

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 599**

51 Int. Cl.:
C07D 305/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2020 PCT/US2020/063546**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2021 WO21118906**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2020 E 20829133 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2024 EP 4073051**

54 Título: **Proceso e intermedio para la preparación de oxetan-2-ilmetanamina**

30 Prioridad:
10.12.2019 US 201962946146 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.07.2024

73 Titular/es:
**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:
COLE, KEVIN PAUL

74 Agente/Representante:
GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 975 599 T3

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

DESCRIPCIÓN

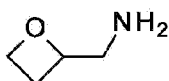
Proceso e intermedio para la preparación de oxetan-2-ilmetanamina

La presente invención se refiere a un proceso y un intermedio para la preparación de oxetan-2-ilmetanamina, que es un intermedio clave en la preparación de determinados agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón.

- 5 La oxetan-2-ilmetanamina es un intermedio clave en la preparación de determinados agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón, incluidos determinados compuestos de 1-[2-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol divulgados en el documento WO2018/109607. El proceso divulgado en el documento WO2018/109607 para preparar la (S)-oxetan-2-ilmetanamina es un proceso de cinco etapas que comienza a partir de (S)-2-((benciloxi)metil)oxirano. La primera etapa es una etapa de expansión del anillo que expande el oxirano a un oxetano. En la penúltima etapa, el nitrógeno del grupo amina se introduce utilizando azida de sodio y, en la etapa final, el intermedio de azida se reduce para proporcionar el grupo amina. Los compuestos de azida son muy tóxicos. Determinados compuestos de azida también presentan riesgos físicos significativos porque pueden ser sensibles al calor y a los golpes y pueden descomponerse explosivamente con poca aportación de energía externa. Por ello, las dos últimas etapas de este proceso suponen una importante responsabilidad y requieren medidas de seguridad exhaustivas y costosas.
- 10
- 15 Existe la necesidad de un proceso mejorado que consuma menos recursos, sea más barato y/o facilite una producción más eficiente. En concreto, existe la necesidad de un proceso que evite el uso de compuestos de azida tóxicos y peligrosos. Además, se necesita un proceso más sencillo que requiera menos manipulación.

El proceso de la presente invención aborda estas necesidades introduciendo el nitrógeno protegido antes de la etapa de expansión del anillo. El nitrógeno está protegido por dos grupos bencilo.

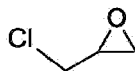
- 20 En consecuencia, en una realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula:



Fórmula I

o una sal del mismo, que comprende las etapas de:

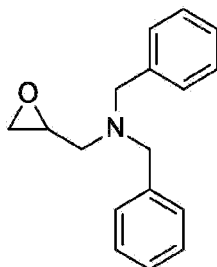
- i. combinar dibencilamina y un compuesto de fórmula:



Fórmula II

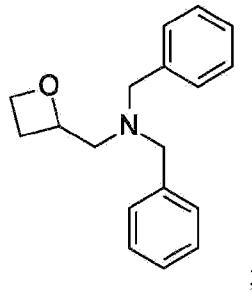
25

añadir después una base para producir un compuesto de fórmula:



Fórmula III

- ii. tomar haluro de trimetilsulfonio en presencia de una base y combinarlo con una solución del compuesto resultante de la etapa (i) y calentar por encima de 40 °C para producir un compuesto de fórmula:



Fórmula IV

y

iii. desproteger el compuesto resultante de la etapa (ii).

En una realización, el compuesto de fórmula I es:

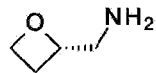


Fórmula Ia,

5

o una sal del mismo. Esta fórmula representa el enantiómero S.

En una realización, el compuesto de fórmula I es la sal clorhidrato de:



Fórmula Ia.

En una realización, el haluro de trimetilsulfonio es yoduro de trimetilsulfonio.

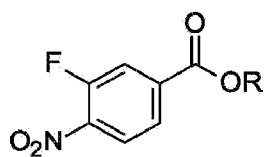
- 10 En una realización, la base en la etapa (ii) es una base diferente a la base utilizada en la etapa (i). En una realización, la base en la etapa (ii) se selecciona entre un hidruro de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino estéricamente impedido, un alquil-litio en disolvente alcohólico impedido, un hexametildisilazano de metal alcalino. En una realización concreta, la base de la etapa (ii) se selecciona entre *tert*-butóxido de potasio, *tert*-butóxido de litio, *tert*-butóxido de sodio, *tert*-amilato de potasio, *tert*-amilato de litio, *tert*-amilato de sodio, hidruro de litio u potasio, hidruro de sodio,
- 15 hidruro de potasio, n-butil-litio en un disolvente alcohólico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio o hexametildisilazida de potasio. En una realización preferida, la base es *tert*-butóxido de potasio.

20 En una realización, la solución en la etapa (ii) comprende un disolvente seleccionado entre un disolvente aprótico polar o un alcohol impedido. En una realización concreta, el disolvente se selecciona entre *tert*-butanol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona o alcohol *tert*-amílico. En una realización preferida, el disolvente es *tert*-butanol.

En una realización, la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura superior a 70 °C. En una realización preferida, la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura superior a 80 °C. En otra realización preferida, la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 80 y 90 °C. En otra realización preferida, la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 80 y 85 °C.

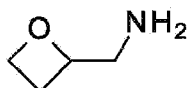
- 25 En una realización, la etapa (iii) se lleva a cabo utilizando un catalizador de paladio. En una realización preferida, el catalizador de paladio es paladio sobre carbono.

El proceso puede comprender además la etapa (en el presente documento, la etapa (iv)) de combinar una base y un compuesto de fórmula:



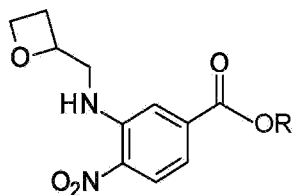
Fórmula V

en la que R es H o un grupo protector de ácido, con una solución de un compuesto de fórmula:



Fórmula I

para producir un compuesto de fórmula:

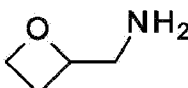


Fórmula VI.

5

En una realización de la etapa (iv), R en los compuestos de las fórmulas V y VI es H o alquilo C₁₋₄. En una realización, R es H. En otra realización, R es alquilo C₁₋₄, preferentemente metilo.

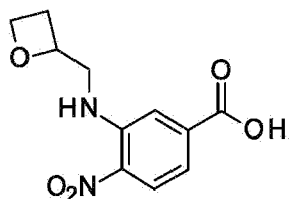
En una realización, R es H y la etapa (iv) comprende combinar una base y ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico con una solución de un compuesto de fórmula:



Fórmula I

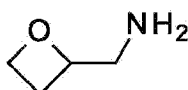
10

para producir un compuesto de fórmula:



Fórmula VI'.

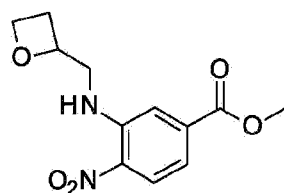
En una realización, R es metilo y la etapa (iv) comprende añadir una base y metil-3-fluoro-4-nitrobenzoato a una solución de un compuesto de fórmula:



Fórmula I

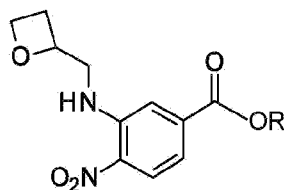
15

para producir un compuesto de fórmula:



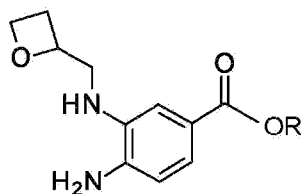
Fórmula VI'.

A continuación de la etapa (iv), el proceso puede comprender además la etapa (en el presente documento, la etapa (v)) de reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula:



Fórmula VI

5 para producir un compuesto de fórmula:

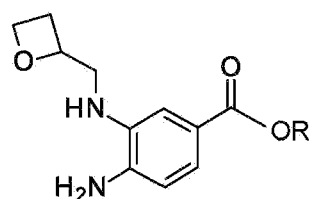


Fórmula VII.

En una realización de la etapa (v), R en los compuestos de las fórmulas VI y VII es H. En otra realización de la etapa (v), R en los compuestos de las fórmulas VI y VII es alquilo C₁₋₄, preferentemente metilo.

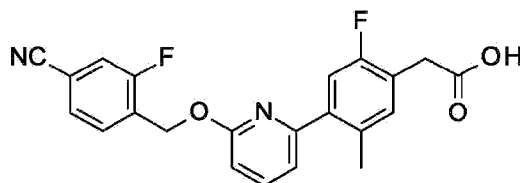
A continuación de la etapa (v), el proceso puede comprender además las etapas de:

10 vi. llevar a cabo una reacción de acoplamiento de amida con un compuesto de fórmula:



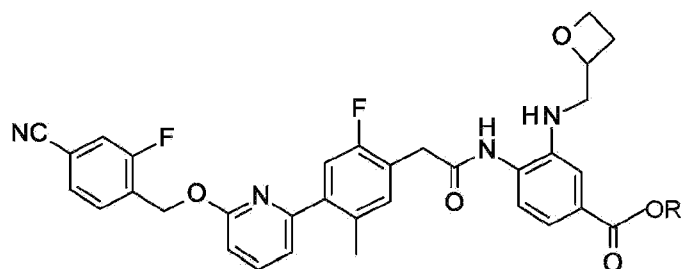
Fórmula VII

y un compuesto de fórmula:



Fórmula VIII

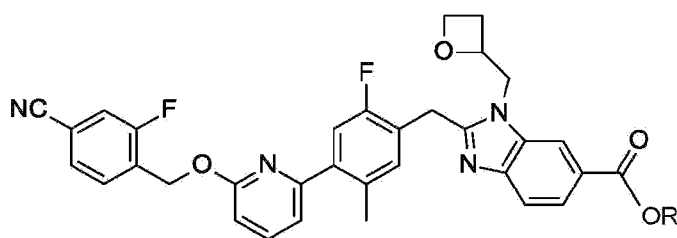
para producir un compuesto de fórmula:



Fórmula IX

o una sal del mismo;

vii. realizar una reacción de ciclación en el compuesto resultante de la etapa (vi) para producir un compuesto de fórmula:



Fórmula X

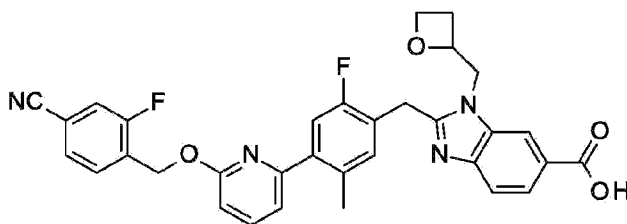
5

y, opcionalmente, someter a reacción para formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de las etapas (vi) y (vii), R en los compuestos de las fórmulas VII, IX y X es H. En otra realización de las etapas (vi) y (vii), R en los compuestos de las fórmulas VII, IX y X es alquilo C₁₋₄, preferentemente metilo.

10

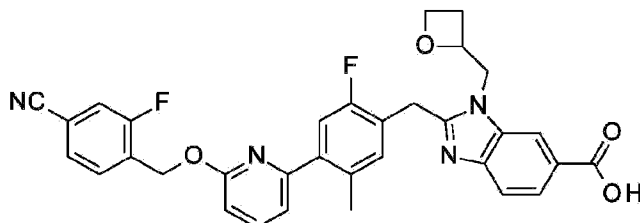
En una realización, R en los compuestos de las fórmulas VI, VII, IX y X es un grupo protector de ácido y el proceso comprende además la etapa (en el presente documento, la etapa (viii)) de hidrolizar el grupo éster para producir el compuesto ácido de fórmula X', en la que R es H:



Fórmula X'

y, opcionalmente, someter a reacción para formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

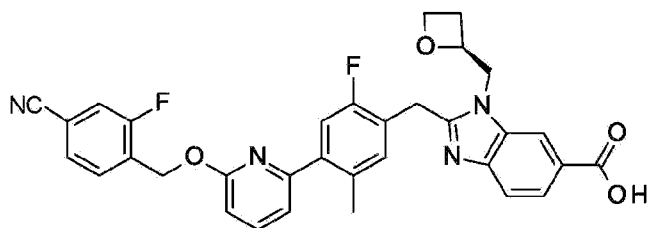
En una realización, el compuesto formado en la etapa (vii) o en la etapa (viii) es la sal de *tert*-butilamina de:



Fórmula X''

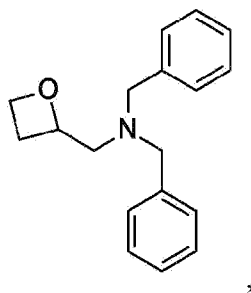
15

Preferentemente, el compuesto es la sal de *tert*-butilamina de:



Fórmula Xa'.

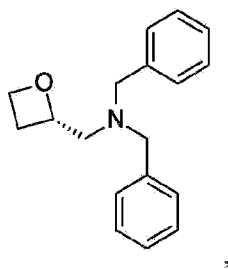
En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula:



Fórmula IV

o una sal del mismo.

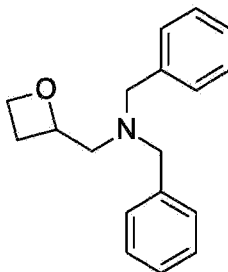
5 En una realización preferida, el compuesto es un compuesto de fórmula:



Fórmula IVa

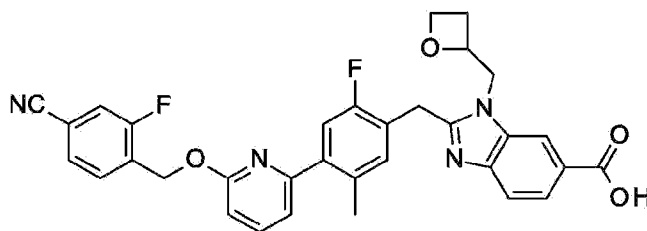
o una sal del mismo. Esta fórmula representa el enantiómero S.

En el presente documento se proporciona además el uso del compuesto de fórmula:



Fórmula IV

10 en la preparación de un compuesto de fórmula:



Fórmula X'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La formación del epóxido en la etapa (i) es conocida, por ejemplo, véase el esquema 1 de Synthetic Communications, 45: 2576-2582, 2015, y el ejemplo 1 en el documento WO 2012/153155. El experto apreciará que, en esta etapa, pueden emplearse diversas bases y disolventes. Entre los disolventes adecuados se encuentran los alcoholes estéricamente impedidos, en concreto, el 2-propanol. Existen varias bases adecuadas, tales como el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio y el hidróxido de litio. Esta etapa puede llevarse a cabo añadiendo epíclorhidrina a dibencilamina y 2-propanol a baja temperatura, preferentemente por debajo de 5 °C. A continuación, la mezcla de reacción puede calentarse hasta la temperatura ambiente, preferentemente entre 20 y 25 °C, y agitarse. A continuación, la solución puede enfriarse hasta por debajo de 5 °C antes de añadir la base y volver a calentarse hasta la temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente 20 °C. Como alternativa, la adición de epíclorhidrina a dibencilamina y 2-propanol puede llevarse a cabo a una temperatura de entre 10 y 20 °C, seguida de la adición de la base y de agitación a 20-25 °C.

La etapa de desprotección (etapa (iii)) puede llevarse a cabo mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica, como en "Protective groups in organic synthesis", de T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley, 3ª ed., 1999, Hoboken, N.J., págs. 579-580. Por ejemplo, puede utilizarse un catalizador de paladio. Si el compuesto de fórmula I es la sal clorhidrato, entonces es preferible utilizar entre 0,8 y 1 equivalentes molares de ácido clorhídrico, preferentemente utilizar aproximadamente 0,9 equivalentes molares. En esta etapa pueden utilizarse diversos disolventes, tales como etanol o metanol. En una realización, el compuesto resultante de la etapa (ii) se lleva a la etapa (iii) en solución, por ejemplo, en solución de etanol.

La etapa opcional (iv) puede llevarse a cabo utilizando procedimientos indicados en la técnica, véase, por ejemplo, el procedimiento en la preparación del intermedio 24 en el documento WO 2018/109607. En una realización de la etapa (iv), la oxetan-2-ilmetanamina, o una sal de la misma, se disuelve en dimetilformamida. En una realización alternativa, la oxetan-2-ilmetanamina puede utilizarse, por ejemplo, en una solución de alcohol de alquilo inferior, en concreto una solución de etanol. Esta solución puede provenir directamente de la etapa anterior (iii).

En otra realización de la etapa (iv), la etapa se lleva a cabo a temperatura ambiente. En una realización alternativa, la etapa se lleva a cabo a una temperatura de 110 a 120 °C.

Una base preferida en la etapa (iv) es la trietilamina.

Los procedimientos para llevar a cabo la reducción del grupo nitro para formar la amina en la etapa (v) son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede llevarse a cabo utilizando un catalizador de paladio, tal como paladio sobre carbono.

La reacción de acoplamiento de amida en la etapa (vi) puede llevarse a cabo utilizando procedimientos conocidos en la técnica. En una realización, el acoplamiento puede llevarse a cabo utilizando 1,1-carbonildiimidazol. Se prefiere añadir en primer lugar 1,1-carbonildiimidazol al ácido 2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-fluoro-5-metilfenil)acético en un disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano, y dejar que pase un tiempo adecuado para la generación de un intermedio activo antes de añadir el compuesto de fórmula VII. Como alternativa, la etapa de acoplamiento de amida puede llevarse a cabo utilizando otras condiciones de acoplamiento, por ejemplo, utilizando HATU (3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio).

La reacción de ciclación en la etapa (vii) puede llevarse a cabo por calentamiento, por ejemplo, a más de 80 °C, opcionalmente en presencia de un ácido.

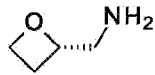
Tal como se ha expuesto anteriormente, cuando R en los compuestos de las fórmulas VI, VII, IX y X en las etapas (iv), (v), (vi) y (vii) es un grupo protector de ácido, el proceso puede comprender además la etapa (etapa (viii)) de hidrolizar el compuesto de éster para proporcionar el compuesto ácido final (fórmula X'). Esta etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, calentando el éster en presencia de una base, tal como hidróxido de litio.

En una realización concreta, R en los compuestos de las fórmulas VI, VII, IX y X en las etapas (iv), (v), (vi) y (vii) es H y la etapa final (viii) no es necesaria. Esto es ventajoso porque reduce el número de etapas sintéticas. Además, si esta

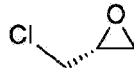
etapa de hidrólisis se realiza calentando el éster en presencia de una base, esta etapa puede dar lugar a una reacción secundaria indeseable en el grupo nitrilo.

- 5 Las etapas (iv), (v), (vi) y (vii) implican compuestos que tienen un grupo R. En cada caso, R es un H o un grupo protector de ácido. Como podrá apreciar el experto, el grupo R sigue siendo el mismo en cada una de estas etapas secuenciales. En una realización, R es H. En otra realización, R es alquilo C₁₋₄, preferentemente metilo. En la etapa (viii), el compuesto de fórmula X, en la que R es un grupo protector de ácido, se hidroliza a un compuesto de fórmula X, en la que R es H (fórmula X').

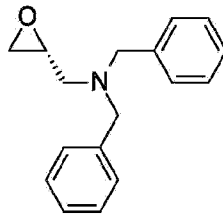
- 10 Todos los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, VI, VII, IX y X tienen un centro quiral en el punto de unión del oxirano u oxetano. Aunque las etapas del proceso incluyen el uso de todos los enantiómeros individuales y sus mezclas, así como los racematos, se prefieren determinadas configuraciones:



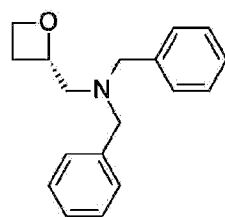
Fórmula Ia;



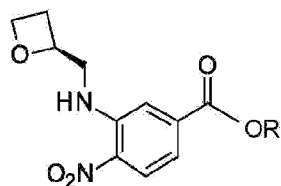
Fórmula IIb;



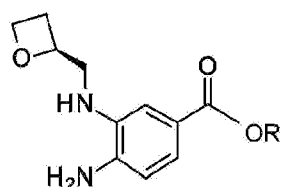
Fórmula IIIb;



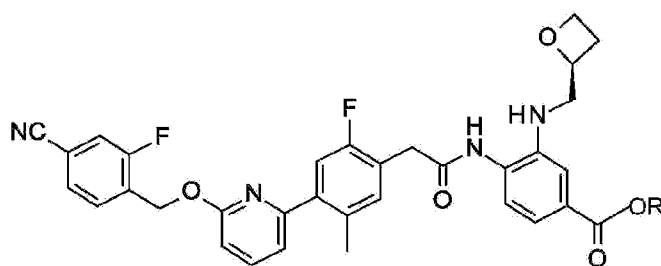
Fórmula IVa;



Fórmula VIa;

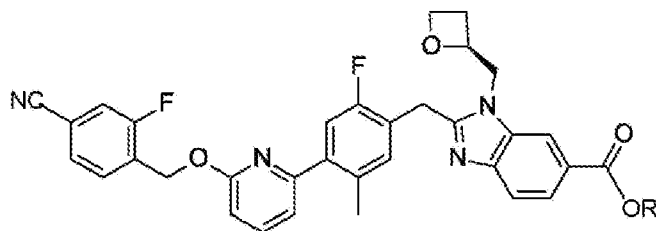


Fórmula VIIa;



Fórmula IXa;

y



Fórmula Xa.

5 Las fórmulas Ia, IVa, VIa, VIIa, IXa y Xa representan el enantiómero S. Las fórmulas IIb y IIIb representan el enantiómero R.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una sal de un compuesto considerada aceptable para su uso clínico y/o veterinario. Pueden encontrarse ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables y metodologías habituales para prepararlas en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", P. Stahl, et al., 2ª edición revisada, Wiley-VCH, 2011; y S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, 66(1), 1-19. Una sal preferida del compuesto de fórmula X es la sal de *terc*-butilamina (o erbumina).

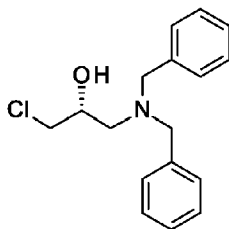
En los compuestos de las fórmulas V, VI, VII, IX y X descritos en el presente documento, R puede ser un grupo protector de ácido. Se entiende que los grupos protectores pueden variarse, como sabe un experto en la materia, en función de las condiciones concretas de reacción y de las transformaciones concretas que deban realizarse. Los grupos protectores de ácido, así como las condiciones de protección y desprotección, son bien conocidos por el experto y se describen en la bibliografía (véase, por ejemplo, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", cuarta edición, de Peter G.M. Wuts y Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc., 2007).

Algunas abreviaturas se definen como sigue: "ACN" significa acetonitrilo; "DCM" significa diclorometano; "DMEA" significa N,N-dimetiletilamina; "DMF" significa N,N-dimetilformamida; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "ES-MS" significa a espectrometría de masas por electronebulización; "EtOAc" significa acetato de etilo; "EtOH" significa etanol o alcohol etílico; "h" significa hora u horas; "HPLC" significa a cromatografía líquida de alta resolución; "MeOH" significa metanol o alcohol metílico; "MTBE" significa metil *terc*-butil éter; "min" significa minuto o minutos; "m/z" significa proporción de masa a carga; "Pd(dppf)Cl₂" significa [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II); "ta" significa temperatura ambiente; "TFA" significa ácido trifluoroacético; y "THF" significa tetrahidrofurano.

Los patrones de difracción de rayos X de polvos (XRPD) de los sólidos cristalinos se obtienen en un difractómetro de rayos X de polvos Bruker D4 Endeavor, equipado con una fuente de CuK α y un detector Vantec, que funciona a 35 kV y 50 mA. La muestra se explora entre 4 y 40 2 θ , con un tamaño de etapa de 0,008 2 θ y una velocidad de exploración de 0,5 segundos/etapa y una utilizando divergencia de 1,0 mm, una antidisipación fija de 6,6 mm y ranuras detectoras de 11,3 mm. El polvo seco se carga en un portamuestras de cuarzo y se obtiene una superficie lisa utilizando un portaobjetos de vidrio. Los patrones de difracción de la forma cristalina se recogen a temperatura ambiente y humedad relativa. Las posiciones de los picos del cristal se determinan en MDI-Jade tras el desplazamiento de todo el patrón basándose en un patrón interno NIST 675 con picos a 8,853 y 26,774 2 θ . Es bien sabido en la técnica de la cristalografía que, para cualquier forma cristalina determinada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferida que es consecuencia de factores tales como la morfología y el hábito cristalinos. Cuando están presentes los efectos de la orientación preferente, se alteran las intensidades de los picos, pero no se modifican las posiciones de los picos característicos del polimorfo. Véase, por ejemplo, The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, págs. 1843-1844, 1995. Además, también es bien sabido en la técnica de la cristalografía que, para cualquier forma cristalina determinada, las posiciones angulares de los picos pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de los picos pueden desplazarse debido a una variación en la temperatura a la que se analiza una muestra, al desplazamiento de la muestra o a la presencia o ausencia de un patrón interno. En el presente caso, se supone que una variabilidad de la posición del pico de $\pm 0,2$ 2 θ tiene en cuenta estas posibles variaciones sin obstaculizar la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada. La confirmación de una forma cristalina puede hacerse basándose en cualquier combinación exclusiva de picos distintivos.

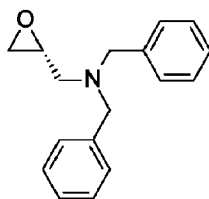
Preparación 1

(*R*)-1-Cloro-3-(dibencilamino)propan-2-ol



En un matraz, añadir dibencilamina (200,0 g, 0,993 mol) y 2-propanol (200 ml). Enfriar la solución con agitación hasta por debajo de 5 °C con un baño de hielo/agua. Utilizar un embudo de adición para añadir (*R*)-(-)-epiclorhidrina (95 ml, 1,21 mol) durante 10 min. Calentar la mezcla hasta 21 °C y agitar durante dos días, después refrigerar la solución resultante que contiene el compuesto del título hasta su uso en la etapa siguiente. ES-MS *m/z* 290 (M+H).

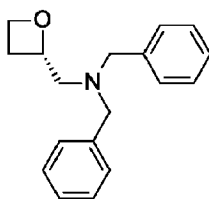
Preparación 2

(R)-N,N-Dibencil-1-(oxiran-2-il)metanamina

Procedimiento A: Verter la solución de *(R)*-1-cloro-3-(dibencilamino)propan-2-ol de la preparación 1 en un matraz con agitación mecánica y utilizar 2-propanol (466 ml) para completar el trasvase. Enfriar la disolución con agua helada hasta por debajo de 5 °C, añadir una disolución de hidróxido de sodio (5 mol/l en agua, 240 ml, 1,18 mol) en cinco porciones y calentar la mezcla hasta 20 °C. Después de 6 h, trasladar la mezcla a un embudo de decantación con tolueno (500 ml) y agua (100 ml). Agitar la mezcla, dejar que las capas se separen y retirar la capa inferior. Añadir agua (250 ml), agitar la mezcla, dejar reposar y retirar la capa inferior. Añadir NaCl acuoso saturado, agitar la mezcla, dejar que se separe y retirar la capa inferior. Secar la solución con sulfato de sodio, filtrar y concentrar la solución por evaporación rotatoria. Secar el residuo al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un jarabe (270,7 g, 99 % de rendimiento en 2 etapa), que, por RMN de ¹H, parece contener un 8,7 % en peso de tolueno. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,23 (m, 10H), 3,82 (d a, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,59 (d a, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,10 (a, 1H), 2,79 (d a, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,70 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H). ES-MS *m/z* 254 (M+H).

Procedimiento B (procedimiento en un único reactor a partir de *(R)*-(-)-epiclorhidrina): En un recipiente, añadir dibencilamina (152 kg, 770 mol) y 2-propanol (121 kg) y agitar la mezcla a 10-20 °C. Añadir lentamente *(R)*-(-)-epiclorhidrina (105 kg, 1135 mol) y agitar la mezcla a 10-20 °C hasta que la reacción alcance <1 % de epiclorhidrina remanente. Añadir lentamente hidróxido de sodio al 20 % p/p en agua (183 kg, 915 mol de NaOH) y agitar la mezcla a 20-25 °C. Añadir otra porción de hidróxido de sodio al 20 % p/p en agua (20 kg, 100 mol de NaOH) y agitar la mezcla a 20-25 °C hasta que quede <0,5 % de intermedio. Separar las capas y concentrar la capa orgánica a presión reducida hasta aproximadamente 200 l de volumen remanente. Añadir EtOAc (688 kg), concentrar de nuevo la mezcla a presión reducida hasta aproximadamente 200 l de volumen remanente y, a continuación, añadir EtOAc (683 kg) y agua (460 kg). Agitar la mezcla, a continuación dejar reposar y separar la capa acuosa. Añadir otra porción de agua (461 kg) a la capa orgánica. Agitar la mezcla, a continuación dejar reposar y separar la capa acuosa. Añadir otra porción de agua (451 kg) a la capa orgánica. Agitar la mezcla, a continuación dejar reposar y separar la capa acuosa. Concentrar la capa orgánica a presión reducida hasta que queden aproximadamente 130 l y, a continuación, añadir *tert*-butanol (595 kg). Concentrar la mezcla a presión reducida hasta que queden aproximadamente 130 l. Diluir la solución con *tert*-butanol (167 kg) para obtener una solución del compuesto del título (373,4 kg de solución, al 50,8 % en peso, 189,7 kg de compuesto del título, 749 mol, 97 % de rendimiento). El tiempo de retención por HPLC del compuesto del título es de 14,0 min [HPLC: Waters XBridge C18 (4,6 × 150 mm, 3,5 μm), 35 °C, 1,2 ml/min, detección a 215 nm, gradiente: B del 5-95 % en 16 min, mantenimiento hasta 18 min, B al 5 % en 18,1 min; disolvente A = formiato de amonio 10 mM, pH 9,0, en agua purificada, disolvente B = ACN].

Preparación 3

(S)-N,N-Dibencil-1-(oxetan-2-il)metanamina

Procedimiento A: Equipar un matraz con agitación mecánica, una fuente de nitrógeno, un manto calefactor, un condensador y un termopar. Añadir al matraz yoduro de trimetilsulfoxonio (66,5 g, 0,278 mol), seguido de *tert*-butóxido de potasio sólido (45,7 g, 0,371 mol) y *tert*-butanol (500 ml). Agitar y calentar la disolución hasta 85 °C y añadir una disolución de *(R)*-N,N-dibencil-1-(oxiran-2-il)metanamina (material puro procedente de la preparación 2, procedimiento A, 50,0 g, 0,186 mol) en *tert*-butanol (250 ml) por transferencia de presión. Calentar la mezcla a 80-85 °C (reflujo suave) durante 5 h, después enfriar y retirar los sólidos por filtración. Lavar los sólidos con hexanos (200 ml) y reunir el filtrado del lavado con hexanos con el filtrado inicial. Concentrar parcialmente la disolución del producto por evaporación rotatoria y trasladarla a un embudo de decantación con hexanos (500 ml) y agua (200 ml). Agitar la mezcla, dejar reposar y drenar la capa inferior. Añadir agua (200 ml), agitar la mezcla, dejar reposar y drenar la capa inferior; repetir este procedimiento dos veces más. Lavar la capa orgánica con NaCl acuoso saturado y secar sobre sulfato de sodio. Eliminar el sulfato de sodio por filtración y concentrar la solución por evaporación rotatoria hasta obtener un aceite. Purificar el aceite mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc al 15 % en hexanos para obtener el compuesto del título (23,4 g, 40 %) en forma de un aceite amarillo que, por RMN de ¹H, parece tener una pureza aproximadamente del 85 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,22 (m, 10H), 5,03 (pent. a, *J* = 5,8 Hz, 1H),

4,63 (td, $J = 6,1$, 8,0 Hz, 1H), 4,46 (td, $J = 5,9$, 9,1 Hz, 1H), 3,70 (d a, $J = 13,7$ Hz, 2H), 3,62 (d a, $J = 13,7$ Hz, 2H), 2,82 (dd, $J = 6,1$, 13,5 Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 4,5$, 13,5 Hz, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,36 (m, 1H). ES-MS m/z 268 (M+H).

Para evaluar la pureza óptica del compuesto del título, preparar el compuesto del título en forma de una mezcla racémica fundamentalmente como se describe en las preparaciones 1 a 3 comenzando a partir de epiclohidrina racémica.

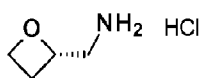
5

Analizar la mezcla racémica por HPLC quiral (columna: Chiralcel® OD-H 4,6 × 150 mm; caudal, 1 ml/min; detección a 254 nm; eluyente: EtOH/heptano 2:98 (v/v) + DMEA al 0,1 %). Los tiempos de retención para los enantiómeros individuales en la muestra racémica utilizando este procedimiento son de 7,48 min y 8,59 min. El análisis del material ópticamente puro muestra un 96 % de ee (un 1,8 % en 7,49 min y un 86,0 % en 8,61 min por área de pico UV).

- 10 Procedimiento B: Añadir yoduro de trimetilsulfoxonio (250 kg, 1136 mol) a un recipiente. Añadir *terc*-butóxido de potasio (170,1 kg, 1516 mol) y *terc*-butanol (744 kg). Agitar a 50-55 °C durante 2-3 h, después a 65-75 °C durante 15-30 min y, a continuación, calentar hasta 75-80 °C. Añadir lentamente una solución de (*R*)-*N,N*-dibencil-1-(oxiran-2-il)metanamina en *terc*-butanol (procedente de la preparación 2, procedimiento B, 372,2 kg de solución, al 50,8 % en peso, 189 kg, 749 mol). Calentar la mezcla hasta 80-90 °C durante 6-8 h, después enfriar hasta 30-40 °C y añadir EtOAc (534 kg). Filtrar la mezcla y lavar con EtOAc (51 + 54 + 60 + 59 + 59 + 60 + 60 + 60 kg). Concentrar la mezcla a presión reducida hasta que queden aproximadamente 200-400 l, después añadir EtOAc (858 kg) y concentrar de nuevo a presión reducida hasta que queden aproximadamente 200-400 l. Añadir EtOAc (861,5 kg) y agua (570 kg) y ajustar la temperatura de la mezcla a 20-30 °C. Agitar, a continuación dejar reposar la mezcla y separar las capas. Añadir agua (571 kg), agitar, a continuación dejar reposar la mezcla y separar las capas.
- 20 Purificar la capa orgánica en porciones. Añadir una parte de la capa orgánica a un recipiente (176 kg) y concentrar a presión reducida hasta que queden aproximadamente 32 l. Añadir a la mezcla una solución 4:1 v:v de heptano:EtOAc (25 kg), después gel de sílice (46 kg) y después heptano (107 kg). Agitar la mezcla durante 2-3 h a 20-30 °C, después filtrar y enjuagar el gel de sílice con tres porciones (aproximadamente 60 kg cada una) de una solución de heptano:EtOAc 10:1 p:p, con un 1,7 % en peso de trietilamina. Reunir los filtrados y concentrar a presión reducida hasta que queden aproximadamente 20 l y después añadir heptano (11 kg). Cromatografiar la solución de heptano a través de un lecho corto de gel de sílice (60 kg) eluyendo con una mezcla de heptano:EtOAc 10:1 p:p, con un 1,7 % en peso de trietilamina y reunir las fracciones que contienen producto para su procesamiento posterior. Procesar de modo similar las porciones restantes de la fase orgánica y reunir todas las fracciones cromatografiadas del producto.
- 25 Concentrar las fracciones del producto a presión reducida hasta que queden aproximadamente 200 l. Añadir EtOH (470 kg) a la mezcla y concentrar a presión reducida hasta que queden aproximadamente 200 l. Diluir la mezcla con EtOH (297 kg) para obtener una solución del compuesto del título (407,8 kg de solución, al 18,7 % en peso, 76,3 kg de compuesto del título, 285 mol, 38 % de rendimiento). El tiempo de retención por HPLC del compuesto del título es de 9,8 min [HPLC: Agilent Zorbax Bonus RP (4,6 × 150 mm, 3,5 µm), 35 °C, 1,2 ml/min, detección a 215 nm, gradiente: B del 5-50 % en 15 min, hasta B al 95 % en 20 min, mantenimiento hasta 22 min, B al 5 % en 22,1 min; disolvente A = TFA al 0,05 % en agua purificada, disolvente B = TFA al 0,05 % en ACN].
- 30
- 35

Preparación 4

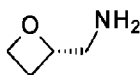
Clorhidrato de (*S*)-oxetan-2-ilmetanamina



- 40 En una botella a presión, disolver (*S*)-*N,N*-dibencil-1-(oxetan-2-il)metanamina (material puro procedente de la preparación 3, procedimiento A, 46,0 g, 172 mmol) en EtOH (460 ml) y añadir HCl acuoso (5 M, 31 ml, 155 mmol). Añadir paladio sobre carbono (al 60 % de agua en peso, carga de Pd al 5 % sobre la base seca, 9,2 g) y agitar la mezcla a temperatura ambiente en 275,79 kPa (40 psig) de hidrógeno durante 20 h. Eliminar el catalizador por filtración a través de Celite® y eliminar el disolvente por evaporación rotatoria. El residuo es un aceite incoloro que cristaliza al reposar para obtener el compuesto del título (20,8 g, 98 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (a, 3H), 4,90 (m, 1H), 4,52 (ddd, $J = 5,9$, 7,2, 8,6 Hz, 1H), 4,46 (td, $J = 6,2$, 9,0 Hz, 1H), 3,05 (dd, $J = 6,4$, 13,5 Hz, 1H), 2,98 (dd, $J = 4,3$, 13,5 Hz, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,52 (m, 1H).
- 45

Preparación 5

(*S*)-Oxetan-2-ilmetanamina

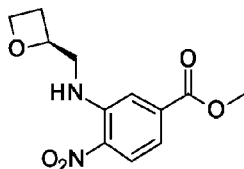


- 50 Añadir la solución en EtOH de (*S*)-*N,N*-dibencil-1-(oxetan-2-il)metanamina procedente de la preparación 3, procedimiento B, a un recipiente (203,6 kg de solución, al 18,7 % en peso, 38,1 kg de material de partida, 142 mol). Añadir carbono activado (3,9 kg) a la solución y enjuagar con EtOH (5 kg). Agitar la mezcla durante 4-6 h, después

filtrar y enjuagar con EtOH (38 + 39 + 38 kg). Concentrar la solución hasta que queden aproximadamente 152 l (187,6 kg de solución, al 19,9 % en peso, 37,3 kg de material de partida, 140 mol), después añadir ácido acético (10 kg) y enjuagar con EtOH (2 kg). Añadir paladio sobre carbono (al 50 % de agua en peso, carga de Pd del 10 % en peso sobre la base seca, 1,87 kg) a la mezcla y enjuagar con EtOH (3 × 5 kg). Someter la mezcla a una presión de hidrógeno de 0,3-0,5 Mpa y calentar hasta 40-50 °C. Tras 5-6 h, añadir otra porción de paladio sobre carbono (1,87 kg) a la mezcla de reacción y enjuagar con EtOH (5 + 10 + 6 kg). Volver a someter la mezcla de reacción a 0,3-0,5 Mpa de hidrógeno a 40-50 °C. Después de 5-6 h, añadir otra porción de paladio sobre carbono (1,87 kg), enjuagar con EtOH (10 + 10 + 11 kg) y volver a someter la mezcla de reacción a 0,3-0,5 Mpa de hidrógeno a 40-50 °C. Después de 5-6 h, añadir otra porción de paladio sobre carbono (1,87 kg), enjuagar con EtOH (10 + 5 + 6 kg) y volver a someter la mezcla de reacción a hidrógeno 0,3-0,5 Mpa a 40-50 °C. Después de 6-8 h, añadir otra porción de paladio sobre carbono (0,38 kg), enjuagar con EtOH (6 + 7 + 5 kg) y volver a someter la mezcla de reacción a hidrógeno 0,3-0,5 Mpa a 40-50 °C. Tras 5-6 h, enfriar la mezcla de reacción hasta 15-25 °C, filtrar a través de diatomita (7 kg) y enjuagar con EtOH (40 + 48 kg). El compuesto del título se obtiene como solución en EtOH (381 kg de solución, al 2,8 % en peso, 10,75 kg de compuesto del título, 123 mol, 87 % de rendimiento). El tiempo de retención para el compuesto del título es de 6,6 min [GC: DB-624, 30 m × 0,32 mm DI × 1,8 µm, detección FID a 280 °C, flujo de tratamiento (N₂), 30 ml/min, flujo de H₂, 40 ml/min, flujo de aire, 400 ml/min, 60 °C durante 1 min, rampa de 30 °C/min hasta 130 °C, mantenimiento 6 min, rampa de 30 °C/min hasta 240 °C, mantenimiento 22 min. Temperatura del inyector 240 °C, proporción de escisión 10:1]

Preparación 6

20 (S)-4-Nitro-3-((oxetan-2-ilmetil)amino)benzoato de metilo

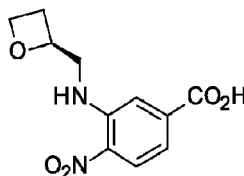


Disolver clorhidrato de (S)-oxetan-2-ilmetanamina (20,8 g, 168 mmol) en DMF (150 ml) y añadir 3-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo (30,0 g, 151 mmol), seguido de trietilamina (45,7 g, 452 mmol). Agitar la mezcla durante 20 h a temperatura ambiente. Verter la mezcla en un embudo de decantación y añadir MTBE (400 ml) y agua (400 ml). Agitar la mezcla, dejar reposar y retirar la capa inferior. Lavar la capa orgánica secuencialmente con agua, NaCl acuoso saturado y secar con sulfato de sodio. Tras la filtración, concentrar la solución por evaporación rotatoria y cromatografiar sobre gel de sílice (1,5 kg) utilizando EtOAc/isohexanos (elución en gradiente, EtOAc del 0 al 40 % (vol/vol) a isohexanos). Reunir las fracciones ricas en producto y concentrar por evaporación rotatoria para obtener el producto en forma de un sólido amarillo (33,3 g, 125 mmol, 83 % de rendimiento). El análisis por HPLC quiral indica que el producto tenía un 94,2 % de ee (e.r. = 97,1:2,9).

Condiciones de HPLC quiral: EtOH/heptano 3:7 (v/v) con DMEA al 0,1 % (p/p), Chiralpak AD-H, 4,6 × 150 mm, 1 ml/min, 254 nm, enantiómero S = 7,93 min, enantiómero R = 9,50 min. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (a, 1H), 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,76 (ddd, J = 6,1, 7,6, 8,4 Hz, 1H), 4,64 (td, J = 6,0, 9,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,64 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,62 (m, 1H). ES-MS m/z 267 (M+H).

Preparación 7

Ácido (S)-4-nitro-3-((oxetan-2-ilmetil)amino)benzoico

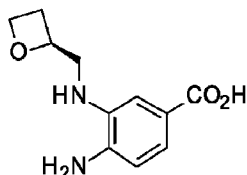


Añadir una solución en EtOH de (S)-oxetan-2-ilmetanamina (procedente de la preparación 5, 6,9 kg de ensayo corregidos, 79 moles) al ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico (15,3 kg, 83 moles, 1,05 equivalentes). Añadir trietilamina (26 kg, 257 mol, 3,1 equivalentes) lentamente, enjuagar con EtOH (3 kg) y calentar la mezcla hasta 110-120 °C en un recipiente hermético hasta que quede <2 % de ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico. Enfriar la mezcla, trasladarla a un tambor y enjuagar con EtOH (15 kg). De manera similar, procesar un total de 20,7 kg netos de (S)-oxetan-2-ilmetanamina (238 mol) y 45,6 kg de ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico (246 mol) en tres lotes. Concentrar las soluciones reunidas de EtOH del compuesto del título hasta que queden aproximadamente 100 l, después añadir EtOH (71 kg) y concentrar de nuevo hasta que queden aproximadamente 100 l. Enfriar la mezcla hasta 5-15 °C y añadir lentamente ácido cítrico al 15 % p/p en agua (287 kg). Agitar durante 1-2 h, después filtrar la mezcla y enjuagar con agua (88 + 86 kg). Agitar la torta húmeda de la filtración en EtOH (113 kg) y calentar la mezcla hasta 40-50 °C. Tras 4-6 h, enfriar

la mezcla hasta 5-15 °C, agitar durante 2-4 h, filtrar y lavar la torta con EtOH (28 kg). Se seca la torta húmeda para obtener el compuesto del título en forma de un sólido naranja (34,6 kg, 32,4 kg de ensayo corregidos, 137 moles, 58 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,50 (s, 1H), 8,33 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,60-4,38 (m, 2H), 3,74-3,58 (m, 2H), 2,71-2,50 (m, 2H). El tiempo de retención por HPLC del compuesto del título es de 12,5 min [HPLC: Agilent Zorbax Bonus RP (4,6 × 150 mm, 3,5 μm), 35 °C, 1,2 ml/min, detección a 237 nm, gradiente: B del 5-95 % en 20 min, B al 5 % B en 20,1 min; disolvente A = TFA al 0,05 % en agua purificada, disolvente B = TFA al 0,05 % en ACN].

Preparación 8

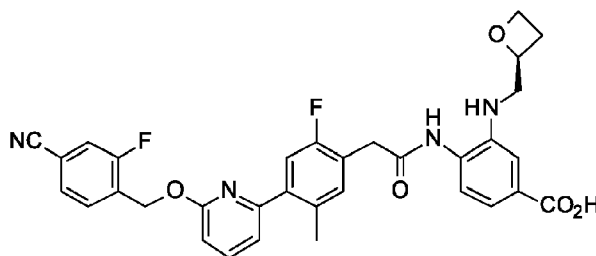
Ácido (S)-4-amino-3-((oxetan-2-ilmetil)amino)benzoico



En un recipiente, añadir ácido (S)-4-nitro-3-((oxetan-2-ilmetil)amino)benzoico (3,55 kg, 13,9 moles) y THF (35 l). Añadir paladio sobre carbono (al 50 % de agua en peso, carga de Pd al 10 % en peso sobre la base seca, 356 g). Someter la mezcla de reacción a presión de hidrógeno (0,3 Mpa) a 35 °C hasta que se complete la reacción. Filtrar la mezcla de reacción a través de Celite® para eliminar el catalizador y, a continuación, concentrar hasta que queden aproximadamente 7 l. Añadir de nuevo 17 l de EtOAc y concentrar de nuevo hasta que queden aproximadamente 7 l. Volver a añadir 17 l más de EtOAc y concentrar hasta que queden aproximadamente 7 l. Filtrar y enjuagar con EtOAc. Secar la torta húmeda al vacío a 45-50 °C para obtener el compuesto del título en forma de un sólido marrón (2,89 kg, 12,6 mol, 91 % de rendimiento). El tiempo de retención por HPLC del compuesto del título es de 6,2 min [HPLC: Waters XBridge C18 (4,6 × 150 mm, 3,5 μm), 35 °C, 1,2 ml/min, detección a 237 nm, gradiente: B del 5-95 % en 20 min, B al 5 % B en 20,1 min; disolvente A = TFA al 0,05 % en agua purificada, disolvente B = TFA al 0,05 % en ACN].

Preparación 9

Ácido (S)-4-(2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamido)-3-((oxetan-2-ilmetil)amino)benzoico

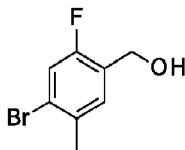


En un recipiente, añadir ácido 2-[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metilfenil]acético (4,75 kg, 13,6 mol) (preparaciones 9a a 9f a continuación) y THF (25 kg). Añadir 1,1-carbonildiimidazol (2,6 kg, 17,7 mol, 1,3 equivalentes) y enjuagar con THF (4 kg). Calentar la mezcla hasta 35-40 °C durante 0,5-1 h, después añadir ácido (S)-4-amino-3-((oxetan-2-ilmetil)amino)benzoico (2,8 kg, 14,3 mol, 1,05 equivalentes) y enjuagar con THF (4,2 kg). Agitar la mezcla a 35-40 °C hasta que se complete la reacción, después enfriar hasta 20-30 °C y añadir ácido cítrico al 5 % en agua (18,5 kg). Añadir EtOAc (22 kg), agitar la mezcla, a continuación dejar reposar y separar las capas. Añadir otra porción de ácido cítrico al 5 % en agua (18,5 kg) a la capa orgánica. Agitar, a continuación dejar reposar y separar las capas. Añadir agua (23,9 kg) a la capa orgánica. Agitar, a continuación dejar reposar y separar las capas. Añadir THF (32,8 + 26 kg), a continuación añadir el depurador de Si-tiol (0,5 kg) y agitar la mezcla durante 6-8 h. Filtrar el depurador y enjuagar con THF (11 kg). Concentrar la mezcla hasta que queden aproximadamente 10-15 l y añadir EtOAc (21 kg). Repetir este procedimiento dos veces con dos porciones de 20 kg de EtOAc. Concentrar de nuevo la mezcla hasta que queden aproximadamente 10-15 l y añadir EtOAc (20 kg). Concentrar la mezcla una tercera vez hasta que queden aproximadamente 10-15 l y añadir EtOAc (20 kg). Filtrar y, a continuación, enjuagar la torta húmeda con EtOAc (13 kg). Secar la torta húmeda al vacío a 30-40 °C para obtener el compuesto del título en forma de un sólido prácticamente blanco (4,35 kg, 8,2 mol, 60 % de rendimiento). El tiempo de retención por HPLC del compuesto del título es de 16,0 min [HPLC: Waters XBridge C18 (4,6 × 150 mm, 3,5 μm), 35 °C, 1,2 ml/min, detección a 230 nm, gradiente: B del 5-40 % en 7 min, B al 95 % en 19 min, mantenimiento hasta 21 min, hasta B al 5 % en 21,1 min; disolvente A = TFA al 0,05 % en agua purificada, disolvente B = TFA al 0,05 % en ACN]. El ácido 2-[4-[6-[(4-ciano-2-fluorofenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metilfenil]acético, uno de los materiales de partida de la preparación 9 anterior, puede prepararse según las preparaciones que se indican a continuación:

45

Preparación 9a

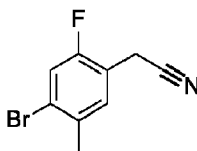
(4-Bromo-2-fluoro-5-metilfenil)metanol



- 5 A un matraz añadir ácido 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzoico (100 g, 421 mmol), THF (200 ml) y borano (complejo de sulfuro de dimetilo, solución 2 mol/l en THF, 210 ml, 10 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Enfriar la mezcla de reacción con HCl (solución acuosa 1,0 N, 50 ml) y filtrar la mezcla. Concentrar el filtrado al vacío y repartir el residuo entre EtOAc (400 ml) y agua (400 ml). Lavar las fases orgánicas con NaCl acuoso saturado (400 ml), secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para obtener el compuesto del título en forma de un sólido (93,5 g, 99 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

Preparación 9b

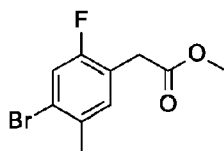
10 2-(4-Bromo-2-fluoro-5-metilfenil)acetonitrilo



- 15 Disolver (4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)metanol (92 g, 420 mmol) en DCM (500 ml) y añadir trietilamina (120 ml, 861 mmol). Enfriar la mezcla hasta -15 °C y añadir una solución de cloruro de metanosulfonilo (40 ml, 517 mmol) en DCM (30 ml) gota a gota a la mezcla de reacción. Agitar la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Repartir la mezcla de reacción entre DCM (500 ml) y agua (500 ml). Lavar las fases orgánicas con NaCl acuoso saturado (500 ml), secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar. Disolver el residuo en DMF (400 ml) y enfriar la mezcla con un baño de hielo. Añadir NaCN (21,0 g, 429 mmol) en una porción a la mezcla de reacción y agitar a temperatura ambiente durante la noche. Repartir la mezcla entre EtOAc (400 ml) y agua (500 ml). Lavar las fases orgánicas con NaCl acuoso saturado (500 ml), secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar. Purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc del 10 al 30 % en hexanos para obtener el compuesto del título (47,0 g, 48 %) en forma de aceite. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).
- 20

Preparación 9c

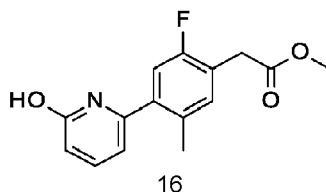
2-(4-Bromo-2-fluoro-5-metilfenil)acetato de metilo



- 25 A un matraz añadir 2-(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)acetonitrilo (1,20 g, 5,10 mmol), EtOH (5 ml), agua (3 ml) e hidróxido de potasio (0,90 g, 16 mmol). Calentar la mezcla a 90 °C durante toda la noche. Enfriar la mezcla con un baño de hielo y acidificar con HCl 1,0 M hasta pH 4-5, y después repartir la mezcla entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). Lavar las fases orgánicas con NaCl acuoso saturado (30 ml), secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para obtener el ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)acético en forma de un sólido. Disolverlo en DCM (10 ml), añadir DMF (0,05 ml, 0,6 mmol) y cloruro de oxalilo (0,5 ml, 6 mmol) a temperatura ambiente. Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y añadir MeOH (2 ml, 49,4 mmol) gota a gota. Después de 30 min, eliminar el disolvente al vacío y repartir el residuo entre EtOAc (40 ml) y NaHCO₃ al 5 % (30 ml). Lavar las fases orgánicas con NaCl acuoso saturado (40 ml), secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para obtener el compuesto del título en forma de un aceite (1,1 g, 80 %). ES/MS *m/z* (⁷⁹Br, ⁸¹Br) 278,280 (M+NH₄⁺).
- 30

35 Preparación 9d

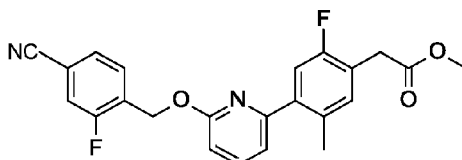
2-[2-Fluoro-4-(6-hidroxi-2-piridil)-5-metilfenil]acetato de metilo



- 5 En un matraz añadir éster pinacólico del ácido 6-hidroxipiridina-2-borónico (1,6 g, 6,9 mmol), 2-(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)acetato de metilo (2,2 g, 8,4 mmol), THF (15 ml), agua (1 ml) y carbonato de potasio (2,0 g, 14 mmol). Purgar la mezcla con nitrógeno durante 10 min, después añadir Pd(dppf)Cl₂ (0,26 g, 0,35 mmol) y calentar a 75 °C durante 2 h. Repartir la mezcla entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). Lavar las fases orgánicas con NaCl acuoso saturado (30 ml), secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para obtener el compuesto del título (1,4 g, 74 %) en forma de un sólido. ES/MS *m/z* 276 (M+H), 274 (M-H).

Preparación 9e

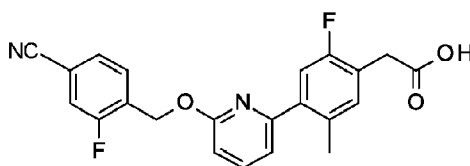
2-[4-[6-[(4-Ciano-2-fluorofenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metilfenil]acetato de metilo



- 10 En un matraz añadir 2-[2-fluoro-4-(6-hidroxi-2-piridil)-5-metilfenil]acetato de metilo (1,40 g, 5,09 mmol), 1,4-dioxano (35 ml), carbonato de plata (1,7 g, 6,2 mmol) y 4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo (1,4 g, 6,2 mmol). Calentar la mezcla a 60 °C durante toda la noche. Filtrar el sólido y concentrar el filtrado. Purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc del 12 al 55 % en hexanos para obtener el compuesto del título (1,60 g, 77 %) en forma de un sólido. ES/MS *m/z* 409 (M+H), 407 (M-H).

15 Preparación 9f

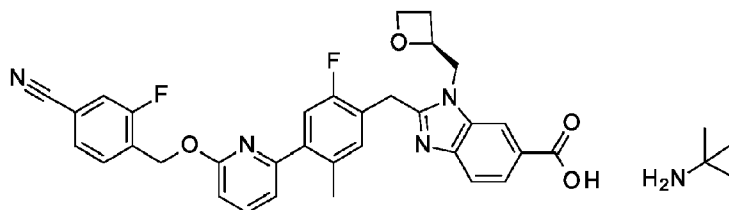
Ácido 2-[4-[6-[(4-ciano-2-fluorofenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metilfenil]acético



- 20 En un vial añadir 2-[4-[6-[(4-ciano-2-fluorofenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metilfenil]acetato de metilo (1,6 g, 3,9 mmol), ACN (20 ml), agua (6 ml) e hidróxido de litio (0,45 g, 19 mmol). Calentar la mezcla a 45 °C durante 2 h, enfriar la mezcla con un baño de hielo y acidificar con HCl 1,0 M hasta pH = 4-5. Repartir la mezcla entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Lavar las fases orgánicas con NaCl acuoso saturado (50 ml), secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para obtener el compuesto del título (1,55 g, 100 %) en forma de un sólido. ES/MS *m/z* 395 (M+H).

Preparación 10

- 25 2-[[4-[6-[(4-Ciano-2-fluorofenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metilfenil]metil]-3-[[2-(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de *tert*-butilammonio



- 30 Mezclar ácido (S)-4-(2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamido)-3-((oxetan-2-il)metil)amino)benzoico (2,05 kg, 3,4 moles) y THF (19 kg), 0,05 kg, 3,4 moles) y THF (19 kg), calentar la mezcla hasta 115-125 °C en un recipiente hermético hasta que se complete la reacción y, a continuación, enjuagar en un tambor con THF (7 kg). Reunir esta reacción con otra reacción ejecutada de forma similar en una balanza de 2,05 kg. Hacer recircular la solución de producto a través de un filtro de cartucho de carbono activado durante 6-8 h y, a continuación, enjuagar el filtro con THF (7,8 kg). Hacer recircular esta solución a través de un filtro de cartucho de carbono activado nuevo durante 4-6 h y, a continuación, enjuagar el filtro con THF (8,4 kg). Concentrar la solución hasta que queden 8-12 l y añadir acetona (17 kg). Concentrar de nuevo la solución hasta que queden 8-12 l y añadir acetona (18 kg).
- 35 Concentrar la solución una tercera vez hasta que queden 8-12 l y añadir acetona (38 kg). Calentar la mezcla hasta 45-55 °C y añadir agua purificada (1,7 kg). Preparar una solución de 2-metil-2-propanamina (0,7 kg, 9,6 mol, 1,4 equivalentes) en acetona (3,4 kg). Añadir 1/5 de la solución de 2-metil-2-propanamina a la solución de producto. Añadir cristales de siembra del compuesto del título (18,57 g) y agitar la mezcla durante 1-2 h, después añadir lentamente la solución restante de 2-metil-2-propanamina. Agitar la mezcla durante 1-2 h y, a continuación, enfriar lentamente hasta

ES 2 975 599 T3

15-20 °C. Filtrar el sólido y enjuagar con acetona (10 kg). Secar el sólido al vacío a 45-55 °C para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,48 kg, 5,1 mol, rendimiento del 75 %). El tiempo de retención por HPLC del compuesto del título es de 14,8 min [HPLC: Waters XBridge C18 (4,6 × 150 mm, 3,5 µm), 35 °C, 1,2 ml/min, detección a 220 nm, gradiente: B del 5-40 % en 6 min, hasta B al 95 % en 28 min, hasta B al 5 % en 28,1 min; disolvente A = TFA al 0,05 % en agua purificada, disolvente B = TFA al 0,05 % en ACN].

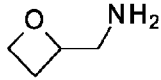
Una muestra preparada del compuesto del título se caracteriza por un patrón de XRD usando radiación CuK α con picos de difracción (valores 2-theta) como se describe en la tabla 1 a continuación, y, en particular, con picos a 6,9 en combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste en 16,3 y 22,5; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

10 Tabla 1. Picos de difracción de rayos X de 2-[[[4-[6-[(4-ciano-2-fluorofenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metilfenil]metil]-3-[[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de terc-butilamonio

Pico	Ángulo (°2-Theta) +/- 0,2°	Intensidad relativa (% del pico más intenso)
1	5,5	26,20 %
2	6,9	64,90 %
3	11,2	49,20 %
4	16,3	100,00 %
5	17,1	34,70 %
6	19,6	53,00 %
7	21,8	43,10 %
8	22,5	93,80 %
9	27,3	41,10 %
10	28,0	37,90 %

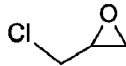
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula:

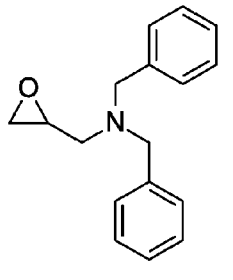


o una sal del mismo, que comprende las etapas de:

5 i. combinar dibencilamina y un compuesto de fórmula:

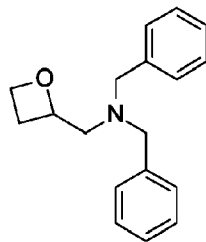


añadir después una base para producir un compuesto de fórmula:



;

10 ii. tomar haluro de trimetilsulfonio en presencia de una base y combinarlo con una solución del compuesto resultante de la etapa (i) y calentar por encima de 40 °C para producir un compuesto de fórmula:

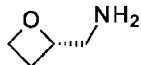


;

y

iii. desproteger el compuesto resultante de la etapa (ii).

2. El proceso según la reivindicación 1, en el que el compuesto preparado es un compuesto de fórmula:



15

o una sal del mismo.

3. El proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el haluro de trimetilsulfonio es yoduro de trimetilsulfonio.

20 4. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la base de la etapa (ii) se selecciona entre *tert*-butóxido de potasio, *tert*-butóxido de litio, *tert*-butóxido de sodio, *tert*-amilato de potasio, *tert*-amilato de litio, *tert*-amilato de sodio, hidruro de litio y potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, *n*-butil-litio en un disolvente alcohólico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio o hexametildisilazida de potasio.

5. El proceso según la reivindicación 4, en el que la base es *tert*-butóxido de potasio.

25 6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la solución de la etapa (ii) comprende un disolvente seleccionado entre *tert*-butanol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidona o alcohol *tert*-amílico.

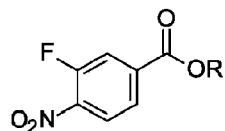
7. El proceso según la reivindicación 6, en el que el disolvente es *tert*-butanol.

8. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura superior a 70 °C.

9. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la etapa (iii) se lleva a cabo utilizando un catalizador de paladio.

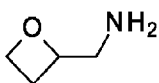
5 10. El proceso según la reivindicación 9, en el que el catalizador de paladio es paladio sobre carbono.

11. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además la etapa de combinar una base y un compuesto de fórmula:

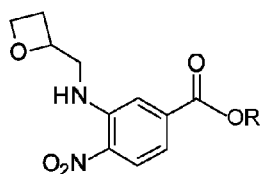


en la que R es H o un grupo protector de ácido, con una solución de un compuesto de fórmula:

10

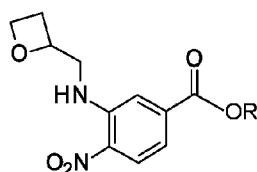


para producir un compuesto de fórmula:

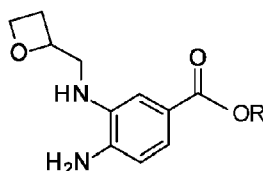


12. El proceso según la reivindicación 11, en el que R es H o alquilo C₁₋₄.

15 13. El proceso según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, que comprende además la etapa de reducir el grupo nitro del compuesto de fórmula:



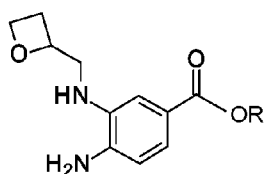
para producir un compuesto de fórmula:



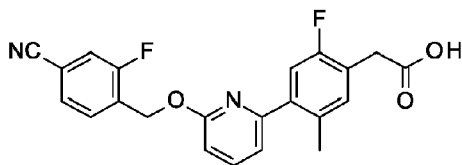
20

14. El proceso según la reivindicación 13, que comprende además las etapas de:

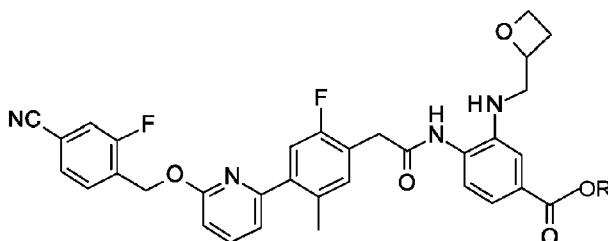
a. llevar a cabo una reacción de acoplamiento de amida con un compuesto de fórmula:



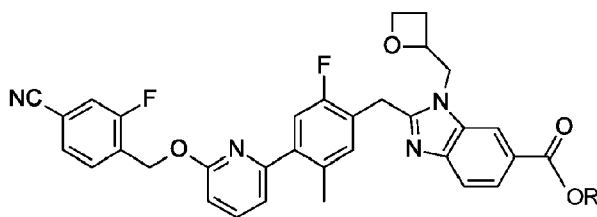
y un compuesto de fórmula:



para producir un compuesto de fórmula:

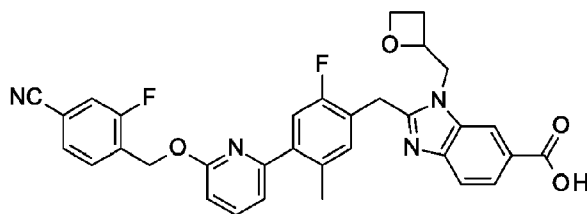


- 5 o una sal del mismo;
b. realizar una reacción de ciclación con el compuesto resultante de la etapa (a) para producir un compuesto de fórmula:



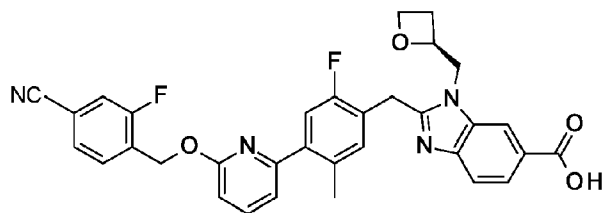
y, opcionalmente, someter a reacción para formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 15. El proceso según la reivindicación 14, en el que R es un grupo protector de ácido y el proceso comprende además la etapa de hidrolizar el compuesto de éster para producir el compuesto ácido de fórmula:

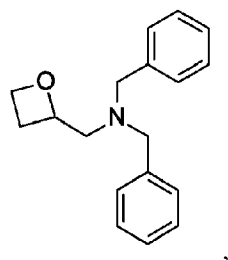


y, opcionalmente, someter a reacción para formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 16. El proceso según la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en el que el compuesto preparado es la sal de *tert*-butilamina de:

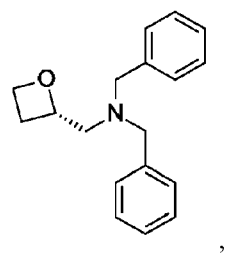


17. Un compuesto de fórmula:



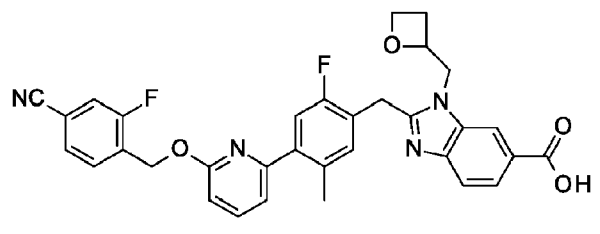
o una sal del mismo.

18. El compuesto según la reivindicación 17, que es:



5 o una sal del mismo.

19. El uso del compuesto de la reivindicación 17 o 18 en la preparación de un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.