

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 899 369**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.02.2017** **PCT/EP2017/053443**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.08.2017** **WO17140750**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2017** **E 17705612 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.09.2021** **EP 3416966**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ácidos [7-[[4-fenil-5-alcoxycarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1h-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]alquilcarboxílicos**

30 Prioridad:

19.02.2016 WO PCT/CN2016/074132

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

11.03.2022

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

CHEN, JUNLI

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

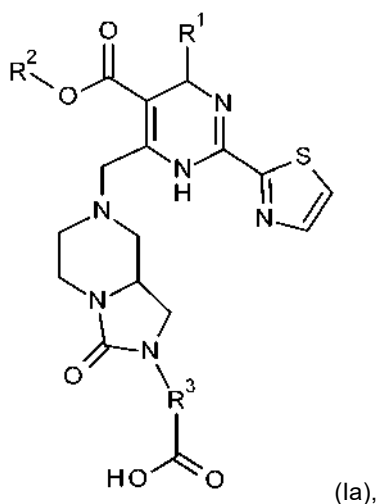
ES 2 899 369 T3

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).

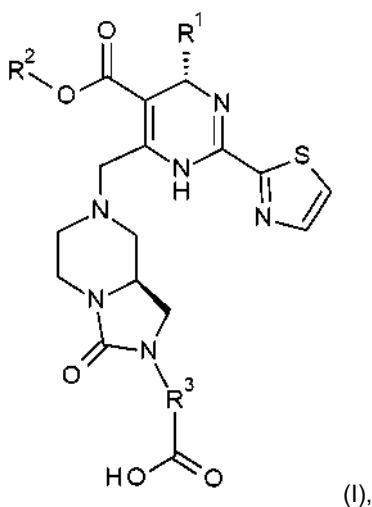
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de ácidos [7-[[4-fenil-5-alcóxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1h-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]alquilcarboxílicos

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia),



en particular, un compuesto de fórmula (I),



en la que

R¹ es fenilo, que está insustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₆;

R² es alquilo C₁₋₆;

R³ es -C_xH_{2x}-;

x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

o sal o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo, que es útil para la profilaxis y el tratamiento de una enfermedad vírica en un paciente en relación con una infección por hepatitis B o una enfermedad provocada por una infección por hepatitis B.

Antecedentes de la invención

El enfoque sintético de los compuestos de fórmula (I) se divulgó en la patente WO2015132276, sin embargo, no

es adecuado para procedimientos comerciales debido a los siguientes problemas:

(a) el rendimiento global es muy bajo (0,2-0,4 %);

5 (b) el material de partida cualificado ((3S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo) en gran cantidad no está disponible comercialmente;

10 (c) se necesita la purificación de la columna para cuatro de los intermedios, tales como: (2S)-2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de O1-bencilo y O4-*terc*-butilo; (2R)-2-[[[(3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)amino]metil]piperazin-1,4-dicarboxilato de O1-bencilo y O4-*terc*-butilo (parcial o totalmente racémico); (8aR)-2-(3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxilato de *terc*-butilo y (4S)-6-(bromometil)-4-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo;

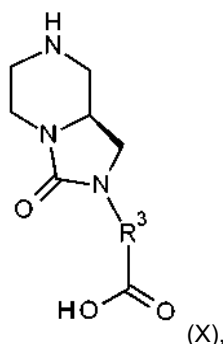
15 (d) dos intermedios clave, 4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo y (8aR)-2-(3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxilato de *terc*-butilo, son racémicos o parcialmente racémicos, por lo tanto, se requiere HPLC quiral o SFC quiral para la purificación quiral de los intermedios o IFA final;

20 (e) la oxidación de Swern no es sólida a gran escala, que normalmente funciona a pequeña escala con un problema potencial de racemización;

25 (f) el ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (sal de TFA, que contiene cuantiosa sal inorgánica) es un semisólido pegajoso, que provoca una mala conversión y más impurezas en la etapa final, lo que da lugar a la purificación por HPLC para el IFA final.

30 En base a los problemas anteriores, un objetivo de la invención es, por lo tanto, encontrar un enfoque sintético eficaz alternativo que se pueda aplicar a una escala técnica y/o dé como resultado la obtención del producto con un mayor rendimiento y/o pureza deseada. Abordar cualquiera de los problemas de (a) a (f) mencionados anteriormente también es uno de los objetivos de la invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la preparación de un compuesto de fórmula (X):



35 en la que R³ es -C_xH_{2x}-; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; o sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 El compuesto de fórmula (X) es un intermedio clave en la síntesis y fabricación del compuesto farmacéuticamente activo de fórmula (I) como se describe en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

45 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo C₁₋₆" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene de 1 a 6, en particular, de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo y similares. Un grupo "alquilo C₁₋₆" particular es metilo o etilo.

50 El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, en particular, flúor o cloro.

El término "diastereómero" indica un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y con moléculas que no son imágenes especulares entre sí.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido o sales de adición de base convencionales que retienen la eficacia biológica y propiedades de los compuestos de fórmula I y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicos adecuados. Las sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y las derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Las sales de adición de base incluyen las derivadas de hidróxidos de amonio, potasio, sodio y amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico en una sal es una técnica bien conocida por los químicos farmacéuticos para obtener estabilidad física y química, higroscopicidad, fluidez y solubilidad mejoradas de los compuestos. Se describe, por ejemplo, en Bastin R.J., *et al.*, Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435; o en Ansel, H., *et al.*, en: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6.^a ed. (1995), pp. 196 y 1456-1457.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Estructura de rayos X del ejemplo 9.

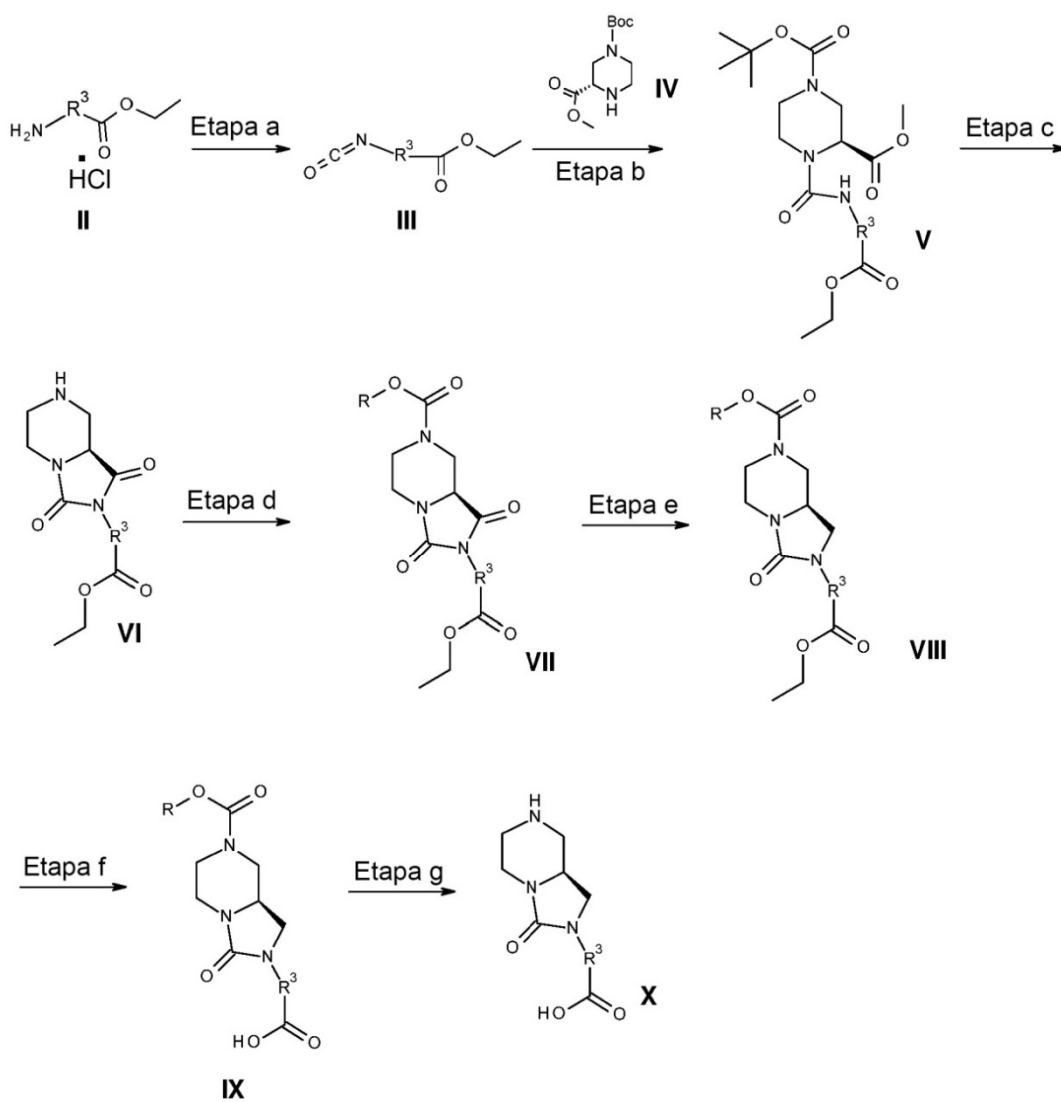
Abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
IFA	Ingrediente farmacéutico activo
Boc	<i>Terc</i> -butoxicarbonilo
Ácido (R)-BNP	Hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo
CPME	Éter metil-ciclopentílico
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
eq.	Equivalente
GABA	Ácido γ -aminobutírico
IPA	Isopropanol
IPAc	Acetato de isopropilo
EtOAc o EA	Acetato de etilo
MEK	2-butanona
2-MeTHF	2-metiltetrahydrofurano
MIBK	Metilisobutilcetona
MSA	Ácido metanosulfónico
MTBE	Éter metil- <i>terc</i> -butílico
NBS	N-bromosuccinimida
NMM	N-metilmorfolina
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina

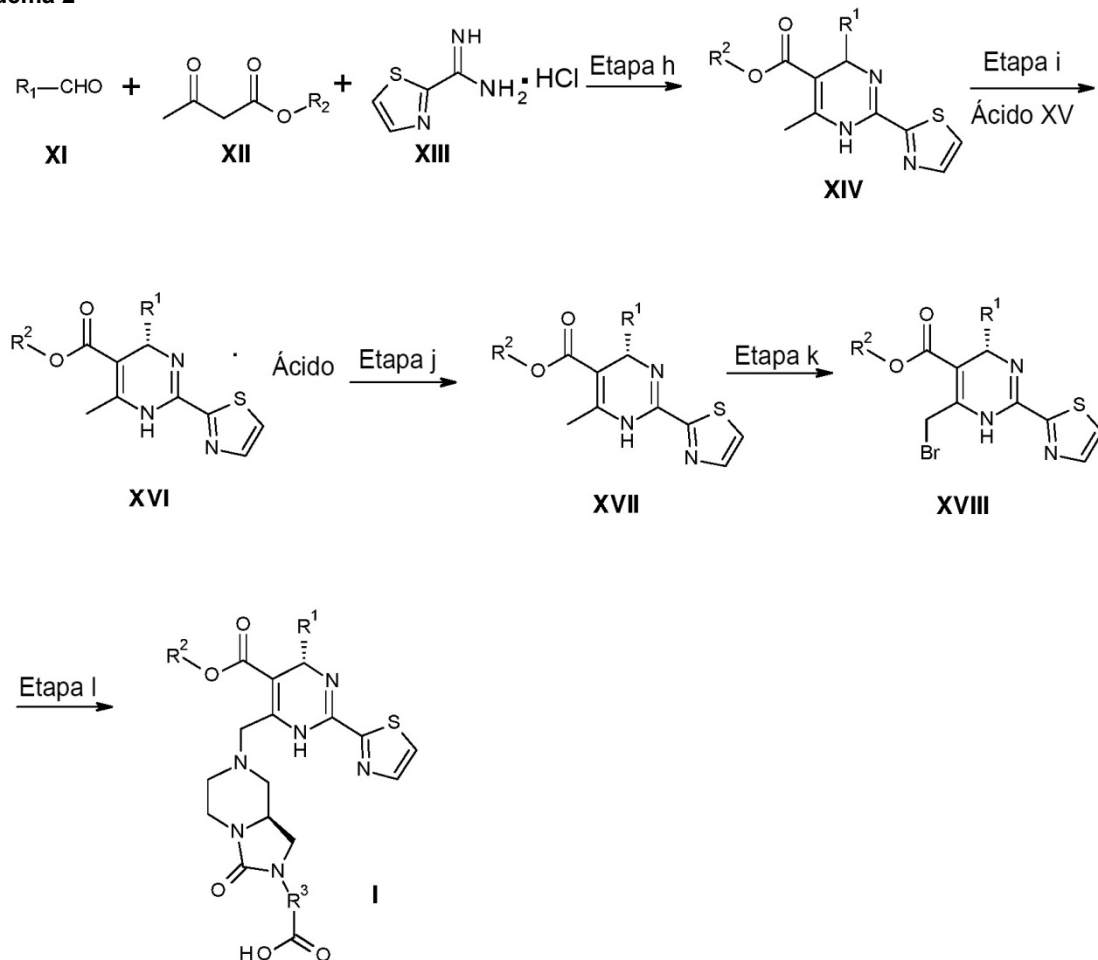
v/v	Proporción en volumen
V65	2,2'-azobis-(2,4-dimetilvaleronitrilo)
% en peso	Porcentaje en peso

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (X) como se explica en el **esquema 1** y los compuestos de fórmula (I) como se explica en el **esquema 2**.

5 **Esquema 1**



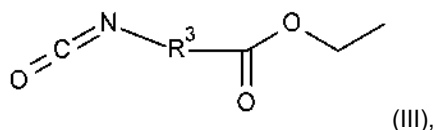
Esquema 2



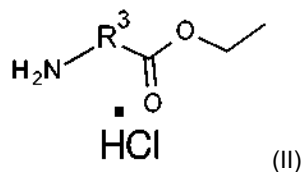
en los que R^1 es fenilo, que está insustituído o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C_{1-6} ; R^2 es alquilo C_{1-6} ; R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; R es alquilo C_{1-6} ; el ácido es D-(+)-DTTA, L-DTTA, ácido L-tartárico, D-DBTA, (+)-CSA, hidrogenofosfato de (S)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo o hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo.

La síntesis consiste en las siguientes etapas:

etapa a) la formación del isocianato (III),



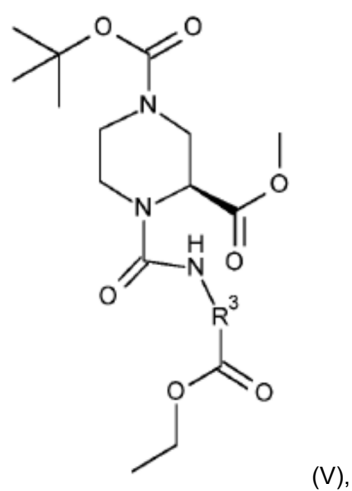
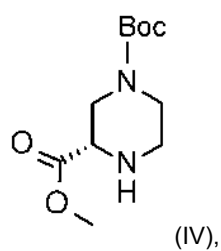
haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II)



con trifosgeno,

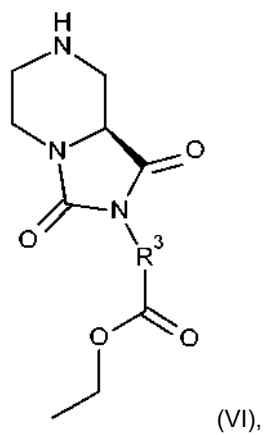
en la que R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

etapa b) la formación de urea (V) por medio de la reacción de adición de isocianato (III) y el compuesto (IV),



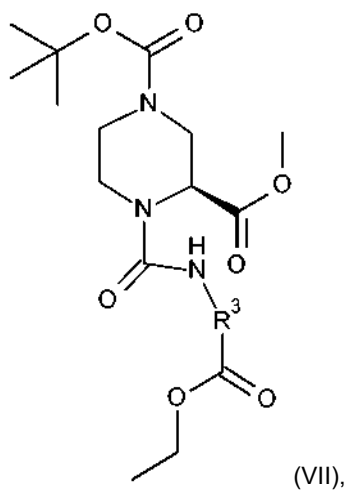
en la que R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

etapa c) la formación del compuesto de fórmula (VI) por medio de la reacción de ciclación de urea (V),



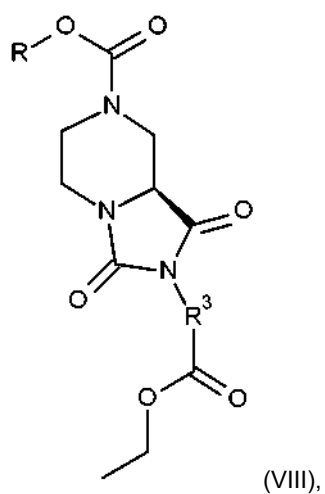
en la que R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

etapa d) la formación del compuesto de fórmula (VII) por protección del compuesto de fórmula (VI),



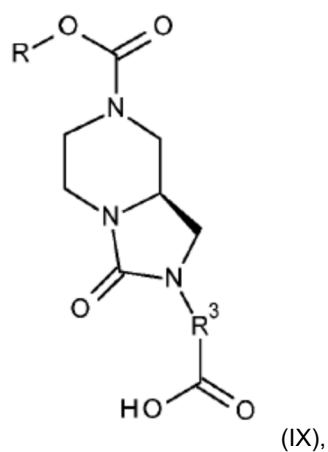
en la que R³ es -C_xH_{2x}-; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; R es alquilo C₁₋₆;

- 5 etapa e) la formación del compuesto de fórmula (VIII) por medio de reducción selectiva del compuesto de fórmula (VII),



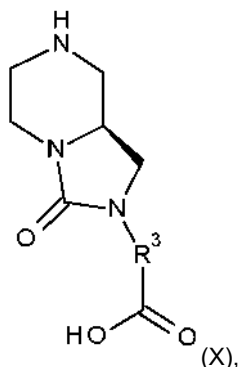
- 10 en la que R³ es -C_xH_{2x}-; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; R es alquilo C₁₋₆;

etapa f) la formación del compuesto de fórmula (IX) por medio de hidrólisis del compuesto de fórmula (VIII),



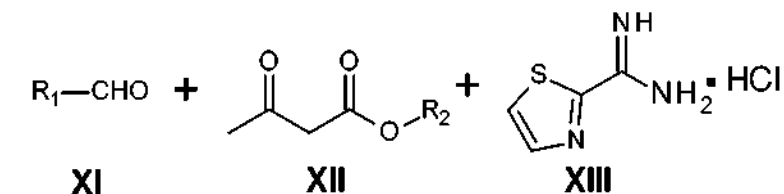
- 15 en la que R³ es -C_xH_{2x}-; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; R es alquilo C₁₋₆;

etapa g) la formación del compuesto de fórmula (X) por desprotección del compuesto de fórmula (IX),

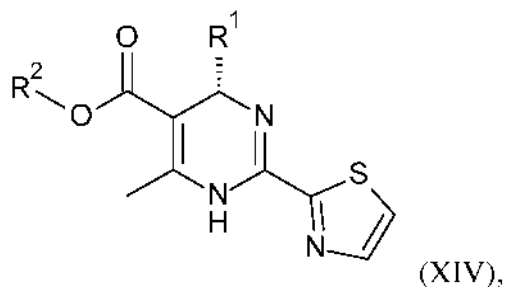


5 en la que R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

etapa h) la formación del compuesto de fórmula (XIV) por medio de reacción similar a Biginelli haciendo reaccionar los compuestos de fórmulas (XI), (XII) y (XIII)

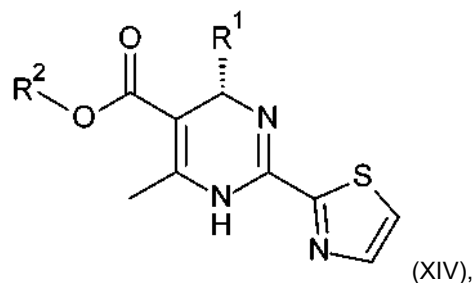


, para obtener el compuesto de fórmula



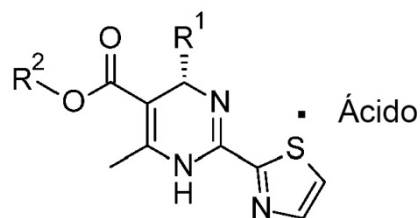
15 en la que R^1 es fenilo, que está insustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C_{1-6} ; R^2 es alquilo C_{1-6} ;

etapa i) la formación del compuesto de fórmula (XVI) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (XIV)



con un ácido orgánico (XV),

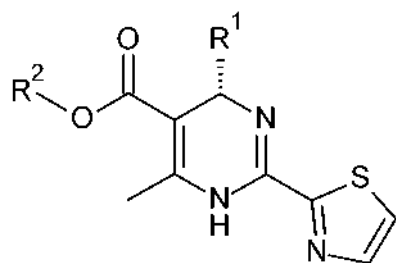
y recristalización de la sal enantiomérica del compuesto de fórmula (XVI) o solvato,



(XIV),

en la que R¹ es fenilo, que está insustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₆; R² es alquilo C₁₋₆; el ácido es D-(+)-DTTA, L-DTTA, ácido L-tartárico, D-DBTA, (+)-CSA, hidrogenofosfato de (S)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo o hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo;

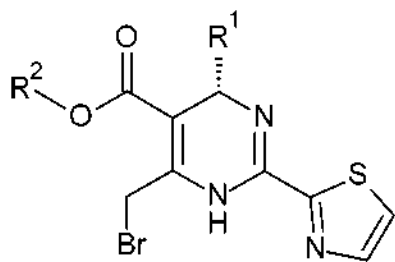
etapa j) la recuperación del compuesto enantiomérico de fórmula (XVII) de su sal enantiomérica de fórmula (XVI) o solvato,



(XVII),

en la que R¹ es fenilo, que está insustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₆; R² es alquilo C₁₋₆;

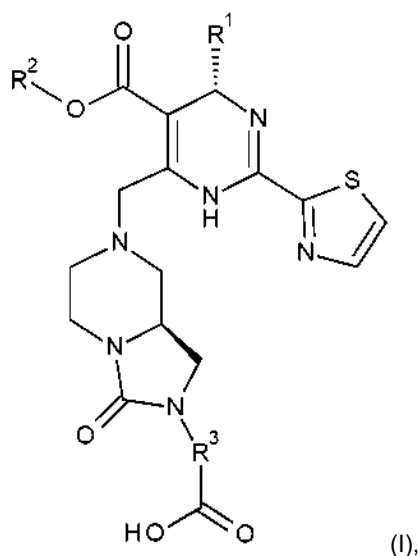
etapa k) la formación del compuesto de fórmula (XVIII) por medio de la reacción de bromación del compuesto de fórmula (XVII),



(XVIII),

en la que R¹ es fenilo, que está insustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₆; R² es alquilo C₁₋₆;

etapa l) la formación del compuesto de fórmula (I) por medio de la reacción de sustitución del compuesto de fórmula (XVIII) con el compuesto de fórmula (X),



en la que R^1 es fenilo, que está insustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C_{1-6} ; R^2 es alquilo C_{1-6} ; R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7.

Otro modo de realización de la presente invención es que el compuesto de fórmula (Ia) también se puede sintetizar de forma análoga al esquema 1 con material de partida racémico y al esquema 2 sin etapa de separación quiral.

Una descripción detallada de la presente invención de las etapas del procedimiento es como sigue:

Etapla a) la formación del isocianato (III).

El isocianato (III) se sintetiza en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado con reactivo de fosgeno. La conversión, por regla general, se realiza en una condición de enfriamiento.

El disolvente adecuado se selecciona de 2-MeTHF, THF, IPAc, EA, tolueno y DCM, en particular, el disolvente adecuado es DCM.

La base adecuada se selecciona de Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, K_2CO_3 , Na_3PO_4 y K_3PO_4 . Y, en particular, la base es Na_2CO_3 acuoso a una concentración de un 5-25 % en peso o K_2CO_3 acuoso a una concentración de un 5-30 % en peso. Más en particular, la base es Na_2CO_3 acuoso a una concentración de un 10-15 % en peso. La tasa de adición de la base se controla mientras la temperatura de reacción está entre $-20\text{ }^{\circ}C$ y $40\text{ }^{\circ}C$, en particular, entre $0\text{ }^{\circ}C$ y $10\text{ }^{\circ}C$.

El reactivo de fosgeno adecuado es trifosgeno. La cantidad de trifosgeno es de 0,34-1,0 eq. del compuesto de fórmula (II), en particular, de 0,34-0,45 eq.

Etapla b) la formación de urea (V) por medio de la reacción de adición de isocianato (III) y el compuesto (IV).

La urea (V) se sintetiza en un disolvente orgánico adecuado. La conversión, por regla general, se realiza en una condición de enfriamiento.

La reacción de adición se realiza en un disolvente orgánico adecuado, que se selecciona de 2-MeTHF, THF, IPAc, EA, tolueno y DCM. En particular, el disolvente es DCM.

La reacción se realiza a una temperatura entre $0\text{ }^{\circ}C$ y $60\text{ }^{\circ}C$, en particular, entre $5\text{ }^{\circ}C$ y $25\text{ }^{\circ}C$.

Etapla c) la formación del compuesto de fórmula (VI) por medio de la reacción de ciclación de urea (V).

El compuesto de fórmula (VI) se sintetiza por medio de la ciclación de urea (V) en presencia de un ácido adecuado en un disolvente orgánico adecuado. La conversión, por regla general, se realiza en una condición de calentamiento.

El disolvente adecuado se selecciona de 2-MeTHF, IPAc, EA, tolueno, DCM, metanol y etanol. En particular, el disolvente es etanol.

El ácido adecuado se selecciona de eterato de trifluoruro de boro, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, HBr y HCl; en particular, el ácido es HCl, más en particular, el ácido es HCl concentrado. La tasa de adición del ácido se controla mientras la temperatura de reacción está entre 0 °C y 50 °C, en particular, entre 25 °C y 50 °C, mientras el gas de liberación se pueda controlar. La reacción se realiza a una temperatura entre 25 °C y 78 °C, en particular, entre 50 °C y 78 °C.

Etapa d) la formación del compuesto de fórmula (VII) por protección del compuesto de fórmula (VI).

El compuesto de fórmula (VII) se sintetiza en presencia de una base adecuada con un reactivo protector adecuado en un disolvente adecuado. La conversión, por regla general, se realiza en una condición de enfriamiento.

El reactivo protector adecuado se selecciona de cloroformatos y anhídridos. En particular, el reactivo protector es cloroformato de bencilo o anhídrido de Boc, más en particular, el reactivo protector es anhídrido de Boc.

El disolvente adecuado se selecciona de 2-MeTHF, THF, IPAc, EtOAc y DCM. En particular, el disolvente es THF o 2-MeTHF.

La base adecuada se selecciona de TEA, DIPEA, Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, Na₃PO₄ y K₃PO₄. En particular, la base es Na₂CO₃ o NaHCO₃, más en particular, la base es Na₂CO₃ acuoso o NaHCO₃ acuoso. La reacción se realiza a una temperatura de reacción entre 0 °C y 40 °C, en particular, entre 0 °C y 5 °C.

Después de una cantidad de tiempo apropiada, normalmente de 2-6 horas, la reacción se completa por supervisión con HPLC. El compuesto de fórmula (VII) se aísla por procedimientos conocidos por el experto en la técnica, tal como por extracción. El compuesto bruto de fórmula (VII) se usa directamente para la siguiente etapa.

La formación del compuesto de fórmula (VII) se puede lograr a partir de la ciclación directa de urea (V), que da una alta conversión, pero provoca una racemización parcial (un 4 %-50 % del isómero R). La ciclación directa de urea (V) se puede realizar en un disolvente seleccionado de DCM, etanol, tolueno y CPME con una cantidad catalítica de base seleccionada de *tert*-butóxido de sodio, DBU, TMP, Na₂CO₃ y DMAP.

Etapa e) la formación del compuesto de fórmula (VIII) por medio de reducción selectiva del compuesto de fórmula (VII).

El compuesto de fórmula (VIII) se sintetiza en presencia de un ácido de Lewis catalítico adecuado y un reactivo reductor adecuado en un disolvente adecuado. Y la conversión, por regla general, se realiza en una condición de enfriamiento.

El disolvente adecuado se selecciona de THF, 2-MeTHF y éter metil-ciclopentílico, en particular, el disolvente es THF o 2-MeTHF.

El reactivo reductor adecuado se selecciona de hidruro de litio y aluminio, dihidro-bis-(2-metoxietoxi)aluminato de sodio, borano-dimetilsulfuro, fenilsilano y complejo de borano-tetrahidrofurano, en particular, el reactivo reductor es un complejo de borano-tetrahidrofurano. Y la cantidad de complejo de borano-tetrahidrofurano es de 1,6-5,0 eq. del compuesto de fórmula (VII), en particular, de 1,6-2,0 eq.

El ácido de Lewis catalítico se selecciona de InCl₃, YCl₃, ZnCl₂, Zn(OAc)₂ y BF₃·Et₂O, en particular, el ácido de Lewis es BF₃·Et₂O. Y la cantidad de BF₃·Et₂O es de 0,05-1,1 eq. del compuesto de fórmula (VII), en particular, de 0,2 eq.

La reacción se realiza a una temperatura de reacción entre -40 y 40 °C, en particular, entre 10 °C y 15 °C.

Normalmente 4-5 eq. del complejo de borano-tetrahidrofurano pueden dar una conversión de un 100 %, pero se adolece de una pobre selectividad de reducción sobre otros grupos carbonilo. Con una cantidad catalítica de BF₃·Et₂O, no solo se mejora la selectividad, sino que también disminuye la cantidad de complejo de borano-tetrahidrofurano de 4-5 eq. a 1,6-2,0 eq.

Etapa f) la formación del compuesto de fórmula (IX) por medio de hidrólisis del compuesto de fórmula (VIII).

El compuesto de fórmula (IX) se sintetiza en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado seguido de un procedimiento de tratamiento.

El disolvente adecuado se selecciona de THF, metanol y etanol. En particular, el disolvente es metanol.

La base adecuada para la hidrólisis se selecciona de LiOH, NaOH y KOH. En particular la base es NaOH ac.

La reacción se realiza a una temperatura entre 0 °C y 60 °C, en particular, entre 25 °C y 40 °C.

5 El compuesto de fórmula (IX) se aísla a través de un procedimiento de tratamiento que comprende extracción con un disolvente orgánico adecuado para retirar las impurezas y recristalización en un disolvente adecuado.

El disolvente orgánico adecuado usado en la extracción se selecciona de THF, EA, IPAc, MTBE y tolueno. En particular, el disolvente orgánico usado en la extracción es IPAc.

10 El disolvente adecuado para la recristalización del compuesto de fórmula (IX) se selecciona de IPAc, disolvente mixto de metanol y agua, disolvente mixto de etanol y agua y disolvente mixto de IPAc y heptano.

Etapa g) la formación del compuesto de fórmula (X) por desprotección del compuesto de fórmula (IX).

15 El compuesto de fórmula (X) se sintetiza en presencia de un ácido adecuado en un disolvente adecuado.

El disolvente adecuado se selecciona de DCM, dioxano, EtOAc, IPAc, IPA, acetona, MIBK y disolvente mixto de MIBK y acetona. En particular, el disolvente es MIBK.

20 El ácido adecuado se selecciona de TFA, ácido fosfórico, MSA, ácido sulfúrico, HBr y HCl. En particular, el ácido es TFA o HCl, y, más en particular, el ácido es HCl.

La tasa de adición del ácido se controla mientras la temperatura de reacción se mantiene entre 0 °C y 45 °C, en particular, entre 8 °C y 25 °C mientras el gas de liberación se pueda controlar.

25 La cantidad de ácido es de 3 a 10 eq. del compuesto de fórmula (IX), en particular, de 3-4 eq.

Después de una cantidad de tiempo apropiada, normalmente de 0,5-2 horas, la reacción se completa con supervisión por HPLC. El compuesto de fórmula (X) se aísla como un sólido a través de recristalización en un disolvente adecuado.

30 El disolvente adecuado para la recristalización del compuesto de fórmula (X) se selecciona de acetonitrilo, IPAc, MIBK, etanol, acetona, disolvente mixto de acetona y metanol y disolvente mixto de acetona y MIBK, en particular, el disolvente es acetona.

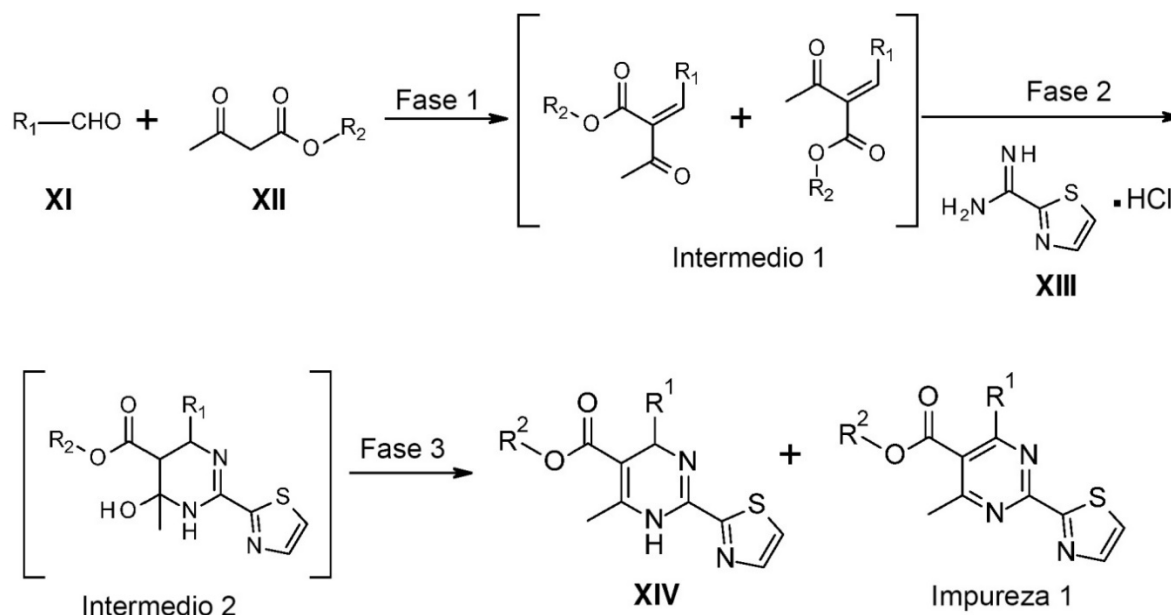
35 Etapa h) la formación del compuesto de fórmula (XIV) por medio de reacción similar a Biginelli.

El compuesto de fórmula (XIV) se sintetiza en presencia de un catalizador adecuado en un disolvente adecuado. Y la conversión, por regla general, se realiza en una condición de calentamiento.

40 Esta etapa se optimiza además en comparación con la técnica anterior (documento CN101041658) modificando cada fase de la reacción similar a Biginelli, que se realiza como una reacción en un solo recipiente por medio de tres fases como se muestra en el esquema 3: 1) la primera fase es la formación del **intermedio 1** a través de condensación de Knoevenagel; 2) la segunda fase es la formación del **intermedio 2**; 3) la tercera fase es la deshidratación. La condición de reacción refinada disminuye en gran medida la aromatización de un 9,45 % a < 1 % (impureza 1) y mejora el rendimiento de un 70 % a un 84 %.

45

Esquema 3:



El disolvente adecuado se selecciona de metanol, etanol, IPA, *terc*-BuOH, 2,2,2-trifluoroetanol y tolueno, en particular, el disolvente es IPA.

El catalizador adecuado usado en la primera fase de la etapa h) se selecciona de TEA, una mezcla de TEA y AcOH, piridina, una mezcla de piridina y AcOH, glicina, β -alanina, GABA, una mezcla de DBU y AcOH y una mezcla de AcOH y piperidina, en particular, el catalizador es una mezcla de AcOH y piperidina. La primera fase se realiza a una temperatura entre 0 °C y 50 °C, en particular, a una temperatura entre 25 °C y 30 °C.

La base adecuada usada en la segunda fase de la etapa h) se selecciona de TEA, DIPEA, DBU, etóxido de sodio y *terc*-butoxido de sodio, en particular, la base es etóxido de sodio o TEA. Para disminuir la formación de impurezas, la secuencia de adición se define a medida que se añade en primer lugar el compuesto (XIII) seguido de adición de base con una tasa de adición controlada. La segunda fase se realiza a una temperatura entre 25 °C y 80 °C, en particular, entre 25 °C y 30 °C.

La tercera fase de la etapa h) se realiza a una temperatura entre 50 °C y 80 °C, en particular, a una temperatura entre 70 °C y 75 °C.

Etapa i) la formación y recrystalización de la sal enantiomérica del compuesto de fórmula (XVI) o solvato.

La sal enantiomérica del compuesto de fórmula (XVI) se sintetiza en presencia de un ácido orgánico adecuado en un disolvente orgánico adecuado. La conversión, por regla general, se realiza en una condición de calentamiento.

El ácido orgánico adecuado usado en la formación de la sal enantiomérica se selecciona de D-(+)-DTTA, L-DTTA, ácido L-tartárico, D-DBTA, (+)-CSA, hidrogenofosfato de (S)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo e hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo, en particular, el ácido orgánico es hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo.

El disolvente orgánico adecuado usado en la formación de la sal enantiomérica se selecciona de THF, MTBE, CPME, MeOH, EtOH, IPA, IPAc, EA, MEK, DCM, heptano, acetona, ACN, tolueno, MIBK, trifluoroetanol y disolvente mixto de ACN y MTBE, disolvente mixto de ACN e IPAc, disolvente mixto de ACN/EA, disolvente mixto de ACN/etanol, disolvente mixto de MIBK y agua y disolvente mixto de etanol y agua, en particular, el disolvente orgánico es etanol. La sal enantiomérica bruta del compuesto de fórmula (XVI) o solvato se aísla como un sólido, y la otra sal enantiomérica, por regla general, permanece en las aguas madres.

La cantidad adecuada de ácido orgánico (XV) es de 0,5-1,0 eq. del compuesto de fórmula (XIV), en particular, de 0,85 eq.-1,0 eq.

La formación de la sal enantiomérica, por regla general, se realiza a una temperatura entre 25 °C y 80 °C, en particular, a una temperatura entre 70 °C y 80 °C.

Para mejorar además la pureza quiral, se logra la recrystalización de la sal enantiomérica bruta del compuesto de fórmula (XVI) o solvato en un disolvente adecuado. El disolvente adecuado usado en la recrystalización se

selecciona de etanol, MIBK, IPAc, tolueno y MTBE, en particular, el disolvente es etanol.

Etapa j) la recuperación del compuesto enantiomérico de fórmula (XVII) de su sal enantiomérica de fórmula (XVI) o solvato.

El compuesto de fórmula (XVII) se recupera de su sal enantiomérica de fórmula (XVI) o solvato en presencia de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado, seguido de un procedimiento de tratamiento adecuado.

La base adecuada se selecciona de TEA, DIPEA, metildiciclohexilamina, NMM, NaOH, Na₂CO₃, NaHCO₃, KOH y *terc*-butoxido de sodio, en particular, la base es NaOH. La cantidad adecuada de base es de 1,0 - 2,0 eq. de sal enantiomérica de fórmula (XVI), en particular, 1,1 eq.

La reacción se realiza en un disolvente orgánico seleccionado de DCM, 2-MeTHF, MTBE y fluorobenceno, en particular, el disolvente orgánico es DCM.

La retirada de agua en esta etapa puede disminuir la formación de impurezas en la etapa k). El procedimiento de tratamiento adecuado usado para retirar el agua se selecciona de secado sobre tamiz molecular, Na₂SO₄ o MgSO₄, y retirada azeotrópica de agua, en particular, el procedimiento de tratamiento es la retirada azeotrópica de agua.

Etapa k) la formación del compuesto de fórmula (XVIII) por medio de la reacción de bromación del compuesto de fórmula (XVII).

El compuesto de fórmula (XVIII) se sintetiza en presencia de un reactivo de bromación adecuado con o sin un aditivo adecuado en un disolvente orgánico adecuado. Y la conversión, por regla general, se realiza en una condición de calentamiento.

El reactivo de bromación adecuado se selecciona de NBS, bromo, tribromuro de piridina y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, en particular, el reactivo de bromación es NBS. La reacción de bromación se realiza a una temperatura entre 0 °C y 80 °C, en particular, entre 35 °C y 40 °C.

El aditivo adecuado se selecciona de AcCl, ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo, anhídrido trifluoroacético, anhídrido acético y PBr₃, en particular, el aditivo es PBr₃.

La reacción se realiza normalmente en un disolvente orgánico seleccionado de tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, ACN, ácido acético, fluorobenceno, clorobenceno y DCM, en particular, el disolvente orgánico es DCM.

Etapa l) la formación del compuesto de fórmula (I) por medio de la reacción de sustitución del compuesto de fórmula (XVIII) con el compuesto de fórmula (X).

El compuesto de fórmula (I) se sintetiza en presencia de una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado.

La base adecuada se selecciona de TMP, DIPEA, TEA, tripropilamina, N,N-diciclohexilmetilamina, DBU, NMM, 2,6-lutidina, 1-metilimidazol, 1,2-dimetilimidazol, tetrametilpiperidin-4-ol, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃ y tris(2-hidroxietil)amina; en particular, la base es TMP o tris(2-hidroxietil)amina; y, más en particular, la base es tris(2-hidroxietil)amina.

La pKa y nucleofilia adecuadas de la base están directamente relacionados con el rendimiento y la formación de impurezas en esta etapa. Tanto TMP como tris(2-hidroxietil)amina podrían dar como resultado un buen rendimiento con alta selectividad, pero se podrían introducir impurezas relacionadas con la hidracina en el IFA final cuando se usa TMP como base.

El disolvente orgánico adecuado se selecciona de THF, IPAc EtOAc, MTBE, fluorobenceno, clorobenceno y DCM, en particular, el disolvente orgánico es DCM.

La reacción de sustitución, por regla general, se realiza a una temperatura entre 0 °C y 40 °C, en particular, a una temperatura entre 10 °C y 25 °C.

Todas las impurezas en las tres últimas etapas (etapa j), etapa k) y etapa l)) se llevan al producto bruto final del compuesto de fórmula (I). Se desarrolla con éxito un procedimiento de purificación eficaz a través de un tratamiento ácido-base y recristalización para garantizar la pureza del IFA.

El procedimiento de purificación del compuesto de fórmula (I) incluye: 1) tratamiento ácido-base con un ácido adecuado y una base adecuada en un disolvente adecuado; y 2) recristalización, que se realiza con o sin

siembra adecuada en un disolvente orgánico adecuado.

El ácido usado en el tratamiento ácido-base para la purificación del compuesto de fórmula (I) se selecciona de HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, MSA, ácido toluenosulfónico y ácido alcanforsulfónico, en particular, el ácido es H₃PO₄.

5 La concentración de H₃PO₄ acuoso se selecciona de un 15 % en peso a un 60 % en peso; en particular, la concentración de H₃PO₄ acuoso es de un 35 % en peso a un 40 % en peso. Y la cantidad de H₃PO₄ es de 5-25 eq. del compuesto de fórmula (XVII), en particular, de 10-15 eq. La cantidad de H₃PO₄ se diseña esencial y cuidadosamente para obtener la máxima recuperación de IFA y el mínimo de impurezas.

10 La base usada en el tratamiento ácido-base para la purificación del compuesto de fórmula (I) se selecciona de NaOH, KOH, K₂CO₃ y Na₂CO₃, en particular, la base es NaOH.

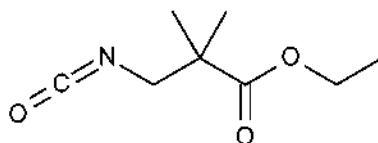
El disolvente orgánico adecuado usado para extraer impurezas en el tratamiento ácido-base para la purificación del compuesto de fórmula (I) se selecciona de MTBE, EA, IPAc, acetato de butilo, tolueno y DCM; en particular, el disolvente orgánico es EA o DCM; y, más en particular, el disolvente es DCM.

15 El disolvente adecuado para la recristalización del compuesto de fórmula (I) se selecciona de IPA, etanol, EtOAc, IPAc, acetato de butilo, tolueno, MIBK, disolvente mixto de acetona y agua, disolvente mixto de IPA y agua, y disolvente mixto de etanol y agua; en particular, el disolvente es un disolvente mixto de etanol y agua. La cantidad de siembra es de un 0,5-5 % en peso del compuesto de fórmula (I), en particular, la cantidad de siembra es de un 1 % en peso.

Ejemplos

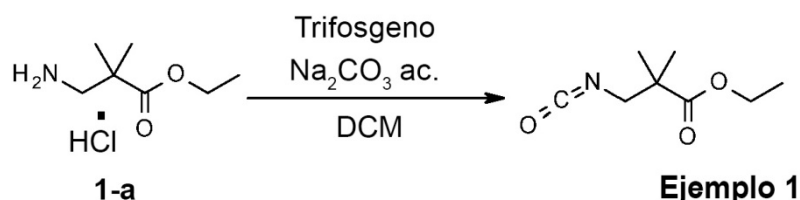
25 Ejemplo 1

Preparación de 3-isocianato-2,2-dimetil-propanoato de etilo (ejemplo 1):



30

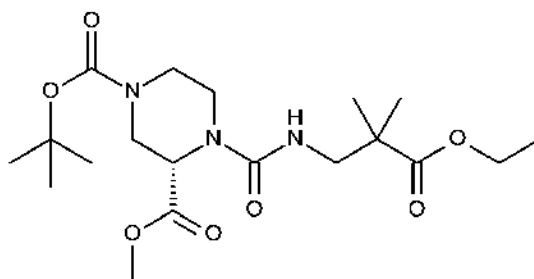
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el siguiente esquema:



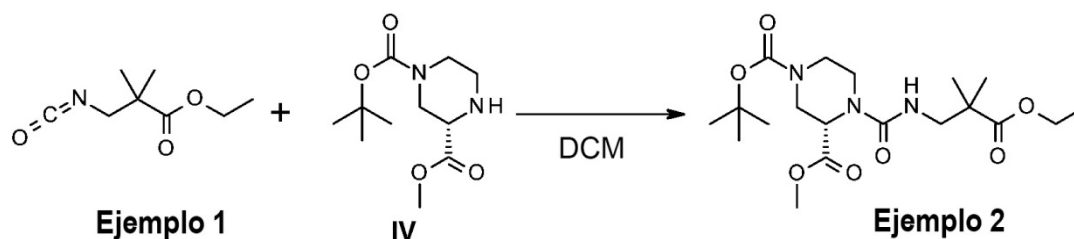
35 Se cargó un reactor revestido de vidrio de 100 l con clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo (2,40 kg, 13,21 mol, compuesto 1-a) y DCM (28,8 l) a 20 °C-25 °C. A la mezcla de reacción, enfriada a 0 °C-5 °C, se le añadió en porciones trifosgeno (1,76 kg, 5,93 mol). A continuación, se le añadió Na₂CO₃ acuoso (10 % en peso, 2,80 kg, 26,4 mol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 8 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 5 °C-8 °C durante otras 2 horas. A continuación, se lavó la mezcla de reacción resultante con salmuera (20 % en peso, 12,0 l) y Na₂CO₃ acuoso (20 % en peso, 12,0 l), a continuación, se filtró la fase orgánica a través de una almohadilla de Na₂SO₄ y se usó el filtrado directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se obtuvo el **ejemplo 1** analíticamente puro como un aceite por concentración directa de la solución bruta. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,20 (d, J = 8,0, 2H), 3,42 (s, 2H), 1,30 (t, J = 8,0, 3H), 1,25 (s, 6H).

45 Ejemplo 2

Preparación de (3S)-4-[(3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)carbamoil]piperazin-1,3-dicarboxilato de O1-terc-butilo y O3-metilo (ejemplo 2):



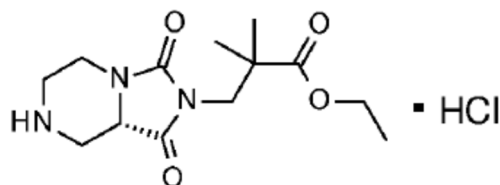
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el siguiente esquema:



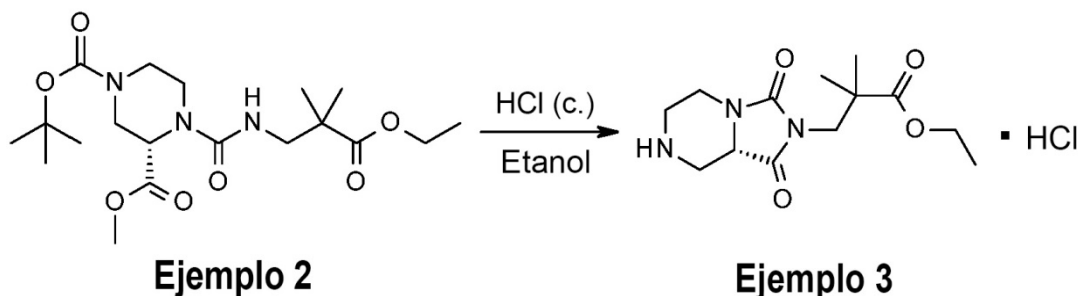
Se cargó un reactor revestido de vidrio de 50 l con la solución anterior de 3-isocianato-2,2-dimetilpropanoato de etilo (**ejemplo 1**) en DCM. A la solución, enfriada a 5-10 °C, se le añadió en porciones (3S)-piperazin-1,3-dicarboxilato de O1-*terc*-butilo y O3-metilo (2,64 kg, 10,81 mol, **compuesto IV**) por debajo de 10 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a 25 °C. Se retiró el disolvente a 40 °C/0,07 MPa para dar el producto bruto del **ejemplo 2** (4,9 kg, pureza: 94,98 %) que se usó directamente para la siguiente etapa. Se obtuvo el **ejemplo 2** analíticamente puro en forma de aceite por cromatografía ultrarrápida. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,45-5,48 (m, 1H), 4,85 (s, a, 1H), 4,54 (d, J = 13,6, 1H), 4,12 (c, J = 7,6, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,30-3,38 (m, 4H), 3,06-3,09 (m, 1H), 2,87 (s, a, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,24 (t, J = 7,6, 3H), 1,16 (s, 6H); m/e de EM = 416,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

Preparación de clorhidrato de 3-[(8aS)-1,3-dioxo-6,7,8,8a-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoato de etilo (ejemplo 3):



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el siguiente esquema:

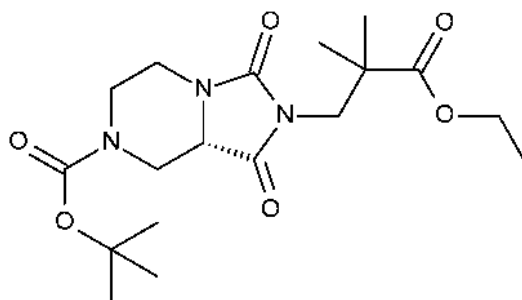


Se cargó un reactor revestido de vidrio de 50 l con (3S)-4-[(3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)carbamoyl]piperazin-1,3-dicarboxilato de O1-*terc*-butilo y O3-metilo (4,9 kg, producto bruto del **ejemplo 2** de la última etapa) y etanol (24,5 l). A la mezcla de reacción se le añadió lentamente HCl concentrado (2,95 l) mientras se mantenía la temperatura entre 15 °C y 45 °C. A continuación, se agitó la mezcla de reacción a 70 °C-80 °C durante 5 horas. A la mezcla resultante, enfriada a 40 °C, se le añadió tolueno (14,7 l). Se retiró el agua por retirada azeotrópica

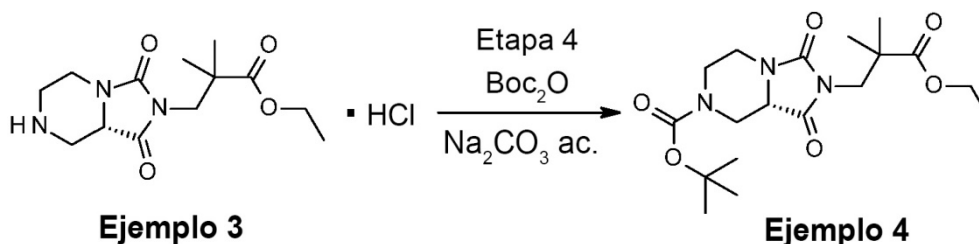
con tolueno y etanol a 55 °C/0,1 MPa hasta que se observó el sólido. Se enfrió el residuo a 15 °C-20 °C y se agitó durante otras 0,5 horas. Se recogió el sólido por separación centrífuga y se obtuvieron 2,40 kg del producto **ejemplo 3** después del secado. Se concentró el filtrado a aproximadamente 3,50 l. Se obtuvieron 670 g adicionales del producto del **ejemplo 3** después de filtración y secado (pureza: 97,2 %, rendimiento para dos etapas: 89 %) RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶) δ 9,94 (s, 1H), 4,55-4,85 (m, 1H), 3,99-4,06 (m, 3H), 3,49-3,54 (m, 3H), 3,31-3,47 (m, 2H), 3,06-3,12 (m, 1H), 2,85-2,88 (m, 1H), 1,18 (t, J = 7,2, 3H), 1,10 (s, 6H); m/e de EM = 284,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

Preparación de (8aS)-2-(3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)-1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 4):



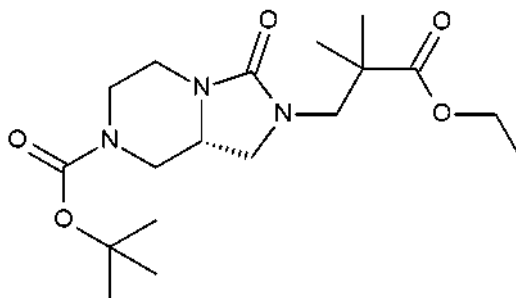
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el siguiente esquema:



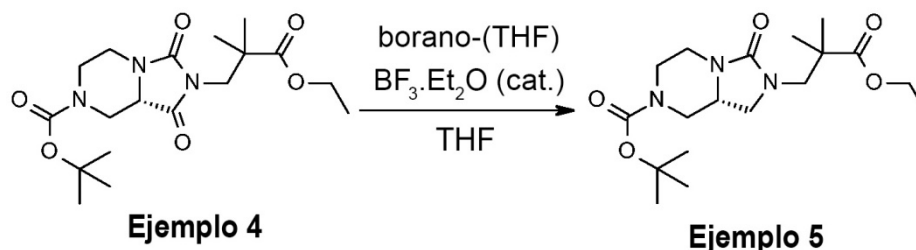
Se cargó un reactor revestido de vidrio de 50 l con clorhidrato de 3-[(8aS)-1,3-dioxo-6,7,8,8a-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoato de etilo (3,07 kg, 9,6 mol, **ejemplo 3**) y THF (11,7 l). A la mezcla, enfriada a 0-5 °C, se le añadió lentamente Boc₂O (560 g, 9,79 mol) y se siguió de adición de Na₂CO₃ acuoso (10 % en peso, 5,6 kg, 5,28 mol) a 4 °C-8 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante otras 4 horas a 5 °C-10 °C. A la mezcla resultante se le añadió tolueno (7,98 l). Después de agitar durante 0,5 horas, se separaron las fases. Se lavó la capa orgánica con salmuera al 20 % (7,98 l) y, a continuación, se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró la fase orgánica a 40 °C para dar el producto bruto del **ejemplo 4** (3,34 kg, pureza (UV 215): 99,1 %) como un aceite que se usó directamente para la siguiente etapa. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶) δ RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶) δ 4,16-4,20 (m, 2H), 4,01 (t, J = 7,2, 2H), 3,85-3,89 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,91-2,97 (m, 1H), 2,80 (a, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,26 (t, J = 7,2, 3H), 1,19 (s, 6H); m/e de EM = 328,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

Preparación de (8aR)-2-(3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 5):



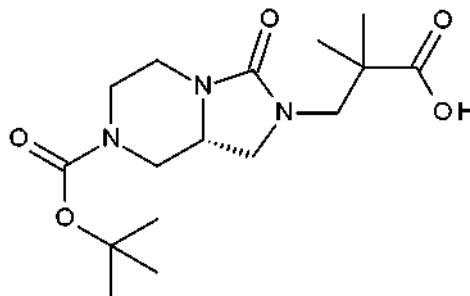
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el siguiente esquema:



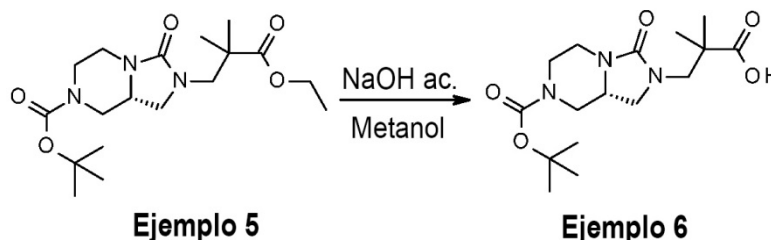
Se cargó un reactor revestido de vidrio de 50 l con (8aS)-2-(3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)-1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxilato de *terc*-butilo (3,33 kg, 8,50 mol, **ejemplo 4**) y THF (6,51 l). Se desgasificó a vacío la suspensión y se purgó con N₂ durante tres veces. A la solución, enfriada a 0 °C-5 °C, se le añadió BF₃·Et₂O (241 g, 1,70 mol) y se siguió de adición de un complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M, 17 l, 2,0 eq.) a 5 °C-10 °C durante 3,5 horas. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 10 °C durante otras 18 horas seguido de adición de EtOAc (7,49 l) y, a continuación, Na₂CO₃ acuoso (3 % en peso, 24,0 kg) durante 3-4 horas por debajo de 10 °C. A continuación, se agitó la mezcla de reacción a 5 °C-10 °C durante 1 hora. Después de la retirada del sólido, se separaron las fases del filtrado y se extrajo la capa acuosa con EA (7,49 l). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (20 % en peso, 5,51 l) y, a continuación, se concentró a 40 °C para dar el producto bruto del **ejemplo 5** (3,04 kg, pureza (UV 215): 75,5 %) como un aceite amarillo que se usó directamente para la siguiente etapa. m/e de EM = 370,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

Preparación de ácido 3-[(8aR)-7-*terc*-butoxicarbonil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (ejemplo 6):



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el siguiente esquema:

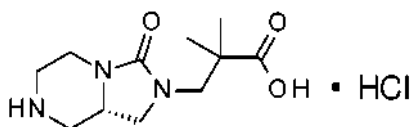


Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 20 l equipado con agitador mecánico, termómetro y burbujeador de nitrógeno con (8aS)-2-(3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)-1,3-dioxo-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-7-carboxilato de *terc*-butilo (80 % en peso, 3,03 kg, 6,56 mol, **ejemplo 5**) y metanol (3,12 l) a 15 °C-20 °C. A la mezcla de reacción, enfriada a 0 °C-5 °C, se le añadió lentamente NaOH ac. (10 % en peso, 5,25 kg, 13,12 mol) a 4 °C-10 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 20 °C-25 °C durante otras 16 horas y, a continuación, se diluyó con agua (3,64 l). Se retiró a vacío el metanol a 40 °C/0,09-0,1 MPa. Se extrajo dos veces el residuo resultante con IPAC (4,85 l). Se ajustó la capa acuosa, enfriada a 5-10 °C, a pH=3,0-4,0 con soplado de HCl ac. (6 M, 1,90 l) a 10 °C y, a continuación, se formó un sólido. Se agitó la suspensión a 5-10 °C durante 1 hora. Se recogió el sólido por filtración y se lavó con agua, a continuación, se secó a 45-50 °C a vacío (0,09-0,1 MPa) durante 16 horas para dar el producto del **ejemplo 6** (2,12 kg, pureza (UV 215): 99,2 %, pureza

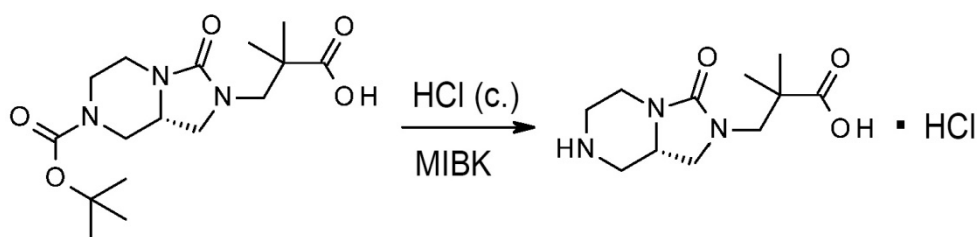
quiral: 99,2 %, rendimiento para tres etapas: 65 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,98-4,09 (m, 2H), 3,76-3,80 (m, 1H), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,30-3,41 (m, 2H), 3,00-3,04 (s, 1H), 2,85-2,88 (m, 1H), 2,60-2,75 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,22 (s, 6H); m/e de EM = 342,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 7

Preparación de clorhidrato de ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (ejemplo 7):



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el siguiente esquema:



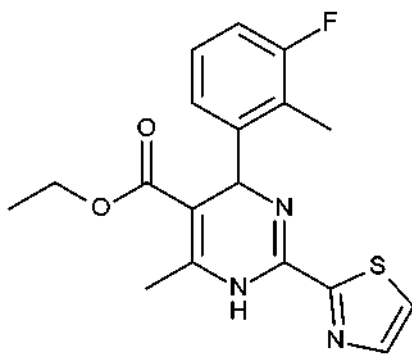
Ejemplo 6

Ejemplo 7

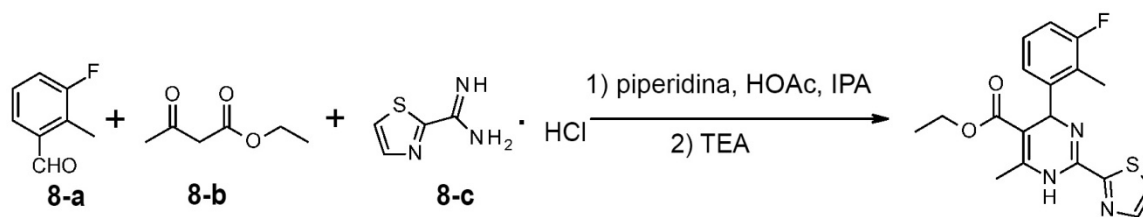
Se cargó un reactor de fondo redondo de tres bocas de 20 l equipado con agitador mecánico, termómetro y burbujeador de nitrógeno con ácido 3-[(8aR)-7-*tert*-butoxicarbonil-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (2,10 kg, 6,15 mol, **ejemplo 6**) seguido de adición de MIBK (8,82 l) a 15 °C-20 °C. A la suspensión se le añadió lentamente HCl (12 M, 1,54 l) a 15 °C-27 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a vacío a 45 °C (0,09-0,1 MPa) para dar un aceite rosa. Al residuo se le añadió acetona (2,2 l) y se agitó la suspensión a 18 °C-23 °C durante 16 horas. Se recogió la sal por filtración usando un embudo Büchner y se lavó con acetona. Se secó la torta húmeda en un horno de vacío (40 °C/Ca. 0,1 MPa) con una purga de nitrógeno durante 16 horas para dar el **ejemplo 7** (1,43 kg, pureza: 100 %, pureza quirál: 100 %, rendimiento: 83,7 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,42 (a, 1 H), 9,75 (a, 2H), 3,91-3,97 (m, 1H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,12-3,29 (m, 5H), 3,01-3,04 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 2H), 1,24 (s, 6H); m/e de EM = 242,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8

Preparación de 4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (ejemplo 8):



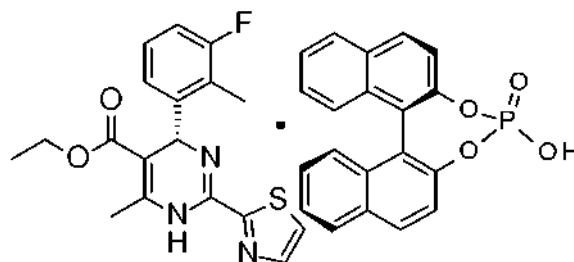
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el siguiente esquema:

**Ejemplo 8**

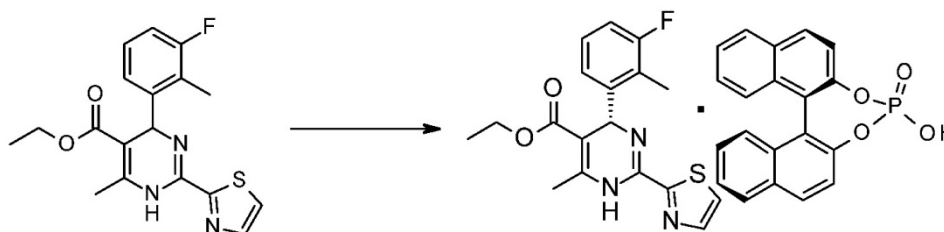
Se cargó un reactor de 1500 l equipado con agitador mecánico, termómetro y burbujeador de nitrógeno con 3-fluoro-2-metil-benzaldehído (32,68 kg, 23,66 mol, **compuesto 8-a**), IPA (256,5 kg) y 3-oxobutanoato de etilo (30,78 kg, 23,65 mol, **compuesto 8-b**) a 20 °C-30 °C. A la mezcla de reacción se le añadió piperidina (2,03 kg) y ácido acético (1,58 kg) a 20 °C-30 °C. Después de 4 horas, a la solución resultante se le añadió clorhidrato de tiazol-2-carboxamida (36,51 kg, 90 % en peso, 20,11 mol, **compuesto 8-c**) seguido de adición de trietilamina (23,90 kg, 23,66 mol) durante 50 min. Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C-30 °C durante otras 12 horas y, a continuación, se agitó a 70 °C-75 °C durante 8 horas. Después de que finalizara la reacción, se enfrió la mezcla de reacción a 30 °C y se le añadió agua (261 kg) durante 50 min. Se agitó la suspensión a 20 °C-30 °C durante otras 10 horas. Se recogió el sólido por filtración y se lavó con IPA/agua (v/v=1:1, 33 l) y agua (33 l). Se secó la torta húmeda en un horno de vacío (50 °C/Ca. 0,1 MPa) con una purga de nitrógeno durante 16 horas para dar el producto del **ejemplo 8** (61 kg, pureza: 99,5 %, rendimiento: 83,9 %) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1 H), 7,96 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,94 (c, J=7,2 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,44 (d, J=1,6 Hz, 3H), 1,09 (t, J=7,2 Hz, 3H); m/e de EM = 360,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

Preparación de (4S)-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo con sal monohidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo (ejemplo 9):



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el siguiente esquema:

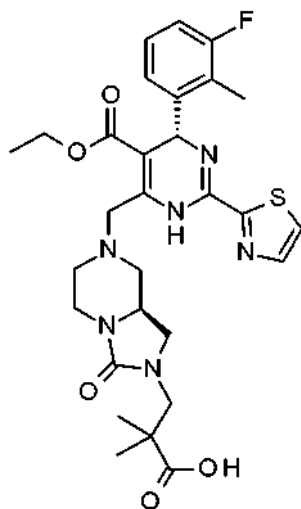
**Ejemplo 8****Ejemplo 9**

Se cargó un reactor de 1500 l equipado con agitador mecánico, termómetro y burbujeador de nitrógeno con 4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato (61 kg, 169,7 mol, **ejemplo 8**) y etanol (481 kg) a 20-30 °C. Se calentó la mezcla de reacción a 75 °C y se agitó a 75 °C hasta que se disolvió todo el sólido amarillo. Se le añadió hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo (59,2 kg, 170,0 mol) y se mantuvo la agitación durante 4 horas. Se enfrió lentamente la mezcla de reacción a 30 °C en 4 horas y, a continuación, se filtró. Se lavó el sólido recogido con etanol (60 l) y, a continuación, se cargó, de nuevo, en un reactor de 1500 l. Se le añadió DCM (600 l) y la suspensión se calentó a reflujo. A la suspensión se le añadió etanol (300 l) durante 0,5 horas y se mantuvo la agitación durante 0,5 horas. Se le añadieron 300 l adicionales de etanol durante 0,5 horas a 40 °C. Se eliminó por destilación el DCM a 38-60 °C, se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante otra hora y, a continuación, se enfrió de 60 °C a 30 °C durante 8 horas. Se recogió la sal quiral por centrifugadora y

se lavó con etanol (60 l). Se secó la torta húmeda en un horno de vacío (50 °C/Ca. 0,1 MPa) con una purga de nitrógeno durante 24 horas para dar el **ejemplo 9** (52,7 kg, pureza: 99,6 %, pureza quiral: 99,1 %, rendimiento: 44 %) como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,04-8,08 (m, 4H), 7,48-7,54 (m, 4H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 3H), 7,05-7,25 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,99 (c, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,04 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); m/e de EM = 360,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Se confirmó la estructura absoluta por XRPD.

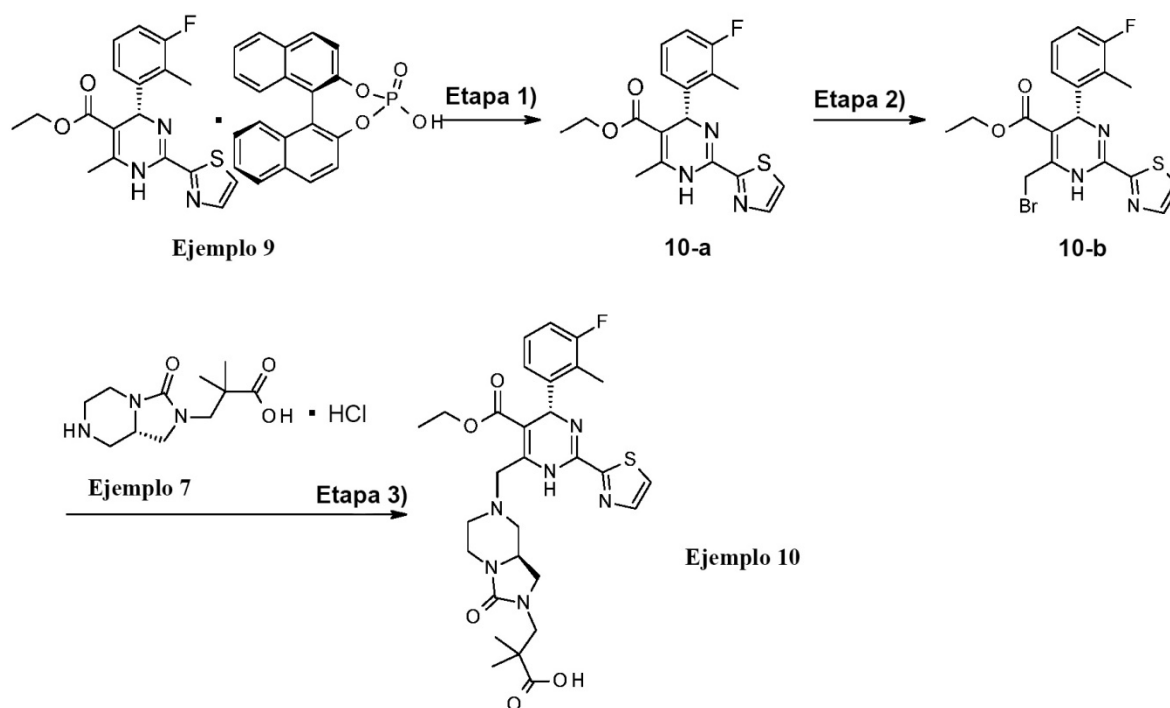
Ejemplo 10

- 10 **Preparación de ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (ejemplo 10):**



15

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el siguiente esquema:



- 20 **Etapa 1) preparación de (4S)-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (compuesto 10-a):**

Se cargó un matraz de 10 l equipado con agitador mecánico, termómetro y burbujeador de nitrógeno con (4S)-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo con sal monohidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo (500,0 g, 706 mmol, **ejemplo 9**) y DCM (5,0 l). A la suspensión se le añadió gota a gota NaOH acuoso (20 % en peso, 1,1 eq., 155,4 g, 777 mmol) durante 10 min a 20 °C-30 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 20-30 °C durante 4 horas. A continuación, se filtró la mezcla de reacción resultante y se lavó el sólido recogido con DCM (500 ml). Se lavó el filtrado combinado con agua (1,0 l) y se concentró a vacío hasta sequedad. Al residuo se le añadió DCM recién preparado (1,0 l), se concentró la solución resultante a vacío hasta sequedad y este procedimiento se repitió dos veces. Se disolvió el aceite amarillo resultante (**compuesto 10-a**) en DCM (2,5 l) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2) preparación de (4S)-6-(bromometil)-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (compuesto 10-b):

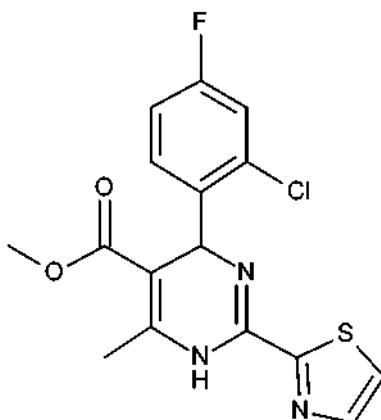
Se cargó un matraz de 10 l equipado con agitador mecánico, termómetro y burbujeador de nitrógeno con una solución de (4S)-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (706 mmol, **compuesto 10-a**) en DCM (4,0 l) de la etapa 1). A la mezcla de reacción, calentada a 32 °C-37 °C, se le añadió en porciones PBr₃ (2,71 g, 7,06 mmol) y se siguió de adición de NBS (125,6 g, 706 mmol) mientras se mantenía la temperatura a 35 °C-40 °C. Después de 0,5 horas, se le añadió un lote adicional de NBS (12,6 g, 70,6 mmol) a la mezcla de reacción, que se supervisó cuidadosamente por HPLC hasta la conversión de >95 %. Se enfrió la solución resultante del **compuesto 10-b** a 10-20 °C y se usó directamente para la siguiente etapa. m/e de EM = 436,1/438,0 [M+H]⁺.

Etapas 3) preparación de ácido 3-[(8aS)-7-[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (ejemplo 10):

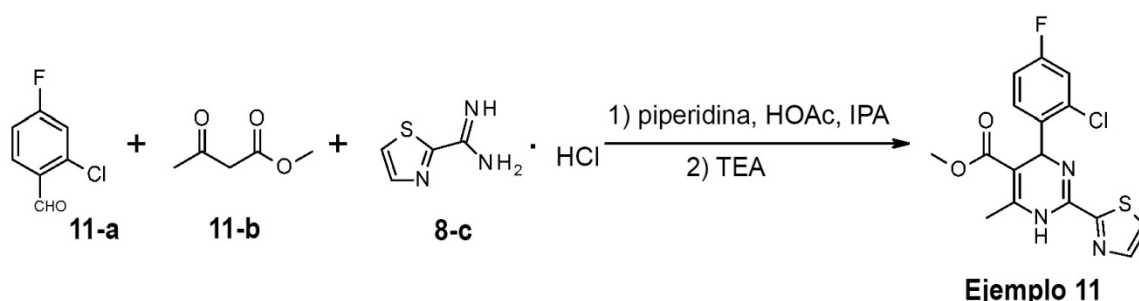
Se cargó un matraz de 10 l equipado con agitador mecánico, termómetro y burbujeador de nitrógeno con una solución de (4S)-6-(bromometil)-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo en DCM de la última etapa. A la mezcla de reacción, enfriada a 10-20 °C, se le añadió en porciones clorhidrato de ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (193 g, 635 mmol, pureza: 91,6 % en peso, **ejemplo 7**) y se siguió de adición de trietanolamina (329 g, 2,33 mol) en DCM (350 ml) por debajo de 25 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C-30 °C durante 16 horas. A continuación, a la mezcla de reacción resultante se le añadió agua (1,25 l) y se ajustó la capa acuosa a pH=3-4 usando H₃PO₄ (85 % en peso). Después de la separación de fases, se lavó la fase orgánica con agua acidificada (1,25 l, solución de H₃PO₄ con pH=2-3). Después de la separación de fases, se extrajo la fase orgánica con solución acuosa de H₃PO₄ (35 % en peso, 1980 g) una vez y solución acuosa de H₃PO₄ (35 % en peso, 990 g) una vez. Se extrajo la capa acuosa combinada con DCM (500 ml). A la capa acuosa, enfriada a 0 °C-10 °C, se le añadió DCM (2,0 l). A continuación, se ajustó la capa acuosa a pH=3-4 con una solución acuosa de NaOH (50 % en peso, 770 g). Después de la separación de fases, se lavó la fase orgánica con agua (1,5 l) y se filtró a través de celite (25 g) y, a continuación, se concentró a vacío a aproximadamente 500 ml. Se diluyó el residuo con etanol (500 ml) y se concentró a vacío a aproximadamente 500 ml y se repitió este procedimiento una vez más. A continuación, se diluyó, de nuevo, el residuo con etanol (1700 ml) y se calentó a 70-80 °C hasta que se disolvió todo el sólido. Se le añadió agua (2,20 l) a la solución previa por medio de un embudo de adición mientras se mantenía la temperatura interna entre 60 °C y 78 °C. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción a 55 °C durante 2 horas y se mantuvo a 50 °C-55 °C durante 1 hora, a continuación, se enfrió a 25 °C durante 3 horas y se agitó a 25 °C durante otra hora. Se recogió el sólido por filtración y se lavó con etanol/agua (v/v=1/1, 250 g). Se secó la torta húmeda en un horno de vacío (45 °C-55 °C/Ca. 0,1 MPa con una purga de nitrógeno) durante 35 horas para dar el producto del **ejemplo 10** (260,0 g, pureza: 99,1 %, pureza quiral: 99,8 %, rendimiento: 61,5 %) como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,35 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,01 (d, J=3,2 Hz, 2H), 7,93 (d, J=3,2 Hz, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 3,87-4,00 (m, 4H), 3,62-3,73 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,27 (d, J=14,0 Hz, 1H), 3,16 (d, J=14,0 Hz, 1H), 2,93-3,00 (m, 2H), 2,77-2,82 (m, 2H), 2,45 (t, J=1,6 Hz, 3H), 2,15 (d, J=11,2 Hz, 1H), 2,02 (d, J=11,2 Hz, 1H), 1,03-1,08 (m, 9H); m/e de EM = 599,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

Preparación de éster metílico del ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxílico (ejemplo 11):



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el siguiente esquema:



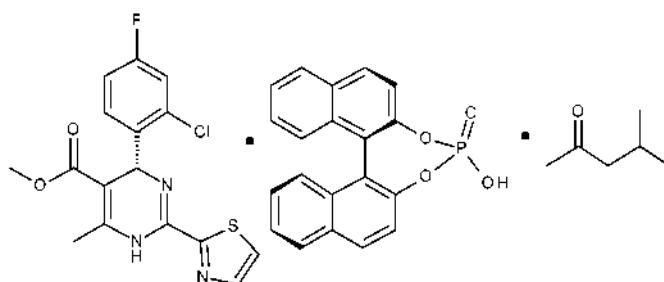
5

Se cargó un reactor revestido de vidrio de 1000 l equipado con agitador mecánico, termómetro y burbujeador de nitrógeno con 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (30,8 kg, 194 mol, **compuesto 11-a**) e IPA (188,0 kg). A la solución se le añadió, a continuación, acetoacetato de metilo (22,7 kg, 195 mol, **compuesto 11-b**) seguido de adición de piperidina (1,74 kg, 20,4 mol) y ácido acético (1,32 kg, 22,0 mol). A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 43 °C-47 °C y se agitó a dicha temperatura durante 5 horas. A continuación, a la mezcla de reacción se le añadió sal clorhidrato de tiazol-2-carboxamidina (19,8 kg, 121,0 mol, **compuesto 8-c**) seguido de adición de trietilamina (20,0 kg, 198,0 mol). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C-85 °C y se agitó durante 7 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió la mezcla de reacción a 20 °C-25 °C y, a continuación, se le añadió agua (52,0 kg). Se agitó la suspensión resultante a 20 °C-25 °C durante 2 horas. Se recogió el sólido por centrifugadora y se lavó con isopropanol/agua (42 kg, v/v=10/3). Se secó el sólido húmedo en un horno de vacío para dar el **ejemplo 11** (35,05 kg, pureza: 95,8 %, rendimiento: 79,2 %) como un sólido amarillo. m/e de EM = 366,2 [M+H]⁺.

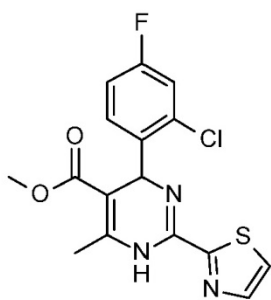
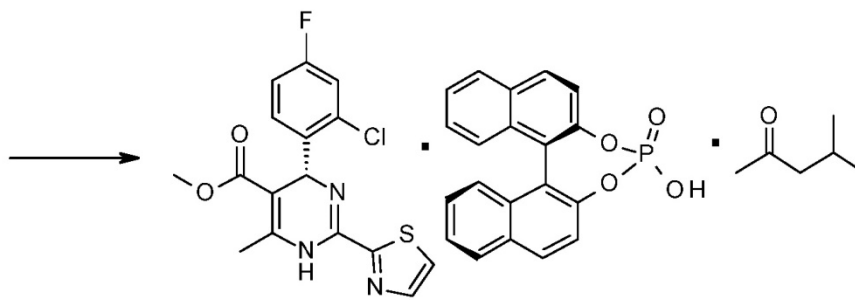
20 Ejemplo 12

Preparación de éster metílico del ácido (R)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxílico con sal monohidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo y solvato de mono-MIBK (ejemplo 12):

25



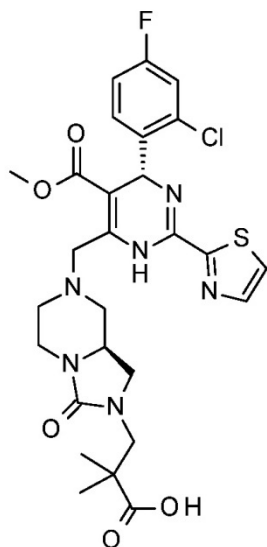
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el siguiente esquema:

**Ejemplo 11****Ejemplo 12**

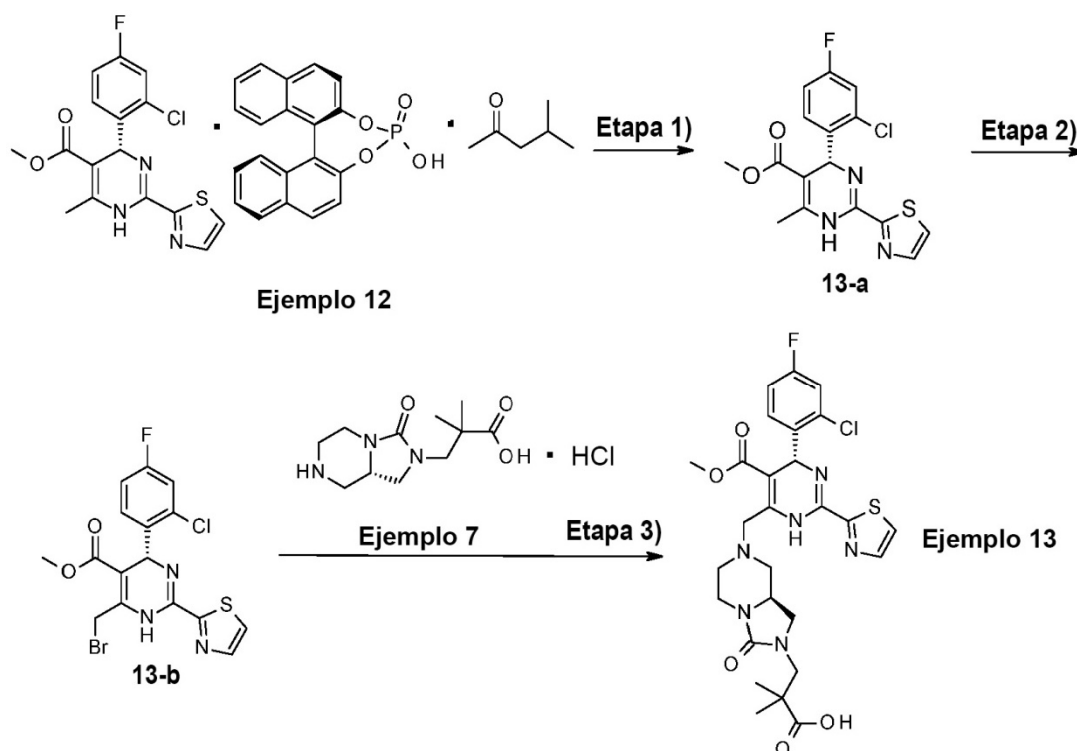
Se cargó un reactor de 1000 l equipado con agitador mecánico, termómetro y burbujeador de nitrógeno con éster metílico del ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxílico (23,8 kg, 65,06 mol, **ejemplo 11**), MIBK (660 l) y agua purificada (6,6 l) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante otros 20 min hasta que se disolvió todo el sólido amarillo. Después de que se añadiera en una porción hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo (18,1 kg, 52,05 mol) a temperatura ambiente, se calentó la mezcla de reacción a 75 °C y se mantuvo la agitación durante 14 horas. Se enfrió lentamente la mezcla de reacción a 40 °C en 6 horas, a continuación, se agitó a 40 °C durante otras 2 horas. Se recogió la sal quiral por centrifugadora y se aclaró con MIBK (50 l) durante tres veces. Se secó a vacío el sólido resultante a 55 °C durante 24 horas para dar el **ejemplo 12** (21,75 kg, pureza quiral: 99,45 %, rendimiento: 83,5 %) como un sólido amarillo claro. m/e de EM =366,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

Preparación de ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (ejemplo 13):

**Ejemplo 13**

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapas 1) preparación de (4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (compuesto 13-a):

Se cargó un matraz de 250 ml equipado con agitador magnético, termómetro y burbujeador de nitrógeno con éster metílico del ácido (R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxílico con sal monohidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diol y solvato de mono-MIBK (20,0 g, 24,6 mmol, **compuesto 11-a**) y diclorometano (200 ml). A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución acuosa de NaOH (20 % en peso, 5,40 g, 27,0 mmol) durante 10 min a 20 °C-30 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C-30 °C durante otras 2,5 horas, a continuación, se filtró y se lavó el sólido recogido con diclorometano (20 ml). Se lavó el filtrado con agua (50 ml). Se concentró la fase orgánica combinada a vacío hasta sequedad. Al residuo de la izquierda se le añadió DCM recién preparado (50 ml), se concentró la solución resultante a vacío hasta sequedad y se repitió este procedimiento dos veces. Se disolvió el **compuesto 13-a** obtenido como un aceite amarillo en DCM (100 ml) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2) preparación de (4R)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (compuesto 13-b):

Se cargó un matraz de 250 ml equipado con agitador magnético, termómetro y burbujeador de nitrógeno con una solución de (4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo (24,6 mmol) en DCM (100 ml) de la etapa 1). A la mezcla de reacción, calentada a 32 °C-37 °C, se le añadió en porciones PBr_3 (67 mg, 0,076 mmol) seguido de adición de NBS (4,42 g, 24,6 mmol) mientras se mantenía la temperatura. Después de 0,5 horas, se le añadió un lote adicional de NBS (663 mg, 3,69 mmol) a la mezcla de reacción, que se supervisó cuidadosamente por HPLC hasta la conversión de >95 %. Se enfrió la solución resultante del **compuesto 13-b** a 10-20 °C y se usó directamente para la siguiente etapa. m/e de EM = 443,9/445,8/447,7 [M+H]⁺.

Etapas 3) preparación de ácido 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxycarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (ejemplo 13):

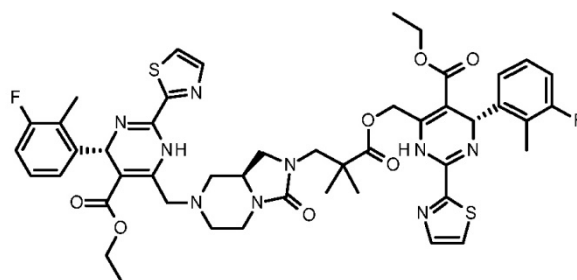
Se cargó un matraz de 250 ml equipado con agitador magnético, termómetro y burbujeador de nitrógeno con una solución de (4R)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-5-carboxilato de metilo en DCM de la última etapa. A la solución, enfriada a 10 °C-20 °C, se le añadió en porciones clorhidrato de ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (5,09 g, 16,8 mmol, pureza: 91,6 % en peso, **ejemplo 7**) seguido de adición de trietanolamina (8,77 g, 26,8 mmol) por debajo de 25 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C-30 °C durante 16 horas y, a continuación, se le añadió agua (30 ml), se ajustó la capa acuosa a pH=3-4 usando H_3PO_4 (85 % en peso). Después de la separación de fases, se lavó la fase orgánica con agua acidificada (30 ml, solución de H_3PO_4 con pH=2-3), a continuación, se extrajo

con H_3PO_4 acuoso (35 % en peso, 70 g) una vez y H_3PO_4 acuoso (35 % en peso, 35 g) una vez. Se extrajo la capa acuosa combinada con DCM (30 ml) y, a continuación, se enfrió a 0 °C-10 °C, se le añadió, de nuevo, DCM recién preparado (100 ml). Después de eso, se ajustó la capa acuosa a pH=3-4 con una solución acuosa de NaOH (50 % en peso, 30 g). Después de la separación de fases, se lavó la fase orgánica con agua (50 ml) y se concentró a vacío hasta sequedad. Se diluyó el residuo con etanol (25 ml) y se concentró a vacío hasta sequedad, a continuación, se diluyó, de nuevo, con etanol (25 ml) y se calentó a 70-80 °C hasta que se disolvió todo el sólido. Se le añadió agua (25 ml) a la solución previa por medio de un embudo de adición mientras se mantenía la temperatura interna entre 50 °C y 78 °C. Se enfrió la mezcla de reacción a 25 °C durante 3 horas y se agitó a 25 °C durante otra hora. Se recogió el sólido por filtración y se lavó con etanol/agua (v/v=1/1, 10 ml). Se secó la torta húmeda en un horno de vacío (50 °C/Ca. 0,1 MPa con una purga de nitrógeno) durante 30 horas para dar el producto del **ejemplo 11** (4,28 g, pureza: 99,3 %; rendimiento: 42 %) como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,34 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,03 (d, $J=3,2$ Hz, 2H), 7,94 (d, $J=3,2$ Hz, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,95 (d, $J=16,8$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J=16,8$ Hz, 1H), 3,62-3,72 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,36-3,39 (m, 1H), 3,27 (d, $J=14,0$ Hz, 1H), 3,15 (d, $J=14,0$ Hz, 1H), 2,77-2,84 (m, 2H), 2,13-2,18 (m, 2H), 2,03 (t, $J=10,8$ Hz, 1H), 1,08 (m, 6H) m/e de EM = 606,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 14

El cribado de concentraciones y equivalentes de H_3PO_4 en el tratamiento ácido-base de la etapa 1)

La cantidad de H_3PO_4 en el tratamiento ácido-base de la etapa 1) se diseña esencial y cuidadosamente para obtener la máxima recuperación de IFA y el mínimo de impurezas. Se cribaron las concentraciones y equivalentes de H_3PO_4 en la etapa 3) del **ejemplo 10** de acuerdo con **tabla 1**. La mayor impureza fue la **impureza 2** mostrada a continuación.



Impureza 2

Después del lavado con solución de H_3PO_4 inicial (pH=3-4 y pH=2-3), la pureza en la capa orgánica fue producto/impureza 2 ($T_{\text{r (impureza)}} = 19,4$ min) = 71,9/1,38 (% de área de pico); se sometieron a prueba los ejemplos seleccionados de otras extracciones con diversas concentraciones y equivalentes de H_3PO_4 y se muestran en **tabla 1**.

Tabla 1. Cribado de concentraciones y equivalentes de H_3PO_4

concentraciones y equivalentes de H_3PO_4	Pureza en la capa acuosa (% de área de pico) Producto/Impureza 2	Pureza en la capa orgánica (% de área de pico) Producto/Impureza 2
H_3PO_4 al 30 % en peso 20 eq.	95,2/0,0	14,0/4,6
H_3PO_4 al 35 % en peso 10 eq.	92,6/0,0	10,8/4,7
H_3PO_4 al 35 % en peso 15 eq.	93,7/0,1	5,4/5,0
H_3PO_4 al 35 % en peso 20 eq.	93,9/0,1	4,0/5,0
H_3PO_4 al 40 % en peso 20 eq.	92,3/0,5	3,9/3,9
H_3PO_4 al 45 % en peso 20 eq.	90,7/1,3	4,9/1,3

Se sometió a prueba el estudio anterior con los siguientes parámetros de HPLC mostrados en la **tabla 2**.

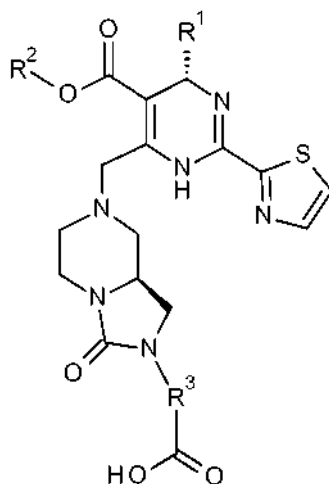
Tabla 2. Parámetros de HPLC

Instrumento	Sistema de HPLC Agilent 1260 con detector DAD		
Columna	Waters Xbridge C8 (4,6x150 mmx3,5 µm)		
Temperatura del horno	30 °C		
Fase móvil	A: TFA al 0,12 % en agua B: TFA al 0,12 % en ACN		
Programa de gradiente	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0,00	80	20
	15,00	50	50
	20,00	10	90
	25,00	10	90
	25,01	80	20
	30,00	80	20
Caudal	1,0 ml/min		
Detector	UV 299 nm		
Concentración nominal	0,5 mg/ml		
Diluyente	ACN : agua =1 : 1		
Volumen de inyección	10 µl		
Tiempo de desarrollo	30 min		

- 5 De acuerdo con los resultados mostrados en la tabla 1, la cantidad de H_3PO_4 en el tratamiento ácido-base de la etapa 1) está directamente relacionada con la recuperación de IFA y la cantidad de impurezas. Por lo tanto, la concentración particular de H_3PO_4 fue de un 35 % en peso a un 40 % en peso y 10-15 equivalentes de compuesto de fórmula (XVII).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I),



(I),

en la que

R¹ es fenilo, que está insustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₆;

R² es alquilo C₁₋₆;

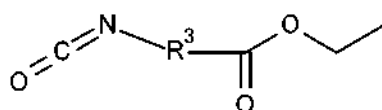
R³ es -C_xH_{2x}-;

x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

o sal o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

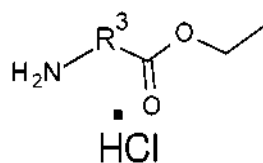
que consiste en las siguientes etapas:

etapa a) la formación del isocianato (III),



(III),

haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II)

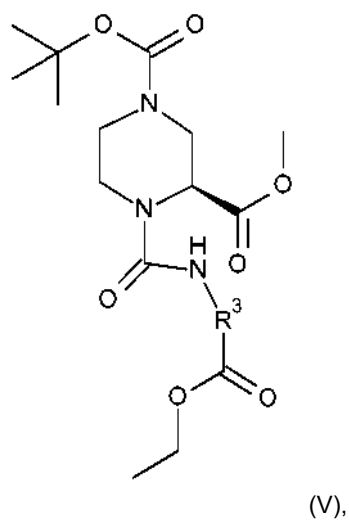
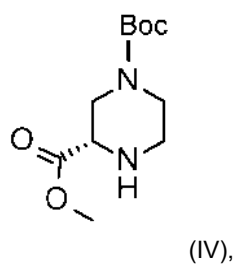


(II)

con trifosgeno,

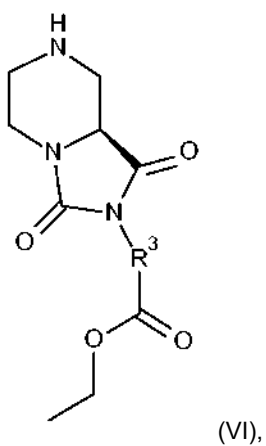
en la que R³ es -C_xH_{2x}-; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

etapa b) la formación de urea (V) por medio de la reacción de adición de isocianato (III) y el compuesto (IV)



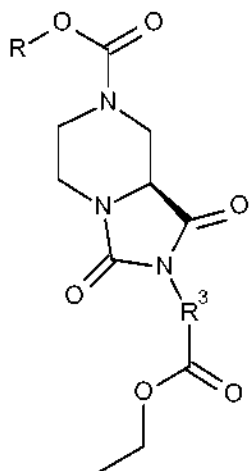
5 en la que R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

etapa c) la formación del compuesto de fórmula (VI) por medio de la reacción de ciclación de urea (V),



10 en la que R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

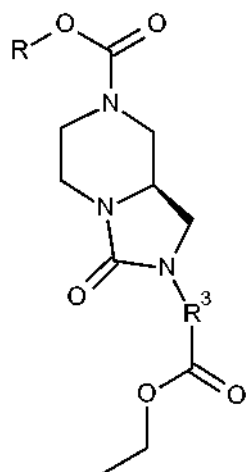
etapa d) la formación del compuesto de fórmula (VII) por protección del compuesto de fórmula (VI),



(VII),

en la que R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; R es alquilo C_{1-6} ;

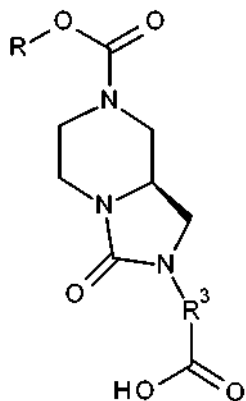
- 5 etapa e) la formación del compuesto de fórmula (VIII) por medio de reducción selectiva del compuesto de fórmula (VII),



(VIII),

- 10 en la que R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; R es alquilo C_{1-6} ;

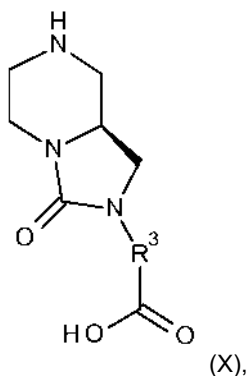
etapa f) la formación del compuesto de fórmula (IX) por medio de hidrólisis del compuesto de fórmula (VIII),



(IX),

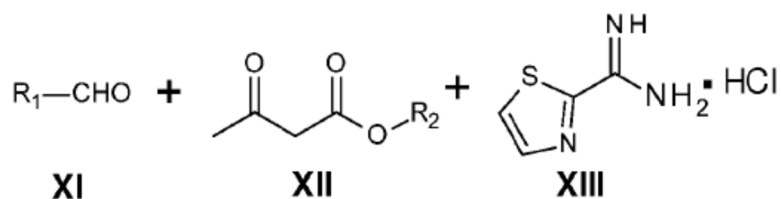
en la que R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; R es alquilo C_{1-6} ;

etapa g) la formación del compuesto de fórmula (X) por desprotección del compuesto de fórmula (IX),

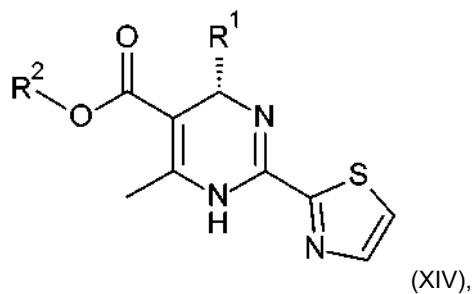


en la que R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

etapa h) la formación del compuesto de fórmula (XIV) por medio de reacción similar a Biginelli haciendo reaccionar los compuestos de fórmulas (XI), (XII) y (XIII)

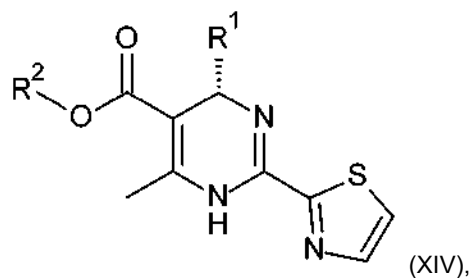


para obtener el compuesto de fórmula (XIV)



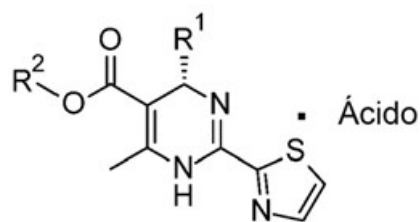
en la que R^1 es fenilo, que está insustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C_{1-6} ; R^2 es alquilo C_{1-6} ;

etapa i) la formación del compuesto de fórmula (XVI) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (XIV)



con un ácido orgánico (XV),

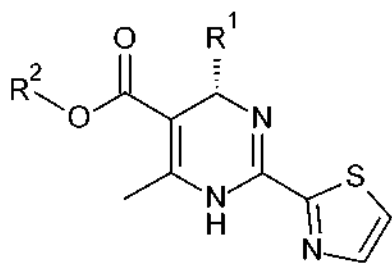
y recristalización de la sal enantiomérica del compuesto de fórmula (XVI) o solvato,



(XVI),

en la que R¹ es fenilo, que está insustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₆; R² es alquilo C₁₋₆; el ácido es D-(+)-DTTA, L-DTTA, ácido L-tartárico, D-DBTA, (+)-CSA, hidrogenofosfato de (S)-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo o hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo;

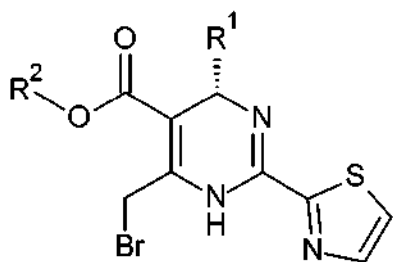
etapa j) la recuperación del compuesto enantiomérico de fórmula (XVII) de su sal enantiomérica de fórmula (XVI) o solvato,



(XVII),

en la que R¹ es fenilo, que está insustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₆; R² es alquilo C₁₋₆;

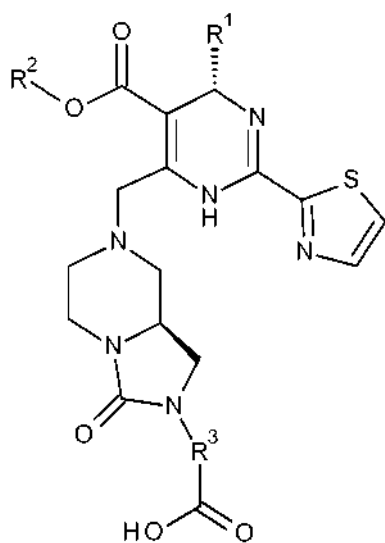
etapa k) la formación del compuesto de fórmula (XVIII) por medio de la reacción de bromación del compuesto de fórmula (XVII),



(XVIII),

en la que R¹ es fenilo, que está insustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₆; R² es alquilo C₁₋₆;

etapa l) la formación del compuesto de fórmula (I) por medio de la reacción de sustitución del compuesto de fórmula (XVIII) con el compuesto de fórmula (X),



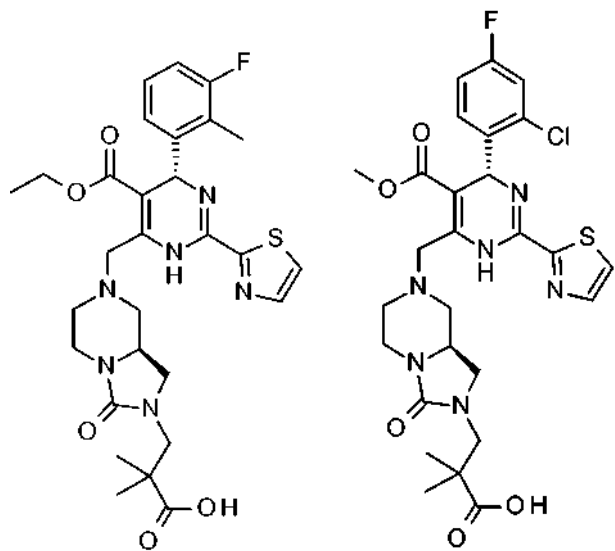
(I),

en la que R¹ es fenilo, que está insustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₆; R² es alquilo C₁₋₆; R³ es -C_xH_{2x}-; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7.

5

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es clorofluorofenilo o metilclorofenilo; R² es metilo o etilo; R³ es -CH₂-C(CH₃)₂-; o sal o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para la síntesis de



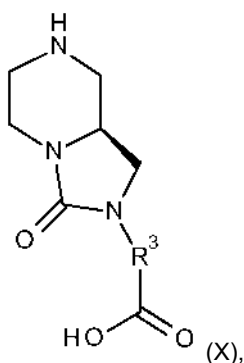
10

del mismo.

o

; o sal o diastereómero farmacéuticamente aceptable

4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (X),



en la que

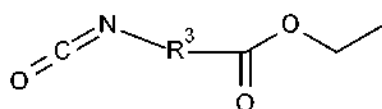
5 R^3 es $-C_xH_{2x}-$;

x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

o sal, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

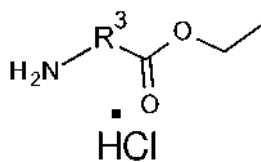
10 que comprende una o más de las siguientes etapas:

etapa a) la formación del isocianato (III),



15 (III),

haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II)

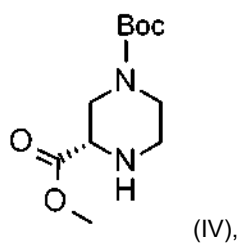


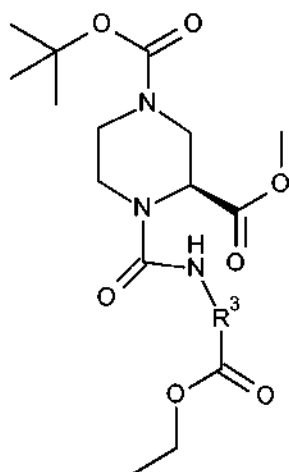
(II)

20 con trifosgeno,

en la que R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

25 etapa b) la formación de urea (V) por medio de la reacción de adición de isocianato (III) y el compuesto (IV)

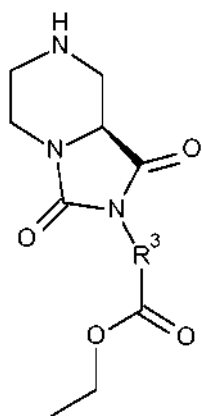




(V),

en la que R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

5 etapa c) la formación del compuesto de fórmula (VI) por medio de la reacción de ciclación de urea

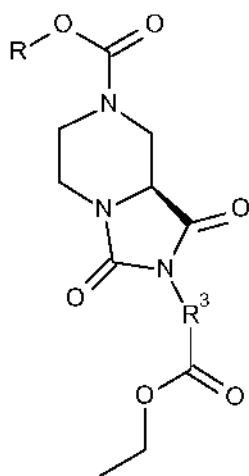


(VI),

en la que R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

10

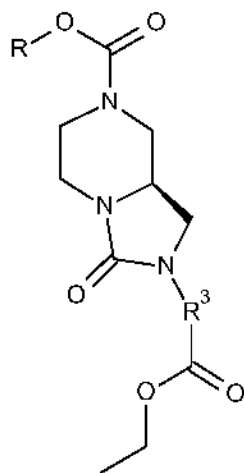
etapa d) la formación del compuesto de fórmula (VII) por protección del compuesto de fórmula (VI),



(VII),

15 en la que R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; R es alquilo C_{1-6} ;

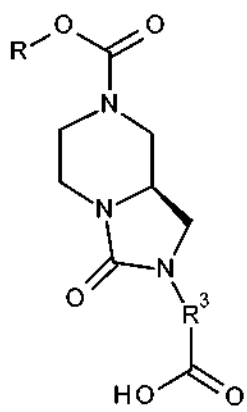
etapa e) la formación del compuesto de fórmula (VIII) por medio de reducción selectiva del compuesto de fórmula (VII),



(VIII),

en la que R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; R es alquilo C_{1-6} ;

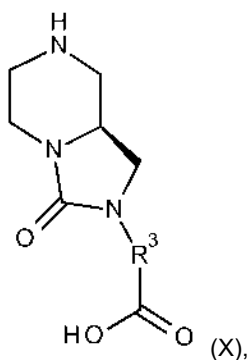
etapa f) la formación del compuesto de fórmula (IX) por medio de hidrólisis del compuesto de fórmula (VIII),



(IX),

en la que R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7; R es alquilo C_{1-6} ;

etapa g) la formación del compuesto de fórmula (X) por desprotección del compuesto de fórmula (IX),

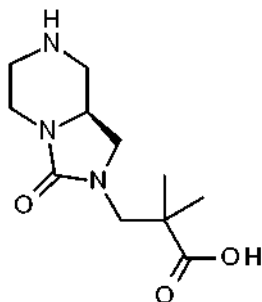


(X),

en la que R^3 es $-C_xH_{2x}-$; x es 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^3 es $-CH_2-C(CH_3)_2-$; o sal o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 o 5 para la síntesis de



; o sal o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que la formación del isocianato (III) en la etapa a) se realiza en presencia de una base en un disolvente con reactivo de fosgeno, en el que el disolvente se selecciona de 2-MeTHF, THF, IPAc, EA, tolueno y DCM, en particular, el disolvente es DCM.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la base se selecciona de Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO_3 , Na_3PO_4 y K_3PO_4 , en particular, la base es Na_2CO_3 acuoso a una concentración de un 5-25 % en peso o K_2CO_3 acuoso a una concentración de un 5-30 % en peso, más en particular, la base es Na_2CO_3 acuoso a una concentración de un 10-15 % en peso.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que el reactivo de fosgeno se selecciona de fosgeno, difosgeno y trifosgeno, en particular, el reactivo de fosgeno es trifosgeno; en el que la cantidad de trifosgeno es de 0,34-1,0 eq. del compuesto de fórmula (II), en particular, de 0,34-0,45 eq.

10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que la formación del compuesto de fórmula (VI) en la etapa c) se realiza en presencia de un ácido en un disolvente orgánico, en el que el disolvente se selecciona de 2-MeTHF, IPAc, EA, tolueno, DCM, metanol y etanol, en particular, el disolvente es etanol.

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el ácido se selecciona de éterato de trifluoruro de boro, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, HBr y HCl, en particular, el ácido es HCl, más en particular, el ácido es HCl concentrado.

12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que la formación del compuesto de fórmula (VII) en la etapa d) se realiza en presencia de una base con un reactivo protector en un disolvente, en el que el reactivo protector se selecciona de cloroformatos y anhídridos, en particular, el reactivo protector es cloroformiato de bencilo o anhídrido de Boc, más en particular, el reactivo protector es anhídrido de Boc.

13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el disolvente se selecciona de 2-MeTHF, THF, IPAc, EtOAc y DCM; en particular, el disolvente es THF o 2-MeTHF.

14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en el que la base se selecciona de TEA, DIPEA, Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO_3 , Na_3PO_4 y K_3PO_4 ; en particular, la base es Na_2CO_3 o NaHCO_3 ; más en particular, la base es Na_2CO_3 acuoso o NaHCO_3 acuoso.

15. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado por que la formación del compuesto de fórmula (VIII) en la etapa e) se realiza en presencia de un ácido de Lewis catalítico y un reactivo reductor, en el que el ácido de Lewis catalítico se selecciona de InCl_3 , YCl_3 , ZnCl_2 , $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; en particular, el ácido de Lewis es $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, en el que la cantidad de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ es de 0,05-1,1 eq. del compuesto de fórmula (VII), en particular, de 0,2 eq.

16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el reactivo reductor se selecciona de hidruro de litio y aluminio, dihidro-bis-(2-metoxietoxi)aluminato de sodio, borano-dimetilsulfuro, fenilsilano y complejo de borano-tetrahidrofurano; en particular, el reactivo reductor es un complejo de borano-tetrahidrofurano, en el que la cantidad de complejo de borano-tetrahidrofurano es de 1,6-5,0 eq. del compuesto de fórmula (VII), en particular, de 1,6-2,0 eq.

17. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado por que el

compuesto de fórmula (IX) en la etapa f) se aísla a través de un procedimiento de tratamiento, en el que el procedimiento de tratamiento comprende la extracción con un disolvente orgánico para retirar las impurezas, en el que el disolvente orgánico se selecciona de THF, EA, IPAc, MTBE y tolueno, en particular, el disolvente orgánico es IPAc.

5 18. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado por que la formación del compuesto de fórmula (X) en la etapa g) se realiza en presencia de un ácido en un disolvente, en el que el ácido se selecciona de TFA, ácido fosfórico, MSA, ácido sulfúrico, HBr y HCl, en particular, el ácido es HCl.

10 19. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el disolvente se selecciona de DCM, dioxano, EtOAc, IPAc, IPA, acetona, MIBK y disolvente mixto de MIBK y acetona; en particular, el disolvente es MIBK.

15 20. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18 o 19, caracterizado por que el compuesto de fórmula (X) en la etapa g) se aísla a través de recristalización en un disolvente, en el que el disolvente se selecciona de acetonitrilo, IPAc, MIBK, etanol, acetona, disolvente mixto de acetona y metanol, y disolvente mixto de acetona y MIBK, en particular, el disolvente es acetona.

20 21. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 7 a 20, caracterizado por que la sal enantiomérica del compuesto de fórmula (XVI) o solvato en la etapa i) se recristaliza en un disolvente, en el que el disolvente se selecciona de etanol, MIBK, IPAc, tolueno y MTBE, en particular, el disolvente es etanol.

25 22. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 7 a 21, caracterizado por que la formación del compuesto de fórmula (I) en la etapa 1) se realiza en presencia de una base, en el que la base se selecciona de TMP, DIPEA, TEA, tripropilamina, N,N-diciclohexilmetilamina, DBU, NMM, 2,6-lutidina, 1-metilimidazol, 1,2-dimetilimidazol, tetrametilpiperidin-4-ol, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃ y tris(2-hidroxietil)amina; en particular, la base es TMP o tris(2-hidroxietil)amina; y, más en particular, la base es tris(2-hidroxietil)amina.

30 23. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) se purifica en la etapa 1) a través de un tratamiento ácido-base, en el que el ácido usado en el tratamiento ácido-base se selecciona de HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, MSA, ácido toluenosulfónico y ácido alcanforsulfónico; en particular, el ácido es H₃PO₄, en el que la concentración de H₃PO₄ acuoso se selecciona de un 15 % en peso a un 60 % en peso, en particular, la concentración de H₃PO₄ acuoso es de un 35 % en peso a un 40 % en peso; la cantidad de H₃PO₄ es de 5-25 eq. del compuesto de fórmula (XVII), en particular, de 10-15 eq.

35 24. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22 o 23, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) se recristaliza en la etapa 1) en un disolvente orgánico, en el que el disolvente orgánico se selecciona de IPA, etanol, EtOAc, IPAc, acetato de butilo, tolueno, MIBK, disolvente mixto de acetona y agua, disolvente mixto de IPA y agua, y disolvente mixto de etanol y agua; en particular, el disolvente es un disolvente mixto de etanol y agua.

40

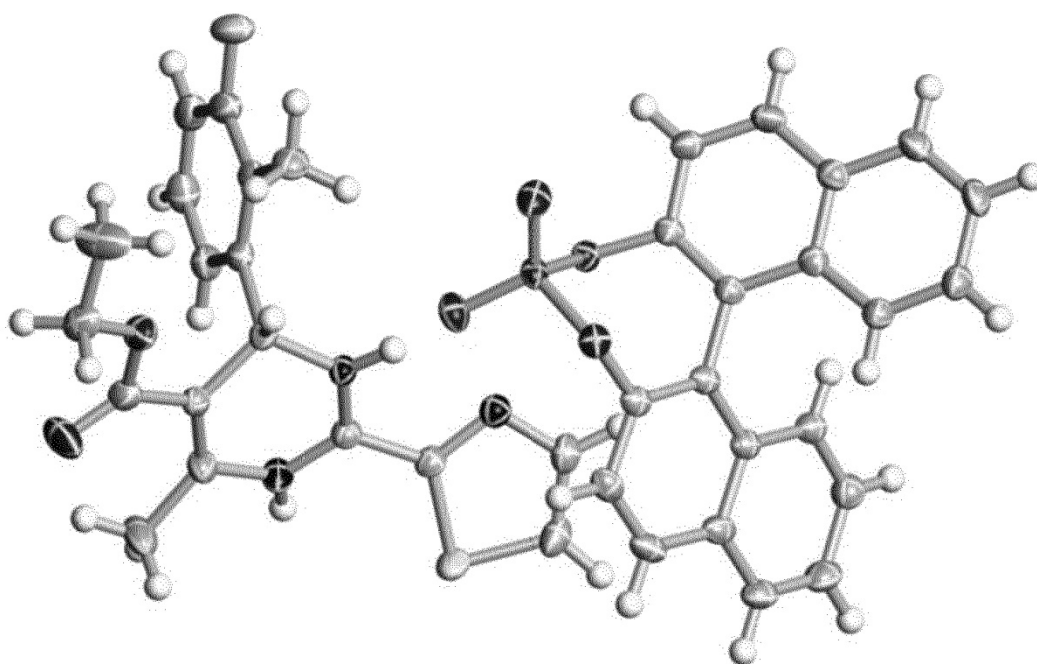


Figura 1