



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 328 186**

51 Int. Cl.:  
**C07D 223/10** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07755085 .3**  
96 Fecha de presentación : **06.04.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2007731**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.12.2008**

54 Título: **Procedimiento de preparación de un intermedio de antagonista del CGRP de caprolactama.**

30 Prioridad: **10.04.2006 US 790646 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.11.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.11.2009**

73 Titular/es: **Merck & Co., Inc.**  
**126 East Lincoln Avenue**  
**Rahway, New Jersey 07065-0907, US**

72 Inventor/es: **Palucki, Michael;**  
**Davies, Ian;**  
**Steinhuebel, Dietrich y**  
**Rosen, Jonathan**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 328 186 T3

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

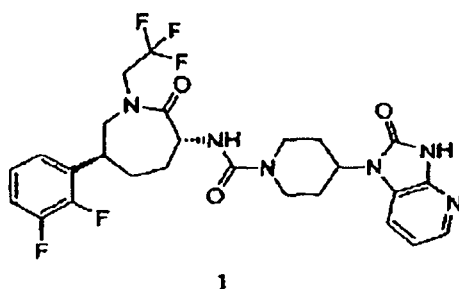
## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de un intermedio de antagonista del CGRP de caprolactama.

## 5 Antecedentes de la invención

Las solicitudes de patente internacionales PCT/US2004/010851, presentada el 9 de Abril, 2004 (publicada como WO2004/092166 el 28 de Octubre, 2004) y PCT/US2004/011280, presentada el 9 de Abril, 2004 (publicada como WO2004/092168 el 29 de Octubre, 2004), y la solicitud U.S. con Número de Serie 10/838,835 (emitida como Patente U.S. Número 6,953,790 el 11 de Octubre, 2005) divulgan compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades o condiciones en seres humanos u otras especies que pueden ser tratadas con inhibidores, moduladores o promotores de la función receptora del péptido relacionado con el gen de la calcitoína (CGRP). Tales enfermedades o condiciones incluyen las mencionadas en las solicitudes de referencia, e incluyen específicamente migraña y cefalea en racimos.

15 N-[(3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxamida, 1:



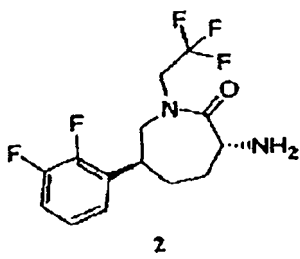
30

es un potente modulador del CGRP. La preparación de laboratorio del compuesto 1 se describe en las solicitudes de patente internacionales PCT/US2004/010851 y PCT/US2004/011280 y en la solicitud de patente US con Número de Serie 10/838.835.

35

La preparación de laboratorio de ciertos intermedios empleados en la síntesis del compuesto 1 se describe asimismo en las solicitudes indicadas anteriormente. Dichos intermedios incluyen el intermedio (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona, 2:

40



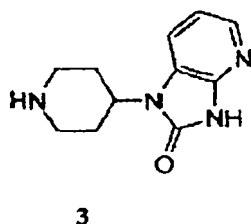
45

50

55

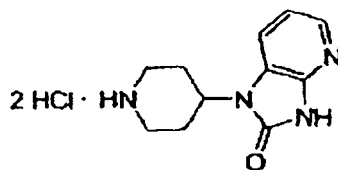
y el intermedio 2-oxo-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina, 3:

60



65

y sus sales, incluyendo diclorhidrato de 2-oxo-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina:



Las técnicas anteriores para sintetizar el compuesto 1, incluyendo la síntesis de los intermedios 2 y 3, son relativamente ineficientes y costosas desde el punto de vista de la producción y/o pueden resultar en formas de solvato y/o sales sub-óptimas para la síntesis y/o desarrollo adicional.

Con respecto al intermedio 2, se ha descubierto que las técnicas de síntesis anteriores requieren un número de etapas excesivo, incluyendo un gran número de etapas de aislamiento, haciendo que el procedimiento sintético global sea lento, así como costoso. De esta manera, permanece una necesidad de una ruta sintética mejorada al compuesto 1, en la que la ruta sintética al compuesto 2 sea eficiente y económica.

Las técnicas anteriores para preparar el intermedio 3 son igualmente costosas e ineficientes. Dichas rutas conocidas se inician con una alquilación reductiva de 2,3-diaminopiridina ("DAP") seguido por formación de urea cíclica mediada por CDI y, por último, desprotección en medio ácido del grupo Boc/formación de sal. Esta ruta "DAP" está caracterizada por reactivos y materias primas de alto costo así como por una primera etapa de bajo rendimiento, resultando en costes globales prohibitivos. De esta manera, permanece una necesidad de una ruta sintética mejorada al compuesto 1 en la que la ruta sintética al intermedio 3 sea eficiente y económica.

Finalmente, las técnicas anteriores para fabricar el compuesto 1, cuyas técnicas emplean 4-nitrofenil cloroformato como fuente de carbonilo, resultan en rendimientos inferiores al óptimo. Dichas técnicas anteriores requieren además que la forma neutra del compuesto 1 esté aislada previamente a la conversión en las formas de sal preferentes. Además, las formas previas del compuesto 1 preparadas en laboratorio, incluyendo las formas base libre y las formas de tipo sal, poseían unas características inferiores a las ideales con respecto a la estabilidad y a la biodisponibilidad. De esta manera, permanece una necesidad de una ruta sintética mejorada al compuesto 1, y a las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que sea apta para una formulación para producción, almacenamiento y distribución a gran escala.

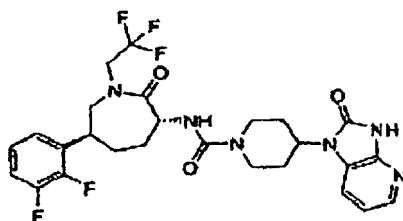
## Sumario de la invención

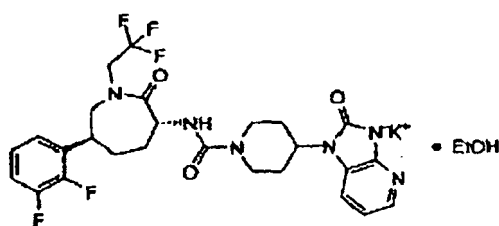
La presente invención describe una síntesis eficiente para la preparación de N-[(3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxamida, 1, acoplando los intermedios (3R, 6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona, 2, particularmente su forma clorhidrato; y 2-oxo-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina, 3, particularmente la forma diclorhidrato, con 1,1'-carbonildiimidazola como fuente de carbonilo. La presente invención describe además una preparación eficiente de formas de sal de potasio de N-[(3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxamida, 1 incluyendo la forma etanolato de potasio.

La presente invención proporciona una síntesis eficiente para la preparación de intermedios (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona, 2, particularmente la forma clorhidrato.

## Descripción detallada de la invención

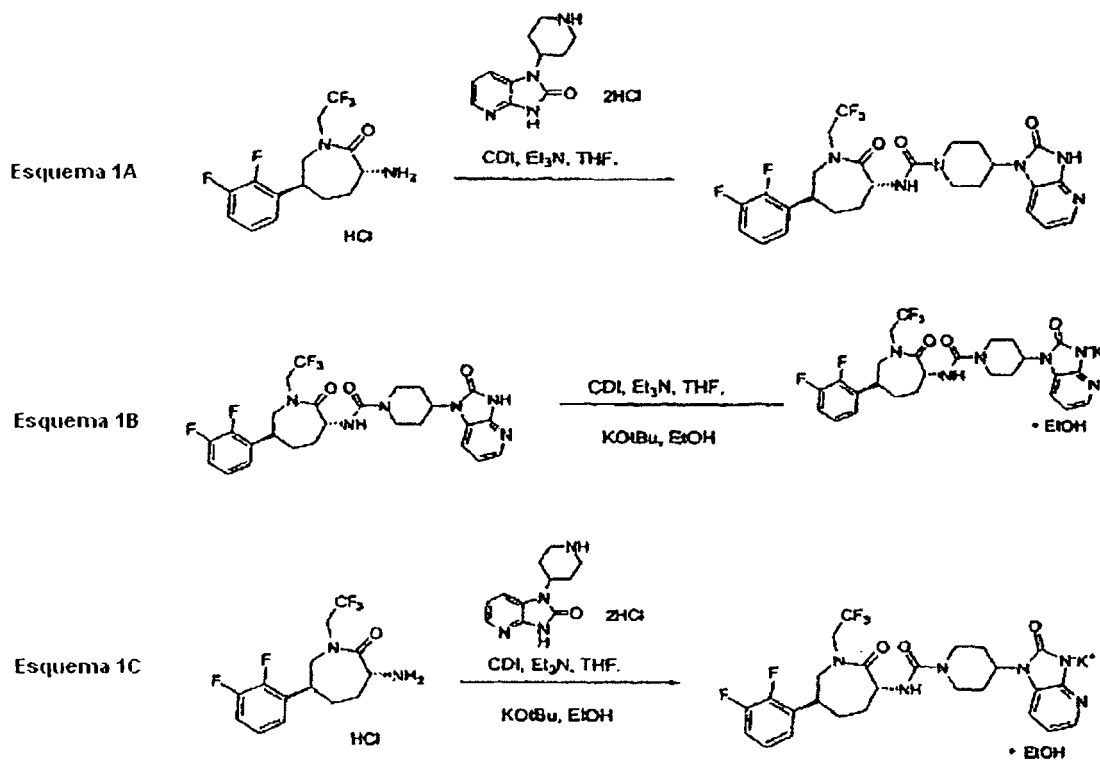
La presente invención describe un procedimiento de preparación de N-[(3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxamida, 1, y su etanoato de sal de potasio:





Las síntesis de N-[(3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxamida, 1, y su etanoato de sal de potasio, se representan en el Esquema 1:

Esquema 1



El Esquema 1A representa un método eficiente para sintetizar la forma neutra del compuesto 1 a partir de los intermedios 2 y 3 usando 1,1'-carbonildiimidazola como fuente de carbonilo; el Esquema 1B representa un método eficiente para sintetizar una forma de sal de potasio del compuesto 1 a partir de la forma neutra del compuesto 1; y el Esquema 1C representa la síntesis eficiente de una forma de sal de potasio del compuesto 1 directamente a partir de los intermedios 2 y 3 usando 1,1'-carbonildiimidazola como fuente de carbonilo, sin aislamiento de la forma neutra del compuesto 1.

Tal como se describe en los esquemas de reacción y los Ejemplos de referencia contenidos en la presente memoria, la forma etanolato de sal de potasio de N-[(3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxamida se obtiene bajo condiciones anhidras. Cuando la reacción descrita se realiza en presencia de agua, la reacción produce etanolato puro, hidrato puro o etanolato/hidrato mezclado, dependiendo del contenido de agua. El etanolato de sal de potasio aislado o etanolato/hidrato mezclado se convierte en hidrato con el tiempo debido a la presencia de agua en el aire.

10



20



30

35



65

## ES 2 328 186 T3

De esta manera, una realización de la invención proporciona un procedimiento de preparación del intermedio (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona, 2, que comprende las etapas de:

- (1) hidrogenar una sal de (3S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio, en presencia de un catalizador cis-selectivo, para formar una sal de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio;
- (2) hacer reaccionar la sal de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio con  $R_3N$ , en la que cada R es independientemente alquilo  $C_{1-4}$ , y un hidroxil nitrobenzaldehído, para formar (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona, 2.

Una realización adicional de la invención proporciona un procedimiento de preparación del intermedio clorhidrato de (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona, que comprende las etapas de:

- (1) hidrogenar una sal de (3S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio, en presencia de un catalizador cis-selectivo, para formar una sal de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio;
- (2) hacer reaccionar la sal (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio con  $R_3N$ , en la que cada R es independientemente alquilo  $C_{1-4}$ , y un hidroxil nitrobenzaldehído, para formar (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona; y
- (3) hacer reaccionar (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona con HCl.

Una realización adicional de la invención proporciona un procedimiento de preparación del intermedio (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona, 2, que comprende las etapas de:

- (1) hidrogenar un (3S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-sal de tartrato di-toluoil de amonio, en presencia de un catalizador de paladio cis-selectivo, para formar una sal di-toluoil tartrato de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio;
- (2) hacer reaccionar la sal di-toluoil tartrato de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio con  $Et_3N$  y 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído para formar (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona, 2.

Aún otra realización adicional de la invención proporciona un procedimiento de preparación del intermedio clorhidrato de (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona, que comprende las etapas de:

- (1) hidrogenar una sal di-toluoil tartrato de (3S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio, en presencia de un catalizador de paladio cis-selectivo, para formar una sal di-toluoil tartrato de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio;
- (2) hacer reaccionar la sal di-toluoil tartrato de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio con  $Et_3N$  y 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído para formar (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona; y
- (3) hacer reaccionar (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona con HCl.

Aún otra realización de la invención proporciona un procedimiento de preparación del intermedio (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona, 2, que comprende las etapas de:

- (1) hacer reaccionar 3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-azepin-2-ona con 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído y un ácido quiral para formar una sal de (3S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio;
- (2) hidrogenar una sal de (3S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio, en presencia de un catalizador cis-selectivo, para formar una sal de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio;
- (3) hacer reaccionar la sal de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio con  $R_3N$ , en la que cada R es independientemente alquilo  $C_{1-4}$ , y un hidroxil nitrobenzaldehído, para formar (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona.

## ES 2 328 186 T3

Una realización adicional de la invención proporciona un procedimiento de preparación del intermedio clorhidrato de (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona, que comprende las etapas de:

- (1) hacer reaccionar 3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-azepin-2-ona con 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído y un ácido quiral para formar una sal de (3S)-(2,3,-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio;
- (2) hidrogenar una sal de (3S)-6-(2,3,-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio, en presencia de un catalizador cis-selectivo, para formar una sal de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio;
- (3) hacer reaccionar la sal de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio con  $R_3N$ , en la que cada R es independientemente alquilo  $C_{1-4}$ , y un hidroxil nitrobenzaldehído, para formar (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona; y
- (4) hacer reaccionar (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona con HCl.

Una realización adicional de la invención proporciona un procedimiento de preparación del intermedio (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona, 2, que comprende las etapas de:

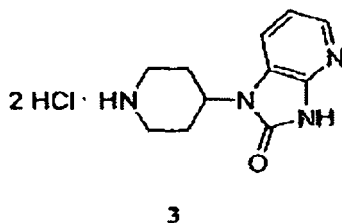
- (1) hacer reaccionar 3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-azepin-2-ona con 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído y ácido ditoluoil-L-tartárico para formar una sal de (3S)-6-(2,3,-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio;
- (2) hidrogenar sal di-toluoil tartrato de (3S)-6-(2,3,-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio, en presencia de un catalizador de paladio cis-selectivo, para formar una sal di-toluoil tartrato de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio;
- (3) hacer reaccionar sal di-toluoil tartrato de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio con  $Et_3N$  y 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído para formar (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona, 2.

Todavía una realización adicional de la invención proporciona un procedimiento de preparación de clorhidrato de (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona, que comprende las etapas de:

- (1) hacer reaccionar 3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-azepin-2-ona con 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído y ácido ditoluoil-L-tartárico para formar una sal de (3S)-6-(2,3,-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio;
- (2) hidrogenar sal di-toluoil tartrato de (3S)-6-(2,3,-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio, en presencia de un catalizador de paladio cis-selectivo, para formar una sal di-toluoil tartrato de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio;
- (3) hacer reaccionar sal di-toluoil tartrato de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio con  $Et_3N$  y 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído para formar (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona; y
- (4) hacer reaccionar (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona con HCl.

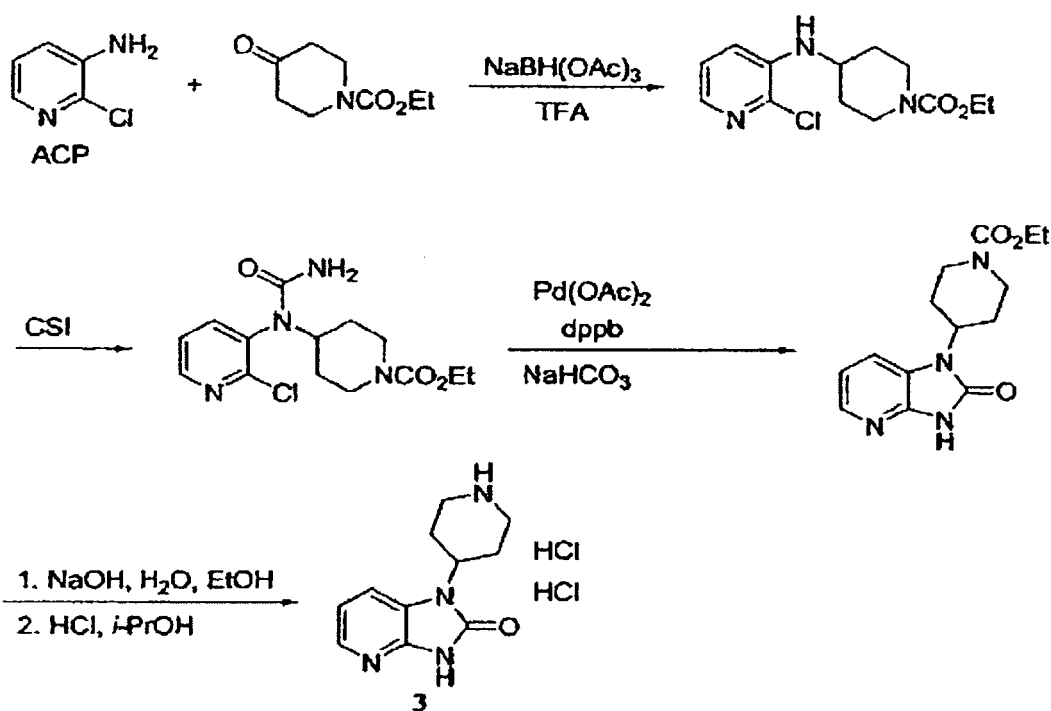
Las personas con conocimientos en la materia reconocerán que pueden emplearse ácidos quirales diferentes del ácido ditoluoil-L-tartárico. De manera similar, ser reconocerá que el propósito del hidroxil nitrobenzaldehído es el de un agente de epimerización, y de esta manera pueden usarse compuestos alternativos capaces de epimerizar los sustituyentes apropiados en el anillo azepinona. Las personas con conocimientos en la materia reconocerán también que pueden formarse sales diferentes de la sal de cloruro. De esta manera, en las diversas realizaciones indicadas anteriormente en las que la etapa final indica el uso de HCl para formar una sal de cloruro, otros ácidos, tales como HBr,  $H_2SO_4$  y  $HNO_3$  y otros, pueden formar también sales útiles.

En todavía otro aspecto la invención describe un procedimiento de preparación del intermedio diclorhidrato de 2-oxo-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina, 3:



y sus sales, incluyendo el diclorhidrato. Las síntesis de 2-oxo-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina, 3, y diclorhidrato de 2-oxo-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina se representan en el Esquema 3:

Esquema 3



En el Esquema 3, 3-amino-2-cloropiridina ("ACP") es alquilada reductivamente en una primera etapa. La 3-amino-2-cloropiridina se hace reaccionar con 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de etilo en presencia de IPAC, ácido trifluoroacético y triacetoxiborohidruro de sodio ("STAB") para formar 4-[(2-cloropiridin-3-il)amino]piperidina-1-carboxilato de etil amina. En una segunda etapa, se forma una urea en una reacción de la amina con isocianato de clorosulfonilo (CSI), típicamente en presencia de H<sub>2</sub>O y THF. En una tercera etapa, la urea es ciclizada en presencia de un catalizador de paladio. Típicamente, la urea se hace reaccionar en presencia de NaHCO<sub>3</sub>, i-PrOH, Pd(OAc)<sub>2</sub> y bis-(difenilfosfino) butano (dppb) para obtener la urea cíclica. En una etapa adicional de desprotección de carbamato de etilo la urea cíclica se hace reaccionar en presencia de NaOH y EtOH para obtener el heterociclo de piridina bis-clorhidrato 3.

Tal como se ha descrito anteriormente y en los Ejemplos de referencia siguientes, esta ruta ACP comprende cuatro etapas sintéticas y presenta una alquilación reductiva, formación de urea primaria usando isocianato de clorosulfonilo, ciclización catalizada por Pd de la urea primaria e hidrólisis del carbamato de etilo. Los reactivos/materias iniciales para la ruta ACP son considerablemente más baratos que los requeridos para la ruta DAP y todas las etapas presentan un alto rendimiento.

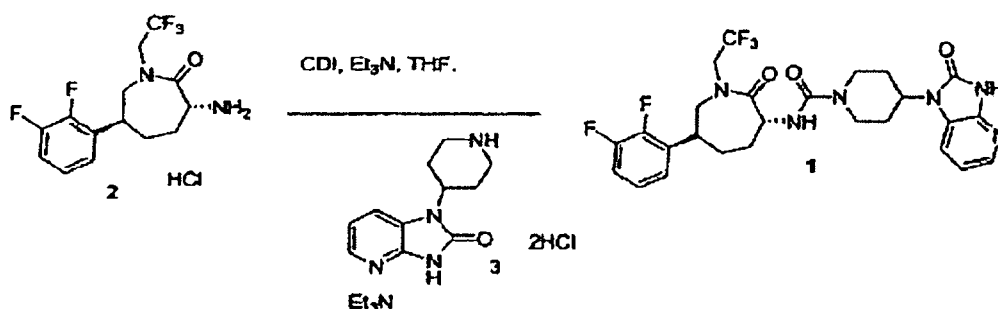


A continuación, se presentan varias abreviaturas, acrónimos y otras notas traquigráficas. Aunque estos términos son conocidos por las personas con conocimientos en la materia, a continuación se presenta una tabla que resume estos términos:

IPAc	isopropilacetato
IPA	isopropanol
nHexLi	n-hexil litio
THF	tetrahidrofurano
BOC	tert-butiloxycarbonilo
CDI	1-1'-carbonildiimidazol
MTBE	metil tert-butil éter
tol	toluol o tolueno
dppe	bis-(difenilfosfino)etano
dppb	bis-(difenilfosfino)butano
DMAc	dimetilacetamida
TFA	ácido trifluoroacético
ACP	3-amino-2-cloropiridina
STAB	triacetoxiborohidruro de sodio

#### Ejemplo de referencia 1

*N*-[(3*R*,6*S*)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxamida

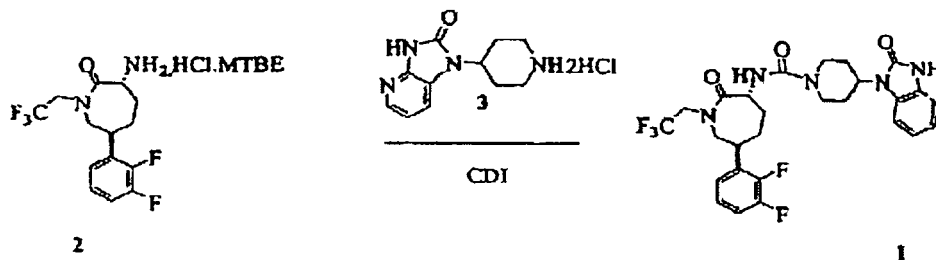


En un matraz de 4 bocas de 12 L equipado con un agitador de varilla, termopar y entrada de nitrógeno se cargó clorhidrato de caprolactama 2 - solvato MTBE (412 g corregido como clorhidrato; solvato MTBE típicamente 78-79% en peso de clorhidrato). A continuación, se añadió THF a temperatura ambiente (4,1 L; 10 mL/g) seguido por trietilamina (194 ml; 1,2 eq). La solución acuosa se dejó reposar a temperatura ambiente. A un matraz separado de 4 bocas de 22 L equipado con agitador de varilla, termopar y entrada de nitrógeno se cargó CDI (233 g; 1,25 eq) y THF (2,3 L; 10 ml/g en relación a CDI). La solución se dejó reposar a temperatura ambiente. La solución de la suspensión acuosa de caprolactama fue añadida a la solución de CDI durante 1 - 1,5 h a temperatura ambiente y a continuación se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual la reacción fue ensayada para la conversión al intermedio caprolactama acil imidazola (conversión LCAP >98,5). A continuación se añadió el heterociclo de piperidina 3 (418 g; 1,25 eq) seguido por Et<sub>3</sub>N (419 mL; 2,6 eq). La solución acuosa fue calentada a 60°C y se mantuvo durante la noche a dicha temperatura. Un ensayo HPLC mostró una conversión LCAP de 97,4. A continuación se añadió agua (190 mL; ~3% vol en relación al THF) y la mezcla de reacción se dejó reposar a 60°C durante 2,5 horas adicionales, después de lo cual un ensayo LC mostró una conversión LCAP de 99,8. A continuación, la mezcla de reacción fue enfriada a 15°C y a continuación fue detenida rápidamente con MTBE (3,1L; 7,5 ml/g) y fue lavada con solución acuosa de ácido cítrico (4 x 2 L; 5 ml/g) al 10% (p/p). A continuación, la capa orgánica fue

ensayada para las impurezas de imidazola y piperidina acil imidazola (LCAP < 0,2). A continuación, la capa orgánica fue lavada con una solución acuosa de bicarbonato sódico (2 L; 5 ml/g) al 5% (p/p), a continuación agua (2 L; 5 ml/g) y a continuación fue pasada a través de un filtro en línea para proporcionar 620 g de ensayo del producto deseado (rendimiento del ensayo 95,3%, pureza LCAP 98).

#### Ejemplo de referencia 2

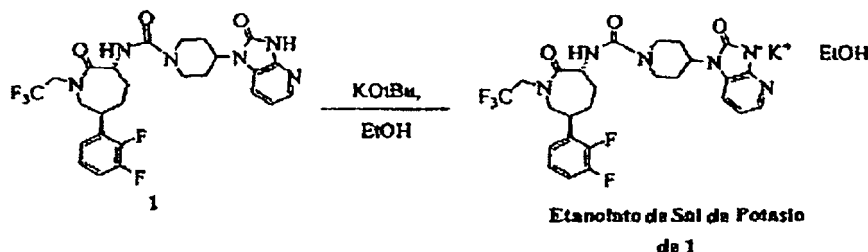
*N*-[(3*R*,6*S*)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxamida



Se cargó caprolactama 2 (8,23 kg = 5,60 kg de clorhidrato de caprolactama en base al 68% en peso del ensayo) en un recipiente A inactivo con THF (66,4 L) y trietilamina (1,90 kg). Un recipiente B fue cargado con CDI (3,163 kg) y THF (30 L). Los contenidos del recipiente A fueron transferidos al recipiente B durante 1,5 h y la mezcla en el recipiente B se dejó reposar durante 1 h. En ese momento, un análisis HPLC mostró que la formación de caprolactama acilimidazola estaba completada. El heterociclo de piperidina 3 (5,0 kg) fue cargado al recipiente B seguido de trietilamina (4,12 kg). El lote fue calentado a 60°C y se dejó reposar durante la noche, después de lo cual un análisis HPLC mostró que el acoplamiento estaba completado (LCAP < 0,2 aducto caprolactama-CDI restante). Se añadieron MTBE (49 L) y ácido cítrico acuoso (29 L) al 10% y a se separaron las fases. La fase orgánica fue lavada de nuevo con ácido cítrico acuoso (29 L) al 10% y a continuación con una solución de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 28 L) al 5%. El pH de la última fase acuosa era de 9 en ese momento. La fase orgánica fue lavada con agua desionizada (27 L) y la solución MTBE fue ensayada para el compuesto 1, con el rendimiento del ensayo para el compuesto neutro 1 igual a 8,49 kg, 96,0%. El ensayo HPLC mostró también que todavía permanecía un LCAP de 1,0 del aducto N-acilimidazola. Por lo tanto, la solución MTBE fue lavada de nuevo con ácido cítrico acuoso (2 x 29 L) al 10%, NaHCO<sub>3</sub> acuoso (2 x 28 L) al 5% y agua (27 L). Se realizó nuevamente un ensayo HPLC de la solución MTBE. Rendimiento del ensayo para el neutro 454 = 8,27 kg, 93,5%, LCAP 98,9, LCAP < 0,1 de aducto N-acilimidazola.

#### Ejemplo de referencia 3

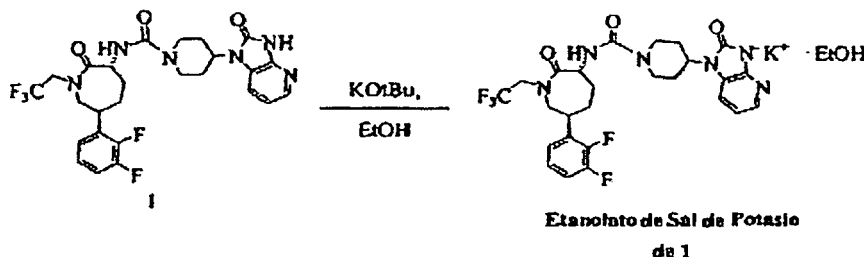
*Etanolato de sal de potasio de N*-[(3*R*,6*S*)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-il)piperidina-1-carboxamida



La solución MTBE del compuesto 1 (8,27 kg) fue cargada a un recipiente inactivo mediante un filtro de cartucho d 0,1 µm y la concentración se redujo a 30 L usando vacío parcial y manteniendo T < 40°C. Se cargo etanol (116 L) y la concentración de la solución se redujo a 30 L de nuevo bajo vacío a < 40°C. Se añadió etanol (116 L) y la solución fue analizada para contenido residual de TBF/MTBE (ninguno detectado). Se cargó tert-butoxido de potasio (1,720 kg) como un sólido al recipiente y la mezcla fue calentada hasta 45°C para disolver todos los sólidos. A continuación, la concentración del lote fue reducida a un volumen final de 58 L (7 ml/kg en base a neutro 454) a < 40°C. La suspensión acuosa resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche antes del filtrado. La torta de filtrado fue lavada con etanol frío (25 L) y el sólido fue secado bajo vacío a 40°C. El sólido fue quebrado usando un molino. Rendimiento = 7,97 kg, 84%.

## Ejemplo de referencia 4

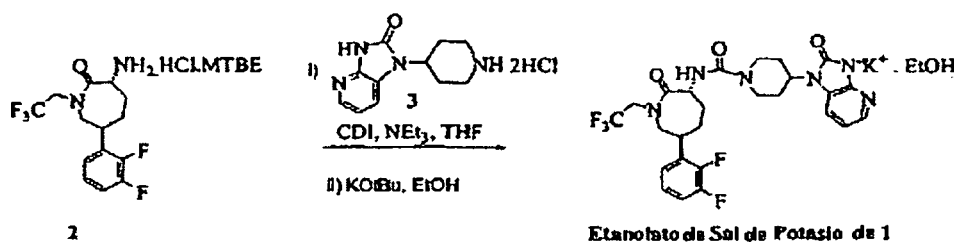
*Etanolato de sal de potasio de N[(3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-e-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxamida*



Un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 250 mL fue equipado con un agitador mecánico y un adaptador claisen con entrada de nitrógeno y termopar. El compuesto 1 (12,49 g) y etanol "punctilious" (165 mL) fueron cargados al recipiente. La suspensión fue calentada en un baño de aceite a 60°C y la suspensión fue agitada. Todos los sólidos se disolvieron y se obtuvo una solución homogénea cuando la temperatura interior alcanzó 38°C. La temperatura del baño de aceite fue reducida a 50°C y la temperatura interior se llevó a 44°C. El tert-butoxido de potasio (2,72 g de material de pureza 95%) fue cargado a continuación (se observó una ligera exoterma a 46°C). A continuación, la solución resultante fue sembrada con el auténtico etanolato de sal de potasio del Compuesto 1 (20 mg). La temperatura en el baño de aceite fue reducida a 40°C y el lote se dejó reposar durante aproximadamente 1 hora. El calentamiento del baño de aceite fue apagado y la suspensión fue enfriada a 25°C durante aproximadamente 1 hora. A continuación, el lote fue enfriado en un baño de hielo a <5°C y se dejó reposar durante aproximadamente 2 horas. El lote fue filtrado mediante un embudo sinterizado de porosidad media y la torta fue secada bajo vacío y tienda de nitrógeno hasta que se obtuvo un peso constante o hasta que la cantidad de EtOH residual presente medida mediante NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) era de aproximadamente 80 mol% en relación al Compuesto 1. La sal de potasio del compuesto 1 (11,15) fue obtenida como un solvato de etanol fuertemente unido con un rendimiento del 78% (99,4 LCAP, 99,6% ee).

## Ejemplo de referencia 5

*Etanolato de sal de potasio de N-[3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxamida*

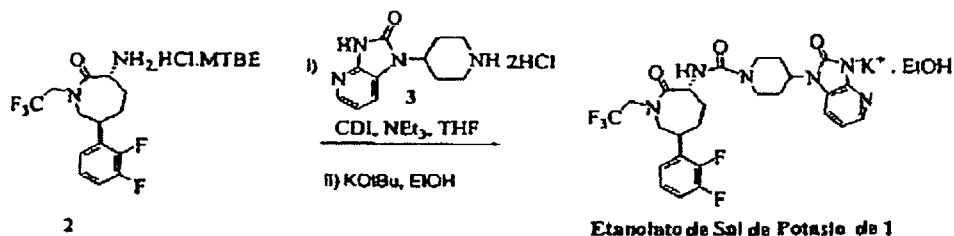


Se cargó clorhidrato de caprolactama 2 (30 g = 20,4 g clorhidrato de caprolactama en base al 68% en peso del ensayo) a un matraz A inactivo con THF (240 ml) y trietilamina (6,91 g). Un matraz B se cargó con CDI (11,53 g) y THF (110 ml). Los contenidos del recipiente A fueron transferidos al recipiente B durante 50 minutos y la mezcla en el recipiente B se dejó reposar durante 1 h. En ese momento, un análisis HPLC mostró que la formación de caprolactama acilimidazola estaba completada. Se cargó heterociclo de piperidina 3 (18,2 g) en el recipiente B seguido de trietilamina (15,0 g). El lote fue calentado a 60°C y se dejó reposar durante la noche, después de lo cual un análisis HPLC mostró que el acoplamiento estaba completado (LCAP <0,2 aducto caprolactama-CDI restante). Se añadieron MTBE (180 ml) y ácido cítrico acuoso (105 ml) al 10% y se separaron las fases. La fase orgánica fue lavada de nuevo con ácido cítrico acuoso (105 ml) al 10% y a continuación con una solución de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 ml) al 5%. El pH de la última fase acuosa era de 9 en ese momento. La fase orgánica fue lavada con agua desionizada (100 ml) (se añadieron 5 ml de salmuera acuosa saturada para proporcionar una buena separación de fase). Un ensayo HPLC de la solución MTBE proporcionó un rendimiento del ensayo para el Compuesto neutro 1 de 31,95 g, LCAP 99,1%, 98,8. La concentración de la solución MTBE del Compuesto neutro 1 (31,95 g) fue reducida a un volumen reducido usando vacío parcial y manteniendo T < 40°C. Se cargó etanol (240 ml) y la concentración de la solución fue reducida de nuevo a un bajo volumen bajo vacío parcial a < 40°C. Se añadió etanol (116 L) para llevar el volumen de la solución a 420 ml y la solución fue ensayada para el Compuesto neutro 1: Resultado: 30,3 g, 53,5 mmoles. Se añadió tert-butoxido de potasio (6,3 g) y la mezcla fue calentada a 45°C para disolver todos los sólidos. A continuación, la concentración de la solución fue reducida a un volumen final de 210 ml (7 ml/g en base al neutro 454) a < 40°C. La solución acuosa

resultante fue enfriada a temperatura ambiente durante 2 horas y el sólido fue recogido mediante filtración. La torta de filtrado fue lavada con etanol frío (100 ml) y el sólido fue secado bajo vacío a 40°C. Rendimiento: 30,2 g, 87%.

## 5 Ejemplo de referencia 6

*Etanolato de sal de potasio de N-[(3R,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxamida*



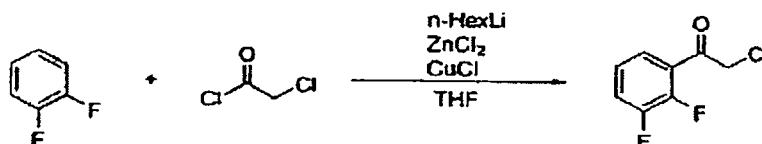
Se cargó clorhidrato de caprolactama 2 (8,23 kg = 5,60 kg clorhidrato de caprolactama en base a 68% del ensayo) a un recipiente A inactivo con THF (66,4 L) y trietilamina (1,90 kg). En un recipiente B se cargó CDI (3,163 kg) y THF (30 L). Los contenidos del recipiente A fueron transferidos al recipiente B durante 1,5 h y la mezcla en el recipiente B se dejó reposar durante 1 h. En ese momento, un análisis HPCL mostró que la formación de caprolactama acilimidazola estaba completada. El heterociclo de piperidina 3 (5,0 kg) fue cargado en el recipiente B seguido de trietilamina (4,12 kg). El lote fue calentado a 60°C y se dejó reposar durante la noche, después de lo cual un análisis HPLC mostró que el acoplamiento estaba completado (LCAP <0,2 aducto caprolactama-CDI restante). Se añadió MTBE (49 L) y ácido cítrico acuoso (29 L) al 10% y se separaron las fases. La fase orgánica fue lavada de nuevo con ácido cítrico acuoso (29 L) al 10% y a continuación con una solución de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 28 L) al 5%. El pH de la última fase acuosa era de 9 en ese momento. La fase orgánica fue lavada con agua desionizada (27 L). El perfil HPLC mostró que todavía había LCAP 1,0 de impureza de aducto caprolactama-N-acilidiimidazola restante. La solución MTBE fue lavada de nuevo con ácido cítrico acuoso (2 x 29 L) al 10%, NaHCO<sub>3</sub> acuosa (2 x 28 L) al 5% y agua (27 L). Un ensayo HPLC de la solución MTBE proporcionó un rendimiento de ensayo del Compuesto neutro 1 de 8,27 kg, 93,5%, 98,9 LCAP, <0,1 LCAP aducto caprolactama N-acilimidazola. La solución MTBE del Compuesto neutro 1 (8,27 kg) fue cargada a un recipiente mediante un filtro de cartucho de 0,1 µm y su concentración fue reducida a 30 L usando vacío parcial y manteniendo T < 40°C. Se cargó etanol (116 L) y la concentración de la solución fue reducida a 30 L de nuevo bajo vacío parcial a <40°C. Se añadió etanol (116 L) y la solución fue analizada para THF/MTBE residual (ninguno detectado). Se cargó tert-butoxido de potasio (1,720 kg) como un sólido en el recipiente y la mezcla fue calentada a 45°C para disolver todos los sólidos. A continuación, la concentración del lote fue reducida a un volumen final de 58 L (7 ml/g en base al neutro 454) a <40°C. La suspensión acuosa resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche antes del filtrado. La torta de filtrado fue lavada con etanol frío (25 L) y el sólido fue secado bajo vacío a 40°C. Rendimiento = 7,97 kg, 84%.

## 45 Ejemplo

*(3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona*

### Etapa 1

*2-cloro-1-(2,3-difluorofenil)etanona*



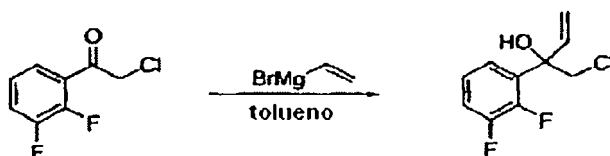
A un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 5 L se cargó 1,2-difluorobenceno (130,0 g) y THF seco (1,3 L). Esta solución fue enfriada a <-60 con agitación bajo nitrógeno. A esta solución se añadió n-hexilitio (455 mL de 2,5 M/hexano) gota a gota de manera que T < -60 (~ 15 minutos de adición). La solución se convirtió rápidamente en una suspensión acuosa agitable, que se dejó reposar durante 1 hora en frío. A esta solución se añadió cloruro de zinc (2,3 L de 0,5 M/THF) de manera que T < -60 y la suspensión acuosa se convirtió rápidamente en una solución homogénea. Esta fue calentada a 0°C seguido por la adición de cloruro de cobre(I) (11,3 g) y cloruro de cloroacetilo

## ES 2 328 186 T3

(142 g) de manera que  $T < 5^{\circ}\text{C}$ . La reacción fue ensayada después de 20 minutos y se consideró como completada mediante HPLC. La reacción fue detenida con 1N HCl (2 L) y a continuación el sistema de dos fases fue transferido a un embudo separador y fue diluido con IPAc (2 L). La fase acuosa fue cortada y la orgánica fue lavada de nuevo con 1N HCl (2 L) seguido por 1N  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2 x 2 L) y finalmente con agua (2 L). La fase orgánica fue concentrada en un aceite. Rendimiento del ensayo = 78%. A continuación, el aceite fue diluido con heptano (800 mL - no toda la cantidad forma una solución) y fue agitado mientras se enfriaba a  $-30^{\circ}\text{C}$ . Durante el enfriamiento el aceite se convierte en un sólido cristalino. La suspensión acuosa se dejó reposar durante 1 hora a  $-30^{\circ}\text{C}$ , fue filtrada y lavada con heptano frío. El producto deseado fue aislado con un rendimiento del 71% (154 g).

### Etapa 2

#### 2-(2,3-difluorofenil)-2-viniloxirano



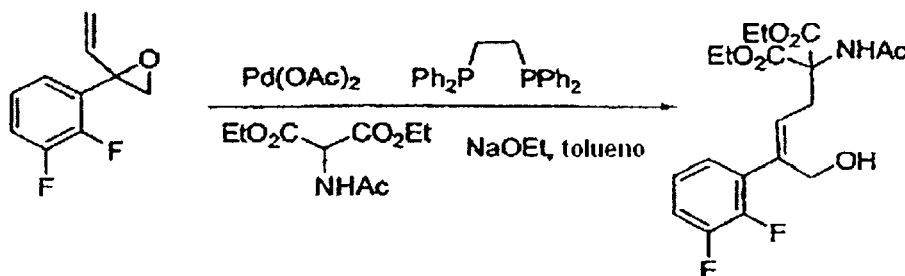
Una solución de cloro acetofenona (40 g) en tolueno seco (400 mL) fue enfriada a  $T < -60$  mientras era agitada bajo nitrógeno. A esta solución se añadió bromuro de vinil magnesio (420 ml de 0,8 M en THF) gota a gota de manera que  $T < -25^{\circ}\text{C}$ . Después de la adición completa la reacción fue calentada a 0 grados y fue ensayada para la conclusión. La reacción fue detenida con 1N HCl (250 ml) y fue transferida a un embudo separador y la fase acuosa fue cortada. La fase orgánica fue lavada de nuevo con 1N HCl (250 mL) seguido por bicarbonato sódico saturado (250 mL) y agua (250 mL). La fase orgánica fue concentrada en un aceite y se pasó a la siguiente etapa directamente.



A una solución de alcohol terciario (210 mmoles) en tolueno (400 mL) se añadió 1N NaOH (400 mL) y el sistema de dos fases fue agitado durante 4 horas a temperatura ambiente. La capa orgánica fue ensayada para la conclusión mediante HPLC. Al final de la reacción la capa acuosa fue cortada y la orgánica fue lavada con agua (400 mL). La capa orgánica fue concentrada/secada azeotrópicamente en vacío y usada para la etapa siguiente. El rendimiento típico del ensayo en ambas etapas era de 89%.

### Etapa 3

#### N-[(3Z)-4-(2,3-difluorofenil)-5-hidroxi-1,1-dipropionilpent-3-en-1-il]acetamida

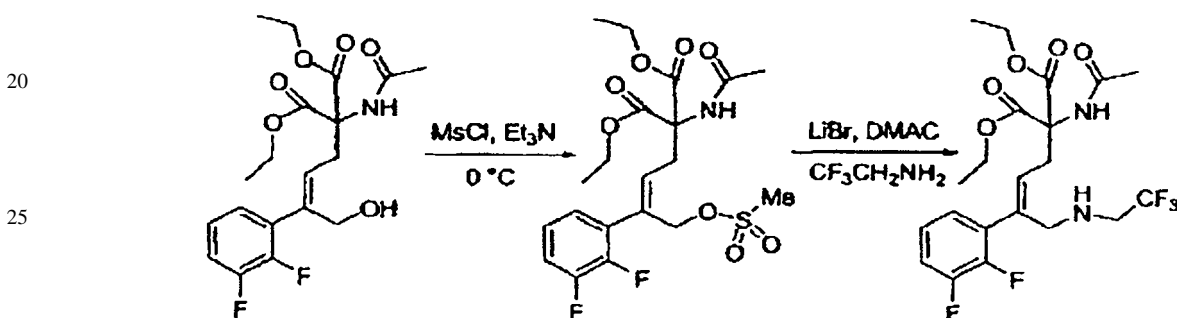


Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 litro equipado con una entrada de vacío/ $\text{N}_2$ , sonda de temperatura, embudo de adición y septos fue cargado con  $\text{Pd(OAc)}_2$  (392 mg, 1,75 mmoles, 2 mol%), DPPE (835 mg, 2,09 mmoles, 2,4 mol%), N-acetodietil malonato (43,8 g, 201 moles, 1,15 equiv.), NaOEt (1,20 g, 17,5 mmoles, 10 mol%) y purgado con  $\text{N}_2$ . El embudo de adición fue cargado con el sustrato epóxido de vinilo (33,6 g, 174,8 mmoles) en 100 mL de tolueno ( $\text{KF} < 300$  ppm). Al matraz de reacción se añadieron 500 mL de tolueno ( $< 300$  ppm) y la mezcla resultante

fue purgada con  $N_2$  y fue agitada a temperatura ambiente (20-25°C) durante 10 minutos. La solución de epóxido de vinilo fue añadida durante 5 minutos y la mezcla resultante fue agitada durante la noche (6-10 horas) a temperatura ambiente (20-25°C). Se añadió tolueno (140 mL) y 1N HCl (140 mL) al matraz y la mezcla bifásica fue transferida a un embudo separador. La capa orgánica fue separada y lavada con 140 mL de 1N NaOH, 140 mL de salmuera y 140 mL de agua. La capa orgánica final fue tratada con Darco-G60 (2-5 gramos), fue agitada durante 10 minutos y filtrada. La solución resultante fue concentrada (T=20-25°C) a aproximadamente un volumen de 300 mL. La solución fue calentada a 40-45°C y se añadieron 600 mL de N-heptano durante 20 minutos. La suspensión acuosa fue agitada a 40-45°C durante 30 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La solución fue filtrada y los sólidos fueron lavados con 2 x 120 mL de 8:1 n-heptano:tolueno. Los sólidos fueron secados con vacío y barrido de  $N_2$  (rendimiento 70%).

#### Etapas 4

*N-[(3Z)-4-(2,3-difluorofenil)-1,1-dipropionil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pent-3-en-1-il]acetamida*

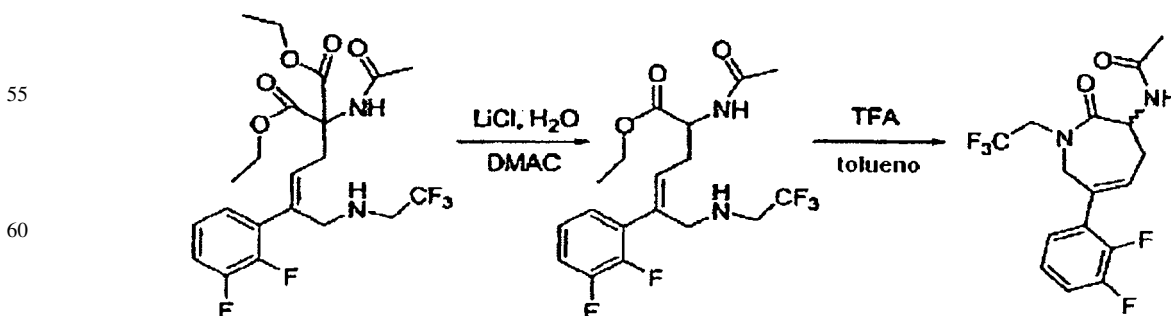


El compuesto de la Etapa 3 (50,0 g, 125,2 mmoles) en 400 mL de tolueno fue tratado con  $Et_3N$  (16,5 g, 162,7 mmoles) seguido por un purgado con 25 mL de tolueno seguido por MsCl (16,5 g, 162,7 mmoles) en 120 mL de tolueno seguido por un purgado con 25 mL, asegurándose de que la temperatura no excedía los 3°C. Después de permanecer en reposo durante 30 minutos, la suspensión acuosa fue tratada con 250 mL de  $H_2O$  y a continuación fue calentada a temperatura ambiente. La capa acuosa fue drenada (se observó una capa de emulsión negra) y la fase orgánica fue lavada con 1 x 200 mL de 1N NaOH y 1 x 150 mL de solución de NaCl al 15%. La solución fue concentrada a ~150 mL y fue purgada con 300 mL de tolueno. La adición de 375 mL de DMAC (KF -400) proporcionó la solución preparada para la etapa siguiente.

A la solución naranja se añadió  $CF_3CH_2NH_2$  (37,2 g, 376 mmoles, un incremento de temperatura de pocos grados) seguido por LiBr (2,17 g, 26 mmoles) y la solución se dejó reposar durante 13 horas a 28-30°C. La reacción fue diluida con 250 mL de IPAC y 150 mL de  $H_2O$ . La capa acuosa fue retirada. La capa orgánica fue lavada con 150 mL de 1N NaOH y 150 mL de solución acuosa de NaCl al 15%. Un ensayo de la capa IPAC mostró un rendimiento del 92% y la solución fue concentrada a un volumen de 150 mL y se añadieron 375 mL de DMAC.

#### Etapas 5

*N-[6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-il]acetamida*



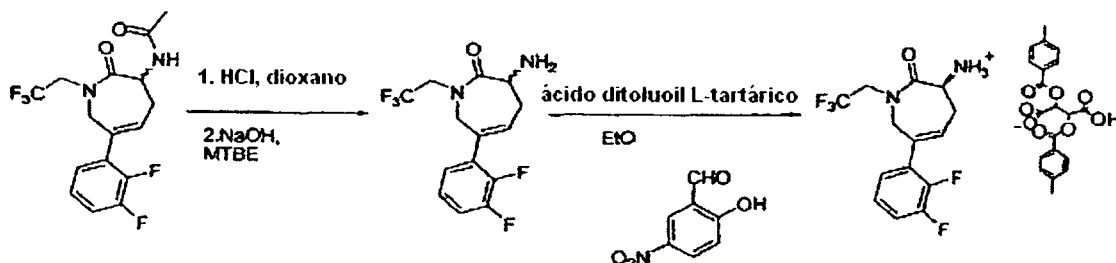
A la solución de DMAC de 6 (55 g, ensayo de 114,49 mmoles, 475 mL de volumen) se añadió LiCl (14,5 g, 343,5 mmoles) seguido de  $H_2O$  (6,1 g, 343,5 mmoles). La solución se dejó reposar a 113-115°C durante 12-14 horas (después de 1 hora a 112°C se forma un precipitado blanco). Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron

5 g de Darco y la solución fue filtrada mediante Solka-Floc. La torta del filtrado fue lavada con 285 mL de IPAC. La capa orgánica fue dividida en dos mitades y fue enfriada a 5-10°C. Cada mitad fue tratada con 118,5 mL de H<sub>2</sub>O manteniendo la temperatura a ~15-20°C. La capa acuosa fue reextraída con 165 mL de IPAC y la capa orgánica fue lavada con 220 mL de 1N NaOH, 2 x 220 mL de solución de salmuera y NaCl al 15% y 220 mL de agua. El solvente fue cambiado a tolueno (450 mL de volumen, 45 g de ensayo).

La solución de tolueno (45 g, 110 mmoles de producto descarboxilado) fue tratada con ácido trifluoroacético (143 mmoles, 1,3 equiv. Y un aceite amarillo separado de la solución de tolueno. La reacción se dejó reposar a 85-90°C durante 12-15 horas durante la noche bajo nitrógeno. La solución fue enfriada a temperatura ambiente y a continuación fue concentrada a 3 L/kg). Esto resultó en una emulsión, de manera que el lote fue cargado con celita al 10% en peso, fue filtrada y la torta fue lavada con 180 mL de IPAC. La fase acuosa fue cortada en ese momento. La capa orgánica fue lavada con 1N HCl (225 mL), 225 mL de solución acuosa de NaCl al 1% y 5 g de Darco añadido. La solución fue filtrada mediante Solka-Floc, y la solución fue concentrada a 4 L/kg (en base al ensayo del producto) y fue purgada con IPAC hasta KF < 100. Se añadieron un total de 4 volúmenes de heptano y la suspensión acuosa fue enfriada a 0°C. Una filtración y un lavado con 7:1 heptano:IPAC (150 mL) a 0°C proporcionó el producto como un sólido blanquecino.

#### Etapas 6

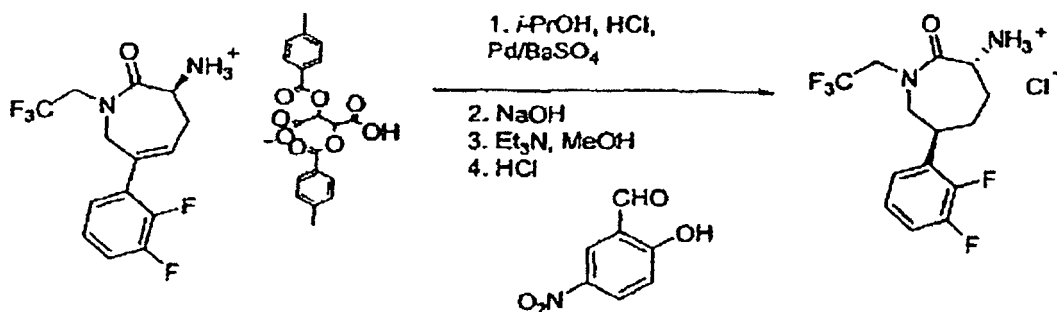
*Sal di-toluoil tartrato de (3S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio-3-carboxi-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi]propanoato*



A una solución de dioxano de 288 mL del compuesto de la Etapa 5 (36 g, 99,4 mmoles) se añadieron 6 equiv de 3N HCl. La solución fue calentada a 85°C durante 12 horas. Después de enfriarla, la solución fue diluida con 230 mL de MTBE añadido y el pH fue ajustado a 8-10 con 10N NaOH seguido de 1N NaOH. Después del corte de fases, la fase acuosa fue extraída con 230 mL de MTBE y la capa orgánica combinada fue lavada con 390 mL de NaCl al 15% y fue ensayada para el producto (25,4 g, 79,3 mmoles, 80% de rendimiento del ensayo). La solución fue concentrada a ~10 L/kg de amina y a continuación el solvente fue cambiado a IPA (~762 mL de volumen total). El valor KF de la solución fue ajustado a 4.000 ppm y a continuación se añadió 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (7,9 mmoles) seguido de (-)-O,O'-ácido di-toluoil-L-tartárico (158,6 mmoles) y la suspensión acuosa resultante se dejó reposar a 65°C durante 130 horas. A continuación, la suspensión acuosa fue filtrada y el sólido fue lavado con IPA.

#### Etapas 7

*Cloruro de (3S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio*



El compuesto de la etapa 6 (10 g, 14,15 mmoles) sal de di-toluoil tartrato fue dispersado en i-PrOH (93 mL). A esta mezcla se añadió 1N HCl (15,57 mL, 1,10 equiv) y la mezcla se convirtió en homogénea. Después de inyectar nitrógeno, se añadió Pd/BaSO<sub>4</sub> (1,20 g, 4 mol%) al 5% y se hidrogenó a 5,63 kg/cm<sup>2</sup> (80 psi) de hidrógeno durante 20 h, o hasta que una HPLC indicó que se había consumido completamente. La solución fue filtrada mediante Solka Flor con MeOH (50 mL) para retirar el catalizador. El filtrado fue concentrado a 2 mL/g y a continuación fue diluido

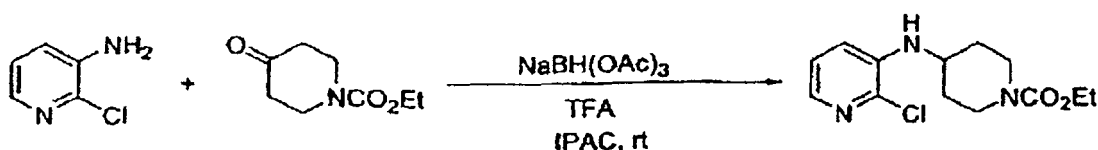
con MTBE (100 mL) y a continuación 1N NaOH (80 mL). Después del corte de fases, la fase acuosa fue reextraída con 70 mL de MTBE. La solución orgánica fue lavada con salmuera (70 mL) (ensayo HPLC para rendimiento de la forma cis) y el solvente fue cambiado a MeOH hasta <5% MTBE y KF ~ 1.500 ppm con un volumen total de 45 mL y a continuación fue tratada con Et<sub>3</sub>N (3,95 mL, 2 equiv. en relación a la forma cis) y 2-hidroxi-t-nitrobenzaldehído (237 mg, 10 mol% en relación a la forma cis). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 20 horas, lo cual resultó en una relación ~20:1 de las formas trans:cis del compuesto del título. La solución fue diluida con MTBE (100 mL) y a continuación se añadió 1N NaOH (80 mL). Después del corte de las fases, la fase acuosa fue reextraída con 70 mL de MTBE. A continuación, los orgánicos combinados fueron lavados con 70 mL de salmuera, fueron concentrados a un 25% de volumen y fueron filtrados. La solución orgánica fue concentrada adicionalmente y a continuación se añadió MTBE hasta que el volumen era de 30 mL. A continuación se añadió a está 15 mL de MeOH (KF ~ 1.500 ppm). Después de calentar la solución a 50°C, se añadió 1% de semilla del compuesto del título seguido de una adición de 2 horas de 5N HCl en IPA (5,6 mL, 2,2 equiv. en relación al ensayo de la forma cis). A continuación, esta se dejó reposar durante 1 hora a 50°C y a continuación fue enfriada a temperatura ambiente durante 3 horas. Después del reposo durante la noche a temperatura ambiente, la suspensión acuosa fue filtrada y lavada con 3:1 MTBE:MeOH (2 x 15 mL). A continuación, la torta fue secada durante 20 h bajo vacío a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título como un solvato MTBE \* clorhidrato con un rendimiento del 85% (5,37 g, 99% ee).

## 20 Ejemplo de referencia 7

### 2-oxo-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina

#### Etapa 1

#### 4-[(2-cloropiridin-3-il)amino]piperidina-1-carboxilato de etilo



A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 L equipado con un agitador mecánico y sonda de temperatura se cargó 3-amino-2-cloropiridina (37,9 g, 0,294 mol, 100 mol%) y 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de etilo (5,5 g, 0,324 mol, 110 mol%) seguido de IPAC (500 mL). La mezcla se convirtió en homogénea después de 5 minutos de agitación (16°C). Se cargó ácido trifluoroacético (44 mL, 0,590 mol, 200 mol%) a la mezcla durante 30 s, causando un incremento de temperatura a 25°C (no se usó refrigeración). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (75,0 g, 0,354 mol, 120 mol%) como un sólido durante 5 minutos y se observó un incremento adicional de temperatura a 56°C. Después de 10 minutos de agitación, la mezcla era clara y homogénea. Un análisis LC indicó el agotamiento (<0,5 A%) de 3-amino-2-cloropiridina y la formación del producto alquilado. Se añadió una solución acuosa de NaOH al 10% en peso a la mezcla a 50°C durante 10 minutos. Cuando el pH de la mezcla era de 8-9, se dejó que las fases se separaran. La fase orgánica fue lavada con salmuera (200 mL). La fase acuosa separada era de 580 mL. 100 µL de la muestra fueron diluidos en 100 mL de MeOH y un análisis LC indicó que había 0,23 g, 0,3% de producto presente. La salmuera fue ensayada tal como se ha indicado anteriormente y contenía una cantidad de producto insignificante. Se realizó un secado aceotrópico con IPAC a presión atmosférica bajo condiciones de volumen constante hasta que el contenido de agua era < 500 ppm mediante titulación KF. La solución fue concentrada a un volumen de 170 mL, a continuación se añadió THF (35 ppm H<sub>2</sub>O, 230 mL). Esta solución fue usada directamente para la etapa subsiguiente. Un análisis LC proporcionó 84 g, 101% AY del producto deseado alquilado reductivamente y la titulación KF proporcionó un contenido de agua < 500 ppm.

#### Etapa 1 (alternativa)

#### 4-[(2-cloropiridin-3-il)amino]piperidina-1-carboxilato de etilo

A un matraz de tipo Morton de tres bocas de 2 L equipado con un agitador mecánico y sonda de temperatura se cargó 3-amino-2-cloropiridina y 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de etilo seguido de IPAC. La mezcla se hizo homogénea después de 5 minutos de agitación (16°C). Se cargó ácido trifluoroacético a la mezcla durante 30 s, causando un incremento de temperatura a 26°C (no se usó refrigeración). Después de 15 minutos de reposo, se añadió un comprimido oblongo de NaBH<sub>4</sub> (0,95 g, 0,025 mol). Se observó un incremento de temperatura a 28°C durante un periodo de 30 minutos y el comprimido oblongo se disolvió completamente en este tiempo. Se repitió este método de adición de NaBH<sub>4</sub> dejando que cada comprimido oblongo se disolviera antes de añadir el siguiente, hasta que se añadieron un total de ocho comprimidos oblongos durante 7 h. En ese momento, un análisis LC indicó una conversión > 95% de la 3-amino-2-cloropiridina. Se añadió una solución acuosa de NaOH al 10% en peso a la mezcla a 30-40°C (sin

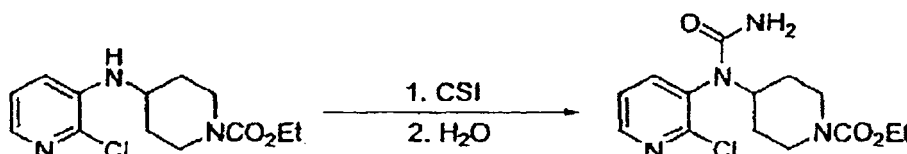


## ES 2 328 186 T3

refrigeración) durante 10 minutos. Cuando el pH de la mezcla era de 12-14, se dejó que las fases se separaran. La fase acuosa separada era de 450 mL y un ensayo LC indicó que esta contenía 0,5 g, < 1,0% de producto. La fase orgánica fue lavada con salmuera y a continuación se ensayó la fase orgánica separada. La salmuera separada lavada era de 275 mL y un ensayo LC indicó que ésta contenía una cantidad de producto insignificante. La fase orgánica era de 690 mL y un ensayo LC indicó que ésta contenía 87,5 g, 97% AY de producto alquilado reductivamente y 2,1 g, 5% de la amina inicial. La fase orgánica amarilla fue concentrada (temperatura de baño de 45°C) a aproximadamente un tercio del volumen original. Se añadió IPAC fresco y este procedimiento fue repetido hasta que el contenido de agua era de 110 µg/mL mediante titulación KF. La solución fue concentrada a un volumen de 170 mL y a continuación se añadió THF (230 mL). Esta solución fue usada directamente para la etapa subsiguiente.

### Etapa 2

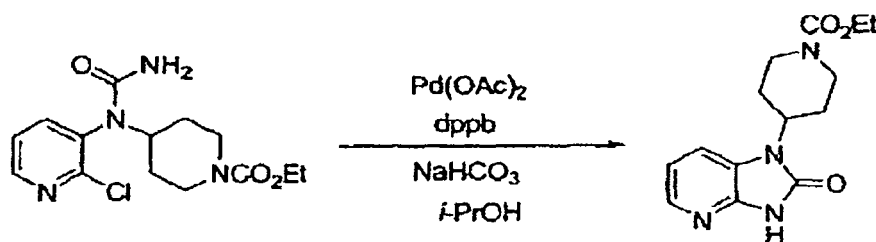
#### 4-[(aminocarbonil)(2-cloropiridin-3-il)amino]piperidina-1-carboxilato de etilo



Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 L equipado con un agitador mecánico y sonda de temperatura se cargó con THF (250 mL, KF 35 ppm de H<sub>2</sub>O) y a continuación se añadió isocianato de clorosulfonilo (CSI) (30,7 mL, 0,353 mol, 120 mol%) a temperatura ambiente (exoterma negligible). La mezcla fue enfriada a -10°C usando hielo/MeOH. La solución de amina preparada anteriormente en la Etapa 1 (83,42 g, 0,294 mol, 100 mol%) en THF:IPAC (~1:1) (400 mL, el valor KF de esta solución era de 500 ppm) se añadió durante un periodo de 20 minutos mediante un embudo de goteo. Se observó una exoterma durante esta adición (temp. máx. 2°C). Tras la conclusión de la adición de la solución de amina, un análisis LC indicó el agotamiento de la amina (< 1,0 A%). Una muestra fue preparada mediante la dilución en 0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/MeCN (70:30) y una inyección rápida en el instrumento LC indicó un componente principal. Después de 10 minutos, se añadió agua (30 mL) gota a gota durante un periodo de 10 minutos. Se observó una segunda exoterma durante la adición de agua (temp. máx. 17°C). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó reposar durante 14 h. El pH al final de la reacción era aproximadamente de 1. La hidrólisis estaba completada (<0,5 A% intermedio) en los 30 minutos de adición de agua, tal como se monitorizó mediante un análisis LC. La mezcla fue tratada con NaOH acuoso al 10% hasta que el pH era de 8-9 y la fase orgánica separada fue lavada con salmuera (300 mL). El trabajo fue realizado a 50°C para mantener la solubilidad del producto. El volumen acuoso separado era de 500 mL. Una muestra de 100 µL fue diluida en 100 mL del diluyente de la muestra anterior y un análisis LC indicó que había 1,38 g, 1,4% de producto presente. La salmuera fue ensayada tal como se ha indicado anteriormente y contenía una cantidad de producto insignificante. Se realizó un secado aceotrópico con IPAC a presión atmosférica bajo condiciones de volumen constante hasta que el contenido de agua era < 250 ppm mediante titulación KF. La urea cristalizó y la suspensión acuosa fue concentrada a ~ 5 volúmenes y a continuación se dejó que alcanzará la temperatura ambiente antes de que la urea del producto fuera recogida mediante filtración. La torta fue aclarada con 2 volúmenes del lecho de IPAC. Después de secar durante 12 h a 50-60°C bajo vacío, la urea del producto fue obtenida como un sólido blanco (81,41, g, rendimiento aislado 85%, 96% en peso).

### Etapa 3

#### 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de etilo

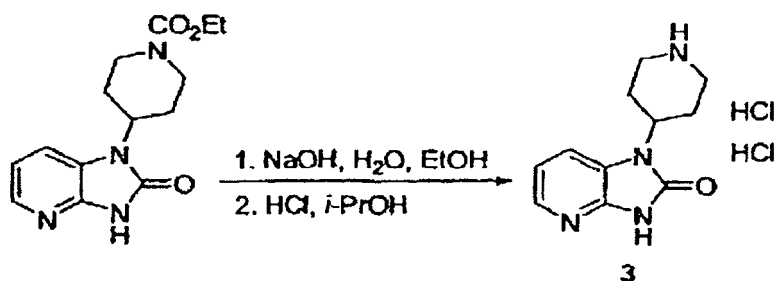


A un matraz de tipo Morton de tres bocas de 500 mL equipado con un agitador mecánico, condensador de reflujo y sonda de temperatura se cargó NaHCO<sub>3</sub> (25,21 g, 0,300 mol, 300 mol%), urea de la Etapa 2, anterior (32,69 g, 0,100 mol, 100 mol%) e i-PrOH (KF 1.415 ppm, 320 mL). La mezcla heterogénea fue agitada y purgada con N<sub>2</sub> usando un tubo de dispersión de gas de porosidad media. Después de 1 h, el Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,224 g, 0,001 mol, 1 mol%)

y bis-(difenilfosfino)butano (dppb) (0,854 g, 0,002 mol, 2 mol%) fueron añadidos como sólidos y el purgado con N<sub>2</sub> continuó durante 30 minutos adicionales. A continuación, la mezcla rosa fue calentada a 83°C (reflujo) durante 24 h. Después de este tiempo, un análisis LC de la mezcla amarilla indicó una relación >99,5:0,5 A% de producto con respecto al material inicial. Se inició una destilación a presión atmosférica del i-PrOH y se continuó hasta que se recogieron 200 mL de destilado de i-PrOH. Se añadieron IPAC (200 mL) y agua (100 mL) y la temperatura fue mantenida a 60°C. Después de 30 minutos de agitación, se permitió que las fases se separaran. La fase orgánica era amarilla clara y la acuosa era incolora. El volumen acuoso separado era de 75 mL. Una muestra de 100 µL fue diluida en 100 mL de MeOH y un análisis LC indicó que había 0,03 g, 0,1% de producto presente. La fase orgánica fue lavada con salmuera (3 x 75 mL). Se realizó un secado aceotrópico con IPAC a presión atmosférica bajo condiciones de volumen constante hasta que el contenido de agua era < 150 ppm, medido mediante titulación KF. El producto cristalizó para producir una suspensión acuosa a 90°C. La suspensión acuosa fue concentrada a ~ 5 volúmenes y se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de que fuera filtrada y la torta fue lavada con 2 volúmenes del lecho de IPAC. El sólido fue secado en un horno de vacío @ 50-60°C bajo barrido de nitrógeno durante 16 h. Se obtuvo una urea cíclica como un sólido blanco (27,4 g, aislado 94%, 96% en peso).

#### Etapas 4

##### *Diclorhidrato de 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona*



A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL equipado con un agitador mecánico, condensador de reflujo y sonda de temperatura se cargó urea cíclica preparada en la Etapa 3, anterior (4,80 g, 16,48 mmol, 100 mol%) seguido de EtOH (10 mL). A la suspensión acuosa resultante se añadió NaOH acuoso (13 mL de solución al 50% en peso diluida con 12 mL de agua, 246 mmoles, 1.500 mol%) y la mezcla fue calentada a 82°C (reflujo) durante 14 h. Un análisis LC indicó el agotamiento (<0,5 A%) de la urea cíclica y la formación del producto amina 3. Una muestra fue preparada mediante dilución en 0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/MeCN (70:30). Se añadieron agua (25 mL) e i-BuOH (25 mL) y la mezcla fue agitada durante 10 minutos y a continuación se dejó que las fases se separaran. El volumen acuoso separado era de 41 mL. Una muestra de 100 µL fue diluida en 100 mL del diluyente indicado anteriormente y un análisis LC indicó que había 0,26 g, 5% de producto presente. El volumen acuoso separado era de 54 mL. Una muestra de 100 µL fue diluida en 100 mL del diluyente indicado anteriormente y un análisis LC indicó que había 4,13 g, 86% de producto presente. Se realizó un secado aceotrópico con i-PrOH a presión atmosférica bajo condiciones de volumen constante hasta que el contenido de agua era de 150 ppm, medido mediante titulación KF. El volumen fue ajustado a 100 mL y se dejó que la temperatura alcanzara un valor de 50°C. Se añadió HCl en i-PrOH (5-6 N, 20 mL, 0,100 mol, 600 mol%), causando un precipitado blanco intermedio. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión acuosa fue filtrada y la torta fue aclarada con 2 volúmenes del lecho de i-PrOH. El sólido blanco fue secado en un horno de vacío @ 50-60°C bajo un barrido de nitrógeno durante 24 h. Se obtuvo heterociclo de piridina bis-clorhidrato del título como un sólido blanco (5,54 g, @ 78% en peso proporcionando un rendimiento aislado del 89%, consistiendo el % en peso residual en NaCl).

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona, o una sal de la misma, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(1) hidrogenar una sal de (3S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio, en presencia de un catalizador cis-selectivo, para formar una sal de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio;

(2) hacer reaccionar la sal de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio con  $R_3N$ , en la que cada R es independientemente alquilo  $C_{1-4}$ , y un hidroxil nitrobenzaldehído; y

(3) opcionalmente hacer reaccionar el producto de la etapa (2) con ácido para formar una sal del mismo.

2. Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de clorhidrato de (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(1) hidrogenar una sal de (3S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio, en presencia de un catalizador cis-selectivo, para formar una sal de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio;

(2) hacer reaccionar la sal de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio con  $R_3N$ , en la que cada R es independientemente alquilo  $C_{1-4}$ , y un hidroxil nitrobenzaldehído, para formar (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona; y

(3) hacer reaccionar (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona con HCl.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la etapa (1) comprende hidrogenar sal di-toluoil tartrato de (3S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio, en presencia de un catalizador de paladio cis selectivo, para formar sal di-toluoil tartrato de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio; y la etapa (2) comprende hacer reaccionar sal di-toluoil tartrato de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio con  $Et_3N$  y 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído.

4. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende una etapa inicial de: hacer reaccionar 3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-azepin-2-ona con 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído y un ácido quirál para formar una sal de (3S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, que comprende las etapas de:

(1) hacer reaccionar 3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-azepin-2-ona con 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído y ácido ditoluoil-L-tartárico para formar una sal de (3S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio;

(2) hidrogenar sal di-toluoil tartrato de (3S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amonio, en presencia de un catalizador de paladio cis selectivo, para formar sal di-toluoil tartrato de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio; y

(3) hacer reaccionar sal di-toluoil tartrato de (3S,6S)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-amonio con  $Et_3N$  y 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído para formar (3R,6S)-3-amino-6-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-ona.