

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 747**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2013 PCT/US2013/024880**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2013 WO13119625**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2013 E 13705076 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2812332**

54 Título: **Procedimientos de preparación de un compuesto de profármaco de piperazina inhibidor de la fijación del VIH**

30 Prioridad:

08.02.2012 US 201261596362 P

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

30.11.2017

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE UK (NO. 4) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**EASTGATE, MARTIN D.;
BULTMAN, MICHAEL S.;
CHEN, KE;
FANFAIR, DAYNE DUSTAN;
FOX, RICHARD J.;
LA CRUZ, THOMAS E.;
MUDRYK, BOGUSLAW M.;
RISATTI, CHRISTINA ANN;
SIMPSON, JAMES H.;
SOUMEILLANT, MAXIME C.;
TRIPP, JONATHAN CLIVE y
XIAO, YI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 644 747 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

Procedimientos de preparación de un compuesto de profármaco de piperazina inhibidor de la fijación del VIH

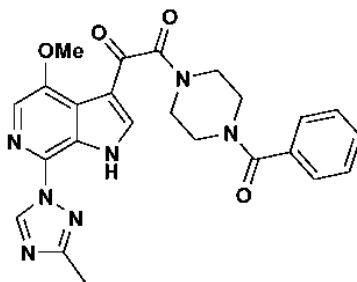
Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a procedimientos para la fabricación de compuestos inhibidores de la fijación del VIH útiles como antivíricos y, en particular, a procedimientos para la fabricación del compuesto de profármaco de piperazina identificado como 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina. La divulgación también se refiere a los compuestos, incluyendo compuestos intermedios, obtenidos mediante los procedimientos expuestos en el presente documento.

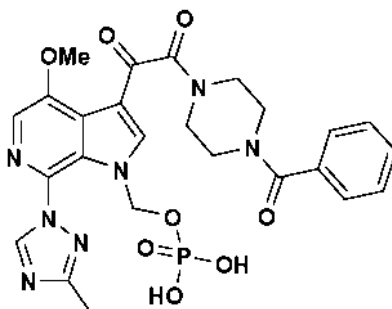
Antecedentes de la invención

- 10 La infección por el VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana-1) sigue siendo un problema médico importante, con decenas de millones de personas aún infectadas a nivel mundial a finales de 2011. La cantidad de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado rápidamente. En 2005, por ejemplo, se comunicaron aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones y 3,1 millones de personas murieron de SIDA. Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento del VIH incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa (TI) nucleósidos o combinaciones de cápsula única aprobadas: zidovudina (o AZT o Retrovir®), didanosina (o Videx®), estavudina (o Zerit®), lamivudina (o 3TC o Epivir®), zalcitabina (o DDC o Hivid®), abacavir succinato (o Ziagen®), sal de fumarato de tenofovir disoproxilo (o Viread®), emtricitabina (o FTC o Emtriva®), Combivir® (contiene -3TC más AZT), Trizivir® (contiene abacavir, lamivudina y zidovudina), Epzicom® (contiene abacavir y lamivudina), Truvada® (contiene Viread® y Emtriva®); inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos: nevirapina (o Viramune®), delavirdina (o Rescriptor®) y efavirenz (o Sustiva®), Atripla® (Truvada® + Sustiva®), y etravirina, e inhibidores de la proteasa peptidomiméticos o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, Kaletra® (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (Reyataz®) y tipranavir (Aptivus®), e inhibidores de la integrasa, tales como raltegravir (Isentress®), e inhibidores de la entrada, tales como enfuvirtida (T-20) (Fuzeon®) y maraviroc (Selzentry®).
- 25 Además, los inhibidores de la fijación del VIH son una subclase novedosa de compuestos antivíricos que se unen a la glicoproteína gp120 de la superficie del VIH, e interfieren con la interacción entre la proteína gp120 de la superficie y el receptor CD4 de célula hospedadora. Por lo tanto, estos previenen la fijación del VIH al linfocito T CD4 humano, y bloquean la replicación del VIH en la primera etapa del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de la fijación de VIH se han mejorado a fin de obtener compuestos con una utilidad y eficacia maximizadas como agente antivíricos.
- 30

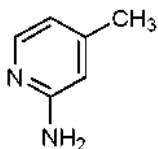
Un compuesto inhibidor de la fijación del VIH, en particular, ha mostrado en este caso una proeza considerable contra el VIH. Este compuesto se identifica como 1-(4-benzoil-piperazin-1-il)-2-[4-metoxi-7-(3-metil-[1,2,4] triazol-1-il)-1*H*-pirrolo [2,3-*c*] piridin-3-il]-etano-1,2-diona, y se expone y describe en el documento U.S. 7.354.924:



- 35 El compuesto anterior es el compuesto precursor del profármaco conocido como 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina. Este se expone y se describe en la patente estadounidense n.º 7.745.625. El compuesto está representado por la fórmula siguiente:



- 5 Se han expuesto diversos procedimientos para la fabricación de este compuesto de profármaco, incluyendo los detallados en la referencia '625. En particular, la referencia '625 incluye diversos procedimientos para la acilación, alquilación y fosforilación. Otra referencia de patente, la U.S.S.N. 13/359.708 presentada el 27 de enero de 2012, titulada "METHODS OF MAKING HIV ATTACHMENT INHIBITOR PRODRUG COMPOUND AND INTERMEDIATES", también detalla diversos procedimientos para la fabricación del compuesto de profármaco de piperazina. Estos incluyen un procedimiento en múltiples etapas que usa el compuesto

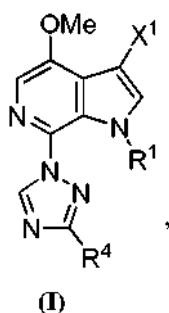


como material de partida, que posteriormente se somete a bromación y después a nitración. Además, se añade un resto triazolilo al compuesto antes de la fijación adicional del resto piperazina separado por grupos carbonilo dobles.

- 10 Lo que se necesita ahora en la técnica son procedimientos nuevos para la fabricación del compuesto de profármaco de piperazina, que es útil contra el VIH. Estos procedimientos deben proporcionar un medio exhaustivo y eficaz para la fabricación de la molécula de profármaco, tanto en términos de rendimiento global como de producción de material.

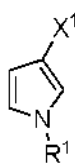
Sumario de la invención

- 15 En una primera realización, la divulgación proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de Fórmula I



que comprende:

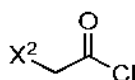
- (a) hacer reaccionar el compuesto 1



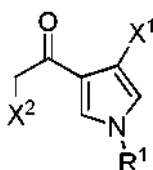
1

20

con el compuesto de cloruro de ácido



para formar el compuesto 2

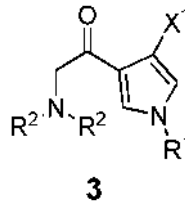


2

;

25 y después

(b) poner en contacto el compuesto 2 con una amina disustituida $(R^2)_2NH$ en la base para producir el compuesto 3

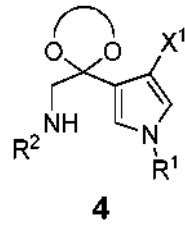


y, a continuación

5 (c) hacer reaccionar el compuesto 3 con el compuesto de dihidroxi



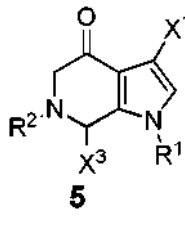
en solución de ácido, en el que el enlazador entre los grupos hidroxilo es alquilo C_1-C_6 , para producir el compuesto 4



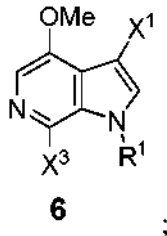
10 y (d) hacer reaccionar el compuesto 4 con el compuesto



en ácido para producir el compuesto 5

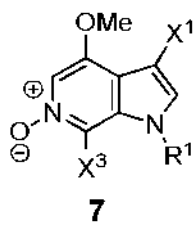


15 (e) poner en contacto el compuesto 5 con $Me-X^4$ en la base o $MeO-R^3$ en ácido para producir el compuesto 6

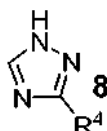


y

(f) después realizar una reacción de oxidación en el compuesto 6 usando $[O]$ para producir el compuesto 7



y
(g) añadir el grupo triazolilo



5 al compuesto 7, y después llevar a cabo una reacción de interconversión de grupos funcionales, para obtener el compuesto (i) anterior, en el que:

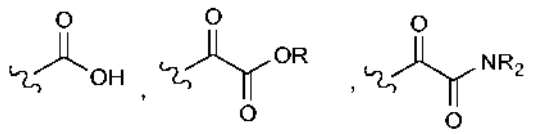
R¹ = -H, -Boc, -Piv, -SO₂arilo, -CH₂Sarilo, -CH₂OP(O)(OR)₂, -CH₂OR, -CH₂arilo;

R² = cada uno de manera independiente -H, -CO₂R, -SO₂arilo, -CHO;

10 R³ y R⁴ = cada uno de manera independiente -H, -CO₂R, -CH₂SR, -CH₂OR, -CH(OR)₂, -CH(OR)(NR₂), -CH(NR₂)₂, alquilo (C₁-C₆);

R = cada uno de manera independiente -H, -alquilo C₁-C₆, arilo, -CH₂arilo;

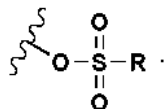
X¹ = -H, -Cl, -Br, -I,



15 X² = -Cl, -Br, -I, -N(R²)₂, -OSO₂R;

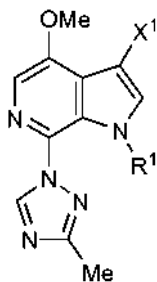
X³ = cada uno de manera independiente -H, -OR, -NR₂, -Cl, -Br, -I, -SR, -SO₂R, -SO₃R, -SR₂⁺;

y X⁴ = -Cl, -Br, -I, OTs (grupo tosilato), +NR₃, -piridinio, y



20 En esta realización, se prefiere que R¹ sea -SO₂arilo. El arilo, en el presente documento, es preferentemente fenilo. También se prefiere que X¹ sea -H. De manera adicional, se prefiere que X³ sea -H. También se prefiere que el compuesto de dihidroxi sea etilenglicol.

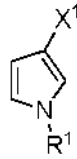
En una realización adicional, la divulgación se dirige a un procedimiento para la preparación del compuesto de Fórmula I



(I)

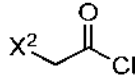
que comprende:

25 (a) hacer reaccionar el compuesto 1

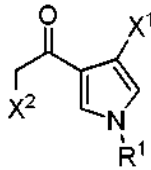


1

con el compuesto de cloruro de ácido



para formar el compuesto 2



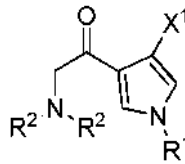
2

;

5

y después

(b) poner en contacto el compuesto 2 con una amina disustituida (R²)₂NH en la base para producir el compuesto 3



3

;

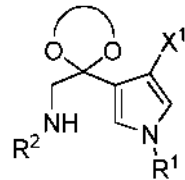
10

y, a continuación

(c) hacer reaccionar el compuesto 3 con el compuesto de dihidroxi



en solución de ácido, en el que el enlazador entre los grupos hidroxilo es alquilo C₁-C₆, para producir el compuesto 4



4

;

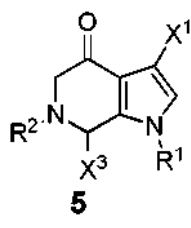
15

y

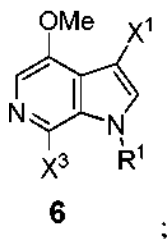
(d) hacer reaccionar el compuesto 4 con el compuesto



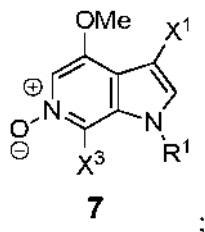
en ácido para producir el compuesto 5



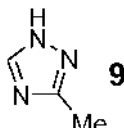
(e) poner en contacto el compuesto 5 con Me-X⁴ en la base o MeO-R³ en ácido para producir el compuesto 6



5 y (f) después realizar una reacción de oxidación en el compuesto 6 usando [O] para producir el compuesto



y (g) añadir el grupo triazolilo 9



10 al compuesto 7, para obtener el compuesto (i) anterior en el que:

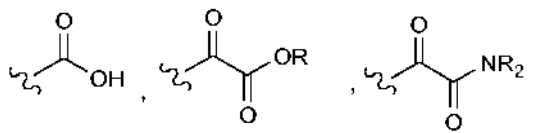
R¹ = -H, -Boc, -Piv, -SO₂arilo, -CH₂Sarilo, -CH₂OP(O)(OR)₂, -CH₂OR, -CH₂arilo;

R² = cada uno de manera independiente -H, -CO₂R, -SO₂arilo, -CHO;

R³ = -H, -CO₂R, -CH₂SR, -CH₂OR, -CH(OR)₂, -CH(OR)(NR₂), -CH(NR₂)₂;

R = cada uno de manera independiente -H, -alquilo C₁-C₆, arilo, -CH₂arilo;

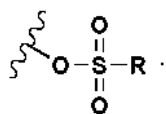
15 X¹ = -H, -Cl, -Br, -I,



X² = -Cl, -Br, -I, -N(R²)₂, -OSO₂R;

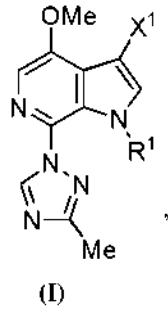
X³ = cada uno de manera independiente -H, -OR, -NR₂, Cl, -Br, -I, -SR, -SO₂R, -SO₃R, -SR₂⁺;

y X⁴ = -Cl, -Br, -I, -OTs, +NR₃, -piridio, y



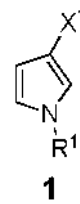
20 En esta realización adicional, se prefiere que R¹ sea -SO₂arilo. El arilo, en el presente documento, es preferentemente fenilo. También se prefiere que X¹ sea -H. De manera adicional, se prefiere que X³ sea -H. También se prefiere que el compuesto de dihidroxi sea etilenglicol.

En otra realización, se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de Fórmula I



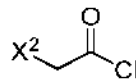
que comprende:

(a) hacer reaccionar el compuesto 1

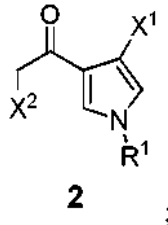


5

con el compuesto de cloruro de ácido



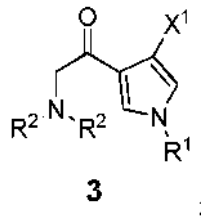
para formar el compuesto 2



10

y después

(b) poner en contacto el compuesto 2 con una amina disustituida (R²)₂NH en la base para producir el compuesto 3



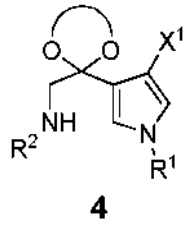
15

y, a continuación

(c) hacer reaccionar el compuesto 3 con el compuesto de dihidroxi



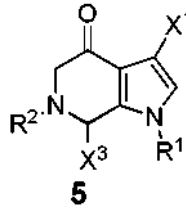
en solución de ácido, en el que el enlazador entre los grupos hidroxilo es alquilo C₁-C₆, para producir el compuesto 4



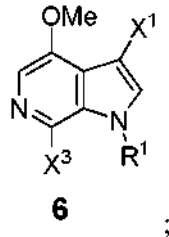
y
(d) hacer reaccionar el compuesto 4 con el compuesto



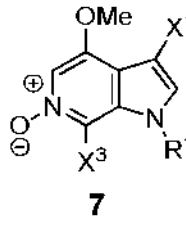
5 en ácido para producir el compuesto 5



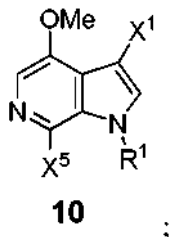
(e) poner en contacto el compuesto 5 con Me-X⁴ en la base o MeO-R³ en ácido para producir el compuesto 6



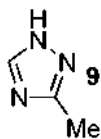
10 y después
(f) realizar una reacción de oxidación en el compuesto 6 usando [O] para producir el compuesto 7



y
(g) realizar una reacción de activación para producir el compuesto 10 resultante



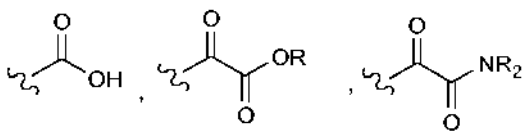
15 y después
(h) añadir el grupo triazolilo 9



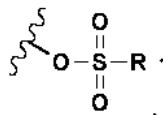
al compuesto 10 en presencia de iones de Cu y un ligando para producir el compuesto de Fórmula (i) anterior en el que:

R¹ = -H, -Boc, -Piv, -SO₂arilo, -CH₂Sarilo, -CH₂OP(O)(OR)₂, -CH₂OR, -CH₂arilo;

- 5 R² = cada uno de manera independiente -H, -CO₂R, -SO₂arilo, -CHO;
 R³ = -H, -CO₂R, -CH₂SR, -CH₂OR, -CH(OR)₂, -CH(OR)(NR₂), -CH(NR₂)₂;
 R = cada uno de manera independiente -H, -alquilo C₁-C₆, arilo, -CH₂arilo;
 X¹ = -H, -Cl, -Br, -I,



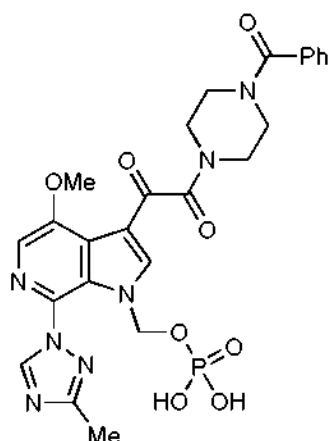
- 10 X² = -Cl, -Br, -I, -N(R²)₂, -OSO₂R;
 X³ y X⁵ = cada uno de manera independiente -H, -OR, -NR₂, -Cl, -Br, -I, -SR, -SO₂R, -SO₃R, -SR₂⁺;
 y X⁴ = -Cl, -Br, -I, -OTs, +NR₃, piridio, y



- 15 El ligando se selecciona entre el grupo de 1,2-diaminociclohexano, trans-1,2-diaminociclohexano, cis-/transdiaminociclohexano, cis-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, cis-/trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano, 1,2-diaminoetano, N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano, 1,10-fenantrolina, 4,7-difenil-1,10-fenantrolina, 5-metil-1,10-fenantrolina, 5-cloro-1,10-fenantrolina, y 5-nitro-1,10-fenantrolina.

- 20 En esta realización adicional, se prefiere que R¹ sea -SO₂arilo. El arilo, en el presente documento, es preferentemente fenilo. También se prefiere que X¹ sea -H. De manera adicional, se prefiere que X³ sea -H.

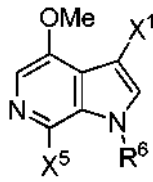
En el presente documento también se proporciona un procedimiento para la fabricación del compuesto de Fórmula II



(II),

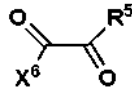
que comprende:

- (a) someter a acilación el compuesto

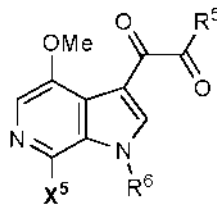


10

usando



para producir el compuesto 11

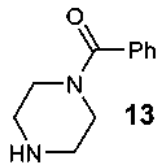


11

5

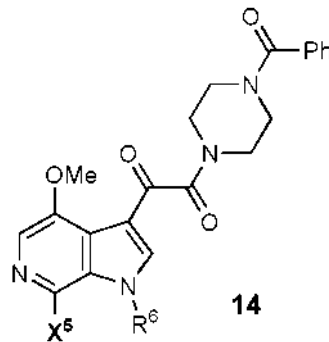
y después

(b) hacer reaccionar el compuesto 11 con el compuesto 13



13

en una reacción de activación para producir el compuesto 14

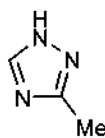


14

10

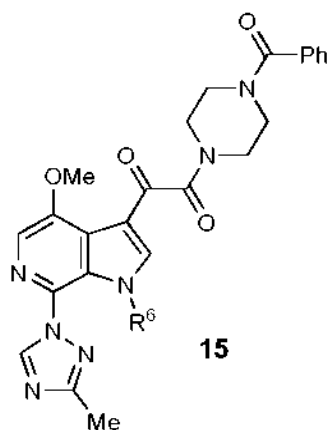
y

(c) añadir el compuesto de triazolilo 9

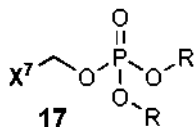


9

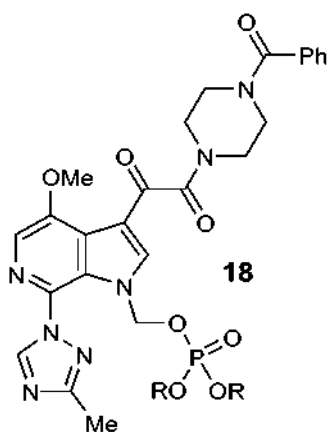
en presencia de iones de Cu y un ligando para obtener el compuesto 15



y
(d) hacer reaccionar el compuesto **17**

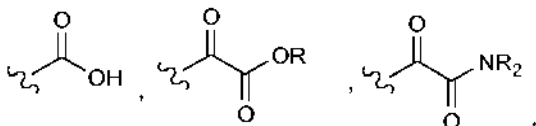


5 con el compuesto **15** para producir el compuesto **18**



y
(e) llevar a cabo una reacción de interconversión de grupos funcionales para producir el compuesto de Fórmula II anterior; en el que:

- 10 $R^5 = -H, -OR, -NR_2, -Cl, -Br, -I, -SR$;
 $R^6 = -H, -Boc, -Piv, -SO_2\text{arilo}, -CH_2\text{Sarilo}, CH_2OP(O)(OR)_2, -CH_2OR, -CH_2\text{arilo}, -Li, -Na, -K, -Ca, -Mg, TMG$ (tetrametil guanidina);
 $R =$ cada uno de manera independiente $-H, -\text{alquilo } C_1-C_6, \text{arilo}, -CH_2\text{arilo}$;
 $X^1 = -H, -Cl, -Br, -I,$

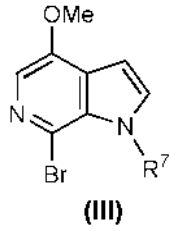


- 15 $X^5 = -H, -OR, -NR_2, -Cl, -Br, -I, -SR$
 $X^6 = -H, -OR, -NR_2, -Cl, -Br, -I, -SR, -SO_2R, -SR_2^+, -OSO_2R, -OSO_3R$;
 y $X^7 = -Cl, -Br, -I, -OSO_2R.$

20 En esta realización, el ligando puede seleccionarse tal como se ha expuesto previamente. También se prefiere que $R = \textit{terc-butilo}$, R^6 y X^1 sean $-H$, y R^5 sea $-OMe$. El arilo, en el presente documento, es preferentemente fenilo.

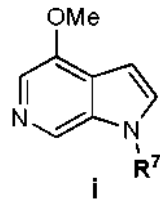
En una realización adicional de la invención, se expone un procedimiento para la fabricación del compuesto de

Fórmula III



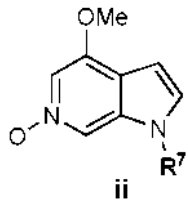
que comprende:

(1) hacer reaccionar el compuesto



5

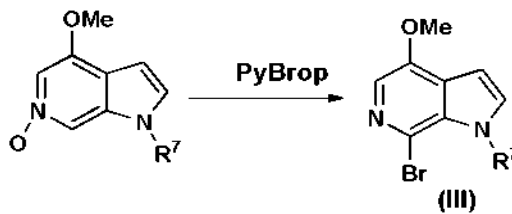
con anhídrido ftálico, H₂O₂ y diclorometano para producir el compuesto



y

(2) llevar a cabo una reacción de bromación de PyBrop haciendo reaccionar el compuesto II con PyBrop para preparar el compuesto III,

10

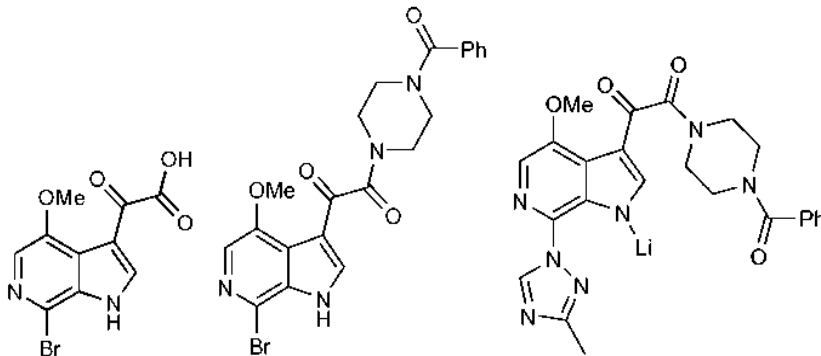


en el que R⁷ = -H, alquilo, arilo, -SO₂R, -C(O)OR, y -C(O)NR₂; y

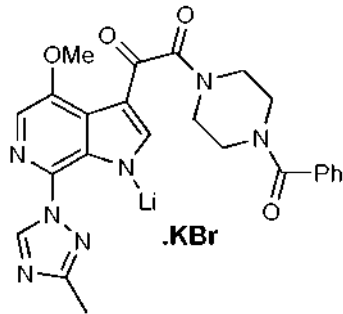
en el que R = -H, -alquilo C₁-C₆, arilo, -CH₂arilo; y, además, en el que el PyBrop es el reactivo de acoplamiento de péptido fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino. El arilo, en el presente documento, es preferentemente fenilo.

15

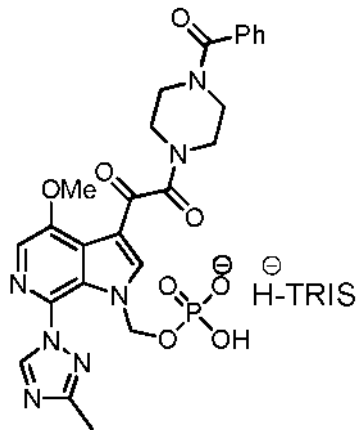
Además, la divulgación se dirige también a un compuesto, incluyendo las sales y mezclas farmacéuticamente aceptables del mismo, que se selecciona entre el grupo de:



y



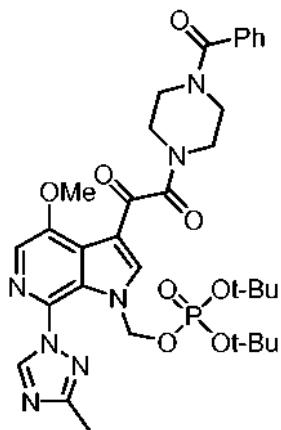
La divulgación se dirige también a un procedimiento para la producción del compuesto



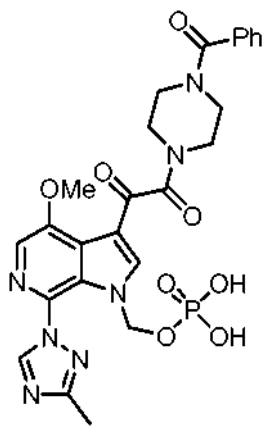
5

que comprende

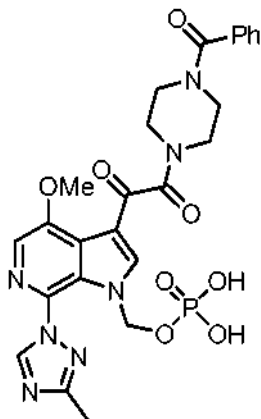
- (1) retirar los grupos t-butilo del compuesto



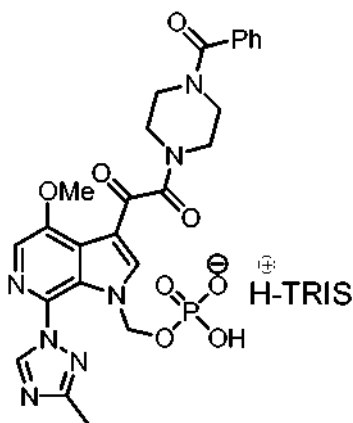
usando un disolvente en presencia de agua para obtener el compuesto



y
(2) hacer reaccionar el compuesto



5 con TRIS (tris(hidroximetil)aminometano) y, opcionalmente, un segundo disolvente para obtener el compuesto



10 Según este procedimiento, el primer disolvente se selecciona entre el grupo de ácido carboxílico, NMP (N-metil-2-pirrolidona), DMSO, MeCN, MeOH y acetona. El ácido se selecciona entre el grupo de H₂SO₄, HNO₃, HCl, ácidos fosfóricos y ácidos carboxílicos. El segundo disolvente se selecciona entre el grupo de agua, alquil cetona, heptano, tolueno, acetato de etilo, DMSO, MeCN, MeOH y acetona. Incluso más preferentemente, el ácido es ácido acético y el segundo disolvente es acetona.

La presente invención se dirige a estos, así como a otros, fines importantes descritos en lo sucesivo en el presente documento.

Descripción detallada de las realizaciones

15 A menos que se exponga específicamente lo contrario, se han identificado muchos reactivos en el presente documento por sus abreviaturas de letras comúnmente aceptadas en la técnica para facilitar la referencia.

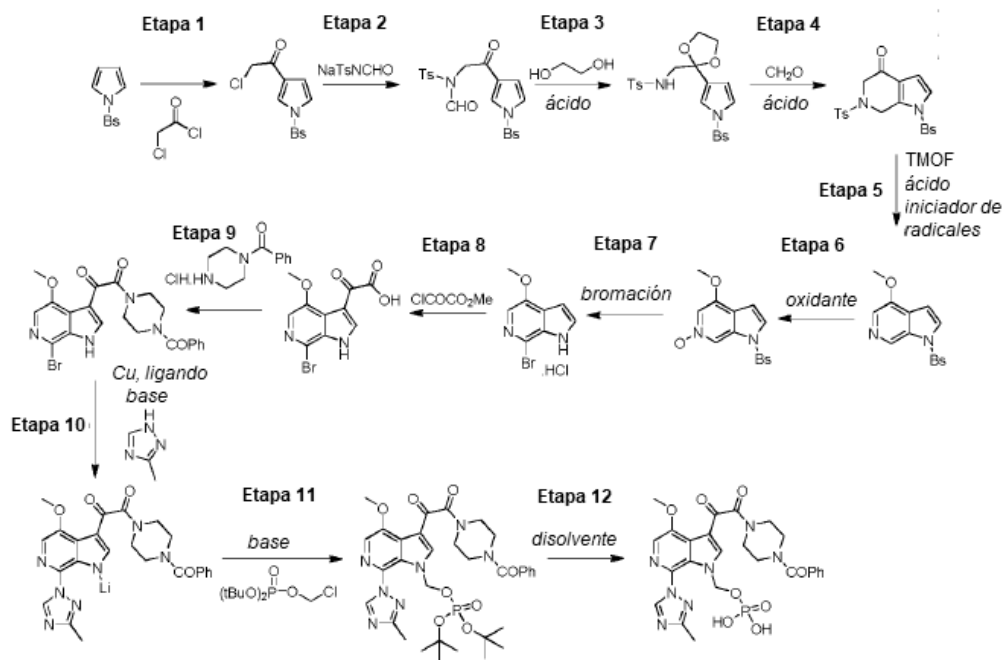
Además, a menos que se exponga específicamente lo contrario en otra parte de la solicitud, pueden usarse los siguientes términos en el presente documento y deberán tener los siguientes significados:

5 Un grupo «alquilo» se refiere aun hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que se indique un intervalo numérico, por ejemplo, «1-20», en el presente documento, significará que el grupo, en este caso, el grupo alquilo, puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). Más preferentemente, este es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Lo más preferentemente, este es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido.

10 El término «alquilo C₁₋₆», tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta e incluyendo 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo y similares.

15 Un grupo «arilo» o «Ar» se refiere a todos los grupos de carbono monocíclicos o policíclicos de anillo fusionado (es decir, anillos que comparten pares de átomos de carbono adyacentes) que tienen un sistema de electrones completamente conjugado en pi. Los ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antraceno. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido.

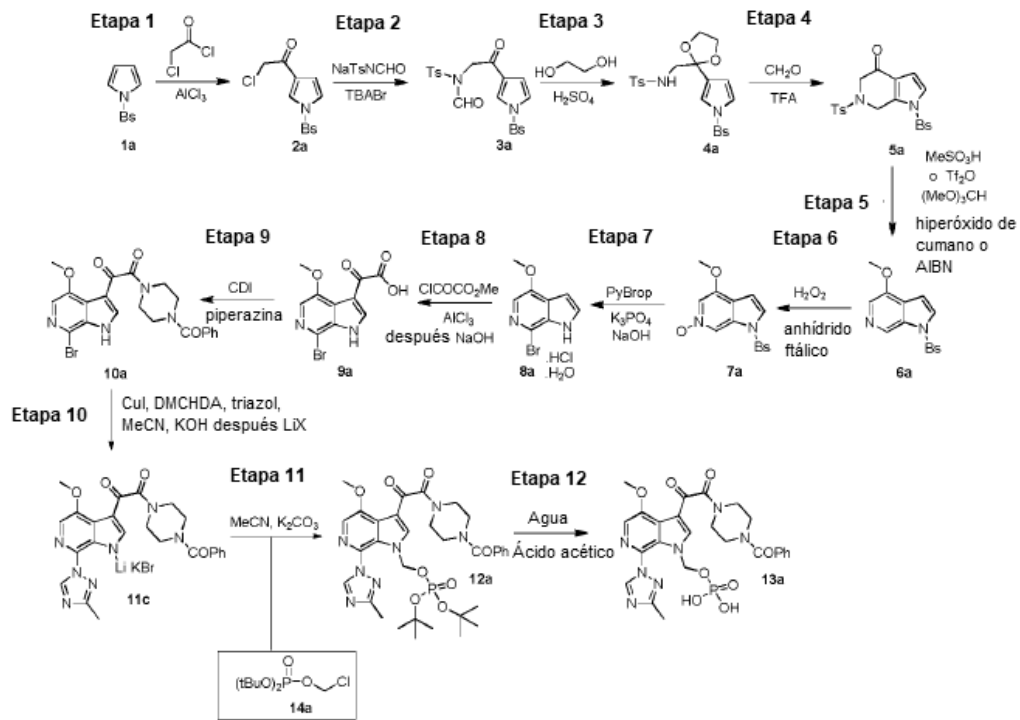
En una realización preferida de la invención, la síntesis del compuesto de profármaco de piperazina puede exponerse en el siguiente diagrama de flujo:



20 Incluso más preferentemente, tal como se expone adicionalmente a continuación, la síntesis del compuesto de profármaco de piperazina comienza a partir del pirrol N-sulfonilado **1a**. La acilación de Friedel-Crafts con cloruro de 2-cloro acetilo, en presencia de tricloruro de aluminio, proporciona el derivado de 3-acril pirrol **2a**. El desplazamiento de la 2-cloro cetona por la sal de sodio de la N-formil sulfonamida, en presencia de un haluro de tetraalquilamonio, preferentemente bromuro, preferentemente bromuro de tetrabutilamonio, proporciona la amino-cetona **3a**. La protección de acetal de la cetona, en presencia de glicol y ácido, da como resultado la escisión del grupo protector N-formilo y la formación del dioxalano **4a** deseado. Una ciclación de Pictet-Spengler con un equivalente de formaldehído, catalizado mediante ácido, proporciona la cetona **5a**, que se somete a tratamiento con trimetil ortoformiato (TMOF) y ácido en presencia de un iniciador de radicales, tal como AIBN o hidroperóxido de cumeno para dar el 6-azaindol **6a**. La oxidación del nitrógeno de piridina proporciona el N-óxido **7a** que después se somete a tratamiento con PyBrop en presencia de una base, que somete a bromación la posición C7, produciendo el bromo-azaindol **8a** después de la hidrólisis del grupo protector sulfonilo. Una segunda acilación de Friedel-Crafts sobre C3 del indol proporciona el oxalato **9a**, que se acopla con la N-benzoil piperazina para dar la amida **10a**. La adición del triazol se cataliza mediante cobre, en presencia de un ligando y una base adecuados, para dar el indol **11c** que se aísla como su sal de litio (u, opcionalmente, como una co-sal con KBr). La alquilación del nitrógeno de indol con el cloro-fosfato **14a** da el éster de fosfato **12a**, y la solvólisis posterior de los grupos terc-butilo proporciona el compuesto **13a** final.

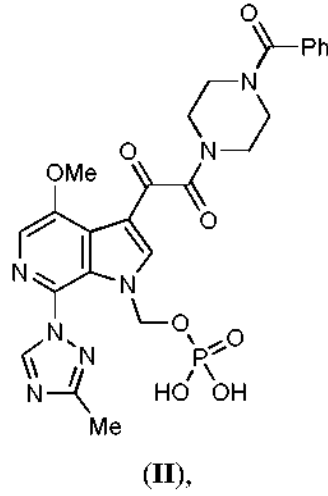
Por lo tanto, la producción del compuesto de profármaco de piperazina puede mostrarse con más precisión tal como

sigue:



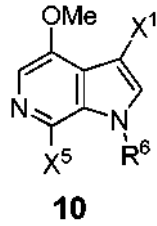
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación del compuesto

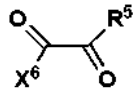


5 que comprende:

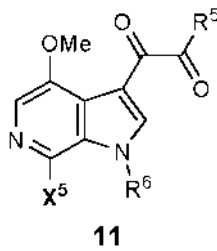
(a) someter a acilación el compuesto 10



usando

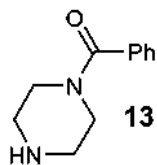


10 para producir el compuesto 11

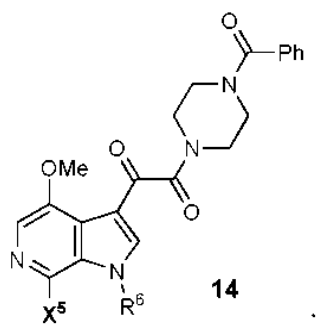


y después

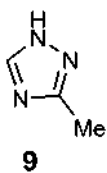
(b) hacer reaccionar el compuesto 11 con el compuesto 13



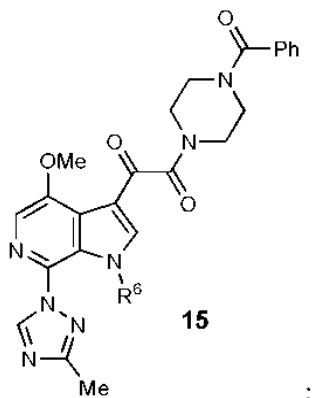
15 en una reacción de activación para producir el compuesto 14



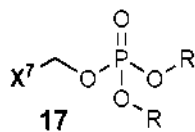
y
(c) añadir el compuesto de triazolilo 9



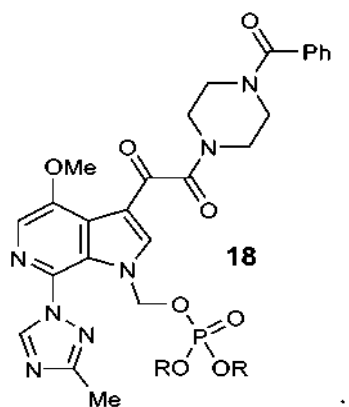
5 en presencia de iones de Cu y un ligando para obtener el compuesto 15



y
(d) hacer reaccionar el compuesto 17



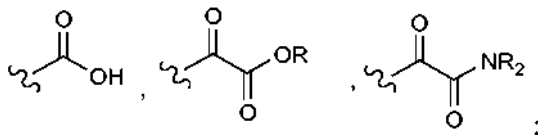
10 con el compuesto 15 para producir el compuesto 18



y

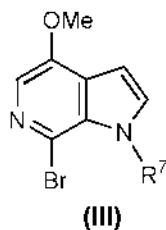
(e) llevar a cabo una reacción de interconversión de grupos funcionales para producir el compuesto II anterior; en el que:

- 5 $R^5 = -H, -OR, -NR_2, -Cl, -Br, -I, -SR;$
 $R^6 = -H, -Boc, -Piv, -SO_2\text{arilo}, -CH_2\text{Sarilo}, -CH_2OP(O)(OR)_2, -CH_2OR, -CH_2\text{arilo}, -Li, Na, K, Ca, Mg, TMG;$
 $R = \text{cada uno de manera independiente } -H, -\text{alquilo } C_1-C_6, \text{arilo}, -CH_2\text{arilo};$
 $X^1 = -H, -Cl, -Br, -I,$



- 10 $X^5 = -H, -OR, -NR_2, -Cl, -Br, -I, -SR;$
 $X^6 = -H, -OR, -NR_2, -Cl, -Br, -I, -SR, -SO_2R, -SR_2^+, -OSO_2R, -OSO_3R;$ y $X^7 = -Cl, -Br, -I, -OSO_2R.$

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que $R = \text{terc-butilo}$, R^6 y X^1 son $-H$.
 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R^5 es $-OMe$.
 4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto 10 corresponde al compuesto III



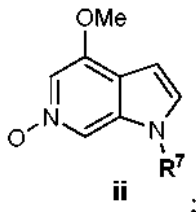
15

que comprende las siguientes etapas para la preparación de dicho compuesto III:

- i. hacer reaccionar el compuesto



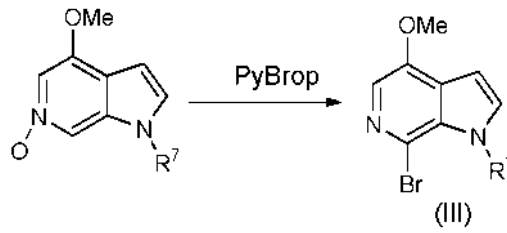
con anhídrido ftálico, H_2O_2 y diclorometano para producir el compuesto



20

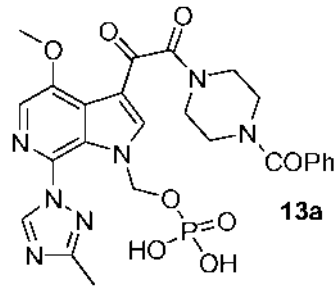
y

ii. llevar a cabo una reacción de bromación de PyBrop haciendo reaccionar el compuesto II con PyBrop para preparar el compuesto III,



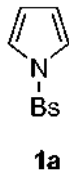
en el que $R^7 = -H$ o $-SO_2R$.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación del compuesto **13a**

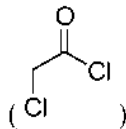


5 en el que el compuesto 13a corresponde al compuesto II según la reivindicación 1, que comprende:

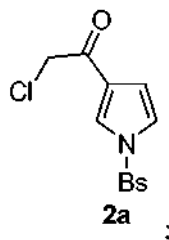
i. hacer reaccionar el compuesto **1a**



usando cloruro de 2-cloroacetilo

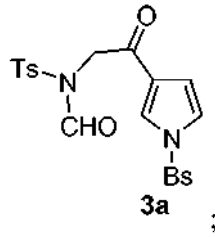


10 en presencia de tricloruro de aluminio ($AlCl_3$) para producir el compuesto **2a**

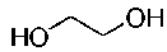


y

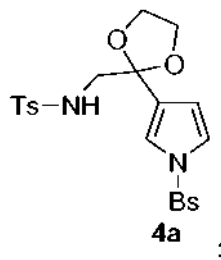
ii. después hacer reaccionar el compuesto **2a** para desplazar la 2-cloroacetona por la sal de sodio de la N-formil sulfonamida en presencia de un haluro de tetraalquil amonio para producir el compuesto **3a** de amino-cetona



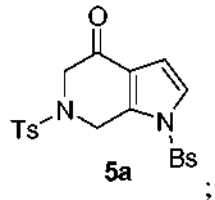
y
iii. hacer reaccionar el compuesto **3a** con



5 en presencia de ácido sulfúrico para producir el compuesto **4a**



y
iv. realizar una ciclación de Pictet-Spengler con formaldehído, catalizado por ácido trifluoroacético para producir el compuesto **5a** de cetona



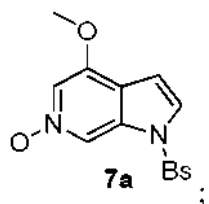
10

y
v. someter a tratamiento el compuesto **5a** con trimetilortoformiato (TMOF) y ácido en presencia de un iniciador de radicales para producir el compuesto **6a** de 6-indazol



15

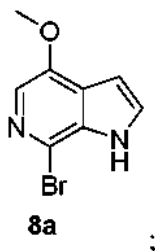
y
vi. someter a oxidación el nitrógeno de piridina en el compuesto **6a** usando peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y anhídrido ftálico para producir el compuesto **7a** de N-óxido



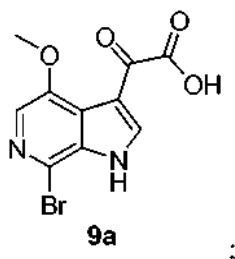
20

y
vii. someter a tratamiento el compuesto **7a** con PyBrop en presencia de bases K₃PO₄ y NaOH para producir el

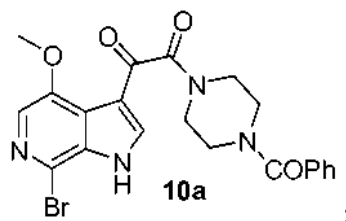
compuesto **8a** de bromo-azaindol



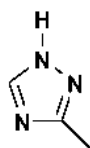
5 y
viii. después someter a acilación sobre la C3 del grupo indol del compuesto **8a** para producir el compuesto **9a** de oxalato



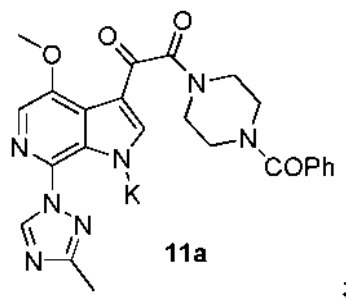
y
ix. acoplar el compuesto **9a** con N-benzoil piperazina para producir el compuesto **10a** de amida



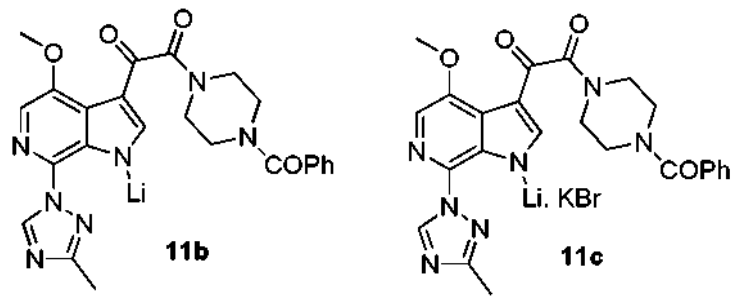
10 y
x. añadir el grupo triazolilo



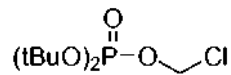
al compuesto **10a** usando catálisis de cobre en presencia del ligando y la base para producir el compuesto **11a**



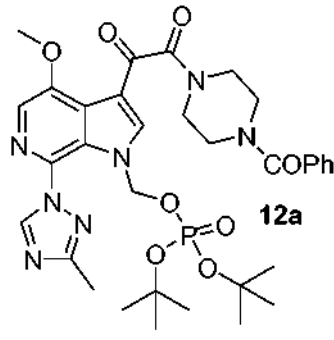
15 y
xi. la formación adicional de **11b** o **11c** a partir del compuesto **11a**



xii. someter a alquilación el nitrógeno de indol del compuesto **11a**, **11b** o **11c** usando el compuesto de cloro-fosfato

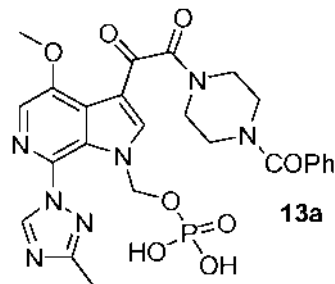


5 para proporcionar el compuesto **12a** de éster de fosfato



y
xiii. realizar una solvólisis de los grupos terc-butilo del compuesto **12a** para producir el compuesto **13a** final.

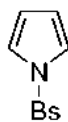
6. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación del compuesto **13a**



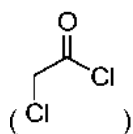
10

en el que el compuesto 13a corresponde al compuesto II según la reivindicación 1, que comprende:

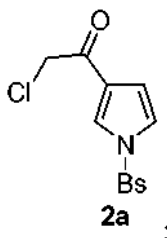
i. hacer reaccionar el compuesto **1a**



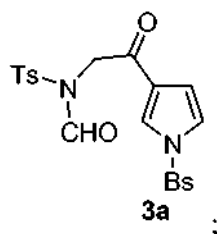
usando cloruro de 2-cloroacetilo



para producir el compuesto **2a**

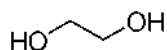


- 5 y
ii. después hacer reaccionar el compuesto **2a** para desplazar la 2-clorocetona por la sal de sodio de la N-formil sulfonamida para producir el compuesto de **3a** de amino-cetona

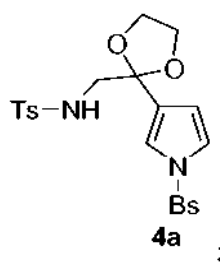


- y
iii. hacer reaccionar el compuesto **3a** con

10

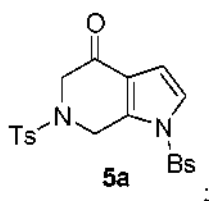


en presencia de ácido para producir el compuesto **4a**

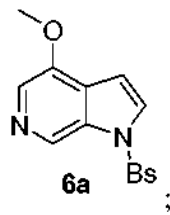


15

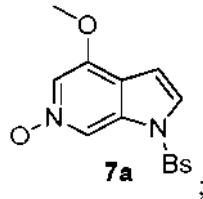
- y
iv. realizar una ciclación de Pictet-Spengler con formaldehído, catalizado por ácido para producir el compuesto **5a** de cetona



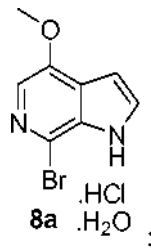
- y
v. someter a tratamiento el compuesto **5a** con trimetilortoformiato (TMOF) y ácido en presencia de un iniciador de radicales para producir el compuesto **6a** de 6-indazol



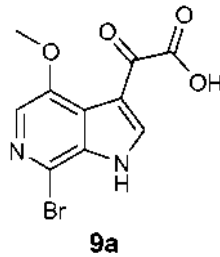
y
vi. someter a oxidación el nitrógeno de piridina en el compuesto 6 para producir el compuesto **7a** de N-óxido



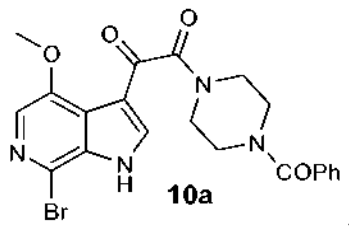
5 y
vii. someter a tratamiento el compuesto **7a** con PyBrop para producir el compuesto **8a** de bromo-azaindol



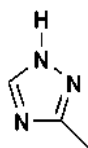
10 y
viii. después someter a acilación sobre la C3 del grupo indol del compuesto **8a** para producir el compuesto **9a** de oxalato



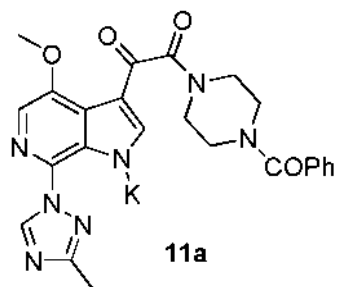
y
ix. acoplar el compuesto **9a** con N-benzoil piperazina para producir el compuesto **10a** de amida



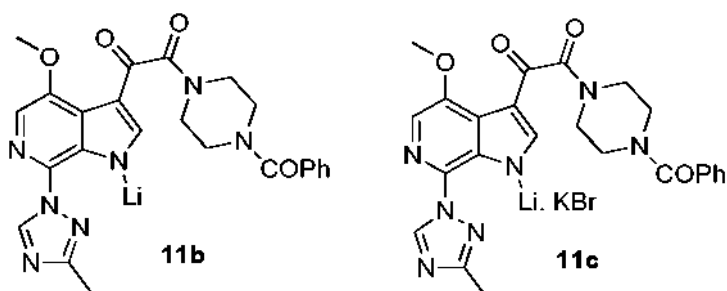
15 y
x. añadir el grupo triazolilo



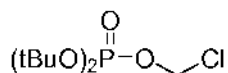
al compuesto **10a** usando catálisis en presencia del ligando y la base para producir el compuesto **11a**



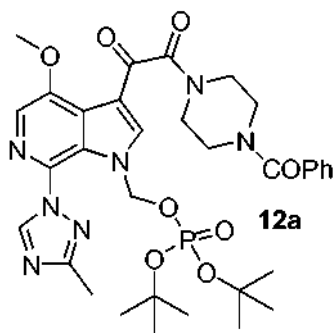
5 y
xi. la formación adicional de **11b** o **11c** a partir del compuesto **11a**



xii. someter a alquilación el nitrógeno de indol del compuesto **11a**, **11b** o **11c** usando el compuesto de cloro-fosfato



10 para proporcionar el compuesto **12a** de éster de fosfato



y
xiii. realizar dicha solvolisis de los grupos terc-butilo del compuesto **12a** para producir el compuesto **13a** final.