

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 920 449**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/10** (2006.01)

**C07C 233/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.03.2019 PCT/EP2019/055815**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2019 WO19175043**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2019 E 19708556 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2022 EP 3765452**

54 Título: **Proceso de preparación de dos derivados de 4-[[[(2s)-2-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il]butanoil]amino}-2-fluorobenzamida**

30 Prioridad:

**15.03.2018 EP 18161983**

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

**04.08.2022**

73 Titular/es:

**BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (50.0%)**

**Kaiser-Wilhelm-Allee 1**

**51373 Leverkusen, DE y**

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

**(50.0%)**

72 Inventor/es:

**EGGER, JULIAN;**

**GÖTZ, DANIEL y**

**SOWA, MICHAL**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 920 449 T3

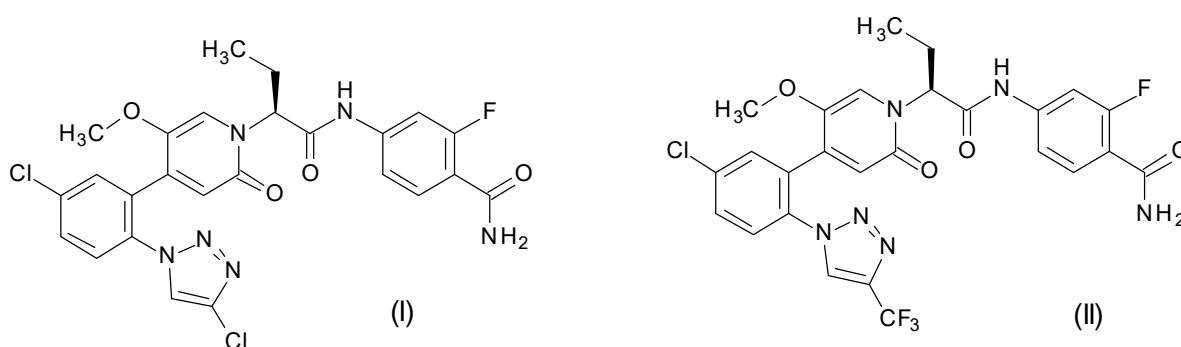
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Proceso de preparación de dos derivados de 4-{{(2s)-2-[4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]amino}-2-fluorobenzamida

5 La presente invención se refiere a un proceso para preparar 4-{{(2S)-2-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]amino}-2-fluorobenzamida (I) o 4-{{(2S)-2-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]amino}-2-fluorobenzamida (II) a partir de 2,5-dimetoxipiridina (III), 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol (X-Cl) o 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol (X-CF<sub>3</sub>), 4-amino-2-fluorobenzamida (XIII) y ácido (2R)-2-aminobutanoico (XVII).

10 Los compuestos 4-{{(2S)-2-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]amino}-2-fluorobenzamida (I) y 4-{{(2S)-2-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]-amino}-2-fluorobenzamida (II) se conocen de WO 2017/005725 y corresponden a las fórmulas (I) y (II)

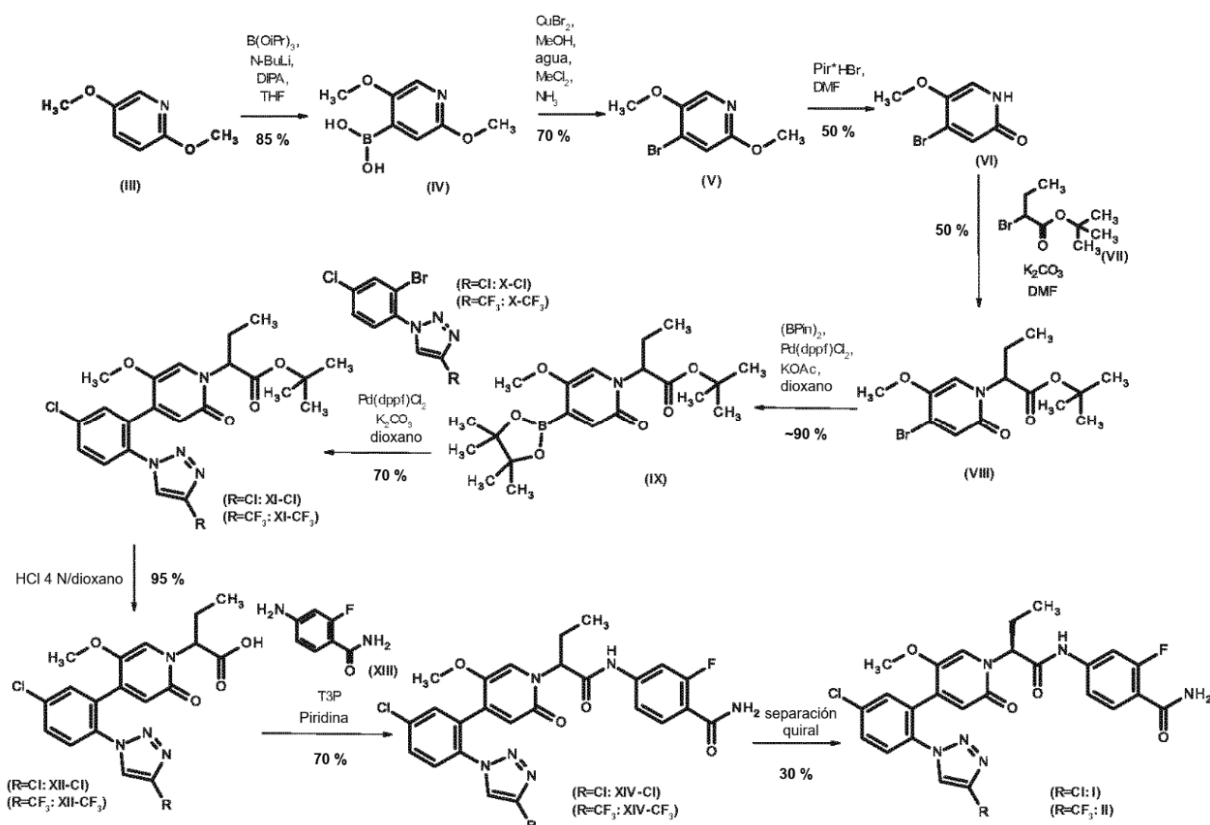


15

Los compuestos de las fórmulas (I) y (II) actúan como inhibidores del Factor XIa y debido a este mecanismo de acción específico, podrían provocar *in vivo* luego de la administración oral una anticoagulación segura y eficaz.

20 WO 2014/154794 y WO 2017/005725 describen una síntesis para preparar los compuestos de las fórmulas (I) y (II) en el intervalo de gramos a partir de 2,5-dimetoxipiridina (III), 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol (X-Cl) o 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol (X-CF<sub>3</sub>) respectivamente, 4-amino-2-fluorobenzamida (XIII) y 2-bromobutanoato de terc-butilo (VII) (Esquema 1).

## Esquema 1



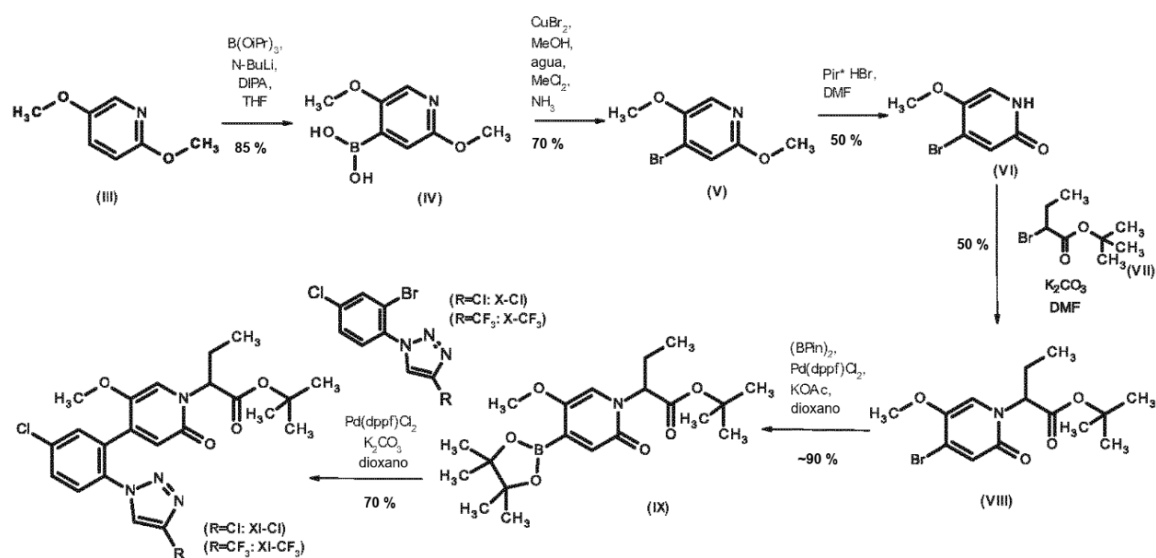
Nombres químicos IUPAC de los compuestos (I) a (XIV-CI)/(XIV-CF<sub>3</sub>):

- 5 4-[[2(S)-2-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]amino]-2-fluorobenzamida (I),  
 4-[[2(S)-2-[4-[5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]amino]-2-fluorobenzamida (II),  
 2,5-dimetoxipiridina (III),  
 10 ácido (2,5-dimetoxipiridin-4-il)borónico (IV),  
 4-bromo-2,5-dimetoxipiridina (V),  
 4-bromo-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (VI),  
 2-bromobutanoato de terc-butilo (VII),  
 2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)butanoato de terc-butilo (VIII),  
 15 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (IX),  
 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol (X-CI),  
 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol (X-CF<sub>3</sub>),  
 2-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (XI-CI),  
 2-[4-[5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (XI-CF<sub>3</sub>),  
 20 ácido 2-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (XII-CI),  
 ácido 2-[4-[5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (XII-CF<sub>3</sub>),  
 4-amino-2-fluorobenzamida (XIII),  
 4-(2-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamido)-2-fluorobenzamida (XIV-CI),  
 25 4-(2-[4-[5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamido)-2-fluorobenzamida (XIV-CF<sub>3</sub>).

La síntesis de los compuestos de las fórmulas (I) y (II), mencionada en el esquema 1, puede dividirse en tres secciones:

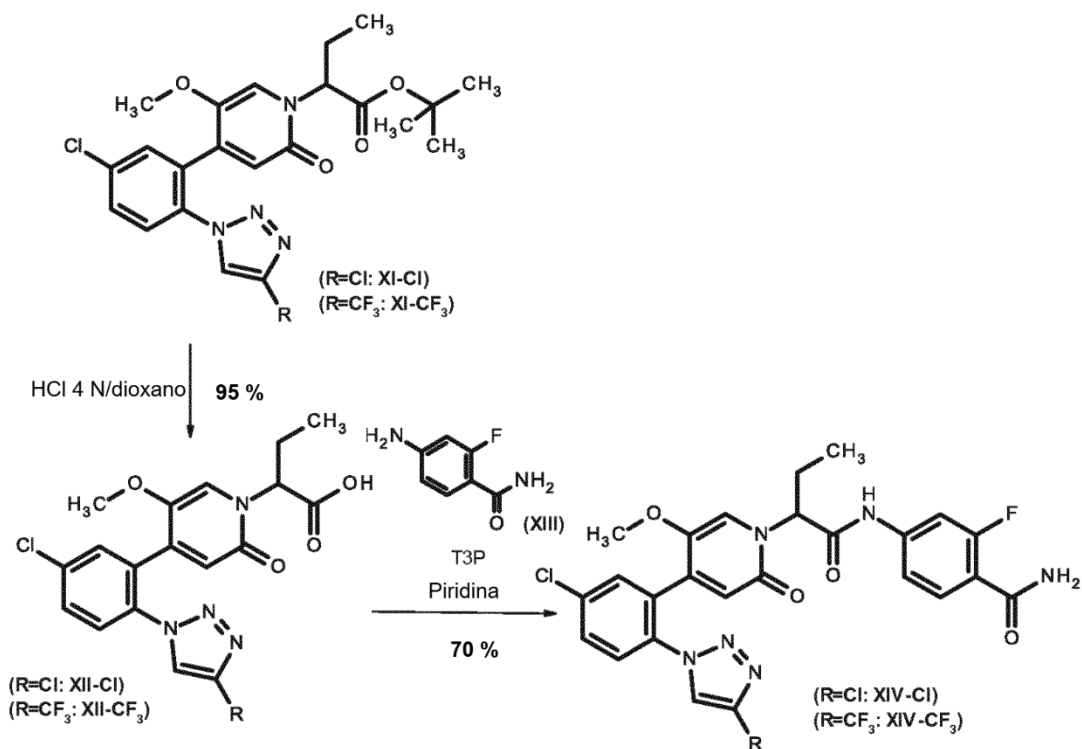
- a) Preparación de 2-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (XI-CI) o 2-[4-[5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (XI-CF<sub>3</sub>) a partir de 2,5-dimetoxipiridina (III) y 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol (X-CI) o 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol (X-CF<sub>3</sub>) respectivamente a través de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (IX).

Esquema 2



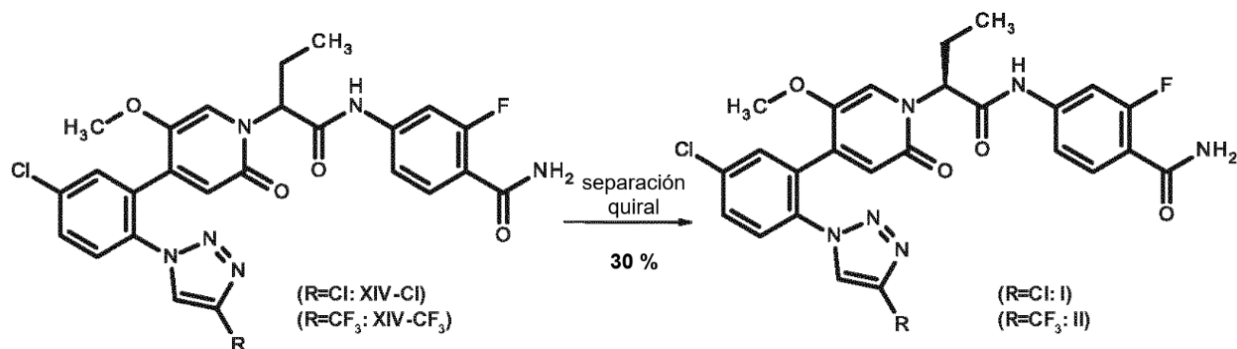
- 5 b) Preparación de 4-(2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanamido)-2-fluorobenzamida (XIV-CI) o 4-(2-{4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanamido)-2-fluorobenzamida (XIV-CF<sub>3</sub>) a partir de 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoato de terc-butilo (XI-CI) o 2-{4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoato de terc-butilo (XI-CF<sub>3</sub>) respectivamente a través de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (XII-CI) o ácido 2-{4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (XII-CF<sub>3</sub>) respectivamente y 4-amino-2-fluorobenzamida (XIII).
- 10

Esquema 3



5 c) Separación de los dos enantiómeros de 4-(2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamido)-2-fluorobenzamida (XIV-Cl) o 4-(2-{4-[5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamido)-2-fluorobenzamida (XIV-CF<sub>3</sub>) para obtener los enantiómeros simples 4-[[{(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]amino}-2-fluorobenzamida (I) o 4-[[{(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]amino}-2-fluorobenzamida (II) respectivamente.

Esquema 4

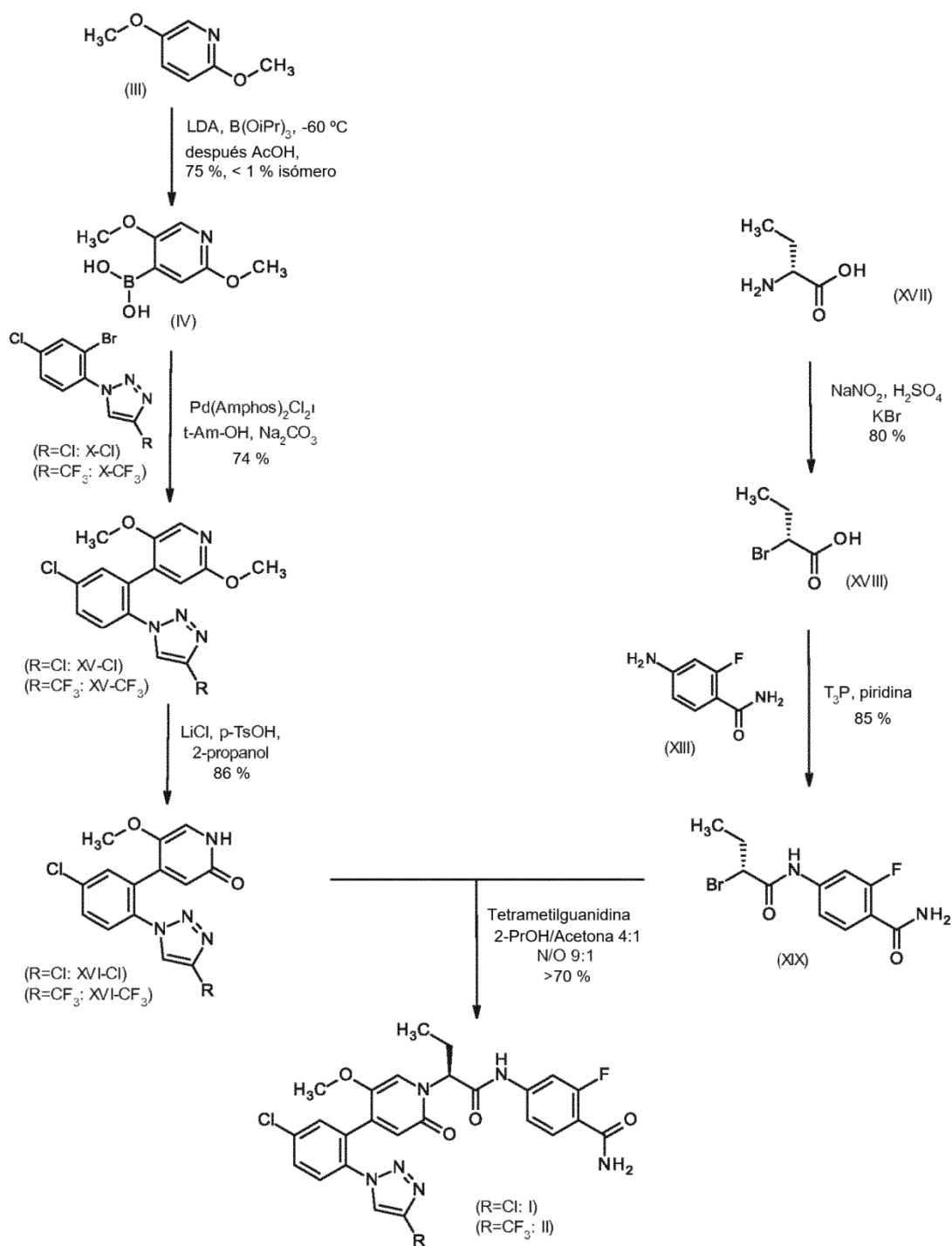


15 Para la implementación industrial y la producción de mayores cantidades de kilogramos, los procesos de preparación y la ruta descritos en WO 2014/154794 y WO 2017/005725 son adecuados para solo un alcance muy limitado. La ruta es larga (9 pasos lineales) y requiere un seguimiento tedioso y procesos de purificación, resultando en un bajo rendimiento general. La mayor desventaja es que la secuencia provee material solo en forma racémica como compuesto de la fórmula (XIV-Cl)/(XIV-CF<sub>3</sub>) y necesita separarse por cromatografía quiral para producir los enantiómeros simples deseados del compuesto de la fórmula (I)/(II). La secuencia de los pasos sintéticos como se describe en WO 2014/154794 y WO 2017/005725, hace apenas posible el desarrollo de una versión asimétrica usando los mismos intermedios. La precedencia de la literatura indica que la instalación de un estereocentro entre el anillo de piridona y un éster, como en los compuestos de las fórmulas (VIII), (IX) y (XI-Cl)/(XI-CF<sub>3</sub>), es una tarea difícil, debido a la alta tendencia a la racemización de esta posición en la molécula (P. S. Dragovich, et ál., J. Med. Chem., 2003, 46, 4572). Asimismo, existe evidencia clara de que en condiciones de desprotección o acoplamiento de amida como un estereocentro en una posición altamente ácida es muy susceptible de racemización (L. Chen, y col., Organic Process Research & Development, 2006, 10, 838). La necesidad de una separación quiral representa no solo un proceso económicamente desfavorable, sino también hace que la producción del Ingrediente Farmacéutico Activo (API) sea un emprendimiento que requiere mucho tiempo.

20 Por ende se encontró sorprendentemente que una nueva ruta sintética que hace frente a la mayoría de los retos de los procesos anteriores descritos anteriormente en el Esquema 1. La ruta descrita en el Esquema 5 es mucho más corta con 4 pasos en la secuencia lineal más larga (6 en total). Se obtienen los mayores rendimientos para los pasos individuales que resultan en un mayor rendimiento general para toda la secuencia. La ruta es convergente lo que permite aplicar los pasos sintéticos en paralelo y una gestión de tiempo optimizada. Más importante, la nueva ruta sigue una estrategia asimétrica y provee el compuesto de la fórmula (I)/(II) deseado en elevado exceso enantiomérico (ee) sin depender de una separación quiral costosa y que requiere mucho tiempo mediante HPLC o SFC.

35

Esquema 5



Nombres químicos IUPAC de los compuestos (XV-Cl)/(XV-CF<sub>3</sub>) a (XIX):

- 5 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-2,5-dimetoxi-piridina (XV-Cl)  
 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-2,5-dimetoxipiridina (XV-CF<sub>3</sub>)  
 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (XVI-Cl)  
 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (XVI-CF<sub>3</sub>)  
 ácido (2R)-2-aminobutanoico (XVII)  
 ácido (2R)-2-bromobutanoico (XVIII)  
 10 4-[[[(2R)-2-bromobutanoil]amino]-2-fluorobenzamida (XIX)

El compuesto de la fórmula (II) puede convertirse en sus respectivos solvatos por tratamiento con los correspondientes solventes. Los solvatos son por ejemplo acetato de isopropilo, tetrahidrofurano y acetona resultando en el compuesto

4-((2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)-amino)-2-fluorobenzamida acetato de isopropilo (IIa), 4-((2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)-amino)-2-fluorobenzamida tetrahydrofurano (IIb) y 4-((2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)-amino)-2-fluorobenzamida acetona (IIc) respectivamente.

#### **Explicación de las figuras:**

- Figura 1: gráfico XRPD del compuesto de la fórmula (IIa).  
 Figura 2: gráfico XRPD del compuesto de la fórmula (IIb).  
 Figura 3: gráfico XRPD del compuesto de la fórmula (IIc).  
 10 Figura 4: gráfico DSC del compuesto de la fórmula (IIa).  
 Figura 5: gráfico DSC del compuesto de la fórmula (IIb).  
 Figura 6: gráfico DSC del compuesto de la fórmula (IIc).  
 Figura 7: micrografía del compuesto de la fórmula (IIa).  
 Figura 8: micrografía del compuesto de la fórmula (IIb).  
 15 Figura 9: micrografía del compuesto de la fórmula (IIc).

En el caso de los intermedios de síntesis y ejemplos de trabajo de la invención descrita en lo sucesivo, cualquier compuesto especificado en forma de un solvato es generalmente un solvato de composición estequiométrica exacta desconocida, obtenido por el respectivo proceso de preparación y/o purificación. A menos que se especifique en más detalle, las adiciones y fórmulas estructurales, como "acetato de isopropilo", "tetrahydrofurano" o "acetona" no deberían por ende entenderse en un sentido estequiométrico en el caso de tales solvatos, sino tener carácter meramente descriptivo con respecto a los componentes que forman el solvato presentes en la presente.

Se prefieren solvatos con una composición estequiométrica de compuesto a solvente 1:1.

#### **Comparación de secuencias sintéticas:**

- 25 a) Compuesto de la fórmula (III) a compuesto de la fórmula (XI-CI)/(XI-CF<sub>3</sub>) a través del compuesto de la fórmula (IX) (descrito en WO 2017/005725) versus compuesto de la fórmula (III) a compuesto de la fórmula (XVI-CI)/(XVI-CF<sub>3</sub>) (presente invención)

Compuesto de la fórmula (III) a compuesto de la fórmula (XI-CI)/(XI-CF<sub>3</sub>) a través del compuesto de la fórmula (IX) (descrito en WO 2017/005725)

30 La secuencia descrita en WO 2017/005725 y en partes en WO 2014/154794 comienza con una secuencia de litiación-borilación de 2,5-dimetoxipiridina (III) para proveer ácido (2,5-dimetoxipiridin-4-il)borónico (IV), y en el siguiente paso el grupo borilo en el anillo piridina se reemplaza por un bromuro para obtener 4-bromo-2,5-dimetoxipiridina (V). 4-Bromo-2,5-dimetoxipiridina (V) se desmetila luego para obtener 4-bromo-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (VI) que está N-alkilado con 2-bromobutanoato de terc-butilo (VII) para obtener 2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)butanoato de terc-butilo (VIII). En el compuesto de la fórmula (VIII) un pinacol éster borónico se instala en una reacción de borilación catalizada por Pd para obtener 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (IX). El compuesto de la fórmula (IX) se acopla luego con 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol (X-CI) / 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol (X-CF<sub>3</sub>) para obtener el intermedio 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (XI-CI) / 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (XI-CF<sub>3</sub>).  
 40 Aunque la secuencia permite completar el compuesto diana de la fórmula (I)/(II), tiene algunas desventajas para la preparación de las moléculas a mayor escala. La instalación del bromuro en la piridina (compuesto de la fórmula (V)) a través de un ácido borónico (compuesto de la fórmula (IV)) es un procedimiento de bajo rendimiento y relativamente antieconómico, especialmente ya que se instala otro éster borónico en la misma posición luego en la secuencia para la preparación del compuesto de la fórmula (IX). Además, el uso de un reactivo (Bis)pinacolatodiboro en el paso del compuesto de la fórmula (VIII) al compuesto de la fórmula (IX) y el catalizador Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en las transformaciones del compuesto de la fórmula (VIII) al compuesto de la fórmula (IX) y el compuesto de la fórmula (IX) al compuesto de la fórmula (XI-CI)/(XI-CF<sub>3</sub>) hacen que la secuencia sea relativamente costosa. Asimismo, la secuencia requiere los solventes no ventajosos DMF y dioxano en las transformaciones del compuesto de la fórmula (V) al compuesto de la fórmula (XI-CI)/(XI-CF<sub>3</sub>). El bromuro de cobre para la preparación del compuesto de la fórmula (V) también tendría problemas de eliminación tras la industrialización del proceso de fabricación.

#### **Compuesto de la fórmula (III) al compuesto de la fórmula (XVI-CI)/(XVI-CF<sub>3</sub>) (presente invención)**

La secuencia descrita en la presente invención reduce la longitud de secuencia y los problemas asociados

radicalmente por el uso de diferentes intermedios sintéticos y condiciones de reacción más ventajosas. La primera transformación de 2,5-dimetoxipiridina (III) a ácido (2,5-dimetoxipiridin-4-il)borónico (IV) permanece igual con mejor rendimiento, debido a mejores condiciones de reacción y procedimiento de seguimiento. Al contrario de las condiciones de reacción descritas anteriormente la transformación puede ahora realizarse a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  en vez de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , que representa una ventaja para la industrialización del proceso. Asimismo, para la calidad y el rendimiento del producto es beneficioso preparar la diisopropilamida de litio directamente *in situ* y no usar la solución comercialmente disponible de diisopropilamida de litio. Luego de completarse la reacción se inactiva con una mezcla de ácido acético y agua y el solvente orgánico restante se retiró al vacío con temperaturas que no exceden  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  (estabilidad del producto).

El ácido (2,5-dimetoxipiridin-4-il)borónico (IV) obtenido se acopla directamente con 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol (X-Cl) / 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol (X-CF<sub>3</sub>) para proporcionar 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-2,5-dimetoxi-piridina (XV-Cl) / 4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-2,5-dimetoxipiridina (XV-CF<sub>3</sub>) sin ir a través de otro paso de instalación de brominación/éster borónico. La reacción de acoplamiento cruzado se realiza en condiciones robustas y confiables con un sistema catalizador de Pd con una base en un solvente que permite un proceso de seguimiento y acoplamiento eficaces que retira el paladio restante y resulta en una cristalización conveniente del compuesto diana de la mezcla de seguimiento en excelente calidad. La clave de este mejor procedimiento de seguimiento es el cambio del sistema catalizador de Pd a Pd(Amphos)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (A. S. Guram, y col., Organic Letters, 2006, 8, 1787), implementación de una estrategia de dosificación y el cambio del solvente de reacción de THF a terc-amil-alcohol.

La reacción trabaja bien con varios sistemas catalizadores de Pd como Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>, Pd(Amphos)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o sistemas precatalizadores. Se obtienen resultados particularmente buenos usando Pd(Amphos)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como sistema catalizador de Pd. El sistema catalizador de Pd se usa en una relación de 0,5 mol % a 5 mol %, preferentemente a una relación de 0,7 mol % a 1,3 mol % y muy preferentemente a una relación de 1 mol % en función del compuesto de la fórmula (X-Cl)/(X-CF<sub>3</sub>).

Como base varias bases inorgánicas pueden usarse en este proceso. Se da particular preferencia a las bases como fosfato de potasio, hidrogenofosfato de potasio, carbonato de sodio o potasio con particular preferencia al carbonato de sodio. La base respectiva se usa como una solución en agua. La base se usa en una relación de 2 a 4 equivalentes molares en función del compuesto de la fórmula (X-Cl)/(X-CF<sub>3</sub>) con preferencia por una relación de 2,5 a 3,5 equivalentes molares y con particular preferencia de una relación de 3 equivalentes molares.

Ácido (2,5-dimetoxipiridin-4-il)borónico (IV) se usa en una relación de 1,0 a 1,5 relación molar. Preferentemente se usa en una relación de 1,2 a 1,4 equivalentes molares en función del compuesto de la fórmula (X-Cl) y muy preferentemente se usa en una relación de 1,2 equivalentes molares en función del compuesto de la fórmula (X-Cl). Preferentemente se usa en una relación de 1,05 a 1,15 equivalentes molares en función del compuesto de la fórmula (X-CF<sub>3</sub>) y muy preferentemente se usa en una relación de 1,07 equivalentes molares en función del compuesto de la fórmula (X-CF<sub>3</sub>).

Como solvente pueden usarse varios solventes orgánicos de alta ebullición como alcoholes o tetrahidrofurano. Los alcoholes preferidos son 2-propanol, 1-propanol, 1-butanol o terc-amil-alcohol (2-metil-2-butanol), se prefiere terc-amil-alcohol (2-metil-2-butanol). Se prefiere particularmente el uso de terc-amil-alcohol (2-metil-2-butanol) en una relación de 1:10 (m/v) en función del compuesto de la fórmula (X-Cl)/(X-CF<sub>3</sub>). terc-Amil-alcohol (2-metil-2-butanol) resultan especialmente útiles debido a que brinda excelentes tasas de conversión, que resulta en un tiempo de reacción corto, y permite la posibilidad de altas temperaturas de reacción y buenas separaciones de fase de fases acuosas durante el seguimiento.

La temperatura de reacción se encuentra preferentemente en el intervalo de  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  con particular preferencia por el intervalo de temperaturas de  $63\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $67\text{ }^{\circ}\text{C}$  para el compuesto de la fórmula (XV-Cl) y de  $93\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $97\text{ }^{\circ}\text{C}$  para el compuesto de la fórmula (XV-CF<sub>3</sub>).

Para evitar la formación de subproductos, a saber segundo acoplamiento del compuesto de la fórmula (XV-Cl)/(XV-CF<sub>3</sub>) con otra molécula del compuesto de la fórmula (IV) a través del cloruro en el anillo fenilo, se usa una estrategia de dosificación.

Una lenta adición de ácido (2,5-dimetoxipiridin-4-il)borónico (IV) al sistema catalítico activo (sistema catalizador de Pd con compuesto de la fórmula (X-Cl)/(X-CF<sub>3</sub>)) se elige para asegurar la selectividad para el acoplamiento del ácido (2,5-dimetoxipiridin-4-il)borónico (IV) con el bromuro en el compuesto de la fórmula (X-Cl)/(X-CF<sub>3</sub>) sobre el segundo acoplamiento no deseado con el producto de acoplamiento primario que implica la reacción con el cloruro en el anillo fenilo del compuesto de la fórmula (XV-Cl)/(XV-CF<sub>3</sub>). La dosificación de una solución del compuesto de la fórmula (IV) y la base en agua se realiza en un intervalo de tiempo de 0,5 a 5 horas y preferentemente entre 1 y 4 horas. Particularmente ventajosa es la adición de la mezcla especificada anteriormente en 2 a 3 horas, preferentemente 2,5 horas, para la preparación del compuesto de la fórmula (XV-Cl) y en 3 a 4 horas, preferentemente 4 horas, para la preparación del compuesto de la fórmula (XV-CF<sub>3</sub>).

El compuesto obtenido de la fórmula (XV-Cl)/(XV-CF<sub>3</sub>) se usa directamente en una reacción de desmetilación que retira selectivamente uno de los dos grupos metilo (el grupo metilo en cercanía al nitrógeno) para obtener la piridona

que es el compuesto de la fórmula (XVI-Cl)/(XVI-CF<sub>3</sub>). La desmetilación se realiza en condiciones muy ventajosas con cloruro de litio y ácido *p*-toluenosulfónico asequibles. La reacción de desmetilación se realiza en solventes polares y de alta ebullición como alcoholes o etilenglicol. Debido a que es necesaria una temperatura de reacción de  $\geq 75$  °C, se requieren alcoholes con  $\geq 3$  átomos de carbono, por ejemplo 2-propanol, 1-propanol, 1-butanol o terc-amil-alcohol (2-metil-2-butanol). El intervalo de temperatura preferido para la desmetilación se encuentra entre 75 °C y 120 °C. De particular preferencia es el uso de 2-propanol a temperatura reflujo para la reacción. Esta elección de solvente permite un procedimiento de seguimiento muy conveniente. La simple adición de agua a temperatura reflujo y enfriamiento a menores temperaturas resulta en la precipitación del compuesto de la fórmula (XVI-Cl)/(XVI-CF<sub>3</sub>) en excelente calidad y rendimiento.

Los pasos sintéticos descritos representan un importante atajo en la síntesis general de los intermedios sintéticos comparables el compuesto de la fórmula (XI-Cl)/(XI-CF<sub>3</sub>) y el compuesto de la fórmula (XVI-Cl)/(XVI-CF<sub>3</sub>). En ambas fórmulas el triazol se acopla con el núcleo de piridona y es necesario para completar la unión de la entidad estructural de la benzamida. En otras palabras, ambos intermedios, el compuesto de la fórmula (XI-Cl)/(XI-CF<sub>3</sub>) y el compuesto de la fórmula (XVI-Cl)/(XVI-CF<sub>3</sub>), están solo a un paso sintético de formación de estructuras del intermedio que contiene todos los elementos estructurales del compuesto diana final de la fórmula (I)/(II). Mientras la ruta de síntesis descrita en WO 2017/005725 requiere 6 pasos con un rendimiento general de 9,3 %, la ruta de síntesis de la presente invención necesita solo 3 pasos con un rendimiento general de 47 %.

b) Compuesto de la fórmula (XI-Cl)/(XI-CF<sub>3</sub>) a compuesto de la fórmula (XIV-Cl)/(XIV-CF<sub>3</sub>) (descrito en WO 2017/005725) versus compuesto de la fórmula (XVI-Cl)/(XVI-CF<sub>3</sub>) a compuesto de la fórmula (I)/(II) (presente invención)

Compuesto de la fórmula (XI-Cl)/(XI-CF<sub>3</sub>) a compuesto de la fórmula (XIV-Cl)/(XIV-CF<sub>3</sub>) (descrito en WO 2017/005725) En WO 2017/005725 el compuesto intermedio de la fórmula (XI-Cl)/(XI-CF<sub>3</sub>) avanza en una secuencia lineal a la versión racémica del compuesto diana de la fórmula (XVI-Cl)/(XVI-CF<sub>3</sub>). Por ende el *terc.*-butil éster del compuesto de la fórmula (XI-Cl)/(XI-CF<sub>3</sub>) se convierte en una hidrólisis del éster ácido en el ácido carboxílico del compuesto de la fórmula (XII-Cl)/(XII-CF<sub>3</sub>) usando cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano. El compuesto de la fórmula (XII-Cl)/(XII-CF<sub>3</sub>) se acopla luego con 4-amino-2-fluorobenzamida (XIII) para proporcionar el compuesto de la fórmula (XIV-Cl)/(XIV-CF<sub>3</sub>). La desprotección del *terc.*-butil éster agrega otro paso no productivo a la secuencia, ya que no se forma ningún enlace adicional del compuesto final. Una de las grandes desventajas de toda la síntesis es que el producto inicial de la secuencia descrita en WO 2017/005725, el compuesto de la fórmula (XIV-Cl)/(XIV-CF<sub>3</sub>), es totalmente racémico y las chances de obtener material enantioméricamente puro con esta secuencia son muy limitadas (véase la precedencia de la literatura mencionada anteriormente).

#### Compuesto de la fórmula (XVI-Cl)/(XVI-CF<sub>3</sub>) al compuesto de la fórmula (I)/(II) (presente invención)

En la presente invención toda la parte este del compuesto de la fórmula (I)/(II) que es el compuesto de la fórmula (XIX) se prepara por separado y se acopla al compuesto de la fórmula (XVI-Cl)/(XVI-CF<sub>3</sub>) en el último paso que agrega un alto nivel de convergencia a la estrategia sintética. Para obtener altos niveles de pureza enantiomérica el paso final necesita proceder como una reacción SN<sub>2</sub> pura con inversión completa del estereocentro para formar el compuesto de la fórmula (I)/(II) de R-estereoisómero enantioméricamente puro 4-[[{(2R)-2-bromobutanoil]amino}-2-fluorobenzamida (XIX).

La preparación de 4-[[{(2R)-2-bromobutanoil]amino}-2-fluorobenzamida (XIX) parte de ácido (2R)-2-aminobutanoico (XVII) que se convierte fácilmente en ácido (2R)-2-bromobutanoico (XVIII) con bromuro de potasio y nitrito de sodio en ácido sulfúrico acuoso (H. Rapoport, et ál., J. Org. Chem., 1986, 51, 1713).

El ácido (2R)-2-bromobutanoico (XVIII) enantioméricamente puro se acopla luego a 4-amino-2-fluorobenzamida (XIII) para proporcionar 4-[[{(2R)-2-bromobutanoil]amino}-2-fluorobenzamida (XIX) que es junto con piridona, que es el compuesto de la fórmula (XVI-Cl)/(XVI-CF<sub>3</sub>), el precursor directo para la preparación del compuesto de la fórmula (I)/(II). El acoplamiento funciona en el caso del ácido carboxílico con carbodiimidas, como EDC o DIC, o con el sistema de acoplamiento T<sub>3</sub>P/piridina aquí aplicado (J. R. Dunetz, et ál., Org. Lett., 2011, 13, 5048) como reactivos de acoplamiento, a través de cloruro de ácido carboxílico opcionalmente en la presencia de una base, por ejemplo trietilamina. El procedimiento desarrollado para el acoplamiento que se basa en T<sub>3</sub>P/piridina como sistema de reactivos demuestra que es especialmente útil y permite una formación de amidas sin ninguna racemización en el centro quiral del compuesto de la fórmula (XIX) durante la reacción o el seguimiento. En el proceso se da preferencia a usar de 1,1 a 2,2 equivalentes molares de T<sub>3</sub>P y 0,5 a 3,5 equivalentes molares de piridina mientras la reacción se realiza en un intervalo de temperatura entre 0 °C y 40 °C. Se prefiere el uso de 1,2 a 1,8 equivalentes molares de T<sub>3</sub>P, particularmente se prefiere el uso de 1,5 equivalentes molares de T<sub>3</sub>P. Se prefiere el uso de 0,8 a 2,5 equivalentes molares de piridina, particularmente se prefiere el uso de 1,1 equivalentes molares de piridina. La temperatura de reacción preferida es 15 °C a 30 °C, la temperatura de reacción particularmente preferida es 22 °C. Debido a las propiedades de solubilidad del compuesto de la fórmula (XIX) el tetrahydrofurano es particularmente útil como solvente.

Para la presente invención un procedimiento de seguimiento cuidadosamente desarrollado en función de la adición de agua y siembra permite la cristalización del compuesto de la fórmula (XIX) de la mezcla de seguimiento en excelente calidad y rendimiento sin erosión de la enantioselectividad. Por ende, es necesaria la evasión de contra iones de haluro provenientes de soluciones de lavado, como una solución de cloruro de sodio acuosa y solución de cloruro de amonio

acuosa. El procedimiento de seguimiento se lleva a cabo de la siguiente manera. En el primer paso se realiza la adición de agua, preferentemente en una relación de 1:8 a 1:12 (m/v) en función del compuesto de la fórmula (XVIII), más preferentemente en una relación de 1:10 (m/v). Luego la mezcla se siembra con el compuesto de la fórmula (XIX) y se agrega más agua preferentemente en una relación de 1:4 a 1: 8 (m/v) en función del compuesto de la fórmula (XVIII), más preferentemente en una relación de 1:6 (m/v). La remoción del tetrahidrofurano por destilación al vacío resulta en una suspensión fácil de filtrar que contenía el compuesto de la fórmula (XIX) en alto rendimiento y excelente calidad.

Finalmente, el compuesto de la fórmula (XIX) y el compuesto de la fórmula (XVI-Cl)/(XVI-CF<sub>3</sub>) se acoplan en una reacción de N-alkilación mediada por la base. El reto de esta transformación es encontrar condiciones de reacción que sean al mismo tiempo óptimas con respecto a la conversión (tiempo y rendimiento), selectividad de N/O-alkilación y enantioselectividad. La base necesita tener pKa > 13 en agua y es preferentemente una base orgánica no iónica. Las bases más débiles resultan en ninguna conversión o una conversión no suficiente, mientras que las bases iónicas más fuertes son también inferiores en términos de la conversión y enantioselectividad y selectividad de N/O-alkilación. Los mejores resultados se obtienen con bases orgánicas no iónicas fuertes como bases de amidina, guanidina o fosfazeno. Las bases orgánicas no iónicas preferidas son 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, *N,N,N,N*-tetrametilguanidina y 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina. Se prefiere particularmente la base *N,N,N,N*-tetrametilguanidina ya que es asequible y media la reacción con buenas tasas de conversión, así como también buena enantioselectividad y selectividad de N/O-alkilación. Asimismo, *N,N,N,N*-tetrametilguanidina es miscible en agua, que permite una fácil remoción durante el seguimiento acuoso. La base se usa en una relación de 0,8 a 5 equivalentes molares en función del compuesto de la fórmula (XVI-Cl)/(XVI-CF<sub>3</sub>), con preferencia por una relación de 1,1 a 3 equivalentes molares. Se prefiere particularmente un intervalo de 1,2 a 1,6 equivalentes molares en función del compuesto de la fórmula (XVI-Cl)/(XVI-CF<sub>3</sub>).

Como solvente varios solventes orgánicos puros o en mezclas pueden usarse con una o la otra ventaja por ejemplo en la selectividad de N/O-alkilación o enantioselectividad o rendimiento o tiempo de conversión. Los alcoholes proveen una muy buena selectividad de N/O-alkilación. Se obtienen preferentemente buenos resultados con *tert*-butanol, 1-butanol o 2-propanol. Sin embargo estos solventes son insatisfactorios en términos de solubilidad y conversión. Ninguna de estas reacciones se completa en 50 horas. El tiempo de reacción es superior a 50 horas y en varios casos no se completa totalmente. Por el contrario los solventes no próticos polares como tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, dioxano o acetona resultan en la conversión completa en menos de 3 horas, pero padecen escasa selectividad de la N-alkilación sobre la O-alkilación indeseada. Como consecuencia las mezclas de los solventes se usan para combinar las buenas conversiones observadas con los solventes no próticos más polares con la alta enantioselectividad y selectividad de N/O-alkilación observada en alcoholes. Mientras varias mezclas de los solventes mencionados anteriormente funcionan, se prefiere la combinación de acetona y 1-butanol o acetona y 2-propanol. De particular preferencia es la mezcla de acetona y 2-propanol. La mezcla se usa en un intervalo de 1:2 a 1:9 acetona/2-propanol, con particular preferencia de la relación 1:3 a 1:5 acetona/2-propanol.

El rango de temperatura de la reacción se encuentra entre 0 °C y 60 °C para obtener conversiones razonables. Sin embargo en el extremo superior de este intervalo de temperatura las enantioselectividades obtenidas no son en general satisfactorias. Las reacciones en el extremo inferior del intervalo de temperatura descrito requieren tiempos de conversión más extensos que a su vez son también perjudiciales para las enantioselectividades obtenidas. Por ende un intervalo de temperatura preferido se identifica entre 15 °C y 25 °C, con un intervalo de temperatura particularmente preferido entre 18 °C y 23 °C.

En resumen, una mezcla de un solvente prótico (es decir alcohol) y no prótico polar a temperaturas moderadas (de 15 °C a 25 °C) se prefiere para obtener una buena conversión general y una buena enantioselectividad y selectividad de N/O-alkilación. Los mejores resultados se obtienen con mezclas 1:4 de acetona y alcoholes a temperatura de reacción de 20 °C. El compuesto de la fórmula (I)/(II) se obtiene en forma amorfa con altos valores ee de 85 % de ee a 93 % de ee luego de la filtración y evaporación de los solventes. Asimismo, la N-alkilación preferida sobre la O-alkilación indeseada se obtiene a una relación de N-alkilación a O-alkilación de 9:1 a 10:1.

c) Compuesto de la fórmula (XIV-Cl)/(XIV-CF<sub>3</sub>) a compuesto de la fórmula (I)/(II) a través de separación quiral (descrito en WO 2017/005725) versus enriquecimiento del enantiómero deseado del compuesto de la fórmula (I)/(II) (presente invención)

Compuesto de la fórmula (XIV-Cl)/(XIV-CF<sub>3</sub>) a compuesto de la fórmula (I)/(II) a través de separación quiral (descrito en WO 2017/005725)

La preparación del compuesto de la fórmula (I)/(II) descrita en WO 2017/005725 se basa en la separación de los dos enantiómeros de compuesto racémico de la fórmula (XIV-Cl)/(XIV-CF<sub>3</sub>) a través de cromatografía quiral de fluidos supercríticos (SFC). Esto representa un procedimiento muy costoso y que requiere mucho tiempo que no es el adecuado para permitir la producción del compuesto de la fórmula (I)/(II) a mayor escala. Esto es particularmente cierto, debido a que los tiempos de ciclo en una SFC de laboratorio estándar ya son muy bajos (3-4 g eutómero/día/máquina). Además, la mitad del material producido es el enantiómero indeseado y no puede usarse enseguida, sino que necesita exponerse a condiciones de racemización y a separación de SFC nuevamente.

Enriquecimiento del enantiómero deseado del compuesto de la fórmula (I)/(II) (presente invención)

Por el contrario, el procedimiento descrito en la presente invención muestra un modo fácil y escalable de lograr el enriquecimiento del enantiómero deseado en valores ee de >99 % de ee. El compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (I)/(II) está presente en forma amorfa de estado sólido, mientras que el material racémico del compuesto de la fórmula (I)/(II) (que es en la presente igual que el compuesto de la fórmula (XIV-CI)/(XIV-CF<sub>3</sub>)) es cristalino con mucho menor solubilidad en solventes orgánicos. El solvente orgánico es acetato de etilo, diclorometano, metanol, 2-propanol, acetona y mezclas de estos, muy preferentemente el solvente es acetato de etilo. Según este principio de diferente solubilidad del compuesto enantioméricamente puro deseado de la fórmula (I)/(II) y el material racémico del compuesto de la fórmula (I)/(II), el producto se obtiene con valores ee de 85 % de ee a 93 % de ee (como se menciona anteriormente) se disuelve en una cantidad definida de acetato de etilo calentado a reflujo y agitado. Se le da preferencia a una relación de compuesto de la fórmula (I)/(II) a acetato de etilo de 1:1 a 1:10 (m/m), con particular preferencia por una relación de compuesto de la fórmula (I)/(II) a acetato de etilo de 1:2 a 1:5 (m/m). El compuesto racémico cristalino menos soluble de la fórmula (I)/(II) forma una suspensión, mientras que el material amorfo enantioméricamente puro deseado del compuesto de la fórmula (I)/(II) se disuelve en el solvente orgánico. La filtración en caliente separa el racemato cristalino del enantiómero simple enantioenriquecido adicionalmente. A través del racemato el resto de enantiómero indeseado se retira del producto y se obtienen valores ee >99 % de ee. Esto significa que el compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (I)/(II) (valores ee >99 % de ee) se obtiene por el calentamiento del compuesto de la fórmula (I)/(II) con valores ee de 85 % de ee a 93 % de ee a reflujo en un solvente orgánico, se prefiere acetato de etilo, y posterior filtración. La evaporación del solvente del filtrado proporciona el compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (I)/(II) (valores ee >99 % de ee), que se purifica adicionalmente por cromatografía en columna de fase normal para separarse de otras impurezas químicas. Otras impurezas químicas son subproductos generados durante la reacción.

En un procedimiento alternativo la purificación del producto bruto del compuesto de la fórmula (I)/(II) se logra por cristalización del compuesto enantioméricamente enriquecido de la fórmula (I)/(II) como solvato. El respectivo solvente para el solvato es acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano o acetona, preferentemente se usa acetona. Como solvato, las fases cristalinas del compuesto enantioméricamente enriquecido de la fórmula (I)/(II) y en particular del compuesto enantioméricamente enriquecido de la fórmula (II) pueden obtenerse permitiendo una purga eficaz de subproductos orgánicos aún presentes en el producto bruto del compuesto de la fórmula (I)/(II). La ventaja de los solvatos es por ende que un paso de purificación pueda realizarse a través de la cristalización de solvatos.

Los cristales formados como solvatos, que son especialmente los compuestos de la fórmula (IIa), (IIb) y (IIc), se disuelven mejor en solventes orgánicos que en cristales racémicos del compuesto de la fórmula (II) como tal. Por ende, los cristales formados como solvatos se disuelven en solvente orgánico como etanol, seguido por la filtración de los cristales racémicos restantes del compuesto de la fórmula (II) que resulta en una solución que contiene el compuesto de la fórmula (II) con un enriquecimiento ee. El compuesto de la fórmula (II) con valores ee >99 % de ee se aísla dosificando lentamente la solución en agua fría y posterior filtración. La ventaja de los solvatos es por ende que puede realizarse una purga de subproductos para el compuesto de la fórmula (II) a través de los solvatos y esto puede combinarse con el posterior enriquecimiento ee mediante la remoción de racemato cristalino.

Compuesto enantioméricamente enriquecido significa un compuesto con preferentemente valores ee de 85 % de ee a 93 % de ee, pero la pureza enantiomérica puede también estar por debajo de valores ee de 85 % de ee o por encima de valores ee de 93 % de ee para este paso de purificación.

En general la nueva ruta sintética descrita en la presente invención es más eficaz, económica y optimizada en el tiempo para la fabricación de cantidades de kilogramos del compuesto de la fórmula (I)/(II). La secuencia lineal más larga es cuatro pasos sintéticos y el rendimiento general de los seis pasos en total es 20 % a 25 %. Asimismo, la síntesis de la presente invención requiere menos pasos para introducir y retirar grupos de protección que no contribuyen directamente al seguimiento del compuesto de la fórmula (I)/(II).

La presente invención también abarca un proceso para preparar 4-[[{(2S)-2-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]amino}-2-fluorobenzamida (I) o 4-[[{(2S)-2-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]-amino}-2-fluorobenzamida (II), caracterizado porque respectivamente 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (XVI-CI) o 4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (XVI-CF<sub>3</sub>) se hace reaccionar con 4-[[{(2R)-2-bromobutanoil]amino}-2-fluorobenzamida (XIX) en presencia de una base en un solvente y el compuesto de la fórmula (I) o (II) se aísla posteriormente.

La presente invención también abarca un proceso para preparar 4-[[{(2R)-2-bromobutanoil]amino}-2-fluorobenzamida (XIX) por reacción de ácido (2R)-2-bromobutanoico (XVIII) con 4-amino-2-fluorobenzamida (XIII).

La presente invención también abarca un proceso para preparar 4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (XVI-CF<sub>3</sub>) por reacción de 4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-2,5-dimetoxipiridina (XV-CF<sub>3</sub>) con cloruro de litio y ácido *p*-toluenosulfónico en un solvente.

La presente invención también abarca un proceso para preparar 4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-2,5-dimetoxipiridina (XV-CF<sub>3</sub>) por reacción de ácido (2,5-dimetoxipiridin-4-il)borónico (IV) con 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol (X-CF<sub>3</sub>) en presencia de un sistema catalizador de Pd con una base en un

solvente.

En el presente documento se desvela pero no se reivindica un proceso para preparar 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (XVI-Cl) por reacción de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-2,5-dimetoxi-piridina (XV-Cl) con cloruro de litio y ácido *p*-toluenosulfónico en un solvente.

- 5 En el presente documento se desvela pero no se reivindica un proceso para preparar 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-2,5-dimetoxi-piridina (XV-Cl) por reacción de ácido (2,5-dimetoxipiridin-4-il)borónico (IV) con 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol (X-Cl) en presencia de un sistema catalizador de Pd con una base en un solvente.

- 10 En el presente documento se desvela pero no se reivindica un proceso para preparar 4-(((2S)-2-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]amino)-2-fluorobenzamida (I), caracterizado porque

- i.) en el primer paso, ácido (2,5-dimetoxipiridin-4-il)borónico (IV) se hace reaccionar con 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol (X-Cl) en presencia de un sistema catalizador de Pd con una base en un solvente para formar 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-2,5-dimetoxi-piridina (XV-Cl),  
 15 ii.) en el segundo paso, 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-2,5-dimetoxi-piridina (XV-Cl) se hace reaccionar con cloruro de litio y ácido *p*-toluenosulfónico en un solvente para formar 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (XVI-Cl),  
 iii.) en el tercer paso, 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (XVI-Cl) se hace reaccionar con 4-(((2R)-2-bromobutanoil]amino)-2-fluorobenzamida (XIX) en presencia de una base en un solvente y el compuesto de la fórmula (I) se aísla posteriormente.

- 20 La presente invención también abarca un proceso para preparar 4-(((2S)-2-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]-amino)-2-fluorobenzamida (II), caracterizado porque

- i.) en el primer paso, ácido (2,5-dimetoxipiridin-4-il)borónico (IV) se hace reaccionar con 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol (X-CF<sub>3</sub>) en presencia de un sistema catalizador de Pd con una base en un solvente para formar 4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-2,5-dimetoxipiridina (XV-CF<sub>3</sub>),  
 25 ii.) en el segundo paso, 4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-2,5-dimetoxipiridina (XV-CF<sub>3</sub>) se hace reaccionar con cloruro de litio y ácido *p*-toluenosulfónico en un solvente para formar 4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (XVI-CF<sub>3</sub>),  
 iii.) en el tercer paso, 4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (XVI-CF<sub>3</sub>) se hace reaccionar con 4-(((2R)-2-bromobutanoil]amino)-2-fluorobenzamida (XIX) en presencia de una base en un solvente y el compuesto de la fórmula (II) se aísla posteriormente.

- 30 En el presente documento se desvela pero no se reivindica un proceso para preparar 4-(((2S)-2-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]-amino)-2-fluorobenzamida (II), caracterizado porque el posterior aislamiento se realiza a través de 4-(((2S)-2-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]-amino)-2-fluorobenzamida acetona (IIc).

### 35 Secuencias de síntesis:

El compuesto de la fórmula (XVII) se convierte en el compuesto de la fórmula (XVIII).

El compuesto de la fórmula (XVIII) se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula (XIII) para proporcionar el compuesto de la fórmula (XIX).

El compuesto de la fórmula (III) se convierte en el compuesto de la fórmula (IV).

- 40 El compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula (X-Cl) para proporcionar el compuesto de la fórmula (XV-Cl).

El compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula (X-CF<sub>3</sub>) para proporcionar el compuesto de la fórmula (XV-CF<sub>3</sub>).

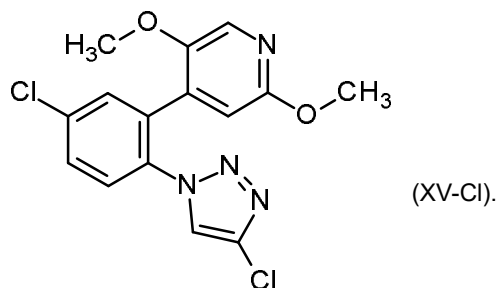
El compuesto de la fórmula (XV-Cl) se convierte en el compuesto de la fórmula (XVI-Cl).

- 45 El compuesto de la fórmula (XV-CF<sub>3</sub>) se convierte en el compuesto de la fórmula (XVI-CF<sub>3</sub>).

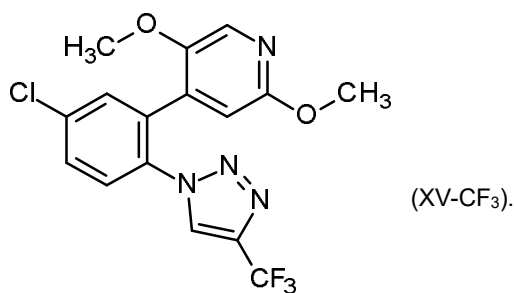
El compuesto de la fórmula (XVI-Cl) se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula (XIX) para proporcionar el compuesto de la fórmula (I).

El compuesto de la fórmula (XVI-CF<sub>3</sub>) se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula (XIX) para proporcionar el compuesto de la fórmula (II).

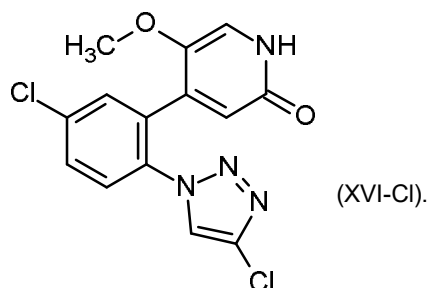
- 50 La presente invención también abarca 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-2,5-dimetoxi-piridina de la fórmula



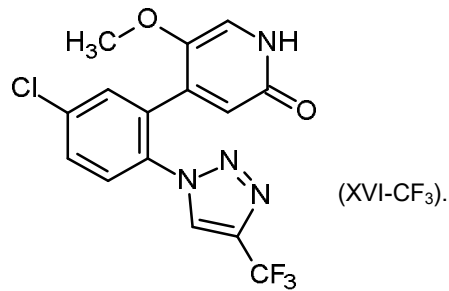
5 La presente invención también abarca 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-2,5-dimetoxi-piridina de la fórmula



10 La presente invención también abarca 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona de la fórmula

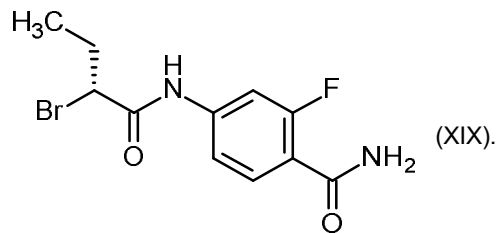


15 La presente invención también abarca 4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-5-metoxi-piridin-2(1H)-ona de la fórmula



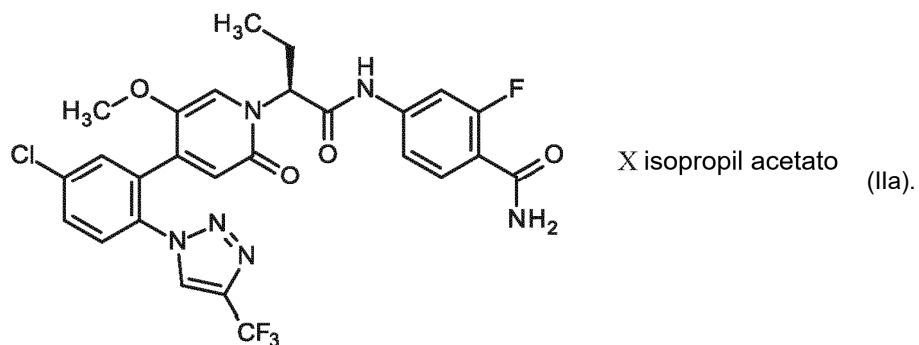
La presente invención también abarca 4-[[2R]-2-bromobutanoil]amino]-2-fluorobenzamida de la fórmula

5



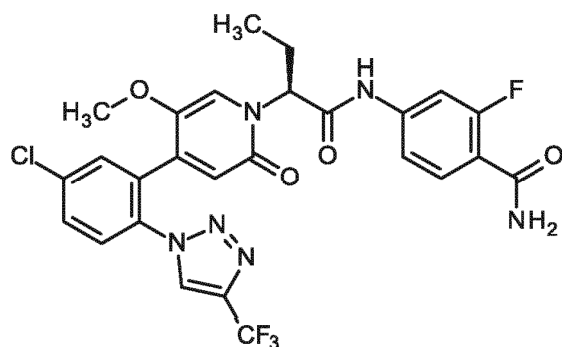
El 4-(((2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)-amino)-2-fluorobenzamida acetato de isopropilo de la fórmula (IIa) a continuación se desvela en el presente documento pero no pertenece a la invención:

10



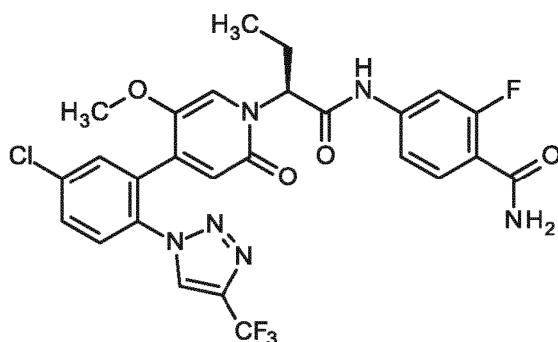
El 4-(((2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)-amino)-2-fluorobenzamida tetrahidrofurano de la fórmula (IIb) a continuación se desvela en el presente documento pero no pertenece a la invención:

15



X tetrahidrofurano (IIb).

5 El 4-((2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)-amino)-2-fluorobenzamida acetona de la fórmula (IIc) a continuación se desvela en el presente documento pero no pertenece a la invención:



X acetona (IIc).

## 10 Ejemplos

### Abreviaturas y acrónimos

Pd(amphos) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Bis[(diclohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio(II)-cloruro
% en peso	por ciento en peso
% en área	por ciento en área
15 % de t.	por ciento de teoría
corr.	correlacionado
uncorr.	sin corregir
min	minutos
h	horas
20 mg	miligramo
g	gramo
kg	kilogramo
l	litro
ml	mililitro
25 ESI	ionización por electropulversización
GC	cromatografía de gas
HPLC	cromatografía líquida de alta presión (rendimiento)
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
Br	amplio

	s	singulete
	d	doblete
	t	triplete
5	spt	septete
	quin	quintete
	ppm	partes por millón
	m	multiplete
	Hz	hercios
	M	molar
10	EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	DIC	<i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida
	T <sub>3</sub> P	anhídrido propilfosfónico
	THF	tetrahidrofurano
15	(m/m)	masa/masa
	(m/v)	masa/volumen
	XRPD	Difracción de rayos X en polvo
	DSC	Calorimetría de barrido diferencial

El término "el compuesto de la fórmula (XVI-Cl)/(XVI-CF<sub>3</sub>)" significa que el compuesto de la fórmula (XVI-Cl) o el compuesto de la fórmula (XVI-CF<sub>3</sub>) se usa de acuerdo con la ruta de síntesis al compuesto de la fórmula (I) que contiene un sustituyente de cloro o el compuesto de la fórmula (II) que contiene un sustituyente de trifluorometilo. Lo mismo aplica también para los otros términos que significa para el compuesto de la fórmula (X-Cl)/(X-CF<sub>3</sub>) y (XI-Cl)/(XI-CF<sub>3</sub>) y (XII-Cl)/(XII-CF<sub>3</sub>) y (XIV-Cl)/(XIV-CF<sub>3</sub>) y (XV-Cl)/(XV-CF<sub>3</sub>) y (XVI-Cl)/(XVI-CF<sub>3</sub>) y (I)/(II) así como también si se usan los nombres químicos de los compuestos.

Si se usa el término "el compuesto de la fórmula (...)" este término puede remplazarse por el nombre IUPAC del compuesto de la fórmula (...). Los nombres IUPAC de los compuestos se mencionan anteriormente.

El material racémico del compuesto de la fórmula (I)/(II) es en la presente igual que el compuesto de la fórmula (XIV-Cl)/(XIV-CF<sub>3</sub>).

En el contexto de la presente invención, el término "enantioméricamente puro" debe entenderse como que significa que el compuesto en cuestión con respecto a la configuración absoluta del centro quiral está presente en un exceso enantiomérico de más de 95 %, preferentemente más de 97 %. El exceso enantiomérico, ee, se calcula aquí evaluando el correspondiente cromatograma HPLC en una fase quiral usando la fórmula a continuación:

$$ee = [E^A (\text{área } \%) - E^B (\text{área } \%)] \times 100 \% / [E^A (\text{área } \%) + E^B (\text{área } \%)]$$

(E<sup>A</sup>: enantiómero mayor, E<sup>B</sup>: enantiómero menor)

### **Ejemplos de trabajo**

#### **Síntesis de ácido (2,5-dimetoxipiridin-4-il)borónico (IV)**

Se disolvió 66,9 g (661,1 mmol) de *N,N*-diisopropilamina en 380 g de THF y se enfrió a una temperatura de -60 °C. 395,2 ml (632,4 mmol) de *n*-butillitio (1,6 M en hexano) se agregó en un período de 45 min mientras se mantenía la temperatura por debajo de -50 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante otros 15 min. Luego se agregó 80 g (574,9 mmol) de 2,5-dimetoxipiridina en un período de 45 min mientras se mantenía la temperatura entre -50 y -60 °C. Luego de completarse la adición el embudo de adición se lavó con otros 10 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 2 h, antes se agregó 118,9 g (632,4 mmol) triisopropil borato en un período de 30 min. Nuevamente el embudo de adición se lavó con 10 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 30 min.

Luego se agregó una mezcla de ácido acético (106 g) y agua (602 g) en un período de 15 min y la mezcla se agitó durante otros 30 min. Luego los solventes orgánicos (650 g) se evaporaron *in vacuo* (300 mbar) a una temperatura de máximo 70 °C y la suspensión resultante se enfrió hasta 20 °C y se filtró. La torta de producto se lavó con agua fría (tres veces 100 ml) y se secó a 40 °C durante alrededor de 16 horas a presión reducida en un horno de secado. Rendimiento: 78,6 g (75 % de teoría).

MS (ESI+): m/z = 184,1 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8,15 (s a, 2H), 7,80 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,78 (d, 6H).

**Síntesis de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-2,5-dimetoxi-piridina (XV-CI)**

5 5 g (17,1 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol (X-CI) y 121 mg (0,17 mmol) Pd(amphos)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se suspendieron en 40,3 g de *terc*-amil-alcohol. La mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C y una mezcla de 5,4 g (51,2 mmol) carbonato de sodio y 3,8 g (20,5 mmol) de ácido (2,5-dimetoxipiridin-4-il)borónico (IV) en agua (35 ml) se agregó durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante otras 5 h hasta observar el consumo completo del triazol (X-CI). Luego se agregó 0,8 g (5,1 mmol) de N-acetil-cisteína y se agitó durante otros 30 min, antes de agregar otros 8 ml de agua. La mezcla se enfrió hasta 8 °C durante 40 min y la suspensión obtenida se filtró. La torta de filtrado se lavó con etanol frío (dos veces 4 ml) y agua (dos veces 5 ml), antes de secarse a 50 °C durante alrededor de 15 horas a presión reducida en un horno de secado. Rendimiento: 4,46 g (74 % de teoría).

MS (ESI+): m/z = 351,0 [M+H]<sup>+</sup>;

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8,56 (s, 1H), 7,68 - 7,79 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 3,76 - 3,85 (s, 3H), 3,44 (s, 3H).

**Síntesis de 4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-2,5-dimetoxi-piridina (XV-CF<sub>3</sub>)**

20 5 g (15,3 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol (X-CF<sub>3</sub>) y 108 mg (0,15 mmol) Pd(amphos)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se suspendieron en 40,3 g de *terc*-amil-alcohol. La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C y una mezcla de 4,8 g (45,9 mmol) carbonato de sodio y 3,6 g (19,9 mmol) de ácido (2,5-dimetoxipiridin-4-il)borónico (IV) en agua (35 ml) se agregó durante 3 h. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante otra 1 h hasta el consumo completo del triazol (X-CF<sub>3</sub>). Luego se agregó 0,8 g (5,1 mmol) de N-acetil-cisteína y se agitó durante otros 30 min, antes de destilar 40 ml de *terc*-amil alcohol y de agregar 20 ml de etanol. La mezcla se enfrió hasta 2 °C durante 120 min y se agitó durante otra 1 h. Luego la suspensión obtenida se filtró. La torta de filtrado se lavó con etanol frío (tres veces 3 ml) y agua (dos veces 5 ml), antes de secarse a 50 °C durante alrededor de 15 horas a presión reducida en un horno de secado. Rendimiento: 3,62 g (62 % de teoría).

30 MS (ESI+): m/z = 385,1 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9,14 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,73 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

**Síntesis de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (XVI-CI)**

35 9,0 g (25,6 mmol) de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-2,5-dimetoxipiridina (XV-CI), 5,4 g (128,1 mmol) de cloruro de litio y 1,8 g (46,4 mmol) de ácido *p*-tolueno sulfónico se disolvió en 60 ml de 2-propanol y se agitó a temperatura reflujo durante alrededor de 16 h hasta completar el consumo del material de partida. Luego se agregó 120 ml de agua en 60 min y la mezcla se enfrió hasta 10 °C en otros 60 min. La suspensión se filtró y la torta de filtrado se lavó con agua (tres veces 20 ml). Luego se secó a 50 °C durante otras 15 horas a presión reducida en un horno de secado. Rendimiento: 7,46 g (86 % de teoría).

MS (ESI+): m/z = 337,0 [M+H]<sup>+</sup>;

45 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 11,24 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,66 - 7,78 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,29 (s, 3H).

**Síntesis de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-piridin-2(1H)-ona (XVI-CF<sub>3</sub>)**

7,0 g (18,2 mmol) de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-2,5-dimetoxipiridina (XV-CF<sub>3</sub>), 3,9 g (91,0 mmol) de cloruro de litio y 6,3 g (32,9 mmol) de ácido *p*-tolueno sulfónico se disolvió en 60 ml de 2-propanol y se agitó a temperatura reflujo durante alrededor de 16 h hasta completar el consumo del material de partida. Luego se agregó 120 ml de agua en 60 min y la mezcla se enfrió hasta 10 °C en otros 60 min. La suspensión se filtró y la torta de filtrado se lavó con agua (tres veces 20 ml). Luego se secó a 50 °C durante otras 15 horas a presión reducida en un horno de secado. Rendimiento: 6,58 g (97 % de teoría).

MS (ESI+):  $m/z = 371,0 [M+H]^+$ ;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,21 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,23 (s, 3H).

**Síntesis de ácido (2R)-2-bromobutanoico (XVIII)**

En un recipiente agitado, se disolvió 150 g (1454,6 mmol) de ácido (2R)-2-aminobutanoico (XVII) y 605,8 g (5091,1 mmol) de bromuro de potasio en 809 g de ácido sulfúrico acuoso 2,5 M.

La mezcla se enfrió hasta -10 °C y se agregó una solución acuosa de 150,4 g (2181,9 mmol) de nitrito de sodio en 150 ml de agua en 30 min. Luego la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 18 h.

Luego de calentar la temperatura de reacción hasta 20 °C la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (tres veces 500 ml) y la capa orgánica se concentró al vacío para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 193,9 g (80 % de teoría).

MS (ESI+):  $m/z = 166,0 [M+H]^+$ ;

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,28 (dd, 1H), 1,98 - 2,07 (m, 1H), 1,83 - 1,94 (m, 1H), 0,97 (t, 3H).

**Síntesis de 4-[(2R)-2-bromobutanoil]amino}-2-fluorobenzamida (XIX)**

5,0 g (32,4 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida (XIII) se suspendió en THF (50 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Luego se agregó 5,9 g (35,6 mmol) de ácido (2R)-2-bromobutanoico (XVIII) y 2,8 g (35,6 mmol) de piridina, antes se agregó 31,0 g (48,6 mmol) de una solución de T<sub>3</sub>P 50 % en acetato de etilo en 20 min. La mezcla se agitó a durante 10 min y luego se dejó calentar hasta 22 °C. La mezcla se agitó durante otras 3 h hasta completar el consumo de los materiales de partida. Luego se agregó 60 g de agua en 45 min y se agregaron cristales de siembra. La dosificación se detuvo durante 30 min y luego otros 40 g de agua se agregaron en 15 min. La mezcla se destiló para retirar el solvente hasta alcanzar una temperatura interna de 40 °C a vacío 300 mbar. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtrado se lavó con agua fría (10 ml) y se secó a 50 °C durante alrededor de 16 horas a presión reducida en un horno de secado. Rendimiento: 8,4 g (85 % de teoría).

MS (ESI+):  $m/z = 303,0 [M+H]^+$ ;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,70 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,35 (dd, 1H), 4,46 (t, 1H), 2,10 (spt, 1H), 1,95 (dquin, 1H), 0,96 (t, 3H).

**Síntesis de 4-[(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]amino}-2-fluorobenzamida (I)**

10,0 g (30 mmol) de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (XVI-CI) se disolvió en 2-propanol (85 ml) y acetona (21 ml) a 22 °C y se agregó 10,3 g (90 mmol) *N,N,N,N*-tetrametilguanidina.

5 Luego de agitarse durante 15 min a 22 °C se agregó 9,89 g (33 mmol) de 4-{{(2R)-2-bromobutanoil}amino}-2-fluorobenzamida (XIX) y la mezcla se agitó durante 16 h. Luego la mezcla de reacción se filtró y se agregó acetato de etilo (125 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (125 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (125 ml). Luego la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (140 ml), se agitó durante 30 min y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente hexano/acetona). Rendimiento: 12,5 (75 % de teoría).

MS (ESI+): m/z = 558,1 [M]<sup>+</sup>;

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,62 - 7,81 (m, 5H), 7,53 (d a, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,54 (dd, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,02 - 2,19 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

**Síntesis de 4-{{(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzamida (II)}**

15 10,0 g (27 mmol) de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-piridin-2(1H)-ona (XVI-CF<sub>3</sub>) se disolvió en 2-propanol (85 ml) y acetona (21 ml) a 22 °C y se agregó 9,2 g (81 mmol) *N,N,N,N*-tetrametilguanidina. Luego de agitarse durante 15 min a 22 °C se agregó 9,0 g (30 mmol) de 4-{{(2R)-2-bromobutanoil}amino}-2-fluorobenzamida (XIX) y la mezcla se agitó durante 16 h. Luego la mezcla de reacción se filtró y se agregó acetato de etilo (125 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (125 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (140 ml), se agitó durante 30 min y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente hexano/acetona). Rendimiento: 11,1 g (70 % de teoría).

MS (ESI+): m/z = 593,1 [M]<sup>+</sup>;

25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,77 (s a, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,58 - 7,95 (m, 5H), 7,53 (d a, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,53 (d ad, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,02 - 2,22 (m, 2H), 0,79 (t, 3H).

Método alternativo:

30 25,0 g (67 mmol) de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-piridin-2(1H)-ona (XVI-CF<sub>3</sub>) se disolvió en 2-propanol (125 ml) y acetona (31,4 ml) a 22 °C y se agregó 11,6 g (101 mmol) *N,N,N,N*-tetrametilguanidina. Luego de agitarse durante 15 min a 22 °C se agregó 22,5 g (74 mmol) de 4-{{(2R)-2-bromobutanoil}amino}-2-fluorobenzamida (XIX) y la mezcla se agitó durante 16 h. Luego la mezcla de reacción se agregó lentamente en agua fría (0 °C) (661 ml). Se producto bruto se precipitó y se filtró. El producto bruto se suspendió luego en acetona (125 ml) y se agitó durante 30 min. Luego se agregó agua (98,5 g) en 4 h, la mezcla se sembró y se agitó durante otras 18 h. El solvente de acetona resultante se filtró, se secó y se redisolvió en etanol (108 ml) a 22 °C. La mezcla se agitó durante 30 min, se filtró y el filtrado se dosificó lentamente en agua fría (5 °C, 427 g). La suspensión resultante se filtró y la torta de filtrado se lavó y se secó a 60 °C durante 16 h a presión reducida en un horno de secado. Rendimiento: 24,4 g (61 % de teoría).

40 **Aislamiento de 4-{{(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzamida acetato de isopropilo (IIa)}**

45 46,9 mg de sólido 4-{{(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzamida (II) amorfo se pesó en un vial de vidrio y se agregó 100 µl de acetato de isopropilo. El vial se cerró y el contenido se agitó con una barra magnética a 25 °C. Durante aproximadamente 1 semana de agitación ocurrió la formación de partículas cristalinas. La suspensión resultante se secó al aire durante la noche y el sólido resultante se usó para otros experimentos.

50 Posteriormente, 198,6 mg de sólido 4-{{(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzamida (II) amorfo se pesó en un vial de vidrio y se agregó 600 µl de acetato de isopropilo. El vial se cerró y el contenido se agitó con una barra magnética a 25 °C durante 30 minutos. A la solución resultante se agregó una pequeña cantidad (aproximadamente 5 mg) del sólido previamente aislado (como se describe en el párrafo anteriormente) como semillas. El contenido se agitó adicionalmente a 25 °C y se observó la cristalización completa en un minuto. La suspensión resultante se secó en un cuadrado de arcilla durante la noche. La

Figura 1 muestra la XRPD del sólido resultante del compuesto de la fórmula (IIa), la Figura 4 su DSC y la Figura 7 su imagen microscópica.

**Aislamiento de 4-((2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino)-2-fluorobenzamida tetrahidrofurano (IIb)**

- 5 53,9 mg de sólido 4-((2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino)-2-fluorobenzamida (II) amorfo se pesó en un vial de vidrio y se agregó 50 µl de THF. El vial se cerró y el contenido se agitó con una barra magnética a 25 °C. Durante aproximadamente 1 semana de agitación ocurrió la formación de partículas cristalinas. La suspensión resultante se secó al aire durante la noche y el sólido resultante se usó para otros experimentos.
- 10 Posteriormente, 198,5 mg de sólido 4-((2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino)-2-fluorobenzamida (II) amorfo se pesó en un vial de vidrio y se agregó 600 µl de THF. El vial se cerró y el contenido se agitó con una barra magnética a 25 °C durante 30 minutos. A la solución resultante se agregó una pequeña cantidad (aproximadamente 5 mg) del sólido previamente aislado (como se describe en el párrafo anteriormente) como semillas. El contenido se agitó adicionalmente 25 °C y se observó la cristalización completa en 30 minutos. La suspensión resultante se secó en un cuadrado de arcilla durante la noche. La Figura 2 muestra la XRPD del sólido resultante del compuesto de la fórmula (IIb), la Figura 5 su DSC y la Figura 8 su imagen microscópica.

**Aislamiento de 4-((2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino)-2-fluorobenzamida acetona (IIc)**

- 20 50,5 mg de sólido 4-((2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino)-2-fluorobenzamida (II) amorfo se pesó en un vial de vidrio y se agregó 50 µl de acetona. El vial se cerró y el contenido se agitó con una barra magnética a 25 °C. Durante aproximadamente 1 semana de agitación ocurrió la formación de partículas cristalinas. La suspensión resultante se secó al aire durante la noche y el sólido resultante se usó para otros experimentos.
- 25 Posteriormente, 203,9 mg de sólido 4-((2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino)-2-fluorobenzamida (II) amorfo se pesó en un vial de vidrio y se agregó 600 µl de acetona. El vial se cerró y el contenido se agitó con una barra magnética a 25 °C durante 30 minutos. A la solución resultante se agregó una pequeña cantidad (aproximadamente 5 mg) del sólido previamente aislado (como se describe en el párrafo anteriormente) como semillas. El contenido se agitó adicionalmente a 25 °C y se observó la cristalización completa en un minuto. La suspensión resultante se secó en un cuadrado de arcilla durante la noche. La Figura 3 muestra la XRPD del sólido resultante del compuesto de la fórmula (IIc), la Figura 6 su DSC y la Figura 9 su imagen microscópica.

**Difractometría de rayos X**

- 35 Los datos de Difracción en polvo de rayos X (XRPD) se registraron en un difractómetro Bruker D2 PHASER con un detector LynxEye usando radiación Cu K $\alpha_{1,2}$  (1,5418 Å). Todas las muestras se midieron a temperatura ambiente. Los datos se recogieron en la geometría horizontal Bragg-Brentano ( $\theta/2\theta$ ) entre 3,00149 y 40,0046° ( $2\theta$ ) en 0,0264119° pasos a 0,5 s paso<sup>-1</sup>. El tubo de rayos X funcionó a 30 kV y 10 mA.

**Calorimetría diferencial de barrido (DSC)**

- 40 La Calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó con un Mettler Toledo DSC 2, calibrado con un estándar de indio. La celda de calorímetro se purgó con nitrógeno, a una tasa de 100 ml min<sup>-1</sup>. Alrededor de 5-10 mg de cada muestra se midió en crisol de Al. El programa de temperatura se estableció en el intervalo de 25–260 °C (para solvatos de acetato de isopropilo y tetrahidrofurano) o en el intervalo de 25-250 °C (para solvato de acetona), a una tasa de calentamiento de 5 °C min<sup>-1</sup>. Los datos se procesaron usando el Mettler Toledo Star System.

- 45 Datos de difracción en polvo de rayos X (XRPD) de los compuestos de las fórmulas (IIa), (IIb) y (IIc).

Reflexiones (2 $\theta$ máximo, °)		
compuesto de la fórmula (IIa) (Solvato de acetato de isopropilo)	compuesto de la fórmula (IIb) (solvato de tetrahidrofurano)	compuesto de la fórmula (IIc) (solvato de acetona)
7,6	7,6	7,7
8,0	8,0	8,1
10,3	10,3	8,9
11,9	11,2	10,5

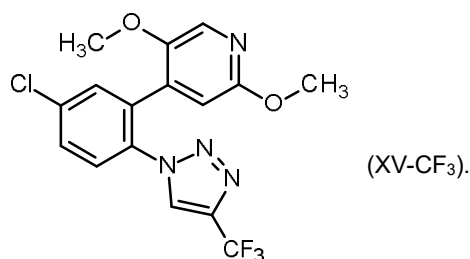
## ES 2 920 449 T3

Reflexiones ( $2\theta$ máximo, °)		
compuesto de la fórmula (IIa) (Solvato de acetato de isopropilo)	compuesto de la fórmula (IIb) (solvato de tetrahidrofurano)	compuesto de la fórmula (IIc) (solvato de acetona)
12,4	13,1	11,1
13,4	13,7	11,9,
13,7	14,5	13,5
15,6	16,0	13,8
16,1	16,4	15,0
16,8	16,9	15,6
17,3	17,3	16,3
18,0	18,1	16,7
18,8	19,4	17,2
20,1	20,0	17,6
21,2	21,1	18,0
22,1	22,3	19,0
23,2	23,0	20,1
24,2	24,0	21,4
24,7	26,0	22,2
26,0	26,9	23,3
26,9	27,5	23,8
27,6	28,8	24,6
28,4	30,2.	25,0
29,5		25,4
30,1		25,8
		29,4

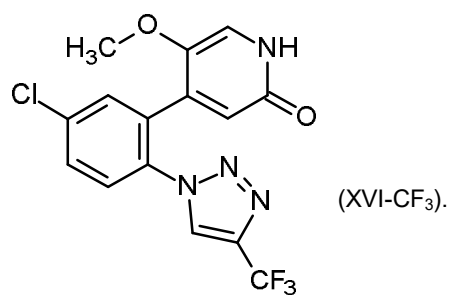
## REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar 4-[[{(2S)-2-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]amino]-2-fluorobenzamida (I) o 4-[[{(2S)-2-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]]fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil]-amino]-2-fluorobenzamida (II), **caracterizado porque** respectivamente 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (XVI-Cl) o 4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]]fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (XVI-CF<sub>3</sub>) se hace reaccionar con 4-[[{(2R)-2-bromobutanoil]amino]-2-fluorobenzamida (XIX) en presencia de una base en un solvente y el compuesto de la fórmula (I) o (II) se aísla posteriormente.
2. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo usando *N,N,N,N*-tetrametilguanidina como base.
3. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo usando una mezcla de un solvente prótico y polar no prótico.
4. Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 15 a 25 °C.
5. Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el compuesto de la fórmula (I) o (II) se aísla posteriormente en forma enantioméricamente pura calentando el compuesto de la fórmula (I) o (II) con valores ee de 85 % de ee a 93 % de ee a reflujo en un solvente orgánico y posterior filtración luego de la evaporación del solvente orgánico.
6. Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** 4-[[{(2R)-2-bromobutanoil]amino]-2-fluorobenzamida (XIX) se obtiene por reacción de ácido (2R)-2-bromobutanoico (XVIII) con 4-amino-2-fluorobenzamida (XIII).
7. Proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** 4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]]fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (XVI-CF<sub>3</sub>) se obtiene por reacción de 4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]]fenil]-2,5-dimetoxipiridina (XV-CF<sub>3</sub>) con cloruro de litio y ácido *p*-toluenosulfónico en un solvente.
8. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 7, **caracterizado porque** 4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]]fenil]-2,5-dimetoxipiridina (XV-CF<sub>3</sub>) se obtienen por reacción de ácido (2,5-dimetoxipiridin-4-il)borónico (IV) con 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol (X-CF<sub>3</sub>) en presencia de un sistema catalizador de Pd con una base en un solvente.
9. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 8, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo usando Pd(Amphos)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como sistema catalizador de Pd.
10. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 7 u 8, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo usando un alcohol como solvente.
11. 4-[5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]]fenil]-2,5-dimetoxi-piridina que tiene la fórmula

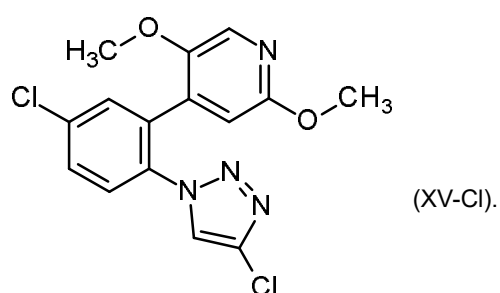
35



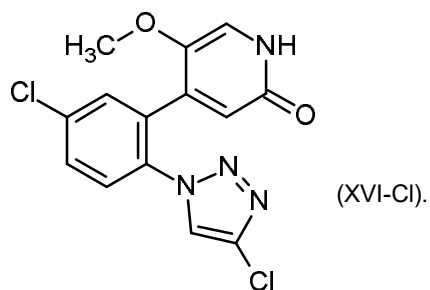
12. 4-[5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]]fenil]-5-metoxi-piridin-2(1H)-ona que tiene la fórmula



13. 4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-2,5-dimetoxi-piridina que tiene la fórmula



5 14. 4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona que tiene la fórmula



15. 4-[[2-(2R)-2-Bromobutanoil]amino]-2-fluorobenzamida que tiene la fórmula

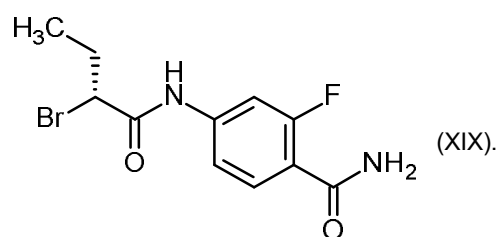


Figura 1. Gráfico XRPD del compuesto de la fórmula (IIa).

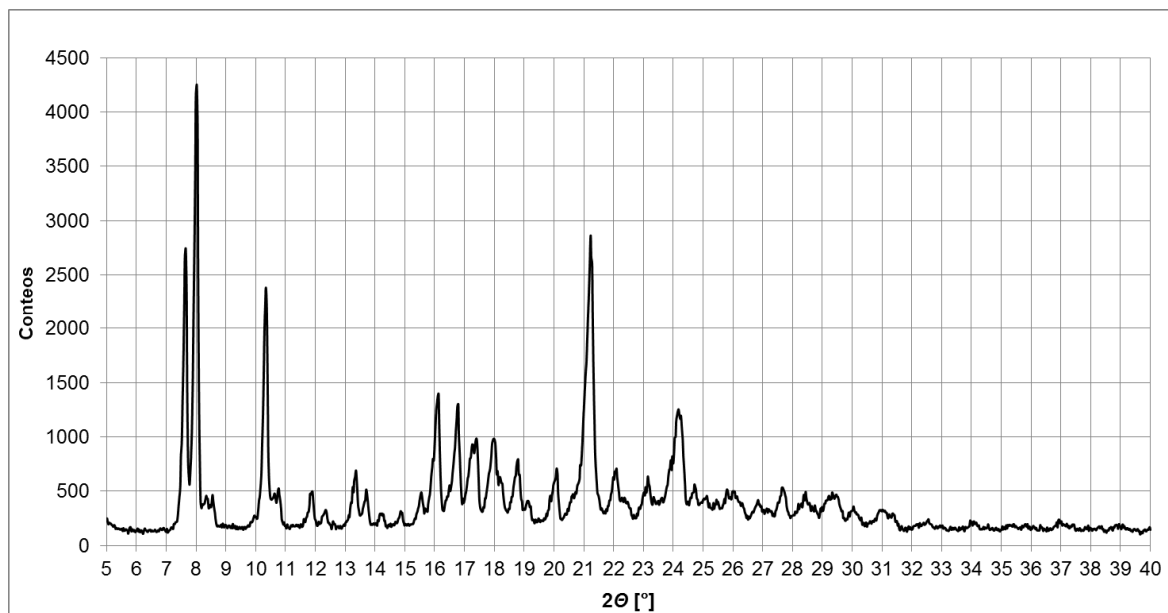


Figura 2. Gráfico XRPD del compuesto de la fórmula (IIb).

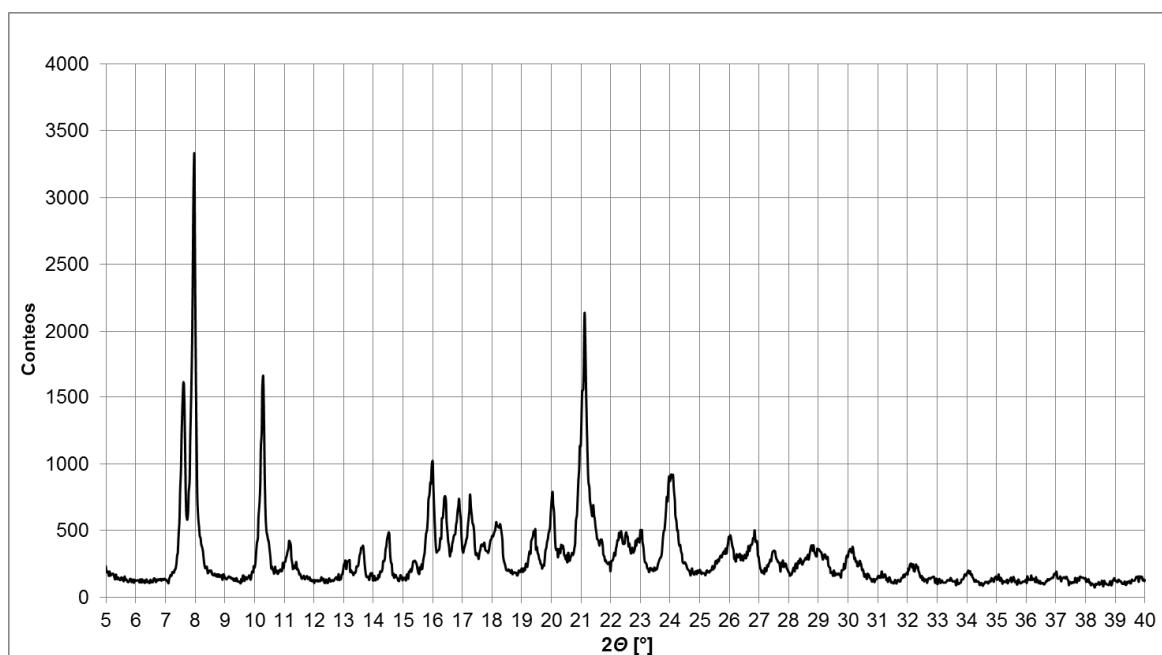


Figura 3. Gráfico XRPD del compuesto de la fórmula (IIc).

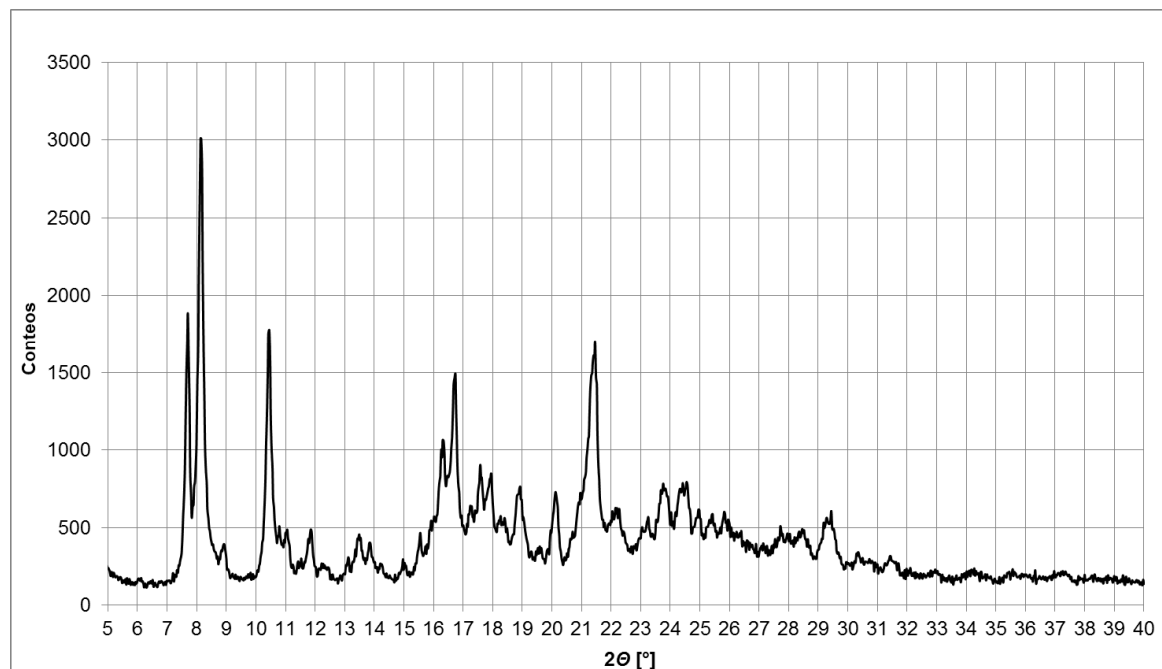


Figura 4. Gráfico DSC del compuesto de la fórmula (IIa).

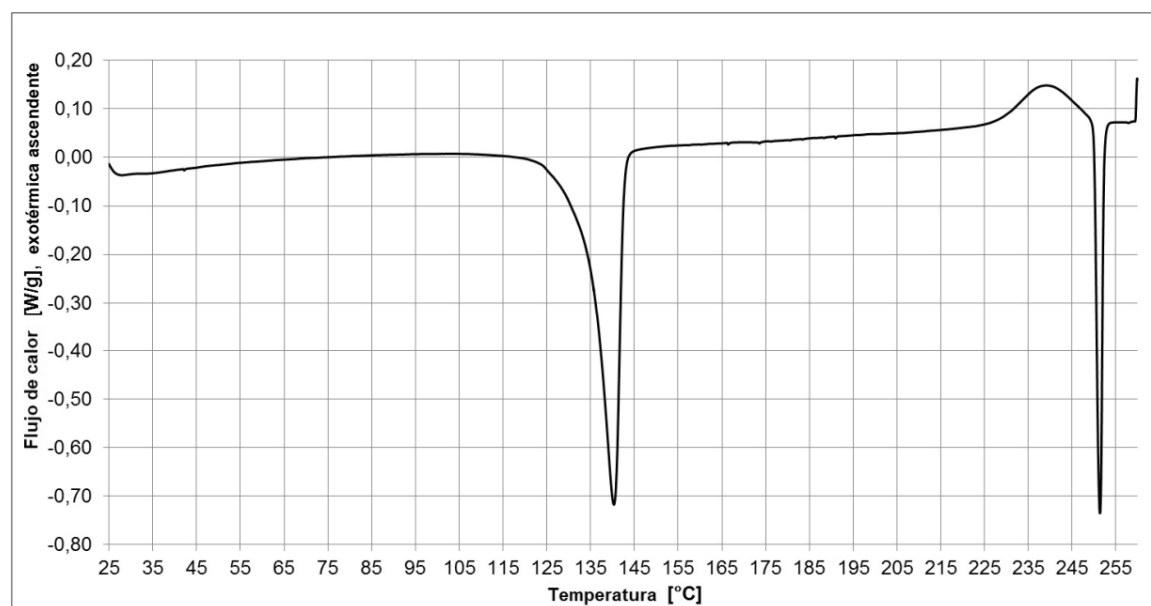


Figura 5. Gráfico DSC del compuesto de la fórmula (Ib).

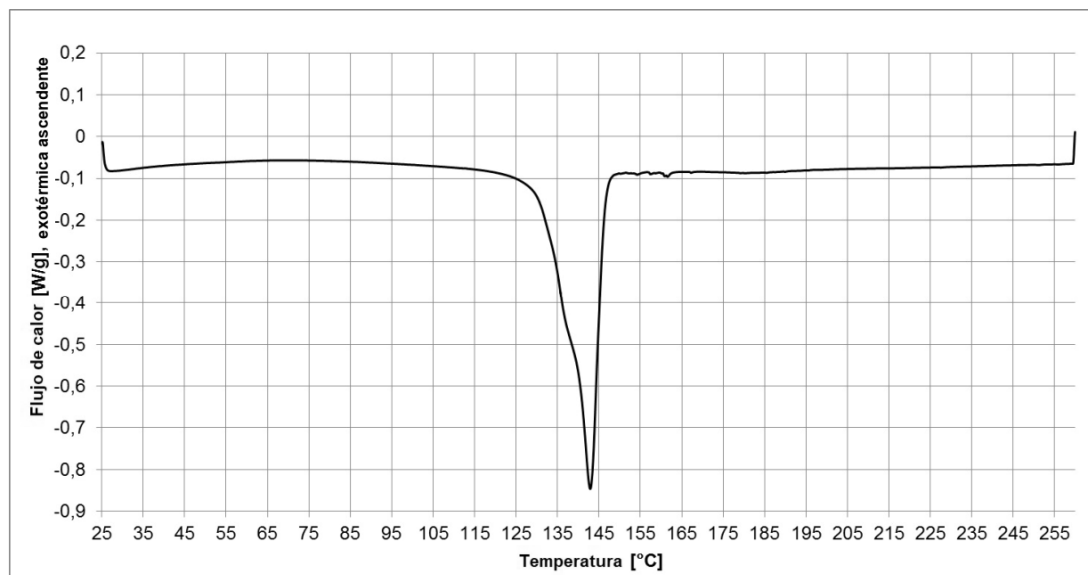


Figura 6. Gráfico DSC del compuesto de la fórmula (Ic).

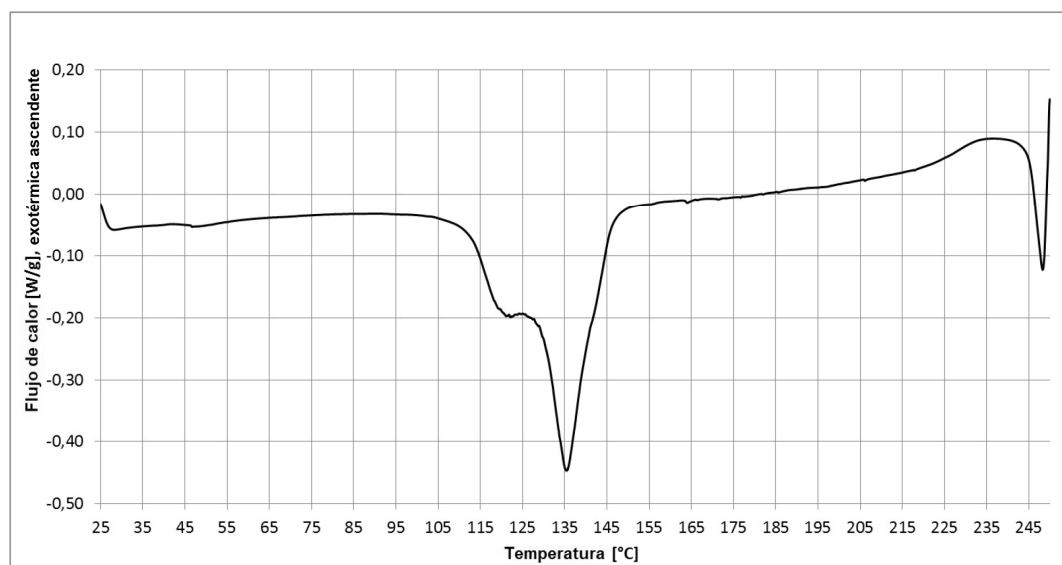


Figura 7. Micrografía del compuesto de la fórmula (IIa).

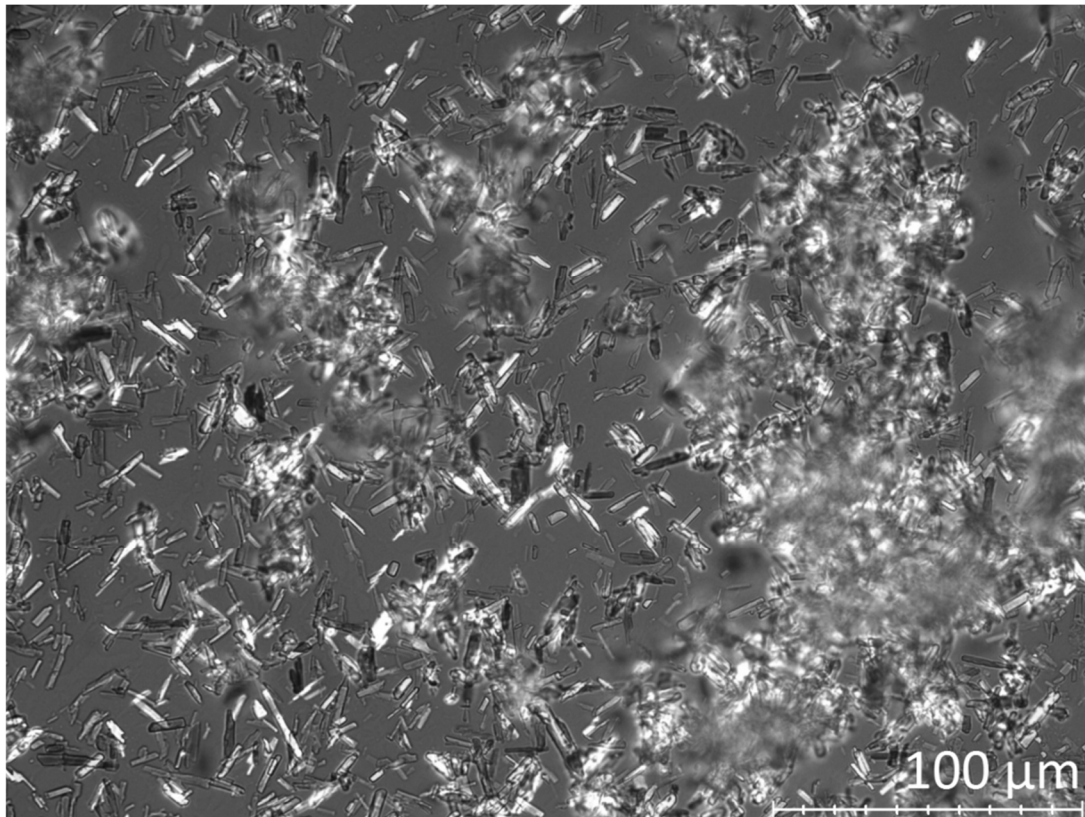


Figura 8. Micrografía del compuesto de la fórmula (IIb).

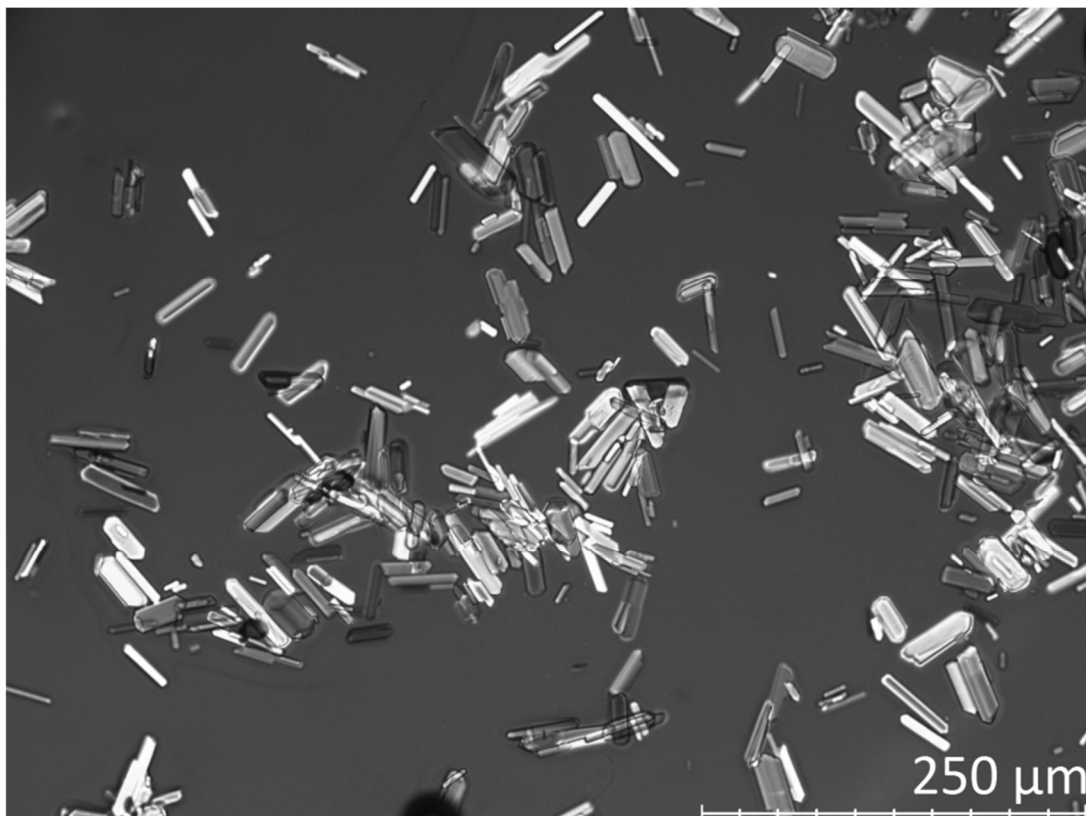


Figura 9. Micrografía del compuesto de la fórmula (Iic).

