de amina (13) o amina (14). En algunas realizaciones, puede usarse una cantidad de aproximadamente 1 y aproximadamente 5 equivalentes de la amina (13) o amina (14). En otras realizaciones, la cantidad adecuada puede ser de aproximadamente 1 y aproximadamente 4 equivalentes. En otras realizaciones, puede ser de aproximadamente 1 y aproximadamente 3 equivalentes.

45 Una base opcional adecuada es, por ejemplo, la base de Hunig. Otras bases opcionales son, por ejemplo, Et₃N, NaHCO₃ y KHCO₃. La amina (13) o la amina (14) misma también puede usarse como la base.

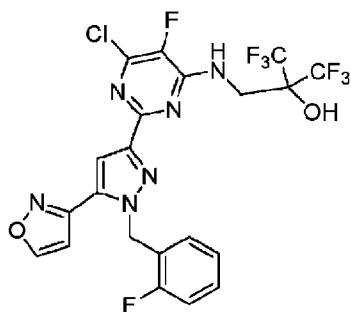
Una cantidad adecuada de base adecuada es al menos un equivalente de base opcional por cada equivalente de intermedio de la Fórmula II o intermedio de la Fórmula IV. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada es aproximadamente 2 equivalentes.

Un solvente aprótico orgánico adecuado es dimetilsulfóxido (DMSO). Otros solventes apróticos orgánicos adecuados son, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA) y *terc*-butanol (*t*-BuOH).

Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 135 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada puede estar entre aproximadamente 120 °C y aproximadamente 130 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada puede estar entre aproximadamente 125 °C y aproximadamente 130 °C.

En otro aspecto, en la presente descripción se divulga un proceso alternativo para elaborar un Compuesto I, que comprende las etapas de:

A) acoplar una cantidad adecuada de una amina (14) con una dicloropirimidina (7), en un solvente aprótico orgánico adecuado, opcionalmente en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, para dar un intermedio de la Fórmula X;

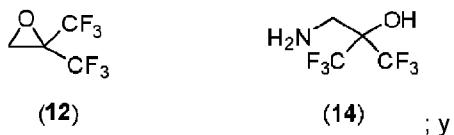


Fórmula X; y

B) declarar el intermedio de la Fórmula X con gas de hidrógeno o un reactivo de hidrogenación de transferencia y, opcionalmente, una cantidad adecuada de un catalizador de metal adecuado, en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente orgánico adecuado, para proporcionar el Compuesto I.

También se divulga otro proceso para elaborar el Compuesto I que comprende las etapas de:

a) aminar oxirano (12) con una cantidad adecuada de hidróxido de amonio en un solvente aprótico orgánico adecuado, a una temperatura adecuada, para dar amina (14);



b) acoplar una cantidad adecuada de amina (14) con una cloropirimidina de la Fórmula IV, opcionalmente en la presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, en un solvente aprótico orgánico adecuado, a una temperatura adecuada, para dar el Compuesto I.

Para la etapa a) en los procesos mencionados anteriormente para elaborar un compuesto de la Fórmula VI o un Compuesto I:

Una cantidad adecuada de hidróxido de amonio es al menos 3 equivalentes de hidróxido de amonio por cada equivalente de intermedio (12). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada puede estar entre aproximadamente 3 equivalentes y aproximadamente 12 equivalentes. En otras realizaciones, puede estar entre aproximadamente 4 equivalentes y aproximadamente 10 equivalentes. En otras realizaciones, puede estar entre aproximadamente 6 equivalentes y aproximadamente 12 equivalentes. En otras realizaciones puede estar entre aproximadamente 8 equivalentes y aproximadamente 10 equivalentes. En algunas realizaciones, puede ser de aproximadamente 10 equivalentes.

Un solvente aprótico orgánico adecuado es, por ejemplo, un éter de dialquilo. En algunas realizaciones, el éter puede ser éter *t*-butílico de metilo. Otros éteres que pueden usarse incluyen, por ejemplo, diisopropil éter. Otros solventes apróticos orgánicos que pueden usarse son, por ejemplo, diclorometano y acetato de etilo.

Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 35 °C. En algunas realizaciones, una temperatura adecuada puede estar entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 30 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada puede estar entre aproximadamente 23 °C y aproximadamente 28 °C.

Para la etapa b) en los procesos mencionados anteriormente para elaborar un compuesto de la Fórmula VI o Compuesto I:

5 Una cantidad adecuada de una amina (14) es al menos un equivalente de amina (14) por cada equivalente de compuesto de la Fórmula II o compuesto de la Fórmula IV. En algunas realizaciones, puede usarse un exceso de amina (14). En algunas realizaciones, puede usarse una cantidad entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 equivalentes de amina (14). En otras realizaciones, la cantidad adecuada puede estar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 equivalentes. En otras realizaciones, puede estar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 equivalentes.

10 Una base opcional adecuada es, por ejemplo, la base de Hunig. Otras bases opcionales son, por ejemplo, Et₃N, NaHCO₃ y KHCO₃. La amina (14) misma también puede usarse como la base.

Una cantidad adecuada de base adecuada es al menos un equivalente de base opcional por cada equivalente de intermedio de la Fórmula II o intermedio de la Fórmula IV. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada puede ser de aproximadamente 2 equivalentes.

15 Un solvente aprótico orgánico adecuado es dimetilsulfóxido (DMSO). Otros solventes apróticos orgánicos adecuados son, por ejemplo, DMF, DMA y t-BuOH.

Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 135 °C. Una temperatura adecuada puede estar entre aproximadamente 120 °C y aproximadamente 130 °C. En otras realizaciones, una temperatura adecuada puede estar entre aproximadamente 125 °C y aproximadamente 130 °C.

20 Para la etapa A) en los procesos mencionados anteriormente para elaborar un compuesto de la Fórmula III, un compuesto de la Fórmula V, un compuesto de la Fórmula VI o el Compuesto I:

25 Una cantidad adecuada de amina (13) o amina (14) es al menos un equivalente de amina (13) o amina (14) por cada equivalente de intermedio (7) o intermedio (7'). En algunas realizaciones, puede usarse un exceso de amina (13) o amina (14). En algunas realizaciones, puede usarse una cantidad entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 equivalentes de la amina (13) o amina (14). La cantidad adecuada puede estar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2.9 equivalentes. Puede estar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2.7 equivalentes. En Puede ser aproximadamente 2.6 equivalentes.

Una base opcional adecuada es, por ejemplo, la base de Hunig. Otras bases opcionales son, por ejemplo, Et₃N, NaHCO₃ y KHCO₃. La amina (13) o la amina (14) misma también puede usarse como la base, cuando se usa en exceso.

30 Una cantidad adecuada de base adecuada es al menos un equivalente de base opcional por cada equivalente de intermedio (7) o intermedio (7'). En algunas realizaciones, una cantidad adecuada puede ser de aproximadamente 2 equivalentes.

Un solvente aprótico orgánico adecuado es dimetilsulfóxido (DMSO). Otro solventes apróticos orgánicos adecuados son, por ejemplo, N,N-dimetilformamida (DMF), N-N-dimetilacetamida (DMA) y *terc*-butanol (t-BuOH).

35 Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 90 °C. Una temperatura adecuada puede estar entre aproximadamente 55 °C y aproximadamente 65 °C. Una temperatura adecuada puede estar entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 90 °C. Una temperatura adecuada puede estar entre aproximadamente 55 °C y aproximadamente 85 °C. Una temperatura adecuada puede estar entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 85 °C. Una temperatura adecuada puede estar entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 70 °C.

40 Para la etapa B) en los procesos mencionados anteriormente para elaborar un compuesto de la Fórmula III, un compuesto de la Fórmula V, un compuesto de la Fórmula VI o el Compuesto I:

45 Un reactivo de hidrogenación de transferencia adecuado es HCOOH. HCOOH se usó más comúnmente en la presencia de bases orgánicas/inorgánicas tales como Et₃N, NaOH, NaHCO₃, etc. Puede usarse HCOONH₄, HCOONa, HCOOK, isopropanol, trietilsilano y ciclohexadieno.

Un catalizador de metal adecuado es paladio en carbón activado, por ejemplo, 10 % Pd sobre carbón activado.

50 Una cantidad adecuada de un catalizador metálico adecuado es una cantidad catalítica, es decir, menos de un equivalente de Pd por equivalente de intermedio de la Fórmula VII, Fórmula VIII, Fórmula IX o Fórmula X. En algunas realizaciones, una cantidad adecuada del catalizador metálico adecuado es de 0.01 a 0.02 equivalentes de Pd por equivalente de intermedio de la Fórmula VII, Fórmula VIII, Fórmula IX o Fórmula X.

Una base adecuada es trietilamina (Et₃N). Otras bases que pueden usarse son, por ejemplo, base de Hunig, NaHCO₃, KHCO₃ y acetato de sodio.

Una cantidad adecuada de una base adecuada es al menos un equivalente de base por cada equivalente de intermedio de la Fórmula VII, Fórmula VIII, Fórmula IX o Fórmula X. Una cantidad adecuada de base es al menos 1.5 equivalentes. En aún otras realizaciones, puede ser aproximadamente 1.6 equivalentes.

- 5 Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 35 °C y aproximadamente 60 °C. Una temperatura adecuada está entre aproximadamente 35 °C y aproximadamente 55 °C. Una temperatura adecuada puede estar entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 50 °C.

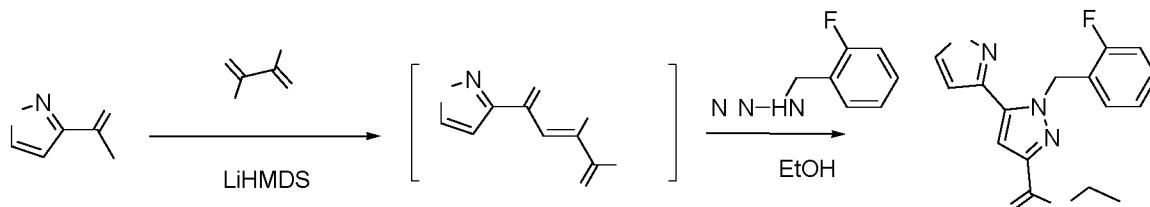
Un solvente orgánico adecuado es, por ejemplo, THF. Otros solventes que pueden usarse son, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, 2-metil-tetrahidrofurano o mezclas de estos.

10 Los procesos descritos en la presente descripción tienen la ventaja de permitir la preparación de estimuladores sGC y productos intermedios de la Fórmula I en rendimiento y pureza altos. La presente invención tiene la ventaja adicional de presentar condiciones de reacción simples que pueden aumentarse progresivamente de manera sencilla para la fabricación a gran escala.

15 En una realización de los procesos mencionados anteriormente, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula II . En otra realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula IV. En otra realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula III. En otra realización, es un compuesto de la Fórmula V. En otra realización, el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula VI. En otras realizaciones, el compuesto de la Fórmula I es un Compuesto I (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(((5-fluoro-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)amino)metil)propan-2-ol).

20 Los procesos alternativos para preparar compuestos de la Fórmula II y la Fórmula IV se han descrito previamente en las patentes núm. US8748442B2, WO2013101830 y WO2014144100.

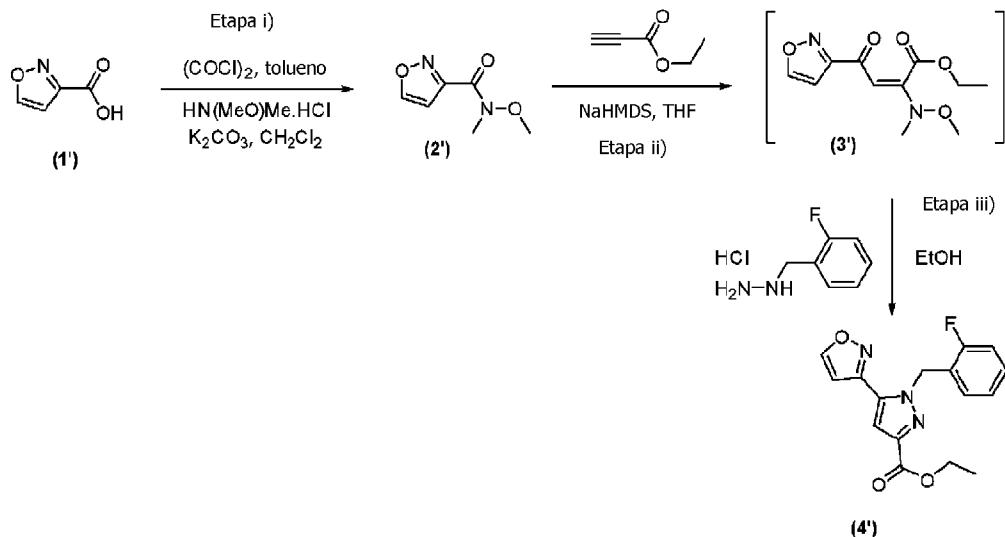
En esas publicaciones, la síntesis de productos intermedios (4) y (4') se llevó a cabo de acuerdo con el esquema 1 descrito abajo, mediante el uso del intermedio (4') como un ejemplo.



Esquema 1

- 25 De acuerdo con el esquema 1, la síntesis de los productos intermedios (4) y (4') podría llevarse a cabo en dos etapas. Por ejemplo, para el compuesto (4'), la primera etapa incluye la reacción de una cetona (19) con dietiloxalato para dar un intermedio (20). En la segunda etapa, el intermedio (20) se hace reaccionar con una hidrazina sustituida adecuadamente o con su sal de clorhidrato correspondiente. En el caso particular del compuesto (4'), la hidrazina sería una de la fórmula $\text{NH}_2\text{NH-CH}_2\text{-}(2\text{-fluorofenilo})$.

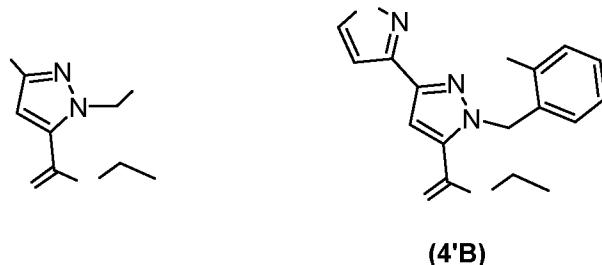
30 En la presente descripción se describe la preparación de compuestos (4) y (4') como se llevaron a cabo de acuerdo con el esquema 2, ejemplificado para el compuesto (4'), descrito abajo.



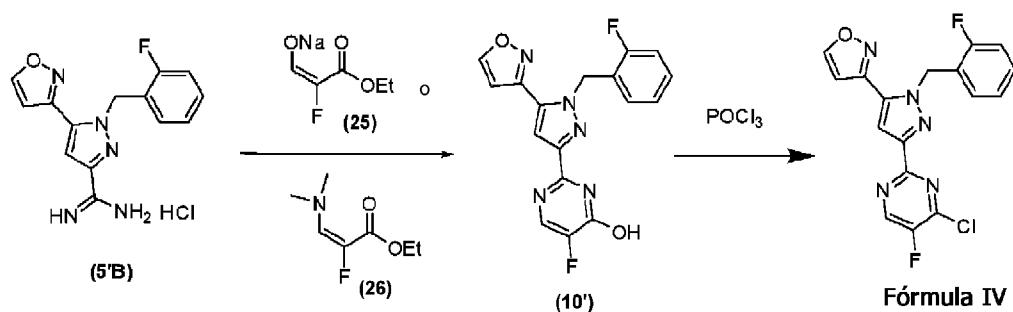
Esquema 2

Se ha descubierto que la preparación del intermedio (4) o (4') de acuerdo con el esquema 2 presenta varias ventajas cuando se compara con su preparación de acuerdo con el esquema 1. Aunque la síntesis de acuerdo con el esquema 2 introduce una etapa adicional comparada con la síntesis de acuerdo con el esquema 1, la síntesis de acuerdo con el esquema 2 es más sencilla de aumentarse para elaborarse a gran escala, lo que resulta en rendimientos más altos y purezas más altas. El esquema 2 usa un compuesto (1') como la material de inicio en la etapa i). Esta material de inicio es sólida a temperatura ambiente, y está disponible a bajo costo de fuentes comerciales. El compuesto (19), usado como material de inicio en el esquema 1, es líquido a temperatura ambiente, lo que lo hace más difícil de manipular en operaciones a gran escala. El compuesto (19) también es sustancialmente más caro que el compuesto (1') de fuentes comerciales.

Otra ventaja de la síntesis de acuerdo con el esquema 2 es que el intermedio (3'), generado en la etapa ii), puede volver a cristalizarse y obtenerse en alta pureza. El intermedio (20) del esquema 1 se usa sin purificación adicional en la segunda etapa de la reacción, lo que resulta en un producto final menos puro y un proceso de purificación más complicado. Además, la segunda etapa en la preparación del compuesto (4) o el compuesto (4') en la síntesis de acuerdo con el esquema 1 ocurre con un grado muy bajo de regioselectividad para los regiosímeros deseados de (4) o (4'), que se describe en los esquemas anteriores. Los regiosímeros menos deseables de las estructuras (4B) y (4'B) se describen abajo. La regioselectividad baja observada durante la síntesis de acuerdo con el esquema 1 representa una pérdida de rendimiento general del isómero deseado, y necesita un proceso de purificación más prolongado y menos eficiente para aislar el isómero deseado puro.



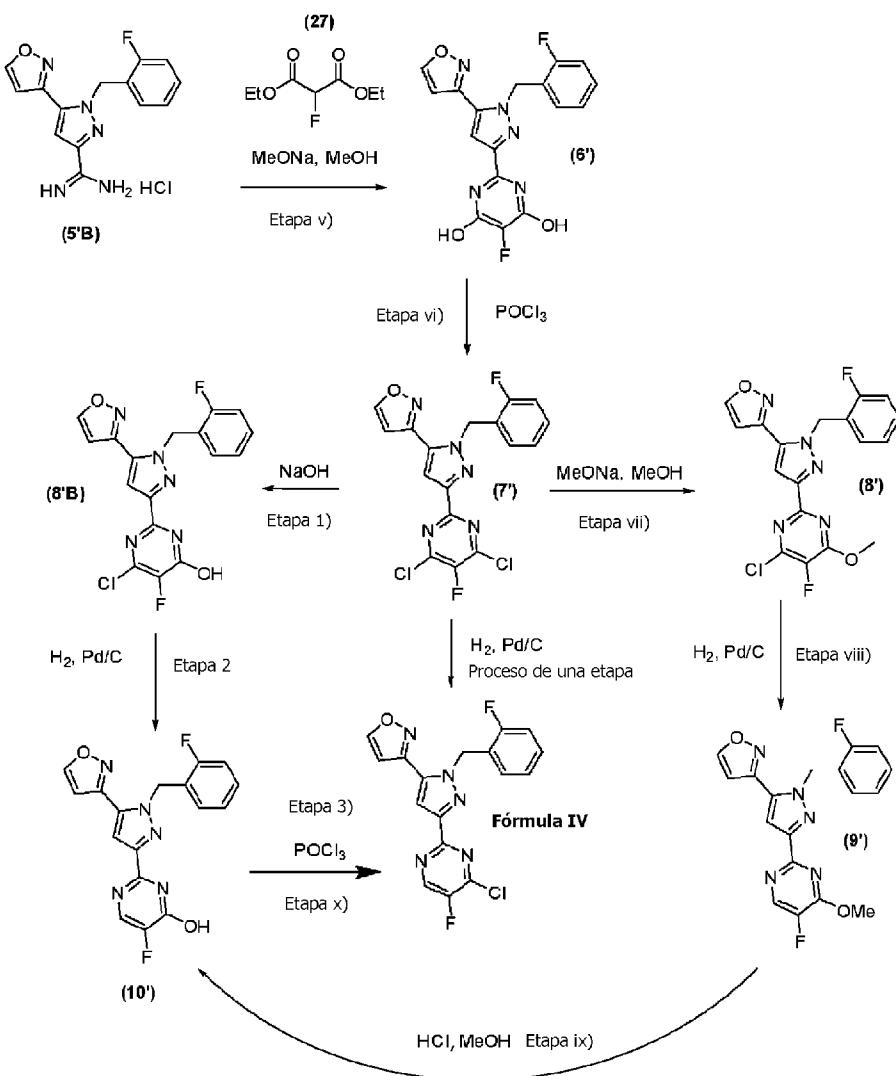
En las publicaciones núm. US8748442B2, WO2013101830 y WO2014144100, la preparación de los compuestos de la Fórmula II o los compuestos de la Fórmula IV a partir de cualquiera de las amidinas intermedias (5A) o (5A'), o las sales de amidina intermedia (5B) o (5'B), se llevó a cabo de acuerdo con el esquema 3, mediante la formación del intermedio (10'), como se ejemplifica para un compuesto final de la Fórmula IV abajo.



Esquema 3

En la presente descripción se divulga la preparación de los compuestos de la Fórmula II o los compuestos de la Fórmula IV a partir de las amidinas correspondientes (5A) o (5A') o las sales de amidina (5B) o (5B') mediante uno de varios procesos alternativos. Estos están ejemplificados para un compuesto final de la Fórmula IV en el esquema 4 abajo.

5



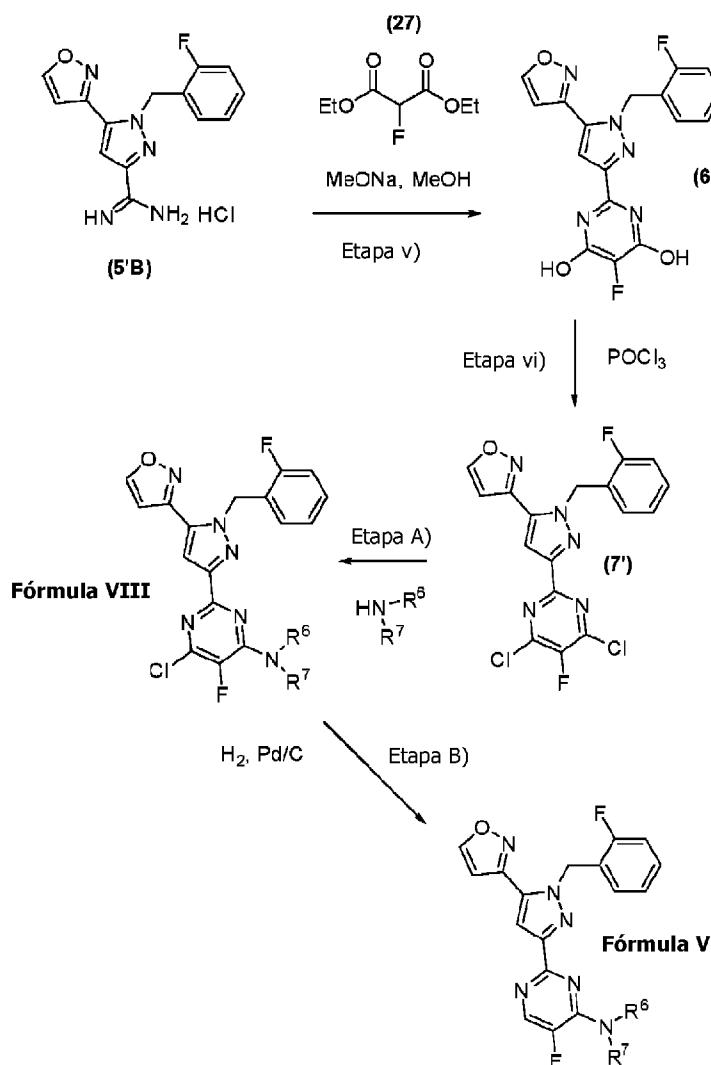
Esquema 4

10 Se ha encontrado que la preparación de los compuestos de la Fórmula II o de la Fórmula IV de acuerdo con el esquema 4 presenta varias ventajas cuando se compara con su preparación de acuerdo con el esquema 3. Aunque el proceso resumido en el esquema 3 es muy corto, no puede agrandarse tan fácilmente para la fabricación a gran escala como el esquema 4. El uso de los reactivos no simétricos (25) y (26), o reactivos similares, para la preparación

de productos intermedios (10) o (10'), lleva a la formación de una gran cantidad de impurezas. Estas impurezas deben separarse antes de llevar a cabo la siguiente etapa para evitar llevarlas al producto final. Esto implica purificaciones prolongadas y complejas, y rendimientos bajos.

- 5 Los procesos resumidos en el esquema 4, que usa como una primera etapa la reacción de un reactivo simétrico (27), tienen la ventaja de proporcionar un intermedio (6) o (6') en pureza y rendimientos altos. Después, este intermedio puede convertirse en un compuesto de la Fórmula II o un compuesto de la Fórmula IV mediante varios procesos alternativos: a través de un proceso de 5 etapas con las etapas vi) a x); a través de un proceso de una etapa directamente al producto final o a través de un proceso de cuatro etapas con las etapas vi) y 1) a 3). En todos los casos, cada una de las etapas resultantes es de alto rendimiento y los productos intermedios son todos aislados en pureza y rendimientos altos después de precipitaciones o cristalizaciones simples, evitando el uso de cromatografía. 10 Por lo tanto, el proceso general es altamente eficiente y se puede agrandar para la fabricación a gran escala.

- 15 En la presente descripción también hay un proceso para la preparación de compuestos de la Fórmula III, Fórmula V, Fórmula VI o Compuesto I, mediante el uso del intermedio (7) o el intermedio (7'), que son generados ellos mismos a partir de productos intermedios (6) y (6'). El proceso se resume en el esquema 5 abajo. El proceso se exemplifica para la preparación de un compuesto de la Fórmula V abajo. Se usarían procesos análogos para la preparación de compuestos de la Fórmula III y VI, así como el Compuesto I.



Esquema 5

- 20 Este proceso es ventajoso sobre procesos alternativos para generar compuestos de la Fórmula III, Fórmula V, Fórmula VI y Compuesto I en que usa el intermedio simétrico (7) o (7') como la material de inicio. Comenzando de este intermedio simétrico, generado a partir de productos intermedios simétricos (6) y (6'), como se mencionó anteriormente, resulta en rendimientos y purezas más altos de las etapas siguientes. Dos etapas de alto rendimiento producen la amina de la Fórmula V final. El proceso general puede expandirse para la fabricación a gran escala.

La terminología usada en la presente descripción es para el propósito de describir solo realizaciones particulares y no pretende ser limitativa de la invención. Como se usa en la presente, las formas singulares "un", "uno, una" y "el, la" pretenden incluir además las formas en plural, a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera.

- 5 Además, se entiende que los términos "comprender" (y cualquier forma de comprender, tales como "comprende" y "que comprende"), "tener" (y cualquier forma de tener, tales como "tiene" y "que tiene"), "incluyen" (y cualquier forma de incluyen, tales como "incluye" y "que incluyen"), "contener" (y cualquier forma contener, tales como "contiene" y "que contiene"), y cualquier otras variantes gramaticales de estos, son verbos enlazantes abiertos. Como resultado, un método o dispositivo que "comprende", "tiene", "incluye" o "contiene" una o más etapas o elementos posee esas una o más etapas o elementos, pero no se limita a solo aquellos que poseen una o más etapas o elementos. Del 10 mismo modo, una etapa de un método o un elemento de un dispositivo que "comprende", "tiene", "incluye" o "contiene" una o más características que posee dichas una o más características, pero no se limita a sólo aquellos que poseen una o más características. Además, un dispositivo o estructura que se configura en una determinada forma se configura en al menos esa manera, pero puede además configurarse además en las formas que no se enumeran.

15 Como se usa en la presente, los términos "que comprende," "tiene," "que incluye," " que contiene," y otras variantes gramaticales de estas abarcan los términos "que consiste en" y "que consiste esencialmente en."

20 La expresión "que consiste esencialmente en" o variantes gramaticales de éstas cuando se usa en la presente se debe tomar como que especifica las características declaradas, enteros, etapas o componentes, pero no excluyen la adición de una o más características adicionales, enteros, etapas, componentes o grupos de estos, pero solo si las características adicionales, números enteros, etapas, componentes o grupos de estos no alteran materialmente las características básicas y novedosas de la composición reivindicada, dispositivo o método.

25 Donde uno o más intervalos se refieren durante esta especificación, cada intervalo pretende ser un formato abreviado para presentar la información, donde el intervalo se entiende que abarca cada punto discreto dentro del intervalo si los mismos fueron completamente establecidos en la presente.

30 Aunque varias aspectos y realizaciones de la presente invención se han descrito y se representan en la presente descripción, aspectos alternativos y realizaciones pueden afectarse por los expertos en la materia para lograr los mismos objetivos. En consecuencia, esta descripción y las reivindicaciones anexas están destinadas a cubrir todos estos aspectos y realizaciones adicionales y alternativas que están dentro del verdadero espíritu y alcance de la invención.

Ejemplos

35 Los siguientes ejemplos preparativos se exponen para que esta invención se entienda más completamente. Estos ejemplos son para fines ilustrativos solamente y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención de cualquier manera.

Métodos

Análisis de HPLC

40 Equipo:

A. Se condujeron análisis de HPLC mediante el uso de un sistema de HPLC Agilent serie 1100/1200 que consiste en una bomba, detector ChemStation de UV VWD o DAD, autoinyector y calentador de columna, o equivalente. Programa de computadoras ChemStation instalado en GX270 o equivalente. La columna era HALO C18 150 x 4.6 mm.

B. Columna: HALO C18 150 x 4.6 mm 2.7 micrones o equivalente

45 C. Frascos automuestreadores, septos de silicio/Teflon, 12x32 mm

D. Frascos volumétricos clase A de 100-mL

E. Embudos de pesaje

F. Espártulas

G. Pipetas desechables de vidrio Pasteur

45 H. Balanza capaz de pesar adecuadamente 0.01 mg

I. 2 recipientes de solvente de 2 L

Reactivos:

A. Agua, grado HPLC o equivalente

B. Acetonitrilo (ACN), grado HPLC o equivalente

- C. Ácido trifluoroacético (TFA) grado HPLC o equivalente
 D. Muestra de prueba de intermedio.
 E. Materiales auténticos de productos intermedios o estándar de referencia si se encuentra disponible.

Solvente y diluyente:

- 5 A. Solvente A: 0.1 % de TFA en agua (*es decir*, 1 mL en 1 L de agua)
 B. Solvente B: 0.1 % de TFA en acetonitrilo (*es decir*, 1 mL en 1 L de ACN)
 C. Diluyente: acetonitrilo/agua

Temperatura de la columna: 40 °C

Tabla de tiempo:

10

Tiempo (minuto)	% de solvente A	% de solvente B
0	85	15
10	5	95
15	5	95

Tiempos de retención de los compuestos seleccionados:

Compuesto	Tiempo de retención aproximado (min)
Ácido isooxazol-3-carboxílico (1')	1.8
Compuesto (2')	3.1
Compuesto (3')	6.2
Compuesto (4')	8.6
Compuesto (5')	5.1
Compuesto (6')	6.2
Compuesto (7')	10.3
Compuesto (8')	10.0
Compuesto (9')	8.8
Compuesto (10')	7.0
Fórmula IV	9.3
Compuesto I	8.9

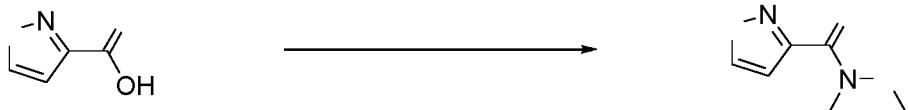
Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

- 15 Se registraron los espectros de ^1H NMR de todos los compuestos en un espectrómetro de NMR BRUKER que funcionaba a 500 MHz a temperatura ambiente. Las muestras disueltas en CDCl_3 se tomaron como referencia comparadas con el pico de solvente residual a 7.27 ppm. Las muestras disueltas en DMSO-d_6 se tomaron como

referencia comparadas con el pico de solvente residual a 2.50 ppm. Los FID resultantes se transfirieron a una PC y se procesaron mediante el uso del programa para procesamiento de NMR ACD/Labs.

Ejemplo 1

- 5 i): Acoplamiento de compuesto (1') y *N,O*-dimetilhidroxilamina para proporcionar *N*-metoxi-*N*-metilisoxazol-3-carboxamida (2')

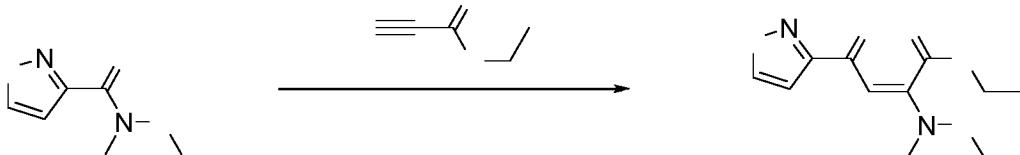


10 Se cargó ácido isoxazol-3-carboxílico ((1'), 241.6 g, 2137 mmoles, 1.0 equiv), tolueno (1450 mL) y DMF (7.8 g, 107 mmoles, 0.05 equiv) en un recipiente de reacción adecuado equipado con un agitador mecánico y un termómetro digital. La suspensión acuosa resultante se calentó hasta 45-50 °C. Después, se cargó cloruro de oxalilo (325 g, 2559 mmoles, 1.2 equiv) a través de un embudo de adición en el transcurso de 2 h mientras se mantuvo la temperatura de reacción entre 45 a 50 °C y se observó una evolución de gas vigorosa. Después de la adición, se obtuvo una mezcla café. La mezcla café se calentó hasta 87 a 92 °C durante 1 h y se agitó a 87 a 92 °C durante 1 h. La reacción se completó como se muestra por HPLC. Durante el calentamiento, la mezcla café se convirtió en una solución oscura. La reacción se monitoreó al apagar una porción de la mezcla de reacción en piperidina y monitorear la piperidina amida por HPLC. La mezcla oscura se enfrió hasta 20-25 °C y luego se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para eliminar cualquier insoluble. El filtrado oscuro se concentró a presión reducida hasta un volumen de 400 mL de aceite oscuro.

20 Se cargó carbonato de potasio (413 g, 2988 mmoles, 1.4 equiv) y agua (1000 mL) en un recipiente de reacción adecuado equipado con un agitador mecánico y un termómetro digital. La solución de reacción se enfrió hasta -10 a -5 °C. Se cargó clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxiamina (229 g, 2348 mmoles, 1.1 equiv) en un recipiente de reacción adecuado y se disolvió en agua (1000 mL). La solución de *N,O*-dimetilhidroxiamina y diclorometano (2500 mL) después se cargó a la solución de carbonato de potasio.

25 El aceite oscuro anterior (400 mL) después se cargó lentamente a través de un embudo de adición mientras la temperatura de reacción se mantuvo en -10 a 0 °C. La adición fue ligeramente exotérmica y después de la adición se obtuvo una mezcla café. La mezcla se agitó a 0 a 5 °C durante 20 minutos y después se calentó hasta 20 a 25 °C. Se recolectó la capa orgánica inferior y se extrajo la capa superior ac. con diclorometano (400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio al 15 % (1200 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y, después, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el intermedio (2') como un aceite oscuro (261.9 g, 97 % en peso, 76 % de rendimiento, 3 % en peso de tolueno por ¹H-NMR, 0.04 % en peso de contenido de agua por KF). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48 (s, 1 H); 6.71 (s, 1 H); 3.78 (s, 3 H); 3.38 (s, 3 H).

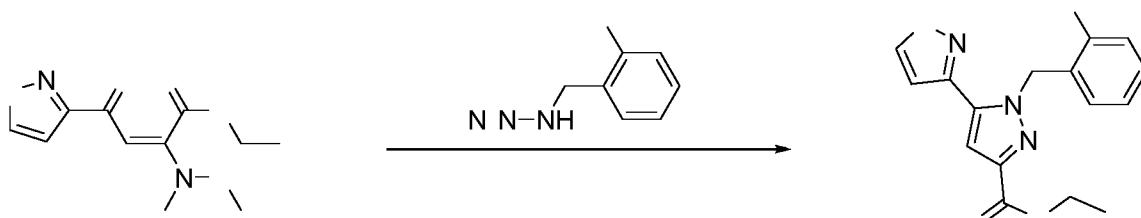
- 30 ii): Alquilación del Compuesto (2') y propiolato de etilo para proporcionar (*E*)-etil 4-(isoxazol-3-il)-2-(metoxi(metil)amino)-4-oxobut-2-enoato (3')



35 35 Se cargó el intermedio (2') (72.2 g, 96 % en peso, 444 mmoles, 1.0 equiv), propiolato de etilo (65.7 g, 670 mmoles, 1.5 equiv) y THF anhidro (650 mL) en un recipiente de reacción adecuado equipado con un agitador mecánico y un termómetro digital. La solución se enfrió a -65 a -55 °C. Después se cargó bis(trimetilsilil)amida sódica en THF (1 M, 650 mL, 650 mmoles, 1.46 equiv) lentamente a través de un embudo de adición mientras se mantuvo la temperatura de reacción a -65 a -55 °C. La mezcla se agitó por debajo de -55 °C durante 10 min después de que la solución se completó. Después, se cargó HCl 1 N (650 mL, 650 mmoles, 1.46 equiv) para apagar la reacción mientras se mantuvo la temperatura de reacción por debajo de -20 °C seguido inmediatamente con la adición de acetato de etilo (1500 mL) y agua (650 mL). Se recolectó la capa superior de acetato de etilo y la capa acuosa inferior se extrajo con acetato de etilo (800 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 10 % (1000 mL) y solución de cloruro de sodio saturado (650 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar un aceite oscuro.

El aceite oscuro se disolvió en una solución de diclorometano/acetato de etilo/heptano (150 mL/100 mL/100 mL). La solución se cargó en una almohadilla de sílice (410 g) y la almohadilla de sílice se eluyó con acetato de etilo/heptano (1/1 v/v). El filtrado (~3000 mL) se recolectó y, después, se concentró a presión reducida hasta un volumen de 150 mL para dar una suspensión en reposo. Después, se adicionó heptano (200 mL) a la suspensión y la suspensión se concentró a presión reducida hasta un volumen de 150 mL. La suspensión resultante se filtró, y la torta del filtrado se lavó con heptano (150 mL). Después la torta de filtrado se secó con aire durante la noche para obtener el intermedio (3') como un sólido café (63.4 g, 56 % de rendimiento, >99 % puro por HPLC). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.42 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H); 6.76 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H); 6.18 (s, 1 H); 4.47 (q, $J=7.07$ Hz, 2H); 3.75 (s, 3 H); 3.21 (s, 3 H); 1.41 (t, $J=7.17$ Hz, 3 H).

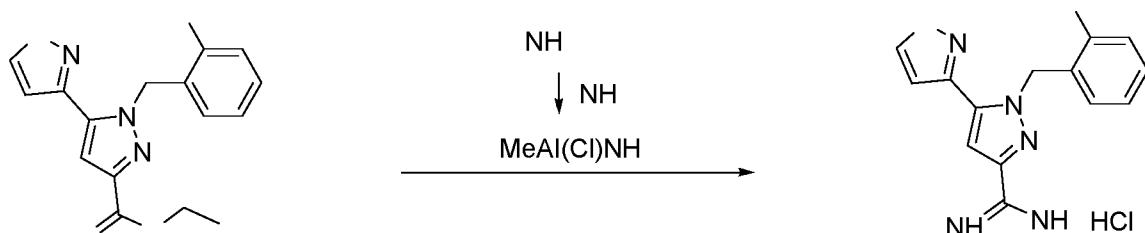
10 iii): Ciclización del Compuesto 3' y 2-fluorobencilhidrazina para proporcionar 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (4')



15 Se cargó el intermedio (3') (72.9 g, 287 mmoles, 1.0 equiv) y etanol absoluto (730 mL) en un recipiente de reacción adecuado equipado con un agitador mecánico y un termómetro digital. La mezcla se enfrió a 0 a 5 °C. Después se cargó 2-fluorobencilhidrazina (48.2 g, 344 mmoles, 1.2 equiv) a la mezcla. La mezcla se agitó a 0 a 10 °C durante 1 h y después se calentó a 20 a 25 °C y se agitó a 20 a 25 °C durante 16 h. La reacción se completó por HPLC. Se cargó HCl concentrado (33.9 g, 37 % en peso, 344 mmoles, 1.2 equiv) a la mezcla de reacción durante 1 min y la temperatura del lote se exotermó de 20 °C a 38 °C. Se obtuvo una suspensión. La mezcla se enfrió a 0 a 10 °C durante 1 h y se agitó a 0-10 °C durante 1 h. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtrado se lavó con etanol (200 mL). La torta de filtrado se secó al vacío a 30 a 40 °C durante 16 h para dar el intermedio (4') como un sólido blancuzco (81.3 g, 90 % de rendimiento, >99 % puro por HPLC). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.47 (d, $J=1.68$ Hz, 1 H); 7.15 - 7.26 (m, 2 H); 6.94 - 7.08 (m, 2H); 6.77 - 6.87 (m, 1 H); 6.55 (d, $J=1.68$ Hz, 1 H); 5.95 (s, 2 H); 4.43 (q, $J=7.02$ Hz, 2 H); 1.41 (t, $J=7.17$ Hz, 3 H).

20 iv): Aminación del Compuesto (4') para proporcionar clorhidrato de 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboximidamida (5'B)

25



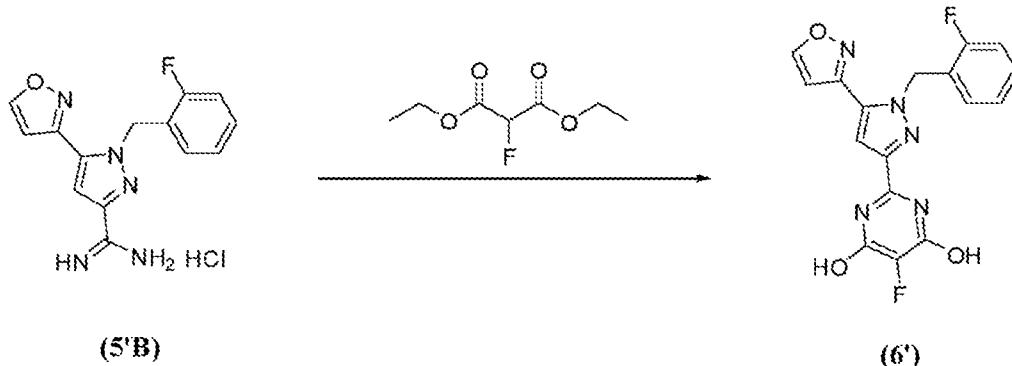
30 Se cargó cloruro de amonio anhídrido (267 g, 4991 mmoles, 5.0 equiv) y tolueno (5400 mL) en un recipiente de reacción adecuado equipado con un agitador mecánico y un termómetro digital. Se cargó trimetilaluminio en tolueno (2 M, 2400 mL, 4800 mmoles, 4.8 equiv) lentamente a través de un embudo de adición mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 20 a 40 °C (Nota: la evolución del gas metano se observó durante la adición). Después, la mezcla se calentó a 75 a 80 °C durante 30 minutos y se obtuvo una solución blanca clara. Se cargó el intermedio (4') (315 g, 999 mmoles, 1.0 equiv) a la mezcla de reacción en cuatro porciones iguales durante 1 h a 75 a 90 °C. La reacción se agitó a 80 a 90 °C durante 30 min y después se calentó hasta 100 a 110 °C y se agitó a 100 a 110 °C durante 3 h. La reacción se completó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 a 20 °C y se cargó metanol (461 g, 14.4 moles, 14.4 equiv) lentamente a través de un embudo de adición mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 10-40 °C. Nota: el enfriamiento fue muy exotérmico y se observó una evolución de gas de lote. Se obtuvo una suspensión espesa. Despues, se cargó lentamente HCl 3 N (6400 mL, 3 N, 19.2 moles, 19.2 equiv) a través de un embudo de adición mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 20 a 45 °C. La mezcla se calentó a 80 a 85 °C y se agitó a 80 a 85 °C durante 10 min para obtener una mezcla bifásica clara. La mezcla se enfrió a 0 a 5 °C durante 3 h y se agitó a 0 a 5 °C durante 1 h. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtrado se lavó con agua (3000 mL).

35

40

La torta de filtrado se secó al vacío a 40 a 50 °C durante 24 h para dar el intermedio (5'B) como un sólido blancuzco (292 g, 91 % de rendimiento, >99 % puro por HPLC). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.52 (s, 2 H); 9.33 (s, 2 H); 9.18 (d, J=1.53 Hz, 1 H); 7.88 (s, 1 H); 7.29 - 7.38 (m, 1 H); 7.19 - 7.25 (m, 1 H); 7.10 - 7.16 (m, 1 H); 7.03 (d, J=1.53 Hz, 1 H); 6.92 – 6.98 (m, 1 H); 5.91 (s, 2 H). M.P. 180-185 °C.

- 5 v): Ciclización del Compuesto (5'B) y fluoromalonato de dietilo para proporcionar 5-fluoro-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidina-4,6-diol (6')



- 10 Se cargó el intermedio (5'B) (224.6 g, 698 mmoles, 1.0 equiv), metanol (2250 mL) y fluoromalonato de dietilo (187 g, 1050 mmoles, 1.5 equiv) en un recipiente de reacción adecuado equipado con un agitador mecánico y un termómetro digital. Después se cargó metóxido de sodio en solución de metanol (567 g, 30 % en peso, 3149 mmoles, 4.5 equiv) a través de un embudo de adición mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 20 a 35 °C. La mezcla se agitó a 20 a 35 °C durante 30 min y se obtuvo una suspensión clara. La reacción se completó por HPLC. Se cargó una solución de HCl 1.5 N (2300 mL, 3450 mmoles, 4.9 equiv) a través de un embudo de adición durante 1 h mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 20 a 30 °C. Se obtuvo una suspensión blanca. El pH de la mezcla de reacción fue de ~1 por papel de pH. La suspensión se agitó a 20 a 30 °C durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtrado se lavó con una solución premezclada de metanol y agua (500 mL/500 mL) y después con agua (1000 mL). La torta de filtrado se secó al vacío a 50 a 60 °C durante 16 h para dar el intermedio (6') como un sólido blancuzco (264 g, 97 % de rendimiento, >99 % puro por HPLC). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.82 (br. s., 1 H); 12.31 (br. s., 1 H); 9.14 (d, J=1.53 Hz, 1 H); 7.55 (s, 1 H); 7.31 - 7.37 (m, 1 H); 7.18 - 7.25 (m, 1 H); 7.10 - 7.15 (m, 2 H); 6.97 – 7.02 (t, J=7.55 Hz, 1 H); 5.88 (s, 2 H).
- 15
- 20

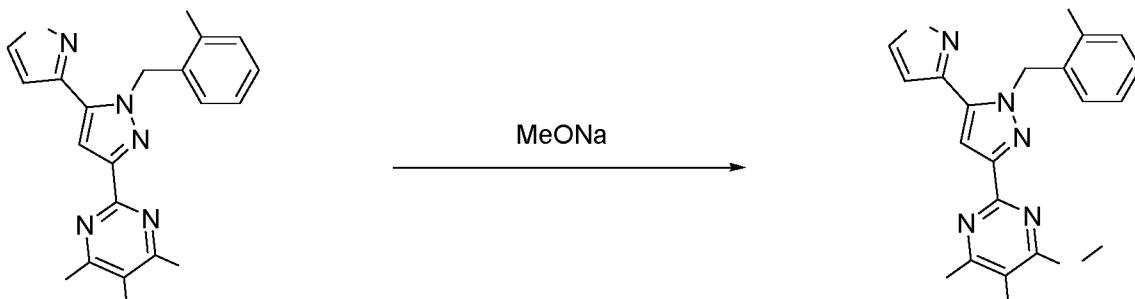
vi): Cloración del compuesto (6') para proporcionar 3-(3-(4,6-dicloro-5-fluoropirimidin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)isoxazol (7')



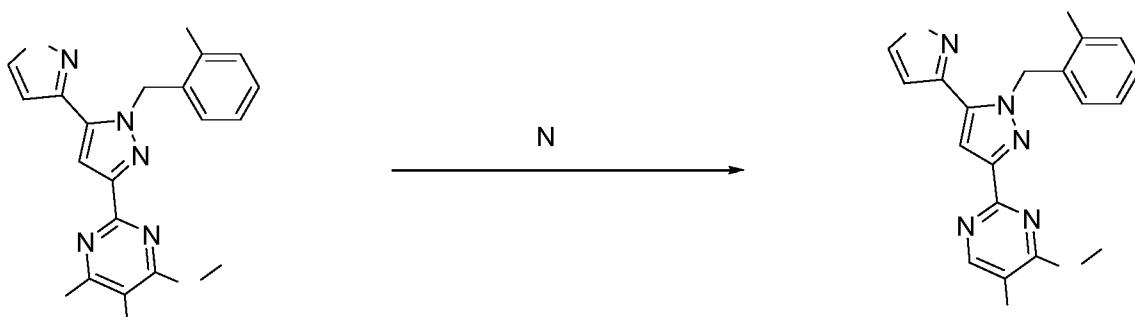
- 25 Se cargó el intermedio (6') (264 g, 711 mmoles, 1.0 equiv), acetonitrilo (4000 mL) y N,N-dimetilanilina (138 g, 1137 mmoles, 1.6 equiv) en un recipiente de reacción adecuado equipado con un agitador mecánico y un termómetro digital. La mezcla de suspensión se calentó a 70-80 °C. Después se cargó oxícloruro de fósforo (655 g, 4270 mmoles, 6.0 equiv) a través de un embudo de adición durante 1 h mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 70 a 80 °C. La mezcla se agitó a 75 a 80 °C durante 22 h y se obtuvo una solución café. La reacción se completó por HPLC. Después, la mezcla se enfrió entre 0 y 5 °C y los sólidos similares a algodón se precipitaron a 25 °C. El agua (3000 mL) se cargó lentamente mediante un embudo de adición mientras se mantenía la temperatura de reacción a 0 a 10 °C. La suspensión se agitó a 0 a 10 °C durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtrado se lavó con una solución premezclada de acetonitrilo y agua (500 mL/500 mL). La torta de filtrado se secó al vacío a 35 a 45 °C durante 16 h para dar el intermedio (7') como un sólido blancuzco (283 g, 98 % de rendimiento, >99 % puro por HPLC).
- 30

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48 (d, J=1.68 Hz, 1 H); 7.44 (s, 1 H); 7.19 - 7.25 (m, 1 H); 6.96 – 7.08 (m, 2 H); 6.81 - 6.88 (m, 1 H); 6.60 (d, J=1.68 Hz, 1 H); 6.03 (s, 2 H).

vii): Sustitución del Compuesto (7') con metóxido para proporcionar 3-(3-(4-cloro-5-fluoro-6-metoxipirimidin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)isoxazol (8')

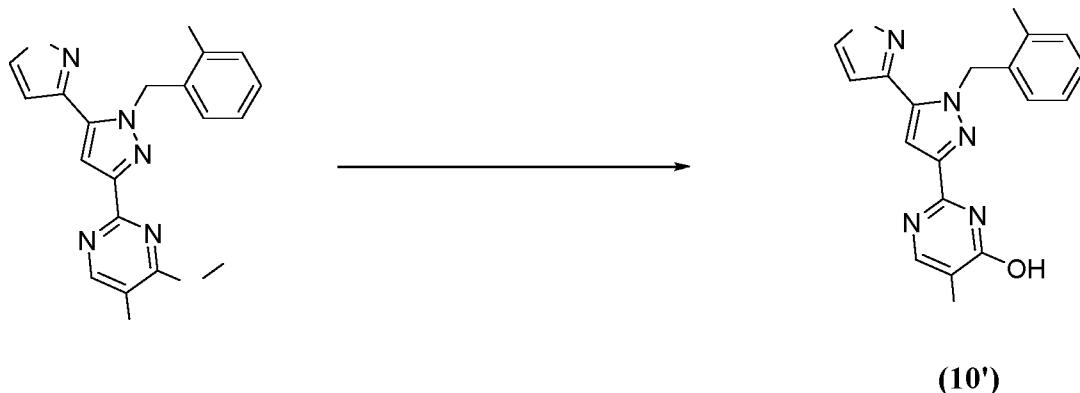


- 5 Se cargó metanol (3400 mL) y metóxido de sodio en metanol (154 mL, 5.4 M, 832 mmoles, 1.2 equiv) en un recipiente de reacción adecuado equipado con un agitador mecánico y un termómetro digital. La mezcla de reacción se calentó a 23 a 27 °C. Se cargó el intermedio (7') (283 g, 693 mmoles, 1.0 equiv) en la mezcla en pequeñas porciones (5-10 g cada porción) durante 40 min mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 23 a 27 °C. La suspensión se agitó a 10 23 a 27 °C durante 30 min. La reacción se completó por HPLC. La suspensión resultante se filtró, y la torta del filtrado se lavó con metanol (850 mL) y después agua (850 mL). La torta de filtrado se secó al vacío a 35 a 45 °C durante 16 h para dar el intermedio (8') como un sólido blancuzco (277 g, 99 % de rendimiento, 97 % puro por HPLC). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47 (d, J=1.83 Hz, 1 H); 7.38 (s, 1 H); 7.18 - 7.25 (m, 1 H); 7.01 - 7.08 (m, 1 H); 6.94 – 7.00 (m, 1 H); 6.81 - 6.88 (m, 1 H); 6.60 (d, J=1.68 Hz, 1 H); 6.00 (s, 2 H); 4.21 (s, 3 H).
- 15 viii): Hidrogenación del Compuesto (8') para proporcionar 3-(3-(5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)isoxazol (9')



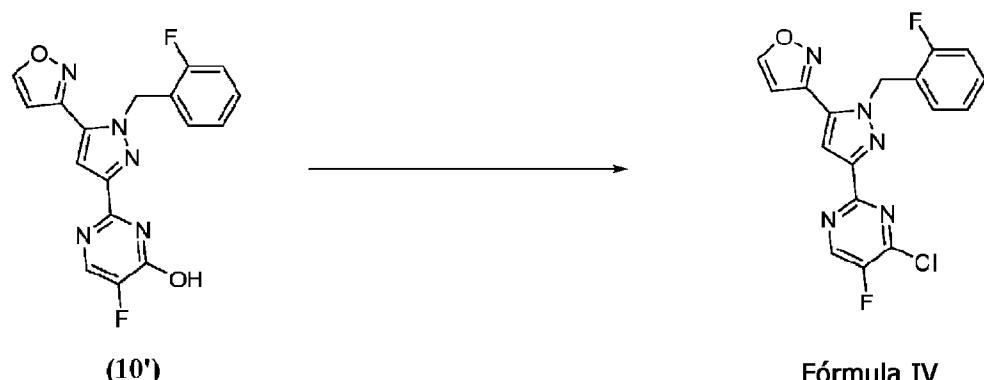
- 20 Se cargó el intermedio (8') (226 g, 560 mmoles, 1.0 equiv), paladio (10 % en carbón activado, nominalmente 50 % mojado con agua, 22.6 g, 0.01 moles, 0.018 equiv), tetrahidrofurano (3400 mL) y trietilamina (91 g, 897 mmoles, 1.6 equiv) en un recipiente de reacción adecuado equipado con un agitador mecánico y un termómetro digital. El nitrógeno se burbujeó a la mezcla de reacción por medio de un tubo de teflón durante 10 minutos a 20 a 30 °C. Después, la mezcla se calentó hasta 40 a 50 °C y se burbujeó gas de hidrógeno a la mezcla de reacción por medio de tubos de teflón durante 6 h mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 40 a 50 °C. La reacción se completó por HPLC. Después, el nitrógeno se burbujeó a la mezcla de reacción por medio de un tubo de teflón durante 10 minutos a 40 a 50 °C. La mezcla de reacción se filtró en caliente a través de Hypo Supercel™ y la torta de filtrado se lavó con tetrahidrofurano (2000 mL). El filtrado se concentró a presión reducida hasta un volumen de ~1300 mL para dar una suspensión. Después, el tetrahidrofurano se sometió a intercambio de solvente a metanol bajo presión reducida a través de una alimentación continua de metanol (3000 mL). El volumen final después del intercambio de solvente fue 1300 mL. La suspensión resultante se filtró, y la torta del filtrado se lavó con metanol (500 mL). La torta de filtrado se secó al vacío a 20 a 25 °C durante 16 h para dar el intermedio (9') como un sólido blanco (192 g, 93 % de rendimiento, 98 % puro por HPLC). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47 (d, J=1.68 Hz, 1 H); 8.41 (d, J=2.59 Hz, 1 H); 7.36 (s, 1 H); 7.17 - 7.24 (m, 1 H); 6.95 - 7.07 (m, 2 H); 6.83 - 6.90 (m, 1 H); 6.60 (d, J=1.68 Hz, 1 H); 5.99 (s, 2 H); 4.19 (s, 3 H).

ix): Desmetilación del Compuesto (9') para proporcionar 5-fluoro-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-ol (10')



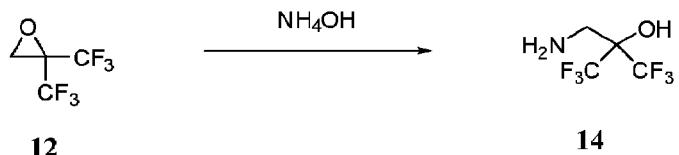
- 5 Se cargó el intermedio (9') (230 g, 623 mmoles, 1.0 equiv), MeOH (3450 mL) y HCl conc. (307 g, 37 % en peso, 3117 mmoles, 5.0 equiv) en un recipiente de reacción adecuado equipado con un agitador mecánico y un termómetro digital. La mezcla se calentó a 60 a 65 °C y se obtuvo una solución. Después, la mezcla se agitó a 60 a 65 °C durante 17 h y se obtuvo una suspensión. La reacción se completó por HPLC. La suspensión se enfrió a 20 a 25 °C durante 2 h y se agitó a 20 a 25 °C durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtrado se lavó con metanol (1000 mL). La torta de filtrado se secó al vacío a 35 a 45 °C durante 16 h para dar el intermedio (10') como un sólido blanco (214 g, 97 % de rendimiento, >99 % puro por HPLC). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.90 - 13.61 (br. s., 1 H); 9.11 (d, J =1.68 Hz, 1 H); 8.16 (s, 1 H); 7.64 (s, 1 H); 7.29 - 7.42 (m, 1 H); 7.17 - 7.28 (m, 2 H); 7.08 – 7.15 (m, 1 H); 6.97 (s, 1 H); 5.91 (s, 3 H).

15 x): Cloración del Comuesto (10') para proporcionar 3-(3-(4-cloro-5-fluoropirimidin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)isoxazol (Fórmula IV)



Se cargó el intermedio (10') (214 g, 602 mmoles, 1.0 equiv), acetonitrilo (3000 mL) y N,N-dimetilanilina (109 g, 899 mmoles, 1.5 equiv) en un recipiente de reacción adecuado equipado con un agitador mecánico y un termómetro digital. La mezcla de suspensión se calentó a 70 a 80 °C. Después, se cargó oxicloruro de fósforo (276 g, 1802 mmoles, 3.0 equiv) a través de un embudo de adición durante 30 min. mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 70-80 °C. La mezcla se agitó a 75 a 80 °C durante 2 h y se obtuvo una solución verde. La reacción se completó por HPLC. Después la mezcla se enfrió a 0 a 5 °C. El agua (1500 mL) se cargó lentamente a través de un embudo de adición mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 0 a 10 °C. La suspensión se agitó a 0 a 10 °C durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtrado se lavó con una solución premezclada de acetonitrilo y agua (500 mL/500 mL) y agua (500 mL). La torta de filtrado se secó al vacío a 30 a 40 °C durante 16 h para dar el intermedio de la Fórmula IV como un sólido blancuzco a rosado (214 g, 95 % de rendimiento, >99 % puro por HPLC). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.65 (s, 1 H); 8.48 (d, $J=1.68$ Hz, 1 H); 7.44 (s, 1 H); 7.21 - 7.25 (m, 1 H); 6.97 - 7.06 (m, 2 H); 6.83 - 6.87 (m, 1 H); 6.61 (d, $J=1.68$ Hz, 1 H); 6.03 (s, 2 H).

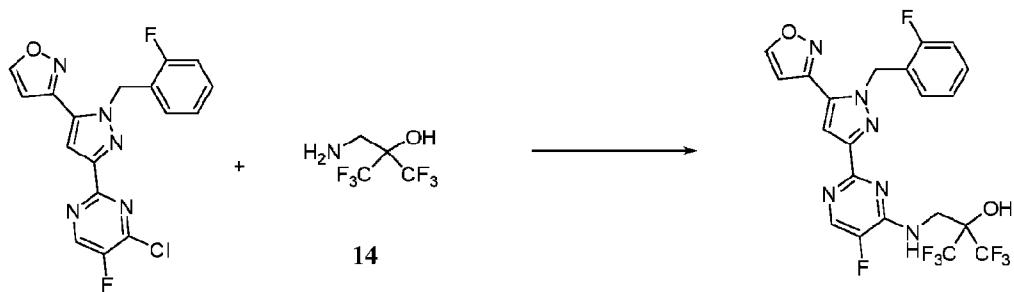
a): Aminación del Compuesto 12 para proporcionar 2-(aminometil)-1,1,1,3,3,3 hexafluoropropan-2-ol (14)



5 Se cargó hidróxido de amonio (solución al 29 % (como NH₃)) en agua, 354 mL, 5435 mmol, 9.7 equiv) y metil t-butíl éter (354 mL) se cargó en un recipiente de reacción adecuado equipado con un agitador mecánico y un termómetro digital. (Nota: La temperatura del condensador se ajustó a -20 °C y para minimizar la evaporación de hidróxido de amonio). Se cargó 2,2-bis(trifluorometil)oxirano ((12), 101 g, 561 mmol, 1.0 equiv) mediante un embudo de adición durante 40 min. mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 20 a 26 °C. La mezcla se agitó a 20 a 26 °C durante 3 h después de la adición. La mezcla se dejó separar y la capa acuosa inferior se extrajo con metil t-butíl éter (2 x 354 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para llevar el volumen a 303 mL. Se adicionó metil t-butíl éter (354 mL) y la mezcla se concentró bajo presión reducida para llevar el volumen a 303 mL.

10 Se adicionó heptano (303 mL) y la mezcla se concentró bajo presión reducida para llevar el volumen a 303 mL. La suspensión se filtró, y la torta del filtrado se lavó con heptano (100 mL). El sólido se secó en la campana a 20 a 25 °C durante 2 h hasta obtener un peso constante para proporcionar el intermedio (14) como un sólido blanco. (79.5 g, 71 % de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 3.09 (s, 2 H).

15 b): Acoplamiento del Compuesto de la Fórmula IV y compuesto 14 para proporcionar 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(((5-fluoro-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)amino)methyl)propan-2-ol (Compuesto I)



Fórmula IV

Compuesto I

Se cargó el intermedio de la Fórmula IV (133 g, 356 mmol, 1.0 equiv), intermedio (14) en una solución de sulfóxido de dimetilo (352 g, 60 % en peso, 1071 mmol, 3.0 equiv) y sulfóxido de dimetilo (1200 mL) en un recipiente de reacción adecuado equipado con un agitador mecánico y un termómetro digital. La mezcla de reacción se calentó a 125 a 130 °C y se agitó a 125 a 130 °C durante 4 h. La reacción se completó por HPLC. Después la mezcla se enfrió a 20 a 25 °C. Después, se cargó metil t-butil éter (3800 mL) y agua (2600 mL) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (1000 mL) y con solución de HCl 1 N (1000 mL) y, después, se concentró a presión reducida hasta un volumen de 1500 mL. La solución orgánica se cargó en una almohadilla de sílice (800 g) y la almohadilla de sílice se eluyó con metil t-butil éter. Las fracciones limpias se recolectaron y concentraron a presión reducida hasta un volumen de 2000 mL. La solución de MTBE se calentó a 45 a 55 °C y se cargó heptano (2000 mL) mediante un embudo de adición durante 30 min mientras se mantuvo la temperatura de reacción de 45 a 55 °C para obtener una suspensión. La suspensión se enfrió a 20 a 25 °C y se agitó a 20 a 25 °C durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtrado se lavó con una solución premezclada de MTBE y heptano (400 mL/600 mL). La torta de filtrado después se secó al vacío a 45 a 55 °C durante 5 h para dar el Compuesto I como un sólido blancuzco (130 g, 68 % de rendimiento, >99 % puro por HPLC). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.11 (d, *J*=1.96 Hz, 1 H); 8.66 (s, 1 H); 8.37 (d, *J*=3.13 Hz, 1 H); 8.11 (t, *J*=5.87 Hz, 1 H); 7.48 (s, 1 H); 7.30 - 7.37 (m, 1 H); 7.17 - 7.24 (m, 1 H); 7.21 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H); 7.06 - 7.13 (m, 1 H); 7.00 - 7.06 (m, 1 H); 5.87 (s, 2 H); 4.11 (d, *J*=5.87 Hz, 2 H)

Ejemplo 2: Procedimientos a escala kilo

35 i): Acoplamiento de Compuesto (1') y *N,O*-dimetilhidroxilamina para proporcionar N-metoxi-N-metilisoxazol-3-carboxamida (2')

Se mezcló ácido isooxazol-3-carboxílico ((1), 3.857 kg, 34.1 moles, 1.0 equiv), tolueno (19.3 L) y DMF (0.131 L, 1.692 moles, 0.05 equiv) en un recipiente de reacción encamisado de 30 L equipado con entrada-salida de nitrógeno, agitador superior, un termopar y un embudo de adición. La suspensión acuosa resultante se calentó a 45 a 55 °C. Despues, se cargó cloruro de oxalilo (4.8 kg, 37.8 moles, 1.11 equiv) a través de un embudo de adición en el transcurso de 4 h 30 min, mientras se mantuvo la temperatura de reacción entre 45 a 55 °C y se observó una evolución de gas vigorosa. Despues de la adición, se obtuvo una mezcla café. La mezcla café se mantuvo a 45 a 55 °C durante 30 min y despues se calentó a 85 a 95 °C y se agitó a 85 a 95 °C durante 1 hora. Durante el calentamiento, la mezcla café se

volvió una mezcla oscura. La mezcla oscura se enfrió lentamente a 20 a 25 °C en el curso de 4 horas y la reacción se monitoreó al apagar una porción de la mezcla de reacción en piperidina y monitorear la desaparición de la piperidina amida por HPLC hasta el % de área/área de (1'): la piperidina amida fue <1.9). Después de completar la reacción por medio de HPLC, la mezcla oscura se filtró en línea a un matraz de rotavapor de 20 L. Se usó tolueno (3.9 L) para enjuagar el reactor y se filtró en línea al matraz de rotavapor de 20 L. La mezcla de reacción filtrada se concentró bajo presión reducida hasta que la mayoría del tolueno se destiló para obtener 4.4 kg de cloruro de acilo como aceite oscuro.

Separadamente, se agitó carbonato de potasio (7.06 kg, 51.1 moles, 1.5 equiv) y agua (31 L) en un reactor encamisado de 100 L. La solución de reacción se enfrió hasta -10 a 10 °C. Se cargó clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3.93 kg, 40.3 moles, 1.18 equiv) al reactor seguido por diclorometano (39 L). La mezcla de reacción se enfrió hasta -10 a 0 °C. El producto de cloruro de acilo anterior como aceite oscuro (4.4 kg) después se cargó lentamente a un reactor encamisado de 100 L que contiene N,O-dimetilhidroxilamina en diclorometano con agitación vigorosa mientras se mantiene la temperatura de reacción de -10 a 0 °C durante un periodo de 30 min. La adición fue un poco exotérmica y se obtuvo una mezcla café después de la adición. La mezcla de reacción se calentó a -10 a 0 °C durante 20 min y después se calentó a 15 a 25 °C y se agitó durante 10 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica inferior se recolectó y la capa acuosa superior se extrajo con diclorometano (7.7 L). La capa acuosa se descartó y las capas orgánicas combinadas se transfirieron a un reactor encamisado 100 L y se lavaron con 15 % en peso de solución de cloruro de sodio (11.6 L). Las capas se separaron y la capa orgánica inferior se recolectó y la capa acuosa superior se extrajo con diclorometano (3.9 L). La capa acuosa se desechó y las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida hasta que se eliminó la mayor parte del diclorometano. El tetrahidrofuran (7.7 L) se cargó a este aceite oscuro y se concentró bajo presión reducida hasta que se eliminó la mayoría del tetrahidrofuran para obtener el intermedio (2') como aceite oscuro (4.6 kg, 86 % de rendimiento, 0.01 % en peso de contenido de agua por KF, 98.9 % puro por HPLC).

25 ii): Alquilación del Compuesto (2') y propiolato de etilo para proporcionar (E)-etil 4-(isoxazol-3-il)-2-(metoximetil)amino)-4-oxobut-2-enoato (3')

El intermedio (2') (2.99 kg, 19.15 moles, 1.0 equiv), propiolato de etilo (2.08 kg, 21.2 moles, 1.1 equiv) y THF anhídrido (15 L) se mezcló en un matraz de fondo redondeado y 50 L equipado con un agitador mecánico y un termómetro digital. La solución de reacción se enfrió hasta -70 a -60 °C. Después se cargó bis(trimetilsilil)amida de sodio en THF (40 % en peso, 9.52 kg, 21 moles, 1.1 equiv) lentamente vía un embudo de adición mientras se mantenía la temperatura de reacción a -65 a -50 °C durante 1 h y 30 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a por debajo de -55 °C durante 10 min. Después, se cargó HCl 2 N (10.7 L, 21.6 moles, 1.14 equiv) durante 2 min para apagar la reacción mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 20 °C (exotermas de -65 °C a 18 °C).

35 Por separado, se cargó acetato de etilo (39 L) previamente al recipiente de reacción encamisado de 100 L y la mezcla de reacción mencionada anteriormente del matraz de fondo redondeado de 50 L se transfirió rápidamente a un recipiente de reacción encamisado de 100 L que contiene acetato de etilo. Se cargó ácido cítrico al 20 % (10.5 L, 10.93 moles, 0.57 equiv) para ajustar el pH del lote a ~4-5 y se agitó durante 5 min. La capa acuosa inferior se desechó y la capa de acetato de etilo superior se recolectó y se lavó dos veces con 15 % en peso de solución de cloruro de sodio (9.0 L por lavado). La capa orgánica se filtró en línea y se concentró bajo presión reducida a un volumen de 9.0 L. Se cargó etanol (9.0 L) y se concentró para eliminar agua azeotrópicamente bajo presión reducida a un volumen de 9.0 L para obtener 8.1 kg del producto crudo (3') en etanol como aceite café oscuro. (3.59 kg por ensayo de ¹H-NMR, 74 % de rendimiento).

40 iii): Ciclización del compuesto (3') y 2-fluorobencilmidrazina para proporcionar 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (4')

45 Se mezcló 2-fluorobencilmidrazina (3.234 kg, 18.3 moles, 1.3 equiv), agua (0.9 L) y etanol absoluto (7.2 L) en un recipiente de matraz encamisado de 100 L. La solución de reacción se enfrió hasta 10 a -25 °C. Separadamente, se cargó carbonato de potasio (1.27 kg, 9.19 moles, 0.65 equiv) a un recipiente de reacción adecuado y se disolvió en agua (1.8 L). Después, se cargó la solución de carbonato de potasio al recipiente de reacción encamisado de 100 L que contenía solución de 2-fluorobencilmidrazina de 15-25 °C seguido por etanol absoluto (25.2 L). La solución de reacción se enfrió a 10 a 20 °C y el intermedio (3') (3.59 kg, 14.12 moles, 1.0 equiv) en etanol anhídrido se cargó vía un embudo de adición durante el curso de 5 min. mientras la temperatura se mantenía por debajo de 30 °C. Esta adición fue ligeramente exotérmica. Después de agitar durante un mínimo de 12 h a 15 a 25 °C, la reacción se completó por HPLC (% área /área (3') (4') = 0.7). Conc. Se cargó HCl concentrado (1.53, 37 % en peso, 18.4 mol, 1.3 equiv) a la mezcla de reacción durante 1 min y la temperatura del lote se exotermó de 20 °C a 38 °C. La mezcla se enfrió a 0 a 5 °C durante 2 h y se agitó a 0 a 5 °C durante 1 h. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtrado se lavó con una mezcla de etanol (11.5 L) y agua (2.9 L) seguido por agua (28.7 L). La torta de filtrado se secó en vacío alto a 40 °C durante 16 h para obtener intermedio (4') como un sólido blanquecino (2.538 kg, 57 % de rendimiento, 98.8 % puro por HPLC).

60 iv): Aminación del Compuesto (4') para proporcionar clorhidrato de 1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboximidamida (5'B)

Se mezclaron cloruro de amonio anhídrico (1.39 kg, 26.0 moles, 3.8 equiv) y tolueno (34.1 L) en un recipiente de reacción encamisado de 100 L. Se cargó trimetilaluminio en tolueno (2 M, 12 L, 24 moles, 3.5 equiv) lentamente a través de un embudo de adición mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 20 a 40 °C en el curso de 2 h (Nota: la evolución del gas metano se observó durante la adición). La mezcla de reacción se agitó por un mínimo de 30 min a 20 a 40 °C. Se cargó intermedio (4') (2.16 kg, 6.85 moles, 1.0 equiv) en tolueno (6.5 L) como una suspensión a la mezcla de reacción en una porción a 20 a 40 °C. La mezcla de reacción se calentó a 70 a 80 °C y se mantuvo durante 30 min y después se calentó a 100 a 110 °C durante 30 min y se mantuvo durante 3 h a 100 a 110 °C. La reacción se completó por HPLC (I-4: ND vs I-5). La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 a 40 °C y se cargó metanol (2.94 L, 72.6 moles, 10.6 equiv) lentamente a través de un embudo de adición mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 20 a 40 °C durante 1 hora. (Nota: se observó apagado muy exotérmico y mucha evolución de gas). Se obtuvo una suspensión espesa. Después, se cargó lentamente HCl 3 N (26.3 L, 78.9 moles, 11.5 equiv) a través de un embudo de adición mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 20 a 45 °C. La mezcla se calentó a 82 a 85 °C y se agitó a 82 a 85 °C y se mantuvo durante 10 min para obtener una mezcla bifásica clara. La mezcla se enfrió a 20 a 25 °C durante 2 h y se agitó a 20 a 25 °C durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtrado se lavó con agua (10.8 L). La torta de filtrado se secó bajo vacío a 60 °C durante 16 h para obtener el intermedio (5'B) como un sólido blanquecino (2.015 kg, 91 % de rendimiento, 96 % puro por HPLC).

v): Ciclización del Compuesto (5'B) y fluoromalonato de dietilo para proporcionar 5-fluoro-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidina-4,6-diol (6')

El intermedio (5'B) (3.34 kg, 10.38 moles, 1.0 equiv), metanol (33.4 L) y fluoromalonato de dietilo (2.95 L, 3.33 kg, 18.69 moles, 1.8 equiv) se mezclaron en un recipiente de reacción encamisado de 100 L. Se cargó metóxido de sodio en solución de metanol (solución de 5.4 M, 8.75 L, 47.2 moles, 4.5 equiv) en el curso de 1 h 30 min vía un embudo de adición mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 20 a 30 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20-30 °C durante 30 min y se obtuvo una suspensión clara. La reacción se completó por HPLC (I-5: ND vs I-6). Se cargó HCl 1.5 N (34 L, 51 moles, 4.9 equiv) vía un embudo de adición durante 1 h 20 min mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 20 a 30 °C. Se obtuvo una suspensión blanca. El pH de la mezcla de reacción fue de ~1 por papel de pH. La suspensión se agitó a 20 a 30 °C durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtrado se lavó con una solución premezclada de metanol y agua (8.35 L/8.35 L) y agua (16.7 L) seguido por acetonitrilo (10 L). La torta de filtrado se secó al vacío a 60 °C durante 16 h para dar el intermedio (6') como un sólido blancuzco (3.76 kg, 98 % de rendimiento, >99 % puro por HPLC).

vi): Cloración del Compuesto (6') para producir 3-(3-(4,6-dicloro-5-fluoropirimidin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)isoxazol (7')

Se mezcló intermedio (6') (3.6 kg, 9.695 moles, 1.00 equiv), acetonitrilo (50.4 L) y N,N-dimetilanilina (1.98 L, 15.6 moles, 1.6 equiv) en un recipiente de reacción encamisado de 100 L equipado con una entrada-salida de nitrógeno, termopar, condensador y un embudo de adición y agitador vertical. La mezcla se enfrió a 70 a 80 °C. Se cargó cloruro de fosforilo (5.44 L, 8.95 kg, 58.37 moles, 6.0 equiv) vía un embudo de adición durante 1 h 40 min. mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 70 a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a 75 a 80 °C durante 21 h y se obtuvo una solución café. La reacción se completó por HPLC (% de área/área (6'): (7')). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 a 5 °C durante 40 minutos mientras se agitaba vigorosamente y los sólidos se precipitaron a 28 a 30 °C. El agua (39.6 L) se cargó lentamente vía un embudo de adición durante 2 h 20 min. mientras se mantuvo la temperatura de reacción entre 0 y 10 °C. La suspensión se agitó a 0 a 5 °C durante 30 min. La suspensión resultante se filtró a través de un embudo Buchner de 46 centímetros (18 pulgadas). Se mezcló una solución de acetonitrilo (9 L) y agua (9 L) en el reactor para enfriar hasta 10 a 15 °C y se transfirió al filtro para lavar la torta. Se enfrió agua (18 L) en el reactor a 16 °C y se transfirió al filtro para lavar la torta. La torta húmeda se secó sobre el filtro durante 21 horas y después la torta húmeda se secó bajo vacío a 50 °C durante 50 h hasta un peso constante para obtener el intermedio (7') como un sólido blanquecino (3.755 kg, 95 % de rendimiento, 99 % puro por HPLC)

vii): Sustitución del Compuesto (7') con metóxido para proporcionar 3-(3-(4-cloro-5-fluoro-6-metoxipirimidin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)isoxazol (8')

Se mezcló metanol (45 L) y metóxido de sodio en metanol (2.02 L, 5.4 M, 10.91 moles, 1.19 equiv) en un matraz de reacción encamisado de 100 L con una entrada de nitrógeno, termopar, condensador y agitador vertical. La mezcla de reacción se calentó a 23 a 27 °C. Se cargó el intermedio (7') (3.755 kg, 9.2 moles, 1.0 equiv) en la mezcla de reacción en pequeñas porciones (40 a 60 g cada porción) durante 1 h 30 min mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 23 a 27 °C. La suspensión se agitó a 15 a 27 °C durante 1 h. La reacción se completó por HPLC (% área/área (7'): (8') = 1.8). La suspensión se filtró a través de un embudo Buchner de 46 centímetros (18 pulgadas). Se cargó metanol (7.5 L) en el reactor y después se transfirió al filtro para lavar la torta. La torta de filtrado se lavó con agua (11.3 L) y después metanol (7.5 L). La torta húmeda se secó sobre el filtro durante 1 hora y después se secó bajo vacío a 40 °C durante 18 h hasta un peso constante para obtener el intermedio (8') como un sólido blanquecino (3.59 kg, 97 % de rendimiento, 96.4 % puro por HPLC).

viii): Hidrogenación del compuesto (8') para proporcionar 3-(3-(5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)isoxazol (9')

El intermedio (8') (1.87 kg, 4.63 moles, 1.0 equiv), paladio (10 % sobre carbón activado, nominalmente 50 % húmedo en agua, 0.188 kg, 87 mmoles, 0.02 equiv), tetrahidrofurano (26.2 L) y trietilamina (1.03 L, 7.39 moles, 1.6 equiv) se mezclaron en un recipiente de reacción encamisado de 30 L con una entrada de nitrógeno, termopar, condensador y agitador vertical. El nitrógeno se burbujeó a la mezcla de reacción por medio de un tubo de teflón durante 24 minutos a 15 a 30 °C. Después, la mezcla se calentó hasta 40 a 50 °C y se burbujeó gas de hidrógeno a la mezcla de reacción por medio de tubos de teflón durante 3 h mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 40 a 50 °C. La reacción se completó por HPLC (% de área/área (8'): (9') = 1.7). Después, el nitrógeno se burbujeó en la mezcla de reacción por medio de un tubo de teflón durante 25 minutos a 40 a 50 °C y la mezcla se calentó a 45 a 50 °C antes del filtrado. La mezcla de reacción se filtró caliente a través de Hyflo Supercel. Se cargó tetrahidrofurano (11.2 L) en el reactor, se calentó a 45 °C y se transfirió al filtro para lavar la torta. El filtrado se concentró a presión reducida a un volumen de 9.4 L para dar una suspensión y después el tetrahidrofurano se cambió con solvente a metanol bajo presión reducida a través de una alimentación continua de metanol (22.5 L). El volumen final después del intercambio con solvente fue 11.2 L y se confirmó que el contenido de tetrahidrofurano era < 1 % en peso por ¹H-NMR. La suspensión resultante se filtró a través de un embudo Buchner de 46 centímetros (18 pulgadas), y la torta del filtrado se lavó con metanol (3.7 L). La torta húmeda se secó sobre el filtro durante 25 minutos y después se secó bajo vacío a 40 °C durante 4 h hasta un peso constante para obtener el intermedio (9') como un sólido blanco (1.54 kg, 90 % de rendimiento, 98.4 % puro por HPLC).

ix): Desmetilación del Compuesto (9') para proporcionar 5-fluoro-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-ol (10')

20 Se cargó el intermedio (9') (4.44 kg, 12.0 moles, 1.0 equiv), metanol (64.4 L) y ácido clorhídrico concentrado (4.88 L, 37 % en peso, 59.4 moles, 4.95 equiv) en un recipiente de reacción encamisado de 75 L cargado con una entrada-salida de nitrógeno, termopar, condensador y agitador vertical. La mezcla se calentó a 62 a 65 °C y se transformó en una solución a 63 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a 62 a 65 °C durante 20 h y se obtuvo una suspensión. La reacción se completó por HPLC (% de área/área (9'): (10') = 0.4). La suspensión se enfrió a 20 a 25 °C durante 25 min y se mantuvo durante 45 minutos. La suspensión resultante se filtró a través de un embudo Buchner de 46 centímetros (18 pulgadas). Se cargó metanol (13.3 L) en el reactor y después se transfirió al filtro para lavar la torta. La torta húmeda se secó sobre el filtro durante 1 h 30 min y después el sólido se secó bajo vacío a 40 °C durante 8 h hasta un peso constante para obtener el intermedio (10') como un sólido blanco (4.11 kg, 96 % de rendimiento, 99.7 % puro por HPLC).

30 x): Cloración del Compuesto (10') para proporcionar 3-(3-(4-cloro-5-fluoropirimidin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)isoxazol (Fórmula IV)

Se mezcló intermedio (10') (2.66 kg, 7.48 moles, 1.0 equiv), acetonitrilo (37.2 L) y N,N-dimetilanilina (1.41 L, 1.348 kg, 11.12 moles, 1.49 equiv) en un recipiente de reacción encamisado de 100 L con una entrada de nitrógeno, termopar, embudo de adición, condensador y un agitador vertical. La suspensión se calentó a 70 a 80 °C. Se cargó oxicloruro de fósforo (2.1 L, 3.46 kg, 22.5 moles, 3.0 equiv) vía un embudo de adición durante 1 h 20 min mientras se mantuvo la temperatura de reacción entre 70 y 80 °C. La mezcla se agitó a 75 a 80 °C durante 2 h y se obtuvo una solución verde. La reacción se completó por HPLC (% de área/área (10')): Fórmula IV = 0.2). Después la mezcla se enfrió a -5 a 5 °C durante 1 h. Se cargó agua (18.6 L) lentamente durante 40 min vía un embudo de adición mientras se mantuvo la temperatura de reacción a -5 a 5 °C. La suspensión se agitó a 0 a 5 °C durante 30 min, después se filtró a través de un embudo Buchner de 46 centímetros (18 pulgadas). Se cargó acetonitrilo (6.6 L) y agua (6.6 L) en el reactor y se agitó durante 3 min, después se transfirió al filtrado para lavar la torta. Se enfrió agua (6.6 L) en el reactor a 13 °C y se transfirió al filtro para lavar la torta. La torta húmeda se secó sobre el filtro durante 2 h y, después, se secó bajo vacío a 40 °C durante 16 h para obtener el intermedio de la Fórmula IV como un sólido blanquecino a rosado (2.67 kg, 96 % de rendimiento, 99.3 % puro por HPLC).

45 a): Aminación del Compuesto (12) para proporcionar 2-(aminometil)-1,1,1,3,3,3 hexafluoroprop-2-ol (14)

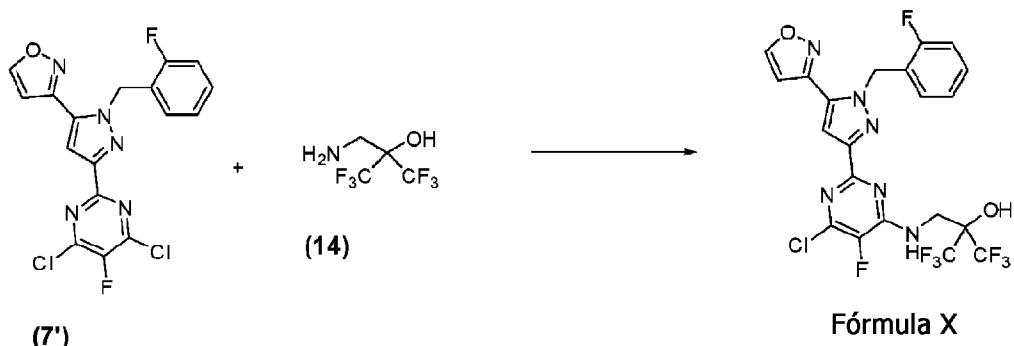
Se cargó hidróxido de amonio (28 a 30 % de solución en agua, 7.7 L, 57.3 moles, 4.7 equiv) y metil t-butil éter (7.7 L) en un reactor encamisado de 30 L equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, entrada-salida de nitrógeno y embudo de adición y un condensador. (Nota: La temperatura del condensador se fijó por debajo de -10 °C y para minimizar la evaporación de hidróxido de amonio). La mezcla se calentó a 23 a 28 °C. Se cargó 2,2-bis(trifluorometil)oxirano ((12), 2.2 kg, 12.22 moles, 1.0 equiv) vía un embudo de adición durante 1 hora mientras se mantuvo la temperatura de reacción de 20 a 30 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 a 30 °C durante 3 h después de la adición. Las capas se dejaron separar durante 30 min. y la capa acuosa inferior se extrajo dos veces con metil t-butil éter (2 x 7.7 L). La capa acuosa se desecharó y las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida a un volumen de 6.6 L. Se cargó continuamente metil t-butil éter (11 L) y se concentró a un volumen de 6.6 L. Después, se cargó sulfóxido de dimetilo (2.42 L) y se continuó hasta que la mayoría del metil t-butil éter se destiló para obtener 4.95 kg del compuesto 1-13 en solución de dimetil sulfóxido, que tiene 1.887 kg de (14) sobre la base de ensayo de ¹H-NMR (1.887 kg por ¹H-NMR. 78 % de rendimiento).

b): Acoplamiento de la Fórmula IV y Compuesto 14 para proporcionar 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(((5-fluoro-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)amino)metil)propan-2-ol (Compuesto I)

La Fórmula IV de intermedio (1.51 kg, 4.04 moles, 1.0 equiv), sulfóxido de dimetilo (9.6 L), base de Hunig (1.42 L, 8.08 moles, 2.0 equiv) y el intermedio mencionado anteriormente (14) en una solución de sulfóxido de dimetilo (4.95 kg de peso total, 1.887 kg, 9.58 moles, 2.37 equiv) se cargó en un reactor de 100 L. La mezcla de reacción se calentó a 125 a 130 °C y se mantuvo durante 3.5 h. La reacción se completó por HPLC (% de área/área Fórmula IV: Compuesto I = 1.0). Después, la mezcla de reacción se enfrió a 15 a 25 °C. Después, se cargó metil t-butil éter (44 L) y agua (18 L) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con HC1 IN (10.6 L, 10.6 moles, 2.6 equiv), seguido de agua (9.1 L). Después, la capa orgánica se concentró a presión reducida hasta un volumen de 13.6 L. Se cargó metil t-butil éter (7.6 L) y continuó concentrándose bajo presión reducida a un volumen de 13.6 L. La capa orgánica se transfirió después a un reactor de 100 L mediante filtración en línea. Se cargó metil t-butil éter (4.5 L) en un reactor de 100 L vía la línea de transferencia para dar el volumen de 18.1 L. La solución de MTBE se calentó a 50 a 56 °C y se cargó heptano (18.1 L) vía un embudo de adición durante 1 h 30 min mientras se mantuvo la temperatura de reacción por encima de 50 °C para obtener una suspensión. La suspensión resultante se enfrió a 15 a 25 °C y se agitó a 15 a 25 °C durante 30 min. La suspensión se filtró a través de un embudo Buchner de 46 centímetros (18 pulgadas) y la torta de filtrado se lavó con una solución premezclada de MTBE y heptano (4.5 L/9.0 L). La torta de filtrado se secó sobre el filtro durante 1 horas y después se secó al vacío a 40 °C durante 4 h para obtener el Compuesto I como un sólido blanquecino (1.625 kg, 75 % de rendimiento).

Ejemplo 3A: Ruta alternativa a la síntesis del Compuesto I (pequeña escala)

A) Sustitución de (7') con amina (14) para proporcionar 2-((6-cloro-5-fluoro-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)amino)metil)-1,1,1,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Fórmula X)



20 (7')

Fórmula X

Se cargó compuesto (7') (0.2 g, 0.5 mmoles, 1.0 equiv), amina (14) (0.25 g, 1.3 mmoles, 2.6 equiv) y sulfóxido de dimetilo (2 mL) en un frasco de reacción con agitador magnético y un termómetro digital. La mezcla de reacción se calentó a 57 a 63 °C y se agitó a 57 a 63 °C durante 24 h. La reacción se completó por HPLC. Se adicionó acetonitrilo (4 mL) y, después, agua (3 mL) a 57 a 63 °C. La suspensión resultante se filtró y se secó al vacío a 35 a 45 °C durante 16 horas para obtener la Fórmula X como un sólido blanquecino (0.2 g, 72 % de rendimiento, 99 % puro por HPLC). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.11 (d, J=1.53, 1 H); 8.33 (s, 1 H); 8.28 (t, J=6.03, 1 H); 7.48 (s, 1 H); 7.31-7.36 (m, 1 H); 7.18-7.25 (m, 2 H); 7.10 (t, J=7.55, 1 H), 6.97 (t, J=7.17, 1 H); 5.89 (s, 2 H); 4.16 (d, J=5.95, 2 H).

Ejemplo 3B: Ruta alternativa para la síntesis del Compuesto I (gran escala)

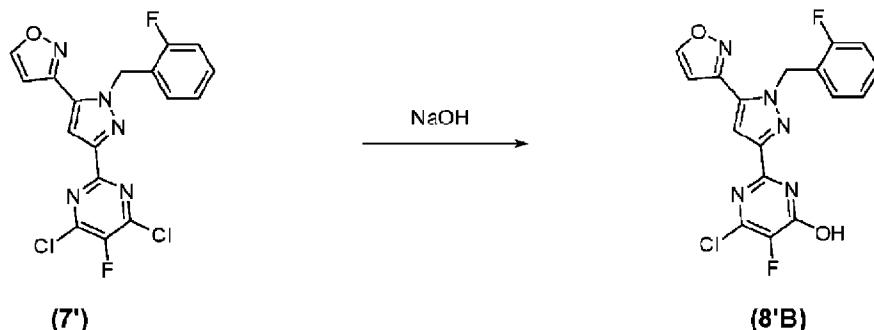
(A) Sustitución de (7') con amina (14) para proporcionar 2-((6-cloro-5-fluoro-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)amino)metil)-1,1,1,3,3-hexafluoropropan-2-ol

(Fórmula X)

Se cargó compuesto (7') (22.0 g, 53.9 mmoles, 1.0 equiv), amina (14) (24.4 g, 124 mmoles, 2.3 equiv) y sulfóxido de dimetilo (220 mL) en un frasco de reacción con agitador mecánico y un termómetro digital. La mezcla de reacción se calentó a 80 a 84 °C y se agitó a 80 a 84 °C durante 4 horas. La reacción se completó por HPLC. Se adicionó acetonitrilo (330 mL) durante 5 minutos para diluir la mezcla de reacción. Después, se adicionó agua (264 mL) durante 5 minutos a 65 a 72 °C. La suspensión resultante se enfrió a 40 a 50 °C durante 1 hora y se agitó a 40 a 50 °C durante 2 horas. La suspensión se filtró y la torta sólida se enjuagó con acetonitrilo/agua (110 mL, 1/1 v/v) y se secó al vacío a 35 a 45 °C durante 16 h para obtener el compuesto de la Fórmula X como un sólido blanquecino (27.9 g, 91 % de rendimiento, 99 % puro por HPLC). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.11 (d, J=1.53, 1 H); 8.33 (s, 1 H); 8.28 (t, J=6.03, 1 H); 7.48 (s, 1 H); 7.31-7.36 (m, 1 H); 7.18 - 7.25 (m, 2 H); 7.10 (t, J=1.55, 1 H); 6.97 (t, J=1.11, 1 H); 5.89 (s, 2 H); 4.16 (d, J=5.95, 2 H).

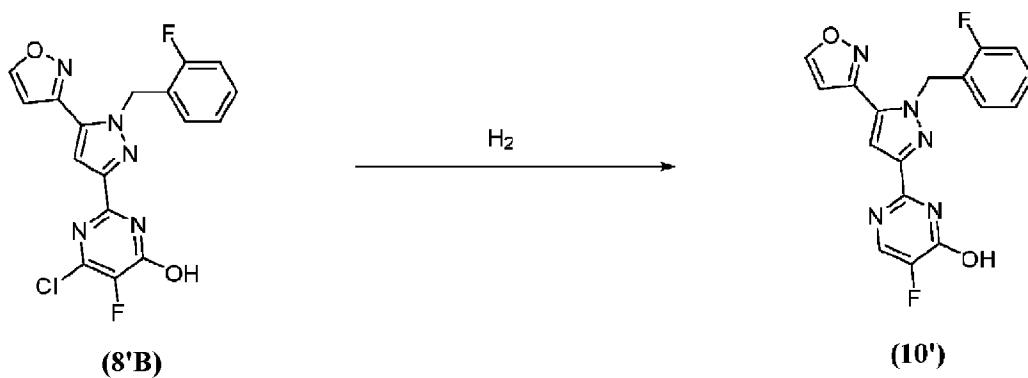
Ejemplo 4: Método alternativo para la síntesis de la Fórmula IV

1) Sustitución del intermedio (7') con hidroxi para proporcionar 6-cloro-5-fluoro-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-ol (Producto intermedio 8'B)



Se cargó el intermedio (7') (0.41 g, 1.0 mmoles, 1.0 equiv), 1 N NaOH (2.2 mL, 2.2 mmoles, 2.2 equiv) hidróxido de tetrabutilamonio en agua (0.1 g, 40 % en peso, 0.15 mmoles, 0.15 equiv) y tetrahidrofurano (4 mL) en un frasco de reacción con agitador magnético y un termómetro digital. La mezcla de reacción se calentó a 55 a 60 °C y se agitó a 55 a 60 °C durante 2 h. La reacción se completó por HPLC. Se adicionó HC1 1 N (3 mL) y después metil t-butil éter (4 mL) a 45 a 60 °C. La suspensión resultante se enfrió a 20 a 25 °C y se agitó a 20 a 25 °C durante 20 min. La suspensión se filtró y se secó al vacío a 35 a 45 °C durante 16 h para dar el intermedio (8'B) como un sólido blanquecino (0.29 g, 73 % de rendimiento, 99 % puro por HPLC). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.68 (br, s, 1 H), 9.11 (d, J=1.68 Hz, 1 H); 7.69 (s, 1 H); 7.29 - 7.39 (m, 1 H); 7.17 - 7.29 (m, 2 H); 7.12 (td, J=1.55, 1.07 Hz, 1 H); 6.97 (td, J=1.11, 1.53 Hz, 1 H); 5.93 (s, 2 H).

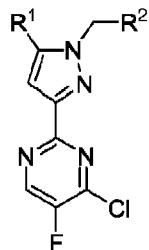
2) Hidrogenación de intermedio (8'B) para proporcionar el intermedio 5-fluoro-2-(l-(2-fluorobencil)-5-(isoxazol-3-il)-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-ol (10')



El intermedio (8'B) (0.1 g, 0.26 mmoles, 1.0 equiv), paladio (10 % sobre carbón activado, nominalmente 50 % humedecido en agua, 5 mg), trietilamina (0.038 g, 0.38 mmoles, 1.5 equiv), tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (1 mL) se cargó en un matraz de fondo redondeado de 25 mL con agitador magnético. La mezcla de reacción se hidrogenó bajo un balón de hidrógeno a 20 °C a 25 °C durante 16 h. La HPLC mostró que el intermedio (10') se formó en una pureza del 73 % en la mezcla de reacción cruda.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula II:



Fórmula II

5 en donde:

R¹ es fenilo no sustituido o anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene hasta tres heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O o S;

R² es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros, ambos opcionalmente sustituidos con hasta tres repeticiones de R⁵; en donde el anillo de heteroarilo de 6 miembros contiene hasta 2 átomos de anillo de nitrógeno; y

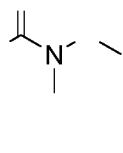
10 cada R⁵ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno;

comprendiendo dicho proceso las etapas de:

i) amidar el material de inicio (1)

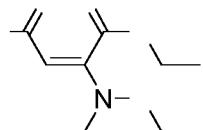


15 al hacerlo reaccionar con una cantidad adecuada de cloruro de oxalilo o un reactivo equivalente, en una mezcla adecuada de agua y un solvente aprótico orgánico, a una temperatura adecuada, en presencia de una cantidad adecuada de un catalizador adecuado; seguido por una cantidad adecuada de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, en presencia de un exceso adecuado de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en una mezcla adecuada de agua y un solvente aprótico orgánico para dar amida (2);



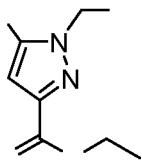
20 en donde R¹ es fenilo no sustituido o anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene hasta tres heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O o S;

ii) alquilar amida intermedia (2) con una cantidad adecuada de propiolato de etilo, en un solvente aprótico orgánico adecuado, a una temperatura adecuada, en presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, para dar β-enaminocetoéster (3);



25

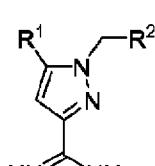
iii) condensar β-enaminocetoéster (3) con una cantidad adecuada de una hidrazina de la Fórmula R²-CH₂-NH-NH₂ o su sal de HCl, opcionalmente en presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, en un solvente práctico adecuado, a una temperatura adecuada, para dar intermedio de éster de pirazol (4)



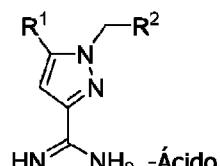
;

en donde R² es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros, ambos opcionalmente sustituidos con hasta tres repeticiones de R⁵; en donde el anillo de heteroarilo de 6 miembros contiene hasta 2 átomos de anillo de nitrógeno;

- 5 iv) aminar el intermedio de éster de pirazol (4) con una cantidad adecuada de cloruro de amonio, en presencia de una cantidad adecuada de trimetilaluminio, en un solvente aprótico orgánico adecuado, a una temperatura adecuada, lo que da amidina (5A) o, después del tratamiento con un ácido mineral acuoso adecuado, sal de amidina (5B):



(5A)



(5B)

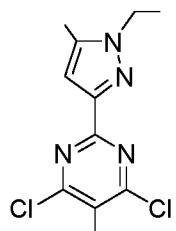
;

- 10 v) condensar amidina (5A) o sal de amidina (5B) y una cantidad adecuada de fluoromalonato, opcionalmente en presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, en un solvente protílico adecuado, a una temperatura adecuada para dar, después del tratamiento con una cantidad adecuada de un ácido mineral adecuado, diol (6)



;

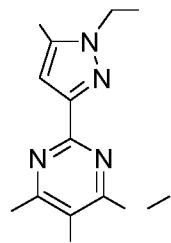
- vi) clorar diol (6) con una cantidad adecuada de cloruro de fosforilo, a una temperatura adecuada, en un solvente aprótico orgánico adecuado, opcionalmente en presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, para dar dicloropirimidina (7)



15

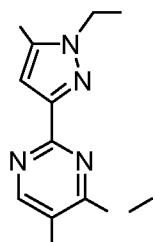
;

- vii) mono-metoxilar dicloropirimidina (7) con una cantidad adecuada de metóxido de sodio, a una temperatura adecuada, en un solvente protílico adecuado, para dar metoxipirimidina (8)

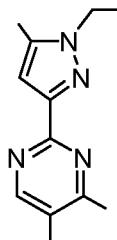


viii) declorar metoxipirimidina (8) con gas de hidrógeno o un reactivo de hidrogenación de transferencia y, opcionalmente, una cantidad adecuada de un catalizador de metal adecuado, en presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente orgánico adecuado, para proporcionar

5 fluorometoxipirimidina (9)



ix) demetilar fluorometoxipirimidina (9) al hacerla reaccionar con una cantidad adecuada de un ácido acuoso en un solvente protílico adecuado, a una temperatura adecuada, para dar alcohol (10)

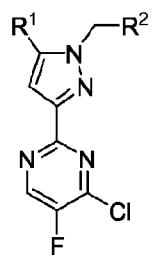


10

; y

10 x) clorar alcohol (10) con una cantidad adecuada de cloruro fosforilo y opcionalmente una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente aprótico orgánico adecuado.

2. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula II:



Fórmula II

en donde:

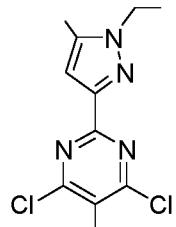
R¹ es fenilo no sustituido o anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene hasta tres heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O o S;

5 R² es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros, ambos opcionalmente sustituidos con hasta tres repeticiones de R⁵; en donde el anillo de heteroarilo de 6 miembros contiene hasta 2 átomos de anillo de nitrógeno; y

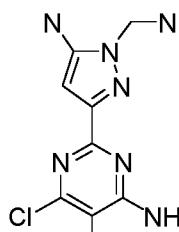
cada R⁵ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno;

comprendiendo dicho proceso las etapas de:

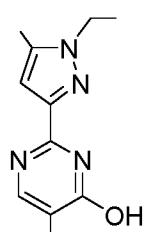
1) mono hidroxilar una dicloropirimidina (7)



10 con una cantidad adecuada de hidróxido de sodio, a una temperatura adecuada, en una mezcla adecuada de un solvente aprótico y un solvente prótico, en presencia de una cantidad adecuada de un catalizador de transferencia de fase adecuada, para dar hidroxipirimidina (8B);



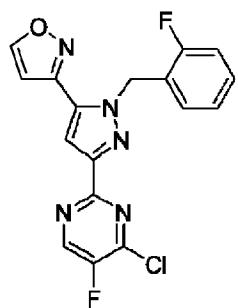
15 2) decolorar hidroxipirimidina (8B) con gas de hidrógeno o un reactivo de hidrogenación de transferencia y, opcionalmente, una cantidad adecuada de un catalizador de metal adecuado, en presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente orgánico adecuado, para proporcionar fluorohidroxipirimidina (10);



10 ; y

20 3) clorar el alcohol de fluorohidroxipirimidina (10) con una cantidad adecuada de cloruro fosforilo y opcionalmente una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente aprótico orgánico adecuado.

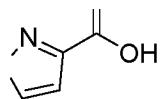
3. El proceso de la reivindicación 1 para preparar un compuesto de la Fórmula IV



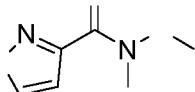
Fórmula IV

en donde dicho proceso comprende las etapas de:

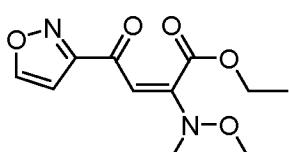
- i) amidar el material de inicio (1')



- 5 al hacerlo reaccionar con una cantidad adecuada de cloruro de oxalilo o un reactivo equivalente, en un solvente aprótico orgánico adecuado, a una temperatura adecuada, en presencia de una cantidad adecuada de un catalizador adecuado; seguido por una cantidad adecuada de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, en presencia de un exceso adecuado de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en una mezcla adecuada de agua y un solvente aprótico orgánico para dar amida (2')

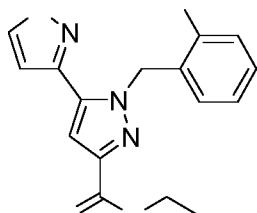


- 10 ii) alquilar amida intermedia (2') con una cantidad adecuada de propiolato de etilo, en un solvente aprótico orgánico adecuado, a una temperatura adecuada, en presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, para dar β -enaminocetoéster (3')

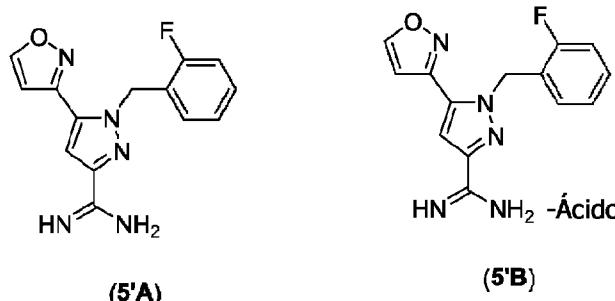


(3')

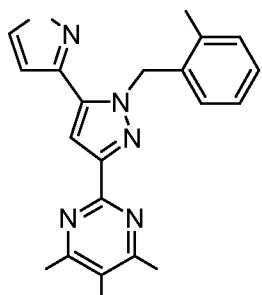
- 15 iii) condensar β -enaminocetoéster (3') con una cantidad adecuada de una hidrazina de la Fórmula $\text{NH}_2\text{NH-CH}_2\text{-}(2\text{-fluorofenil})$ o su sal de HCl, opcionalmente en presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada en un solvente protílico adecuado, a una temperatura adecuada, para dar un intermedio de éster de pirazol (4')



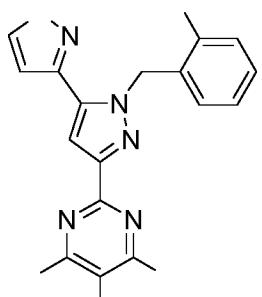
iv) aminar el intermedio de éster de pirazol (4') con una cantidad adecuada de cloruro de amonio, en presencia de una cantidad adecuada de trimetilaluminio, en un solvente aprótico orgánico adecuado, a una temperatura adecuada, lo que da amidina (5'A) o, después del tratamiento con un ácido mineral acuoso adecuado, sal de amidina (5'B);



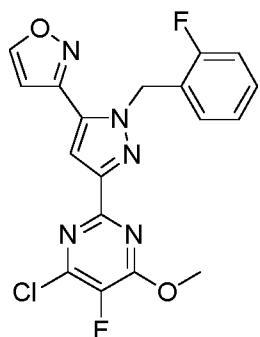
- 5 v) condensar amidina (5'A) o sal de amidina (5'B) y una cantidad adecuada de fluoromalonato, opcionalmente en presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, en un solvente prótico adecuado, a una temperatura adecuada para dar, después del tratamiento con una cantidad adecuada de un ácido mineral adecuado, diol (6');



- 10 vi) clorar diol (6') con una cantidad adecuada de cloruro de fosforilo, a una temperatura adecuada, en un solvente aprótico orgánico adecuado, opcionalmente en presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, para dar dicloropirimidina (7');

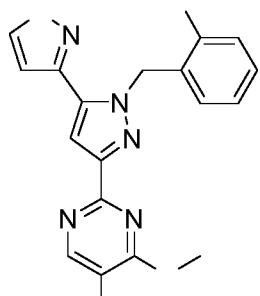


- vii) mono-metoxilar dicloropirimidina (7') con una cantidad adecuada de metóxido de sodio, a una temperatura adecuada, en un solvente prótico adecuado, para dar metoxipirimidina (8');



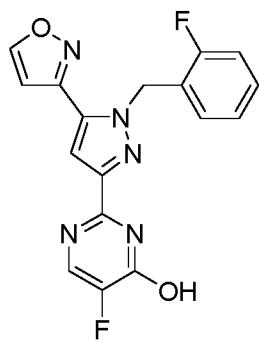
;

- viii) decolorar metoxipirimidina (8') con gas de hidrógeno o un reactivo de hidrogenación de transferencia y, opcionalmente, una cantidad adecuada de un catalizador de metal adecuado, en presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente orgánico adecuado, para proporcionar
 5 fluorometoxipirimidina (9');



;

- ix) demetilar fluorometoxipirimidina (9') al hacerla reaccionar con una cantidad adecuada de un ácido acuoso en un solvente protílico adecuado, a una temperatura adecuada, para dar alcohol (10');

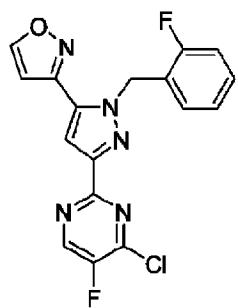


(10')

;

- 10 x) clorar alcohol (10') con una cantidad adecuada de cloruro fosforilo y, opcionalmente, una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente aprótico orgánico adecuado.

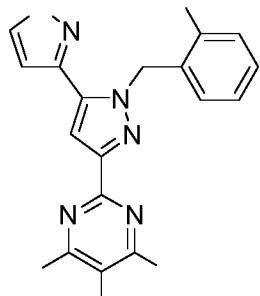
4. El proceso de la reivindicación 2, para preparar un compuesto de la Fórmula IV



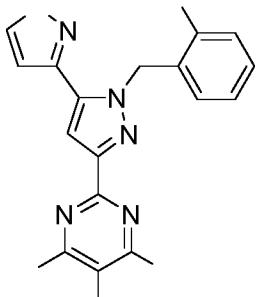
Fórmula IV

en donde dicho proceso comprende las etapas de

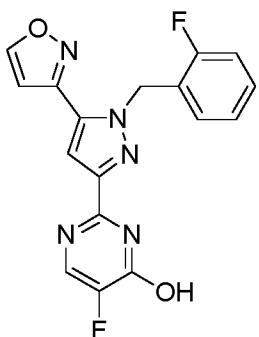
- 1) monohidroxilar una dicloropirimidina (7')



- 5 con una cantidad adecuada de hidróxido de sodio, a una temperatura adecuada, en una mezcla adecuada de un solvente aprótico y un solvente prótico, en presencia de una cantidad adecuada de un catalizador de transferencia de fase adecuado, para dar hidroxipirimidina (8'B);



- 10 2) declarar hidroxipirimidina (8'B) con gas de hidrógeno o un reactivo de hidrogenación de transferencia y, opcionalmente, una cantidad adecuada de un catalizador de metal adecuado, en presencia de una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente orgánico adecuado, para proporcionar fluorohidroxipirimidina (10');



(10') ; y

- 3) clorar alcohol (10') con una cantidad adecuada de cloruro fosforilo y opcionalmente una cantidad adecuada de una base adecuada, a una temperatura adecuada, en un solvente aprótico orgánico adecuado.
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R¹ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R¹ es isoxazolilo.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R¹ es 3-isoxazolilo.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R² es fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres repeticiones de R⁵.
- 10 9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R² es fenilo sustituido con una repetición de R⁵, en donde R⁵ es halógeno.
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R⁵ es fluoro.
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R² es fenilo sustituido con dos repeticiones de R⁵; en donde cada repetición de R⁵ se selecciona independientemente de halógeno.
- 15 12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde cada repetición de R⁵ es fluoro.