



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 286 685**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 215/48 (2006.01)

C07C 229/64 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04788707 .0**

(86) Fecha de presentación : **13.09.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1664024**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

(54) Título: **Síntesis de quinolein 5-carboxamidas útiles para la preparación de inhibidores de PDE IV.**

(30) Prioridad: **15.09.2003 US 503108 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

(73) Titular/es: **SCHERING CORPORATION**
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033, US

(72) Inventor/es: **Andrews, David, R.;**
Tang, Suhan;
Wu, Wenxue;
Kalliney, Sami, Y.;
Sudhakar, Anantha y
Nielsen, Christopher

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Síntesis de quinolein 5-carboxamidas útiles para la preparación de inhibidores de PDE IV.

5 **Campo de la invención**

Esta Solicitud de Patente se refiere a un nuevo procedimiento para sintetizar ciertas quinolein 5-carboxamidas sustituidas útiles como inhibidores de la fosfodiesterasa IV ("PDE IV"). Esta Solicitud de Patente reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente provisional de EE.UU., N° de Serie 60/503.108 presentada el 15 de Septiembre de 2003.

10 **Antecedentes de la invención**

La PDE IV está presente en todas las células inflamatorias más importantes que incluyen los eosinófilos, neutrófilos, linfocitos T, macrófagos y las células epiteliales. Su inhibición da lugar a la regulación de la activación de la célula inflamatoria y relaja las células de la musculatura lisa en la tráquea y los bronquios. Por otra parte, la inhibición de la PDE III, que está presente en el miocardio, da lugar a un incremento tanto en la fuerza como en el ritmo de la contractilidad cardíaca. Los inhibidores no selectivos de la PDE, inhiben tanto la PDE III como la PDE IV, lo que da lugar tanto a efectos anti-asmáticos deseables como a una estimulación cardiovascular indeseable. Con esta bien conocida distinción entre las isoenzimas PDE, es evidente la oportunidad de una anti-inflamación y bronco-dilatación concomitante sin muchos de los efectos secundarios asociados con los inhibidores de la PDE.

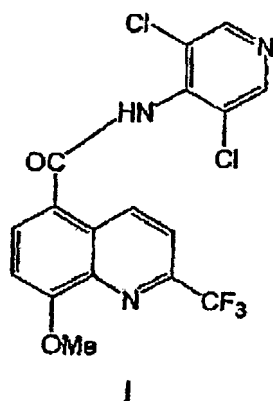
El Documento U.S. 5.804.588 describe varias quinolein 5-carboxamidas como inhibidores de la PDE IV. Un compuesto descrito en el mismo tiene la fórmula I:

25

30

35

40



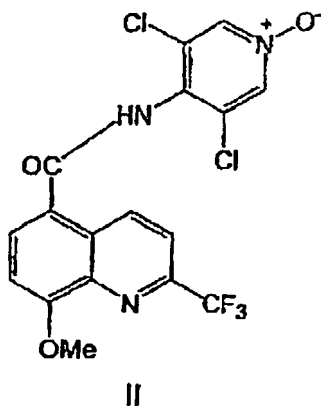
45

El óxido en N del compuesto de fórmula I es el compuesto de fórmula II, el cual se describe en el Documento U.S. 6.410.559. La Patente 6.410.559 describe adicionalmente un procedimiento para sintetizar el compuesto de fórmula II y sus análogos.

50

55

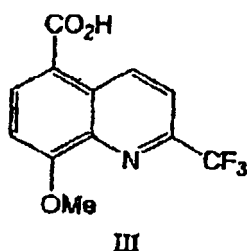
60



65

Además, M. Billah y colaboradores, Bioorg. & Medicinal Chem., (2002), 12, 1621-1623, describe el compuesto de fórmula I así como también su óxido en N, el compuesto de fórmula II.

M. Billah y colaboradores, Bioorg. & Medicinal Chem., (2002), 12, 1617-1619, describe un procedimiento para sintetizar los compuestos de fórmulas I y II. La síntesis que procede a través del compuesto de fórmula III:



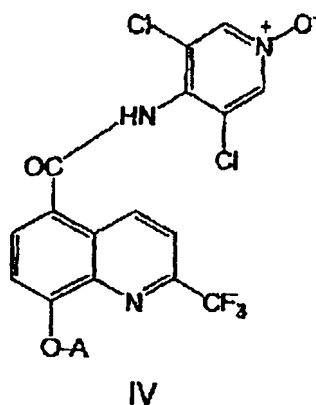
implican diversas tediosas etapas y necesita el uso de materiales de partida caros y el uso de un catalizador de paladio. La separación del catalizador de paladio es generalmente difícil como se conoce por las personas especializadas en la técnica.

Se llama también la atención a M. Marull y colaboradores, Eur. J. Org. Chem, (2003), 1576-1588, y F. Cottet y M. Marull y colaboradores, Eur. J. Org. Chem, (2003), 1559-1568, que describen respectivamente la síntesis de ciertas quinoleinonas y las rutas recomendables para los ácidos quinolein carboxílicos sustituidos con trifluorometilo.

Permanece la necesidad de nuevos y económicos métodos de preparar los inhibidores de la PDE IV basados en la estructura de la quinolein carboxamida. Esta invención proporciona un procedimiento para preparar dichos compuestos de quinoleína que llevan un grupo de trifluorometilo en la posición 2 y que tienen un sustituyente en la posición 8 del resto de quinoleína.

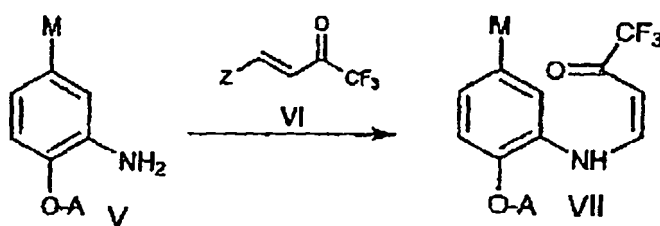
Sumario de la invención

En una realización, la presente Solicitud de Patente describe un procedimiento de preparación de un compuesto de quinolein 5-carboxamido de fórmula IV:



en el que A se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, -CF₃, arilo, y heteroarilo, comprendiendo dicho procedimiento:

(1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI para producir un compuesto de fórmula VII:



en el que

A es según se definió anteriormente;

M es $-C(O)OH$, o un grupo convertible químicamente en $-C(O)OH$;

5 Z se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-OR^4$, $-NR^5R^6$ y $-SR^7$, y

10 R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 pueden ser el mismo o diferentes seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclilo, en el que cada uno de dichos alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclilo pueden estar sin sustituir u opcionalmente independientemente

sustituidos con restos W 1-4, los cuales pueden ser el mismo o diferentes, en los que W se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halógeno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

(2) ciclar el compuesto de fórmula VII en un compuesto de fórmula VIII:



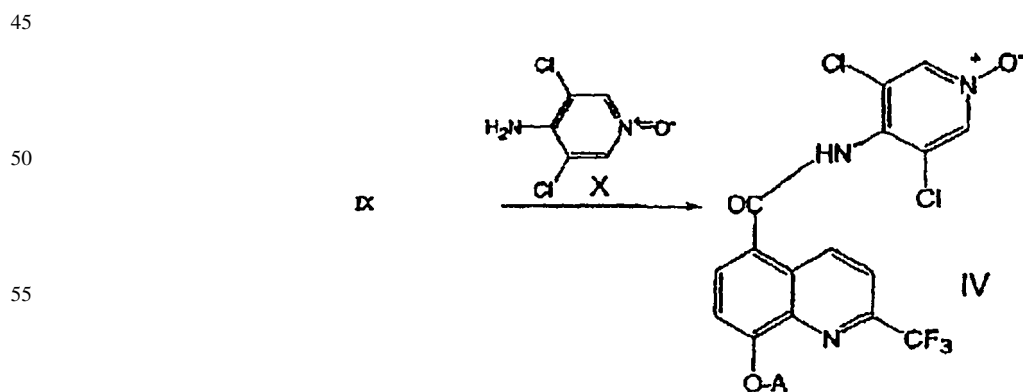
25 (3) convertir, cuando M no es $-C(O)OH$, el compuesto de fórmula VIII en un compuesto de fórmula IX:



(si M es $C(O)OH$ para empezar, la etapa (3) no se aplica puesto que los compuestos de las fórmulas VIII y IX serán los mismos en ese caso)

40 y

(4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX con un compuesto de fórmula X para producir el compuesto de fórmula IV:



60 La expresión "convertible químicamente" para el grupo M se refiere a los restos que son químicamente convertibles en $-C(O)OH$ mediante procedimientos sintéticos conocidos por las personas especializadas en la técnica. (Esto se practica en la etapa (3) anterior). Ejemplos no limitantes de dichos grupos "convertibles químicamente" para M en el contexto presente incluyen los grupos $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-CN$, $-C(O)-OR$, $C(O)NR^1R^2$ y $-C(O)SR^3$ en las que R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclilo, y R^1 , R^2 y R^3 pueden ser el mismo o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclilo, en el que cada uno de los antes mencionados alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclilo pueden estar sin sustituir u opcionalmente independientemente

sustituídos con restos W 1-4, los cuales pueden ser el mismo o diferentes, en los que W se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. M puede ser también -C(O)OH como se indicó anteriormente.

- 5 El procedimiento de la invención para preparar el compuesto de fórmula I tiene diversas ventajas tales como, por ejemplo, una temperatura de reacción reducida, materiales de partida económicos, y rendimiento y pureza elevados.

Descripción de la invención

- 10 En una realización, la presente invención describe un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula IV.

Como se usó anteriormente, y a través de la memoria descriptiva, los términos siguientes a menos que se indique de otro modo, se entenderá que tienen los siguientes significados:

- 15 “Paciente” incluye tanto los seres humanos como los animales.

“Mamífero” significa los seres humanos y otros animales mamíferos.

- 20 El término “alquilo” significa un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. La expresión “alquilo inferior” significa un grupo que tiene aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la
25 cadena la cual puede ser lineal o ramificada. La expresión “alquilo sustituido” significa que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser el mismo o diferente, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, carboxi, -C(O)-alquilo y S(alquilo). Ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo, decilo,
30 fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo.

- El término “alqueno” significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alqueno preferidos tienen aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de
35 carbono en la cadena, y más preferiblemente aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos de alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alqueno lineal. La expresión “alqueno inferior” significa aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. La expresión “alqueno sustituido” significa que el grupo alqueno puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser el mismo o diferente,
40 seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, alcoxi, y -S(alquilo). Ejemplos no limitantes de grupos alqueno adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metil-2-butenilo, pentenilo, octenilo y decenilo.

- El término “alquino” significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquino preferidos tienen aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de
45 carbono en la cadena; y más preferiblemente aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos de alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquino lineal. La expresión “alquino inferior” significa aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Ejemplos no limitantes de grupos alquino
50 adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butenilo, 3-metil-butenilo, n-pentinilo, y decinilo. La expresión “alquino sustituido” significa que el grupo alquino puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser el mismo o diferente, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

- 55 El término “alqueno” significa un grupo difuncional obtenido mediante la separación de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo que es como se definió anteriormente. Ejemplos no limitantes de alquenos incluyen metileno, etileno y propileno.

- 60 El término “arilo” (abreviado algunas veces como “Ar”) significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, y preferiblemente aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillo” que puede ser el mismo o diferente, y son como se definieron en la presente invención. Ejemplos no limitantes de grupos arilo adecuados incluyen el fenilo y el naftilo.

- 65 El término “heteroarilo” significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, y preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento diferente al carbono, por ejem-

plo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El “heteroarilo” puede estar opcionalmente sustituido mediante uno o más “sustituyentes en el sistema de anillo” el cual puede ser el mismo o diferente y son como se definieron en la presente invención. El prefijo aza, oxa ó tia antes del nombre raíz del heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como un átomo en el anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo se puede oxidar opcionalmente al óxido en N correspondiente. Ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazani-
 5 lo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a] piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazain-
 10 dolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y los semejantes.

El término “aralquilo” ó “arilalquilo” significa un grupo arilo-alquilo en el que el arilo y el alquilo son según se describieron previamente. Los aralquilo preferidos comprenden un grupo de alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen el bencilo, 2-fenetilo y el nafatalenilmetilo. La unión al resto principal es a través del alquilo.

El término “alquilarilo” significa un grupo alquiloarilo en el que el alquilo y el arilo son según se describieron previamente. Los alquilarilo preferidos comprenden un grupo de alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos alquilarilo adecuados incluyen o-tolilo, p-tolilo y xililo. La unión al resto principal es a través del arilo.

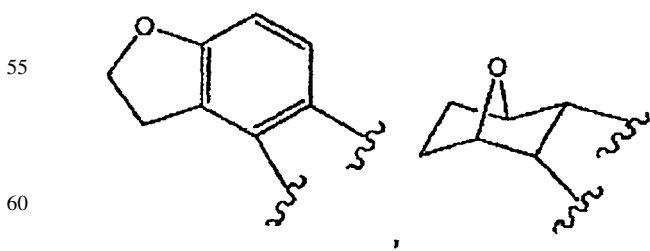
El término “cicloalquilo” significa un sistema de anillo no aromático mono- ó multicíclico que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, y preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos de cicloalquilo preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes en el sistema de anillos” el cual puede ser el mismo o diferente, y son según se definieron anteriormente. Ejemplos no limitantes de cicloalquilo mono-cíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y los semejantes. Ejemplos no limitantes de cicloalquilo multi-cíclicos adecuados incluyen 1-decalina, norbornilo, adamantilo y los semejantes.

El término “halo” significa grupos de flúor, cloro, bromo, ó yodo. Se prefieren el flúor, cloro o bromo, y se prefieren más el flúor y el cloro.

El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo, o yodo. Se prefieren el flúor, cloro y bromo.

El término “haloalquilo” significa un alquilo según se definió anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo halo definido anteriormente.

La expresión “sustituyente en el sistema de anillo” significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático el cual, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible sobre el sistema de anillo. Los sustituyentes en el sistema de anillo pueden ser el mismo o diferente, seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralquenilo, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralquenilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroflo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, Y_1Y_2N -, Y_1Y_2N -alquilo-, $Y_1Y_2NC(O)$ - e $Y_1Y_2NSO_2$ -, en las que Y_1 y Y_2 pueden ser el mismo o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, y aralquilo. La expresión “sustituyente en el sistema de anillo” significa también un anillo cíclico de 3 a 7 átomos en el anillo de los cuales 1-2 pueden ser un heteroátomo, unido a un anillo de arilo, heteroarilo, heterociclilo ó heterociclenilo mediante sustituir simultáneamente dos átomos de hidrógeno en el anillo sobre dicho anillo de arilo, heteroarilo, heterociclilo ó heterociclenilo. Ejemplos no limitantes incluyen:



y los semejantes.

El término “heterociclilo” (o heterocicloalquilo) significa un sistema de anillo no aromático saturado monocíclico ó multicíclico que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, y preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el cual uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento distinto al carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. No existen

átomos adyacentes de oxígeno y/o azufre presentes en el sistema de anillo. Los heterociclilo preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa ó tia antes del nombre raíz de heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo en el anillo. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido mediante uno o más “sustituyentes en el sistema de anillo” que puede ser el mismo o diferentes, y son como se definieron en la presente invención. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterociclilo se puede oxidar opcionalmente al correspondiente óxido en N, óxido en S ó dióxido en S,S. Ejemplos no limitantes de anillos de heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y los semejantes.

El término “arilcicloalquilo” significa un grupo obtenido a partir de un arilo y cicloalquilo condensados según se definió en la presente invención mediante separación de un átomo de hidrógeno de la parte de cicloalquilo. Los arilcicloalquilo preferidos son aquellos en los que el arilo es fenilo y el cicloalquilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El arilcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes en el sistema de anillo, en el que el “sustituyentes en el sistema de anillo” es según se definió anteriormente. Ejemplos no limitantes de arilcicloalquilo adecuados incluyen 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y los semejantes. La unión al resto principal es a través de un átomo de carbono no aromático.

El término “cicloalquilarilo” significa un grupo obtenido a partir de un arilcicloalquilo condensado según se definió en la presente invención mediante separación de un átomo de hidrógeno de la parte de arilo. Ejemplos no limitantes de cicloalquilarilo adecuados son como los descritos en la presente invención para un grupo arilcicloalquilo, excepto que la unión al resto principal es a través de un átomo de carbono aromático.

El término “heteroarilcicloalquilo” significa un grupo obtenido a partir de un heteroarilo y un cicloalquilo condensados según se definió en la presente invención mediante separación de un átomo de hidrógeno de la parte de cicloalquilo. Los heteroarilcicloalquilo preferidos son aquellos en los que el heteroarilo del mismo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el cicloalquilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre está presente respectivamente como un átomo en el anillo. El heteroarilcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido mediante uno o más sustituyentes en el sistema de anillo, en el que el “sustituyente en el sistema de anillo” es según se definió anteriormente. El átomo de nitrógeno de la parte de heteroarilo del heteroarilcicloalquilo se puede oxidar opcionalmente al correspondiente óxido en N. Ejemplos no limitantes de heteroarilcicloalquilo adecuados incluyen 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzozazolilo, 1H-4-oxa-1,5-diazanaftalen-2-onilo, 1,3-dihidroimidazol-[4,5]-piridin-2-onilo, y los semejantes. La unión al resto principal es a través de un átomo de carbono no aromático.

El término “cicloalquilheteroarilo” significa un grupo obtenido a partir de un heteroarilcicloalquilo según se definió en la presente invención mediante la separación de un átomo de hidrógeno de la parte de heteroarilo. Ejemplos no limitantes de cicloalquilheteroarilos adecuados son como los descritos en la presente invención para los heteroarilcicloalquilos, excepto que la unión al resto principal es a través de un átomo de carbono aromático.

El término “heteroaralquilo” significa un grupo heteroariloalquilo en el que el heteroarilo y el alquilo son como se describieron previamente. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo de alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen piridilmetilo, 2-(furan-3-ilo)etilo y quinolein-3-ilmetilo. La unión al resto principal es a través del alquilo.

El término “hidroxialquilo” significa un grupo HO-alquilo en el cual el alquilo es según se definió previamente. Los hidroxialquilos preferidos contienen un alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo adecuados incluyen el hidroximetilo y el 2-hidroxietilo.

El término “acilo” significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquini-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalqueni-C(O)-, ó cicloalquini-C(O)- en el que los diversos grupos son según se definieron previamente. La unión al resto principal es a través del carbonilo. Los acilo preferidos contienen un alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen el formilo, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, butanoilo y ciclo-hexanoilo.

El término “aroilo” significa un grupo aril-C(O)- en el que el grupo arilo es según se describió previamente. La unión al resto principal es a través del carbonilo. Ejemplos no limitantes de grupos aroilo adecuados incluyen el benzoilo y el 1- y 2-naftoilo.

El término “heteroarilo” significa un grupo heteroaril-C(O)- en el que el grupo heteroarilo es según se describió previamente. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo adecuados incluyen el nicotinoilo y el pirrol-2-ilcarbonilo. La unión al resto principal es a través del carbonilo.

El término “alcoxi” significa un grupo alquilo-O- en el que el grupo alquilo es según se describió previamente. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y heptoxi. La unión al resto principal es a través del oxígeno del éter.

ES 2 286 685 T3

El término “ariloxi” significa un grupo arilo-O- en el que el grupo arilo es según se describió previamente. Ejemplos no limitantes de grupos ariloxi adecuados incluyen el fenoxi y el naftoxi. La unión al resto principal es a través del oxígeno del éter.

5 El término “aralquiloxi” significa un grupo aralquilo-O- en el que el grupo aralquilo es según se describió previamente. Ejemplos no limitantes de grupos aralquiloxi incluyen benciloxi y 1- ó 2-naftalenmetoxi. La unión al resto principal es a través del oxígeno del éter.

10 El término “alquilamino” significa un grupo -NH_2 ó NH_3^+ en los cuales uno o más de los átomos de hidrógeno sobre el nitrógeno está reemplazado mediante un grupo alquilo según se definió anteriormente.

El término “arilamino” significa un grupo -NH_2 ó -NH_3^+ en el que uno o más de los átomos de hidrógeno sobre el nitrógeno está reemplazado mediante un grupo arilo según se definió anteriormente.

15 El término “alcoxycarbonilo” significa un grupo alquilo-O-CO. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxycarbonilo adecuados incluyen el metoxycarbonilo y el etoxycarbonilo. La unión al resto principal es a través del carbonilo.

20 El término “ariloxycarbonilo” significa un grupo arilo-O-C(O)-. Ejemplos no limitantes de grupos ariloxycarbonilo adecuados incluyen el fenoxycarbonilo y el naftoxycarbonilo. La unión al resto principal es a través del carbonilo.

El término “aralcoxycarbonilo” significa un grupo aralquilo-O-C(O)-. Ejemplos no limitantes de un grupo aralcoxycarbonilo adecuado es el benciloxycarbonilo. La unión al resto principal es a través del carbonilo.

25 El término “alquilsulfonilo” significa un grupo alquilo-S(O₂)-. Los grupos preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es un alquilo inferior. La unión al resto principal es a través del sulfonilo.

El término “arilsulfonilo” significa un grupo arilo-S(O₂)-. La unión al resto principal es a través del sulfonilo.

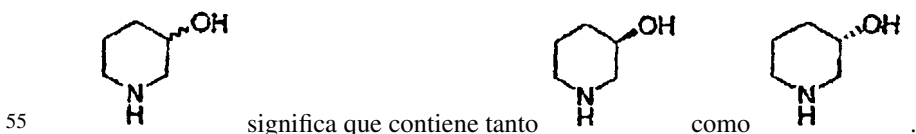
30 La expresión “opcionalmente sustituido” significa la sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados, en la posición o posiciones disponibles.

35 Con referencia al número de restos (por ejemplo sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se defina de otro modo, las frases “uno o más” y “al menos uno” significan que pueden haber tantos restos como químicamente se permitan, y la determinación del número máximo de dichos restos está bien dentro del conocimiento de las personas especializadas en la técnica.

40 Según se usa en la presente invención, el término “composición” pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que se produzca, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

45 El término “solvato” significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlaces iónicos y covalentes, que incluyen el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de su aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas del disolvente se incorporan en el retículo cristalino del sólido cristalino. El término “solvato” abarca tanto la fase en disolución como los solvatos aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen los etanolatos, metanolatos, y los semejantes. El término “hidrato” es un solvato en el que la molécula del disolvente es H₂O.

50 La línea ondulada como un enlace indica generalmente una mezcla de, o ambos de, los isómeros posibles, por ejemplo, que contienen la estereoquímica (R)- y (S)-. Por ejemplo,



Las líneas dibujadas dentro de los sistemas de anillo, tales como, por ejemplo



significan que la línea (enlace) indicada puede estar unida a cualquiera de los átomos de carbono del anillo sustituibles.

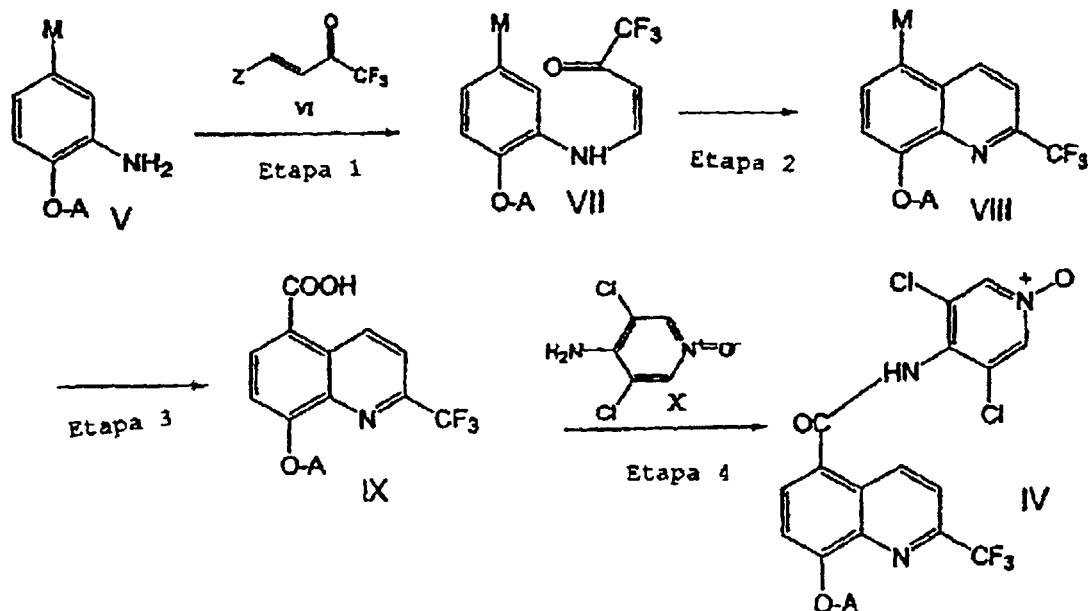
Como se conoce bien en la técnica, un enlace dibujado a partir de un átomo en particular en el que no se representa ningún resto en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido a través de ese enlace al átomo, a menos que se establezca de otro modo. Por ejemplo:



Se debe advertir también que cualquier carbono o heteroátomo, con valencias sin satisfacer en el texto, esquemas, ejemplos, fórmulas estructurales, y cualesquiera Tablas en la presente invención se supone que tienen el átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

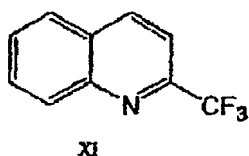
En una realización, la presente invención describe un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula IV. El procedimiento de la invención se describe de manera esquemática en el Esquema 1 a continuación:

Esquema 1



en el que A, M, y Z se definieron anteriormente.

La síntesis del compuesto de la fórmula XI:



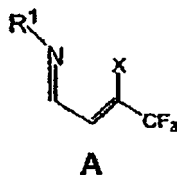
mediante ciclación de una amina tratada con trifluorometanosulfonato de alquilo ha sido descrita por M. Schlosser y colaboradores, Tetrahedron Letters, (1997), 38, 8523-8526, y por H. Keller y colaboradores, Tetrahedron, (1996), 13, 4637-4644.

Las diversas etapas de reacción indicadas anteriormente en los procedimientos de esta invención pueden opcionalmente y de manera adicional contener uno o más disolventes adecuados para facilitar la reacción. Mientras que las sustancias reaccionantes y las condiciones de la reacción preferidas para las diversas etapas se describen en detalle en la sección Ejemplos, lo que sigue resume los detalles.

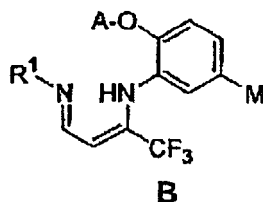
Etapa 1

En la etapa 1, un compuesto de fórmula VI se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V para producir un compuesto de fórmula VII. El compuesto de fórmula VI puede estar disponible comercialmente, o se puede preparar con anterioridad a, o *in situ* durante la reacción de la etapa 1. En un ejemplo ilustrativo, el compuesto de fórmula VI es 1,1,1-trifluoro-4-etoxibuteno-3-2-ona, el cual se puede preparar por ejemplo, mediante reacción del anhídrido trifluoroacético con el etil vinil éter. El 1,1,1-trifluoro-4-etoxibuteno-3-2-ona se puede hacer reaccionar con la amina de fórmula V como sigue. La amina se disuelve, se dispersa, o de otro modo se mantiene adecuadamente en suspensión en un disolvente apropiado y la enona de fórmula VI se añade a la misma. La mezcla de reacción se agita durante un período de tiempo de aproximadamente 30 minutos hasta que se ha completado la reacción, a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente -20°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente, para producir el compuesto de fórmula VII. Ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen alcoholes, hidrocarburos, éteres, cetonas, ésteres y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de disolventes hidrocarbonados incluyen pentano, hexano, heptano, benceno, xileno, tolueno, y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de disolventes tipo alcoholes incluyen metanol, etanol, propanol, butanol, y los semejantes, y mezclas de los mismos. Los disolventes preferidos incluyen los disolventes tipo alcohol, y más preferiblemente el alcohol metílico o el alcohol etílico. El compuesto de fórmula VI se puede usar generalmente desde Aproximadamente 0,2 equivalentes en moles a aproximadamente 1,2 equivalentes en moles con respecto al compuesto de fórmula V, preferiblemente desde aproximadamente 0,8 equivalentes en moles a aproximadamente 1,2 equivalentes en moles, y más preferiblemente desde aproximadamente 1 equivalente en moles a aproximadamente 1,2 equivalente en moles. El disolvente se puede usar generalmente en aproximadamente 1-20 equivalentes en volumen con respecto al compuesto de fórmula V, preferiblemente en aproximadamente 2-15 equivalentes en volumen, y más preferiblemente en aproximadamente 2-5 equivalentes en volumen. El producto de fórmula VI se puede aislar mediante procedimientos bien conocidos por las personas especializadas en la técnica.

El compuesto de fórmula VII se puede preparar mediante un procedimiento alternativo también a partir de un compuesto de fórmula V. Así, el compuesto de fórmula VI en la etapa 1 se puede sustituir con el compuesto de fórmula A más adelante en la que X se selecciona del grupo que consiste en Cl, -NR¹R², -OP(O)Cl₂, -OSO₂R³ y -OP(O)(OR⁴)₂, y en las que R¹, R², R³ y R⁴ son según se definieron anteriormente.



Este procedimiento alternativo puede producir el compuesto de fórmula B a continuación:



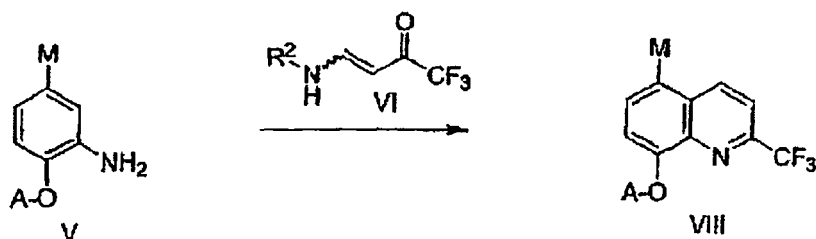
El compuesto de fórmula B se puede ciclar bajo las condiciones descritas más adelante en la Etapa 2 para producir el compuesto de fórmula VIII.

Etapa 2

El compuesto de fórmula VII se puede ciclar para formar un compuesto de fórmula VIII, en un procedimiento ilustrativo como sigue: a una disolución (o suspensión o dispersión adecuada) del compuesto de fórmula VII en un disolvente adecuado se añade un agente deshidratante adecuado. Ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen éteres, hidrocarburos, nitrilos, ésteres, disolventes clorados y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de disolventes hidrocarbonados incluyen pentano, hexano, heptano, benceno, xileno, tolueno, y los semejantes, o mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de disolventes tipo nitrilo incluyen propionitrilo, acetonitrilo, y los semejantes, o mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de disolventes tipo éster incluyen el acetato de etilo, acetato de isopropilo, y los semejantes, o mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de disolventes clorados incluyen el cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, y los semejantes, o mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de disolventes tipo éter incluyen el 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano (THF), diglima, y los semejantes, o mezclas de los mismos. Los disolventes preferidos incluyen acetonitrilo y acetato de etilo, y más preferiblemente acetonitrilo. Ejemplos no limitantes de agentes deshidratantes incluyen POCl₃, PCl₃, anhídrido trifluoroacético ("Tf₂O"), Ms₂O (anhídrido metanosulfónico), PCl₅ y P₂O₅. La ciclación de iminas usando Tf₂O ha sido descrita por I. Baraznenok y

colaboradores, Eur. J. Org. Chem., (1999), 937-941. Los agentes deshidratantes preferidos incluyen POCl_3 , Tf_2O , y Ms_2O , y más preferiblemente POCl_3 . A continuación la disolución se agita durante aproximadamente 30 minutos o hasta que la reacción se haya completado a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente desde aproximadamente 60°C a aproximadamente la temperatura de reflujo, y más preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo. En una realización preferida, el compuesto de fórmula VI se añade a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante otras 12 horas. La mezcla de reacción se puede tratar mediante los procedimientos bien conocidos por las personas especializadas en la técnica para obtener el compuesto de fórmula IV. El POCl_3 se puede usar desde al menos aproximadamente 0,2 equivalentes en moles con respecto al compuesto de fórmula VII, preferiblemente al menos aproximadamente 0,8 equivalentes en moles, y más preferiblemente desde aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 equivalentes en moles.

Alternativamente, las etapas de reacción 1 y 2 se pueden combinar como sigue: el compuesto de fórmula VI (en la que Z es ahora -NHR) se puede tratar con un agente deshidratante, seguido de la adición del compuesto de fórmula V, para producir el compuesto de fórmula VIII:



Etapas 3

A una mezcla del compuesto de fórmula VIII, en la que M es $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, en un disolvente adecuado a temperatura ambiente, se añade una disolución acuosa de una base adecuada. (Si M es Br, Cl, I, CN, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, ó $\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$, (y no $\text{C}(\text{O})\text{OH}$), el compuesto de fórmula VIII se puede convertir a continuación en el compuesto de fórmula IX mediante métodos familiares a las personas especializadas en la técnica, o de manera alternativa, el compuesto de fórmula VIII en la que M es un grupo funcional convertible en $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ tal como, por ejemplo, Br, Cl, I, CN, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, ó $\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$, se puede convertir en primer lugar en el compuesto de fórmula VIII en la que M es $\text{C}(\text{O})\text{OR}$ mediante procedimientos adecuados, y a continuación ese compuesto se puede hacer reaccionar como se describió anteriormente). Ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen éteres, alcoholes, nitrilos y los semejantes, y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de disolventes tipo éter incluyen THF, terc-butil metil éter ("TBME"), éter dietílico, diglima, y los semejantes, y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de disolventes tipo nitrilo incluyen propionitrilo, acetonitrilo, y los semejantes, y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de disolventes tipo alcohol incluyen metanol, etanol, isopropanol y los semejantes, y mezclas de los mismos. Los disolventes preferidos incluyen los disolventes tipo éter, y más preferiblemente THF. Ejemplos no limitantes de bases adecuadas incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de litio y preferiblemente hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, y los semejantes, y mezclas de los mismos. Las bases preferidas incluyen hidróxido de sodio e hidróxido de litio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferiblemente desde aproximadamente 60°C a aproximadamente la temperatura de reflujo, y más preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante aproximadamente 2 horas o hasta que la reacción se haya completado. A continuación la disolución se acidifica con un ácido orgánico o inorgánico tal como, por ejemplo, sulfato de amonio, nitrato de amonio, cloruro de amonio, ácido trifluoroacético (TFAA), H_2SO_4 , HCl, H_3PO_4 , ácido cítrico, cloruro de mesilo, ácido paratoluensulfónico, sal de piridinio del ácido paratoluensulfónico, un ácido alquil sulfónico, y los semejantes, o mezclas de los mismos, para producir el compuesto de fórmula IX. El ácido preferido es el HCl. La base se puede usar generalmente desde al menos aproximadamente 0,2 equivalentes en moles con respecto al compuesto de fórmula VIII, preferiblemente al menos aproximadamente 0,8 equivalentes en moles, y más preferiblemente desde aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 equivalentes en moles.

Etapas 4

El compuesto de fórmula IX de la etapa 3 en un disolvente adecuado se mezcla con un cloruro de ácido tal como, por ejemplo, SOCl_2 o cloruro de oxalilo, preferiblemente SOCl_2 para formar el correspondiente cloruro de ácido. Ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen acetonitrilo, cloruro de metileno, propionitrilo, DMF, N-metil-pirrolidona (NMP), THF, y los semejantes, o mezclas de los mismos, y preferiblemente acetonitrilo. La mezcla de reacción se efectúa a aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferiblemente desde aproximadamente 30°C a aproximadamente 60°C , y más preferiblemente desde aproximadamente 40°C a aproximadamente 45°C durante un tiempo en el intervalo desde aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas, preferiblemente desde aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 2 horas, y más preferiblemente durante aproximadamente 1 hora.

Por separado, el compuesto de fórmula X (disponible comercialmente o preparado por separado como se describe, por ejemplo, en la sección de Ejemplos) y una base adecuada se mezclan en un disolvente adecuado a aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 60°C, durante aproximadamente 1 hora o hasta que la reacción se haya completado. Ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen nitrilos, hidrocarburos, hidrocarburos clorados, amidas, éteres y los semejantes y mezclas de los mismos. Los ejemplos de disolventes incluyen acetonitrilo, cloruro de metileno, propionitrilo, DMF, NMP, THF, y los semejantes y mezclas de los mismos. El disolvente preferido es acetonitrilo, DMF o mezclas de los mismos. Ejemplos no limitantes de bases adecuadas incluyen hidruro de sodio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, y los semejantes y mezclas de los mismos. Las bases preferidas incluyen hidruro de sodio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio, y más preferiblemente hidróxido de litio. A la mezcla que se obtiene se añade la disolución o mezcla descrita anteriormente que contiene el cloruro de ácido del compuesto de fórmula IX. A continuación la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos o hasta que la reacción se haya completado para producir el compuesto de fórmula IV. La reacción se efectúa a aproximadamente 10°C a aproximadamente 80°C, preferiblemente a aproximadamente 15°C a aproximadamente 60°C y más preferiblemente a aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C. El compuesto de fórmula X se puede usar generalmente en al menos aproximadamente 1,0 equivalentes en moles con respecto al compuesto de fórmula IX, preferiblemente al menos aproximadamente 1,5 equivalentes en moles, y más preferiblemente desde aproximadamente 1,8 a aproximadamente 2,2 equivalentes en moles.

El producto (el compuesto de fórmula IV) se aísla mediante acidificación de la mezcla de reacción con un ácido adecuado seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, HCl, H₂SO₄ y los semejantes y mezclas de los mismos, a aproximadamente -10°C a aproximadamente 40°C. El ácido preferido es HCl.

Los productos de las diversas etapas en los esquemas de reacción descritos en la presente invención se pueden aislar y purificar mediante técnicas convencionales tales como, por ejemplo, la filtración, recristalización, ex-tracción con disolvente, destilación, precipitación, sublimación y las semejantes, bien conocidas por las personas especializadas en la técnica. Los productos se pueden analizar y/o comprobar su pureza mediante métodos convencionales bien conocidos por las personas especializadas en la técnica tales como, por ejemplo, la cromatografía en capa fina, RMN, HPLC, punto de fusión, análisis espectral de masas, análisis elemental y los semejantes.

Los siguientes Ejemplos no limitantes se proporcionan con el fin de de ilustrar adicionalmente la invención. Las reacciones se ha descrito siendo A metilo y siendo M metoxycarbonilo en las fórmulas; sin embargo, será evidente a las personas especializadas en la técnica que dicha descripción es sólo para propósitos ilustrativos y no limitativos de cualquier forma. Se pueden efectuar muchas modificaciones, variaciones y alteraciones de la presente descripción, tanto en los materiales, métodos y condiciones de reacción. Todas de dichas modificaciones, variaciones y alteraciones se pretende que estén dentro del espíritu y el alcance de la presente invención.

40 Ejemplos

A menos que se establezca de otro modo, las siguientes abreviaturas tienen los significados establecidos en los Ejemplos a continuación:

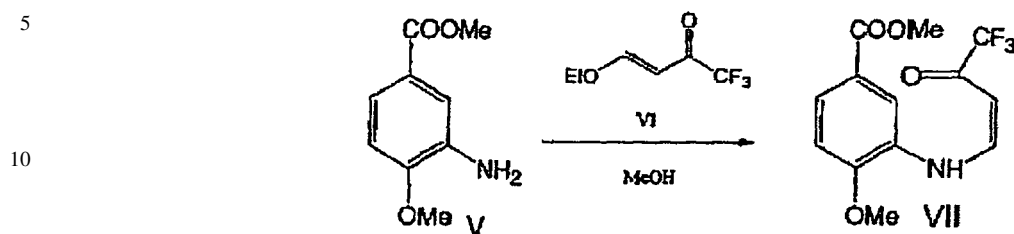
45	Hz =	Hercio
	MHz =	Megahercio
	mL =	mililitro
50	RMN =	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
	DME =	dimetil éter
55	DMSO =	dimetilsulfóxido
	EDCl =	hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	EtOAc =	acetato de etilo
60	THF =	tetrahidrofurano

Los compuestos en los ejemplos siguientes reflejan los compuestos en las diversas fórmulas en las que A es metilo y M es metoxycarbonilo.

65

Ejemplo 1

Preparación del compuesto de fórmula VII



Preparación de la enona (fórmula VI)

A una disolución de etil vinil éter (199 mL) en 500 mL de CH_2Cl_2 , se añadió piridina (180 mL). A continuación se añadió a 0°C una disolución de anhídrido trifluoroacético (438 g) en 250 mL de CH_2Cl_2 . Después de agitar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, la disolución se vertió en 200 mL de H_2O . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 200 mL de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con H_2O y se secaron sobre MgSO_4 . A continuación la separación del disolvente proporcionó la enona VI impura, 1,1,1-trifluoro-4-etoxibuten-3-2-ona, (292 g), la cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,12 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 5,86 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H).

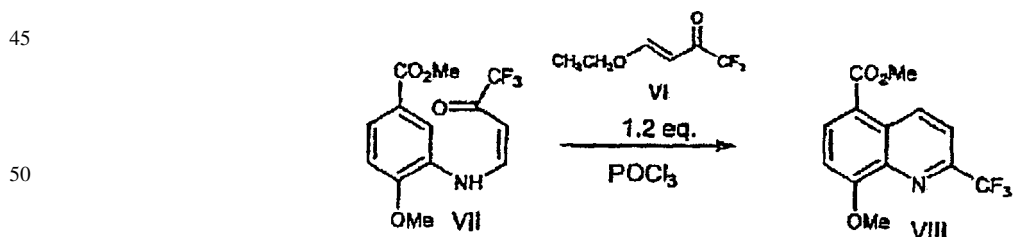
Preparación del compuesto de fórmula VII

A una disolución 3-amino-4-metoxibenzoato de metilo (un compuesto de fórmula II, disponible de Indofine Chemical Company, Inc., Somerset, New Jersey), (315 g, 1,74 mol) en 1 L de MeOH, se añadió la enona VI impura (350 g, $\sim 2,09$ mol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de enfriar a 0°C durante 1 hora, el sólido se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto deseado de fórmula VII, el 4-metoxi-3-[[*(E)*-4-trifluorometil-3-oxo-1-butenil]amino]benzoato de metilo, (500 g, rendimiento del 95%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,94 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 5,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 13,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 11,01 (br, 1H).

Ejemplo 2

Preparación del compuesto de fórmula VII

Ciclación cuando $Z = \text{etoxi}$ 

A una disolución de 4-metoxi-3-[[*(E)*-4-trifluorometil-3-oxo-1-butenil]amino]benzoato de metilo (el éster de fórmula VII, 760 g, 2,5 mol) en 6 L de CH_3CN a 50°C , se añadió POCl_3 (282 mL, 3,0 mol). A continuación la disolución se calentó a reflujo durante aproximadamente 7 horas. A continuación se añadió la enona (i) (213 g, 1,25 mol). Después de mantener a reflujo durante otras 12 horas, se separó el disolvente. A continuación el residuo se disolvió en 5 L de EtOAc y 700 mL de H_2O . La disolución que se obtiene se vertió en una disolución de K_2CO_3 (1200 g) en 6 L de H_2O . Después de agitar durante 20 minutos a la temperatura ambiente, se separaron las capas. La separación del disolvente de la capa orgánica seguida de la agitación en 2 L de MeOH proporcionó el compuesto VIII deseado, 8-metoxi-2-trifluorometil-5-quinoleincarboxilato de metilo (420 g, rendimiento del 50%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,01 (s, 3H), 4,18 (s, 3H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 9,74 (d, $J = 8,8$ Hz).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ 52,50, 56,99, 107,58, 117,72, 117,98, 121,82 (q), 129,67, 135,08, 137,33, 139,32, 146,96 (q).

ES 2 286 685 T3

La Tabla I lista los rendimientos sin optimizar para el compuesto de fórmula VIII a partir de las reacciones efectuadas en diversos disolventes usando sustancialmente el mismo procedimiento que se describe en la etapa 2.

TABLA I

Disolvente	Rendimiento
Clorobenceno	46%
DME, reflujo	42-52%
Acetonitrilo, reflujo	58-65%
THF, reflujo	22%
Tolueno, reflujo	60%
Heptano, reflujo	41%
Acetato de isopropilo, reflujo	22%

Ciclación cuando Z = NHR

La ciclación se puede efectuar también mediante tratamiento de las aminas con enamidas (VI, Z = RNH) en la presencia de un agente deshidratante tal como POCl₃, como se muestra más adelante. Ejemplos no limitantes de esta ciclación se muestran en la Tabla 2.

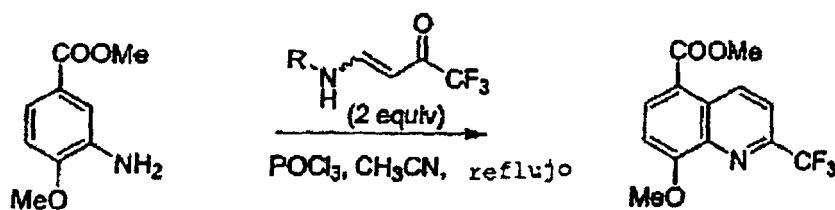
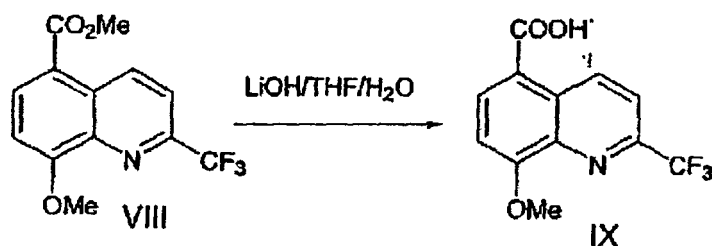


TABLA 2

R	Rendimiento
R = 2,4,6-tribromofenilo	80%
R = 2,4,6-triclorofenilo	73%
R = 2,6-dimetilfenilo	38%
R = 2,6-diclorofenilo	72%
R = t-butilo	75%

Ejemplo 3

Preparación del compuesto de fórmula IX

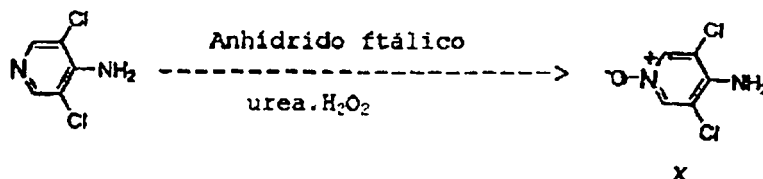


A una mezcla de la quinoleína VIII (600 g, 2,1 mol) en 4 L de THF a la temperatura ambiente, se añadió una disolución de monohidrato de LiOH (180 g, 4,3 mol) en 3 L de H₂O. Después de agitar a temperatura ambiente durante 7 horas, se separó el disolvente de THF. Se añadió EtOAc (12 L) seguido de HCl concentrado (330 mL). Se separaron las capas. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄. La separación del disolvente proporcionó el ácido IX deseado, ácido 8-metoxi-2-trifluorometil-5-quinoleincarboxílico, (560 g, rendimiento del 98%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 4,09 (s, 3H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 13,25 (br, 1H).

Ejemplo 4

Preparación del compuesto de fórmula X

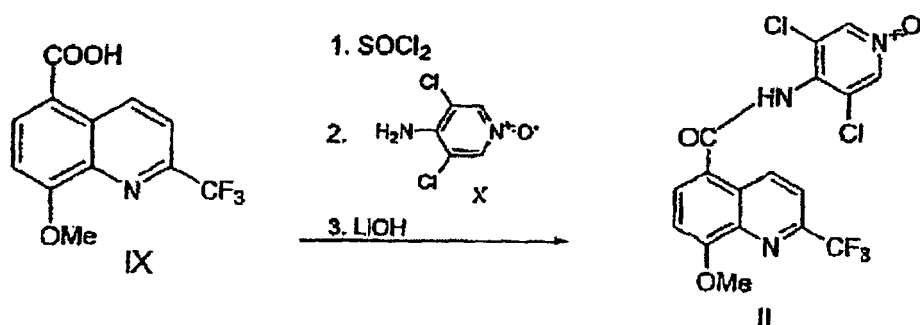


Una mezcla de anhídrido ftálico (22,7 g, 2,5 equivalentes) y urea-peróxido de hidrógeno (17,3 g, 3,0 equivalentes) en 80 mL de acetonitrilo/metanol en la relación 3:1 se calentó a 35-40°C hasta que se disolvieron los sólidos. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se añadió poco a poco 4-amino-3,5-dicloropiridina sólida (10 g, 61 mmol disponible de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). La temperatura de reacción se mantuvo a 20-25°C durante la adición. Esta mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas y se enfrió rápidamente con 150 mL de disolución acuosa de sulfito de sodio enfriada (10,4 g de Na₂SO₃, 1,4 equivalentes). La suspensión que se obtiene se filtró y se lavó con agua. La sal de ftalato húmeda del óxido en N se volvió a suspender en 20 mL de agua y libre de bases con K₂CO₃ acuoso. Después de agitar durante 6 horas a la temperatura ambiente, la suspensión se filtró y se lavó con agua. La torta de filtración húmeda se secó al aire a 75°C. El agua residual se separó mediante volver a suspender la torta de filtración húmeda en metanol que refluje durante 2 horas. Se filtró a 10-20°C y se lavó con metanol. La torta de filtración se secó bajo vacío a 75°C hasta que el contenido en metanol era inferior al 0,1%. Se obtuvo el producto, óxido en N de la 4-amino-3,5-dicloropiridina (el compuesto de fórmula X) (9,5 g, pureza del 98%, rendimiento del 85%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 6,62 (s, 2H), 8,25 (s, 2H).

Ejemplo 5

Preparación del compuesto de fórmula II



Preparación del cloruro de ácido del compuesto de fórmula IX

El ácido (IX, 20 g, 74 mmol) se suspendió en 100 mL de acetonitrilo seco. Se añadió cloruro de tionilo (9,2 g, 1,05 equivalentes) a 40-45°C en una porción. Esta mezcla se calentó a 40-45°C durante 1 hora y la disolución se usó directamente en la etapa de copulación siguiente.

Reacción de copulación

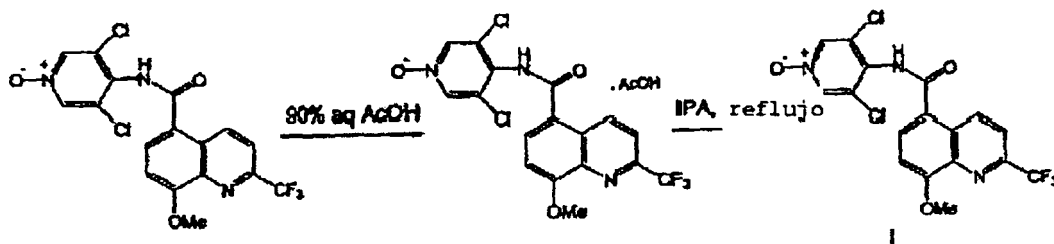
El óxido en N (el compuesto de fórmula X) (26,4 g, 2 equivalentes) y polvo de hidróxido de litio anhidro (17,7 g, 10 equivalentes) se mezclaron en 400 mL de DMF. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora para dar una suspensión cremosa. La disolución de cloruro de ácido caliente (40-45°C) formada anteriormente se añadió a lo largo de 1 hora mientras que se mantenía la temperatura del baño a 20-25°C. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se enfrió rápidamente mediante verter la misma en una disolución diluida de HCl

enfriada. El pH se ajustó para que fuera entre 0,5-1,5. La suspensión que se obtiene se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y se secó al aire a 55-60°C a peso constante. Se obtuvo un sólido de la base libre de fórmula II como un hidrato, (28,9 g, pureza del 96%, rendimiento del 87%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 3,97 (s, 3H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 2H), 9,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 10,70 (br s, 1H).

Purificación opcional del compuesto de fórmula II vía un complejo con ácido acético

El sólido obtenido en la reacción de copulación descrita anteriormente se purificó como sigue:



Preparación del complejo de ácido acético del compuesto de fórmula II

El producto impuro anterior (150 g) se disolvió en una mezcla de ácido acético/agua 9:1 (3 L) a 100°C. La disolución se enfrió durante 2 horas a la temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se lavó con la mezcla de ácido acético/agua 9:1 (600 mL) y se secó a 55°C en una estufa de tiro de aire. Se obtuvo el complejo de ácido acético del compuesto de fórmula II como un sólido de color blanco apagado (141,5 g, rendimiento del 76%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1,91 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,77 (s, 2H), 9,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 10,78 (br s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

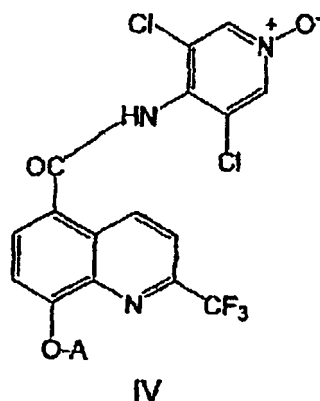
Preparación del compuesto de fórmula II

El complejo de ácido acético del compuesto de fórmula II (27 g) se mezcló con 0,3 g de siembras de la Forma 2 micronizadas (de preparación propia) en 540 mL de isopropanol. La suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora. Ella se enfrió a 20-25°C durante 1 hora. Después de ser agitada a la temperatura ambiente durante otros 30 minutos, se filtró y se lavó con isopropanol. La torta de filtración se secó bajo vacío a 55-60°C a peso constante (23,3 g, recuperación del 98%). Los datos RMN se proporcionaron anteriormente.

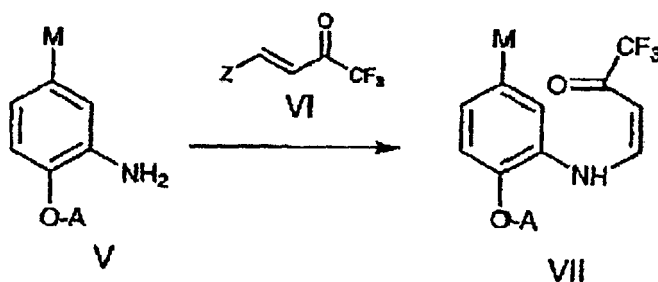
Se entenderá que se pueden efectuar diversas modificaciones a las realizaciones y ejemplos descritos en la presente invención. Por lo tanto, la descripción anterior no se debe considerar como limitante, sino meramente como ejemplos de las realizaciones preferidas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparar un compuesto de fórmula IV que comprende:



(1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI para producir un compuesto de fórmula VII:



en el que

A se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-\text{CF}_3$, arilo, y heteroarilo;

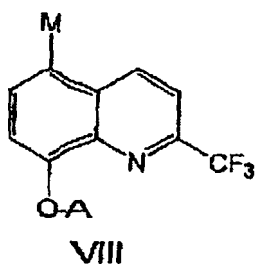
M se selecciona del grupo que consiste en Br, Cl, I, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, y $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$;

Z se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$ y $-\text{SR}^7$;

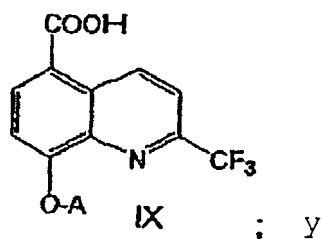
R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclilo; y

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 , que pueden ser el mismo o diferente, se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclilo, en el que cada uno de dichos alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclilo pueden estar cada uno sin sustituir o sustituidos con restos W 1-4 seleccionados independientemente, los cuales pueden ser el mismo o diferente, en los que W se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

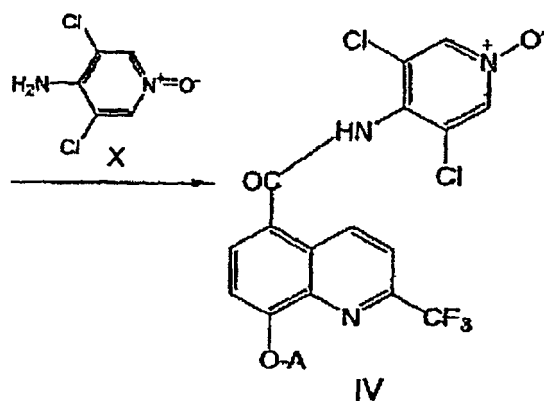
(2) ciclar el compuesto de fórmula VII para producir un compuesto de fórmula VIII:



(3) convertir el compuesto de fórmula VIII para producir un compuesto de fórmula IX:



(4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX con un compuesto de fórmula X para producir el compuesto de fórmula IV:



2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que M es metoxicarbonilo, A es metilo y Z es etoxi.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la etapa 1 se efectúa en un disolvente tipo alcohol a aproximadamente -20°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente y durante aproximadamente 30 minutos a hasta que termine la reacción.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha ciclación en la etapa 2 comprende añadir al compuesto de fórmula VII un agente deshidratante seleccionado del grupo que consiste en POCl_3 , PCl_3 , Tf_2O , Ms_2O , PCl_5 y P_2O_5 en un disolvente, a aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de dicho disolvente, durante aproximadamente 30 minutos a hasta que termine la reacción.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el agente deshidratante es POCl_3 .

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho disolvente se selecciona del grupo que consiste en éter, hidrocarburo, nitrilo, éster, disolventes clorados y mezclas de los mismos.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho disolvente es acetonitrilo.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la etapa 3 comprende tratar el compuesto de fórmula VIII con una base seleccionada del grupo que consiste en carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de litio y los semejantes, y mezclas de los mismos, en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en éter, alcohol, nitrilo y los semejantes, y mezclas de los mismos, aproximadamente a temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante aproximadamente 2 horas o hasta que termine la reacción, para producir el compuesto de fórmula IX.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha base es hidróxido de litio y dicho disolvente es tetrahidrofurano.

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la etapa 4 comprende en primer lugar convertir el compuesto de fórmula IX en su cloruro de ácido, seguido de hacer reaccionar dicho cloruro de ácido con el compuesto

de fórmula IX en la presencia de una base en un disolvente a aproximadamente 10°C a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente la terminación de la reacción, seguido de la acidificación para producir el compuesto de fórmula IV.

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho cloruro de ácido se forma mediante hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX con SOCl_2 o cloruro de oxalilo.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho cloruro de ácido es SOCl_2 .

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicha base se selecciona del grupo que consiste en hidruro de litio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, y los semejantes, y mezclas de los mismos.

14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicha base es hidróxido de litio.

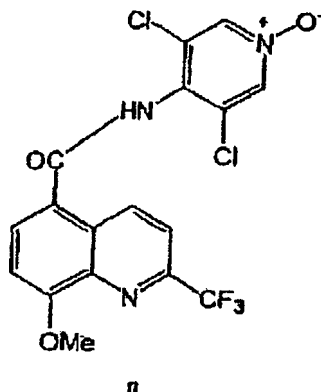
15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho disolvente se selecciona del grupo que consiste en nitrilo, hidrocarburo, hidrocarburo clorado, amida, éter, y los semejantes y mezclas de los mismos.

16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho disolvente es acetonitrilo, DMF o mezclas de los mismos.

17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, HCl, H_2SO_4 , y mezclas de los mismos.

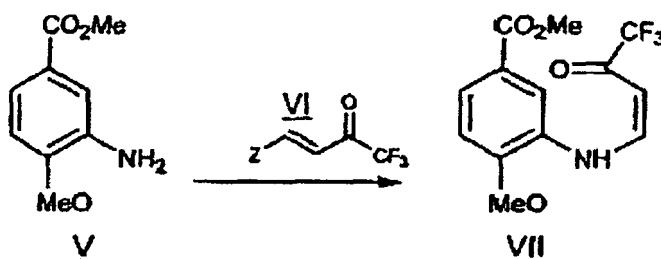
18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en el que dicho ácido es HCl.

19. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula:

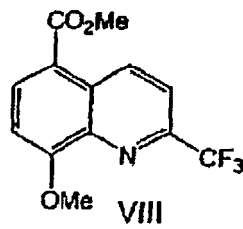


comprendiendo dicho procedimiento:

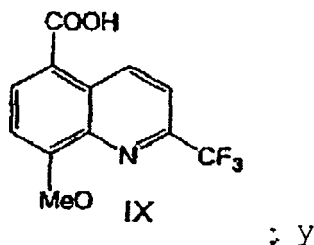
(1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI para producir un compuesto de fórmula VII, en un disolvente de alcohol a aproximadamente -20°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente y durante aproximadamente 30 minutos hasta que se termina la reacción:



(2) ciclar el compuesto de fórmula VII para producir un compuesto de fórmula VIII, mediante tratamiento del compuesto de fórmula VII en un disolvente con un agente deshidratante seleccionado del grupo que consiste en POCl_3 , PCl_3 , Ti_2O , Mg_2O , PCl_5 y P_2O_5 , a aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de dicho disolvente, durante aproximadamente 30 minutos a hasta que se termine la reacción:

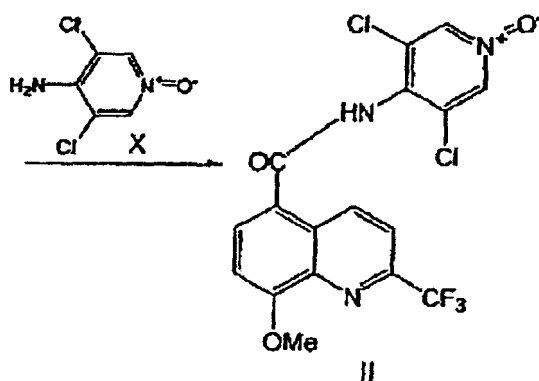


(3) hidrolizar el compuesto de fórmula VIII para producir un compuesto de fórmula IX, mediante tratamiento del compuesto de fórmula VIII con una base seleccionada del grupo que consiste en carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de litio y mezclas de los mismos, en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un éter, alcohol, nitrilo y los semejantes, y mezclas de los mismos, aproximadamente a temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante aproximadamente 2 horas o hasta que se termine la reacción:

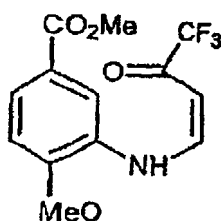


y

(4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX con un compuesto de fórmula X para producir el compuesto de fórmula II, comprendiendo dicha reacción en primer lugar convertir el compuesto de fórmula IX en su cloruro de ácido, seguido de hacer reaccionar dicho cloruro de ácido con el compuesto de fórmula X en la presencia de una base en un disolvente a aproximadamente 10°C a aproximadamente 80°C , durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente la terminación de la reacción, seguido de acidificación para producir el compuesto de fórmula II:



20. Un compuesto de la fórmula:



21. Un compuesto de la fórmula:

