

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 132**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 263/08 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2019 PCT/IB2019/059677**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2020 WO20100011**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2019 E 19885791 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024 EP 3880204**

54 Título: **Métodos sintéticos mejorados para fabricar compuestos heterocíclicos fusionados como moduladores del receptor de orexina**

30 Prioridad:

14.11.2018 US 201862760995 P

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

19.11.2024

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**DEPRÉ, DOMINIQUE PAUL MICHEL;
MATCHA, KIRAN;
HUYGAERTS, ANDY JOSEPHINA JOANNES;
MOENS, LUC JOZEF RAPHAEL y
GALA, DINESH**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 988 132 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

Métodos sintéticos mejorados para fabricar compuestos heterocíclicos fusionados como moduladores del receptor de orexina

5

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a los métodos de síntesis para hacer (((3aA,6a5)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona, un compuesto útil para la modulación del receptor de orexina y para el tratamiento de estados de enfermedad, trastornos y condiciones mediadas por la actividad del receptor de orexina.

10

ANTECEDENTES

[0002] La señalización de la orexina (o hipocretina) está mediada por dos receptores y dos péptidos agonistas. Los dos péptidos de orexina (orexina A y orexina B), denominados en lo sucesivo orexinas, se unen a dos receptores de alta afinidad, denominados receptores de orexina-1 y orexina-2. El receptor de orexina-1 es selectivo a favor de la orexina A, mientras que el receptor de orexina-2 se une a ambas orexinas con afinidades similares. Las orexinas, son productos de escisión del mismo gen, la prepro orexina. En el Sistema Nervioso Central, las neuronas que expresan la prepro orexina, el precursor a partir del cual se produce la orexina, se encuentran en el núcleo perifornical, el hipotálamo dorsal y el hipotálamo lateral (C. Peyron et al., J. Neurosci., 1998, 18(23), 9996-10015). Las células orexinérgicas de estos núcleos se proyectan a muchas zonas del cerebro, extendiéndose rostralmente a los bulbos olfativos y caudalmente a la médula espinal (van den Pol, A.N. et al., J. Neuroscience., 1999, 19(8), 3171-3182).

15

20

[0003] Los compuestos diaza-bicíclicos sustituidos se han descrito como agentes activos del sistema nervioso central (International Publication No. W02001081347, 1 de noviembre de 2001; US2002/0019388, 14 de febrero de 2002), moduladores del receptor de acetilcolina $\alpha 7$ (US2005/101602, 12 de mayo de 2005; US2005/0065178, 24 de marzo de 2005 y Frost et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49(26), 7843-7853), inhibidores del transportador de prolina para el tratamiento del deterioro cognitivo (W02008067121, 5 de junio de 2008) y para mejorar la cognición (WO 2006 124897, 23 de noviembre de 2006 y US20060258672, 16 de noviembre de 2006), como ligandos del receptor de andrógenos para el tratamiento de afecciones asociadas al receptor de andrógenos, incluido el cáncer (W02009081197, 2 de julio de 2009), y como inhibidores de la histona deacetilasa para el tratamiento de cánceres, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades autoinmunes (W020060123121, 23 de noviembre de 2006).

25

30

[0004] Entre los compuestos desarrollados, (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona actúa como inhibidor del receptor de orexina-2 y es útil para el tratamiento de los trastornos del sueño y las enfermedades depresivas graves (US 8.653.263 B2). La síntesis original tenía una secuencia lineal de ocho pasos a partir de los comercialmente disponible de 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona, incluyendo cuatro pasos de manipulación del grupo protector (esquema inferior).

35

40

45

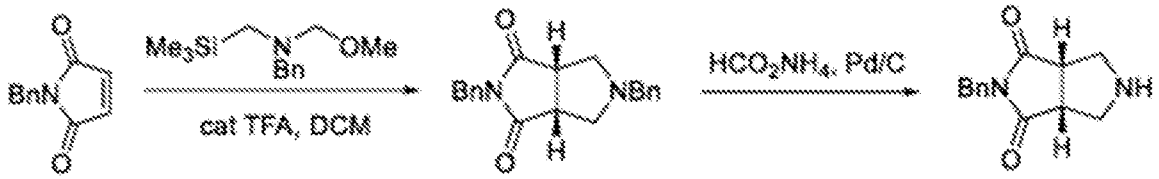
50

55

60

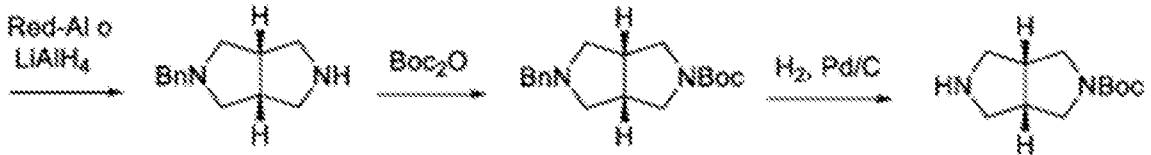
65

5



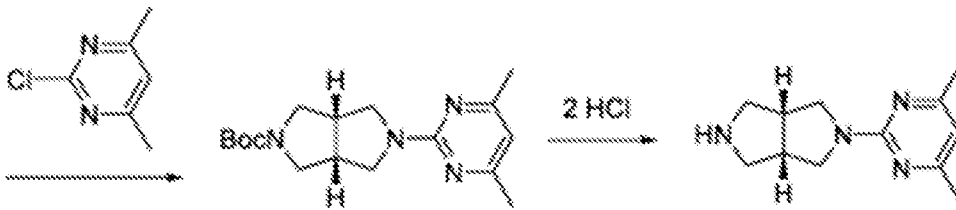
10

15



20

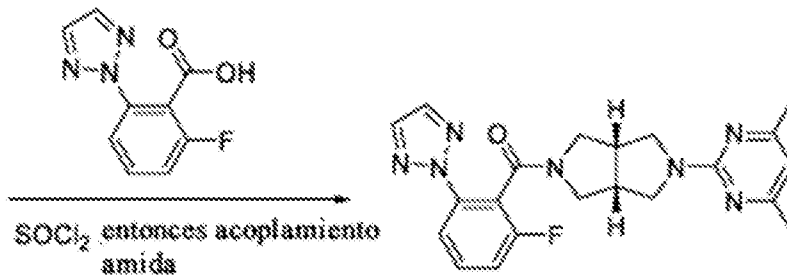
25



30

35

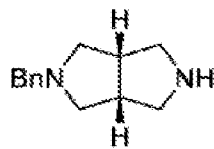
40



45

[0005] Otros esfuerzos de varios pasos para fabricar el (3aR,6aS)-2-bencilooctahidropirrol[3,4-c]pirrol intermedio,

50



55

se han registrado (Org. Proc. Res. Dev. 2010,18, 592, y J. Med. Chem. 2015, 58, 5620). Sin embargo, fue necesaria una síntesis mejorada para la producción comercial económica de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

60

[0006] Es un objeto de la invención proporcionar un proceso para preparar (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona utilizando menos pasos de grupo protector y una secuencia de reacción global más corta para reducir el coste de fabricación.

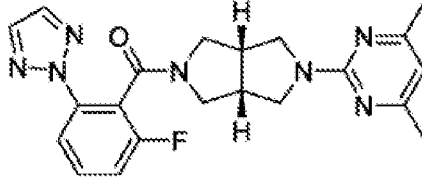
RESUMEN DE LA INVENCION

65

[0007] La invención comprende un procedimiento de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

[0010] La invención comprende un procedimiento de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

5



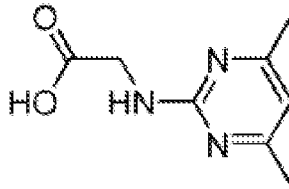
10

Dicho proceso comprende la etapa descrita a continuación:

15

a) Oxazolidación de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,

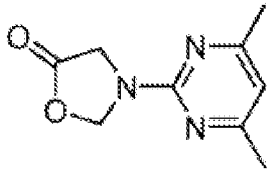
20



25

en la que dicha oxazolidación se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

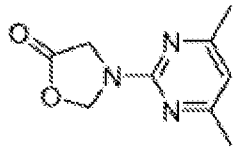
30



35

[0011] La invención comprende además un compuesto que es 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona,

40

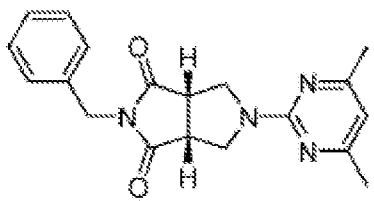


45

[0012] La invención comprende además un compuesto que es (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H, 3aH)-diona,,

50

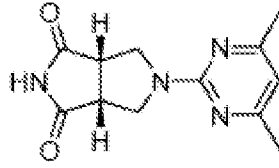
55



60

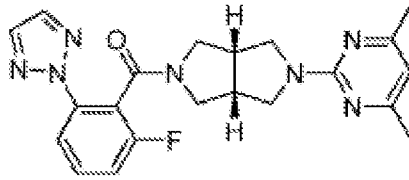
[0013] La invención comprende además un compuesto que es (3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona,

65



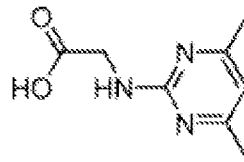
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

15 **[0014]** La invención comprende un procedimiento de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

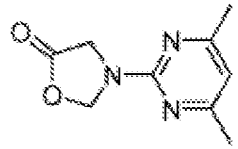


Dicho proceso comprende la etapa descrita a continuación:

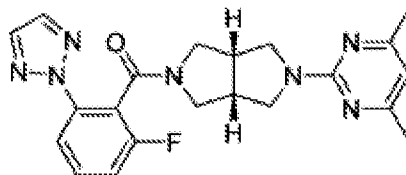
30 a) Oxazolidación de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,



en la que dicha oxazolidación se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona



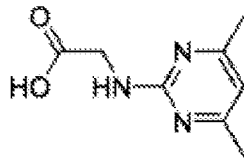
50 **[0015]** Otra realización de la invención es un proceso de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona



Dicho proceso comprende las etapas descritas a continuación:

a) Oxazolidación de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,

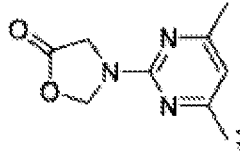
65



5

en la que dicha oxazolidación se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

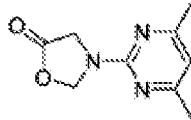
10



15

b) Reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidin-5-ona

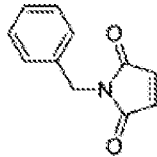
20



25

con 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona

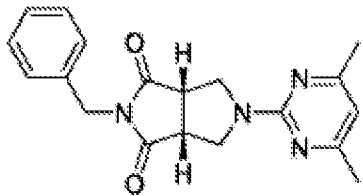
30



35

a una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

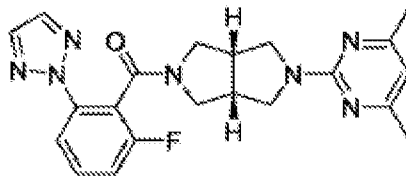
40



45

[0016] Otra realización de la invención es un proceso de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

50



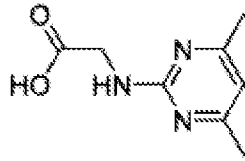
55

60

Dicho proceso comprende las etapas descritas a continuación:

a) Oxazolidación de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,

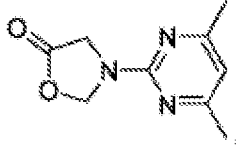
65



5

en la que dicha oxazolización se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

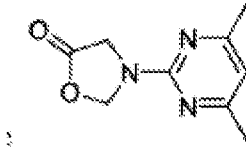
10



15

b) Reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

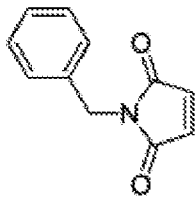
20



25

con 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona

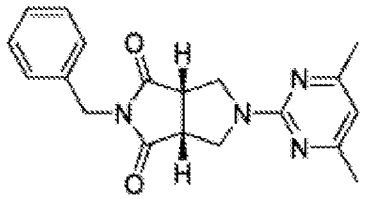
30



35

a una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

40

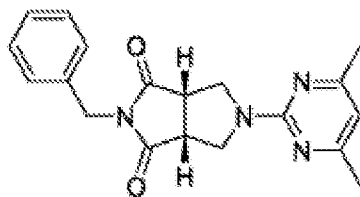


45

50

c) reducción de (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

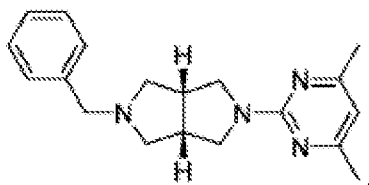
55



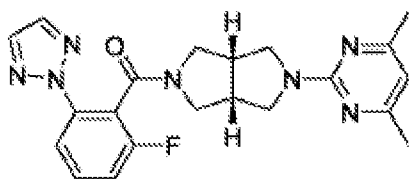
60

65

para formar (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

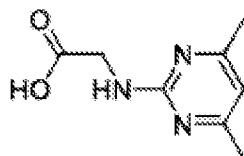


[0017] Otra realización de la invención es un proceso de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

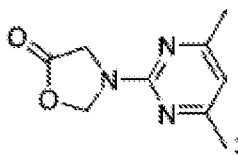


Dicho proceso comprende las etapas descritas a continuación:

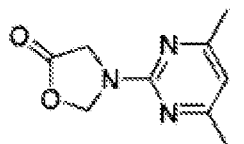
a) Oxazolización de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,



en la que dicha oxazolización se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

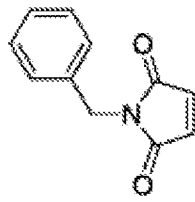


b) Reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidin-5-ona



con 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona

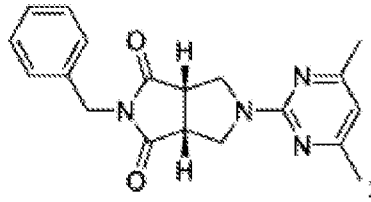
5



10

a una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

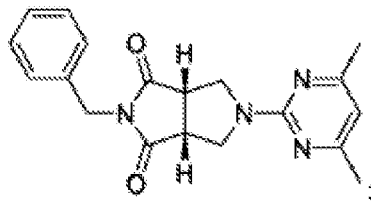
15



20

c) reducción de (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

25

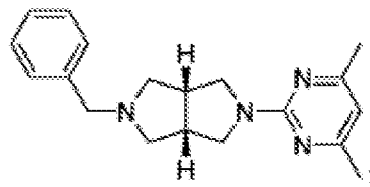


30

35

para formar (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

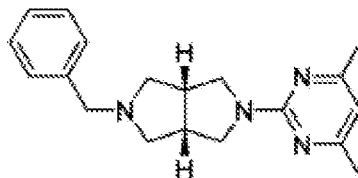
40



45

d) desprotección de (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

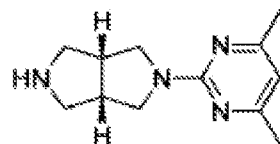
50



55

para formar (3aR,6aS)-2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

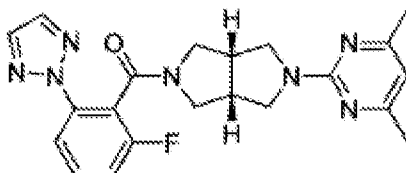
60



65

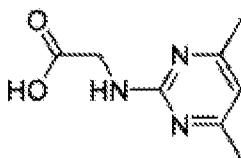
mediante Pd/C al 10% (p/p) y formiato de amonio.

[0018] Otra realización de la invención es un proceso de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

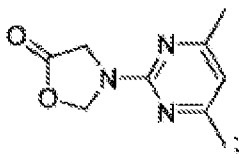


Dicho proceso comprende las etapas descritas a continuación:

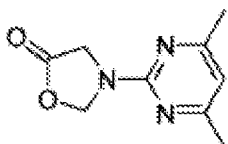
a) Oxazolización de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,



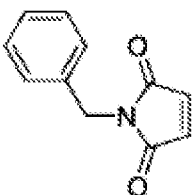
en la que dicha oxazolización se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona



b) Reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

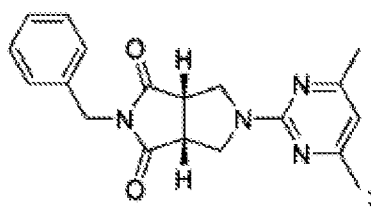


con 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona



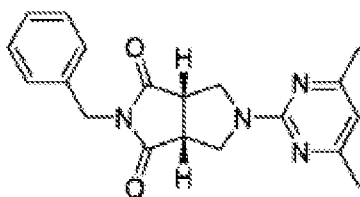
a una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

5



10 c) reducción de (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H, 3aH)-diona

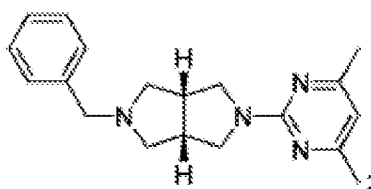
15



20

para formar (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

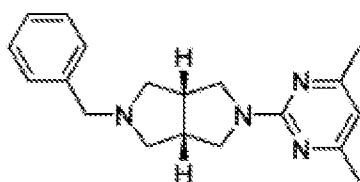
25



30

d) desprotección de (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

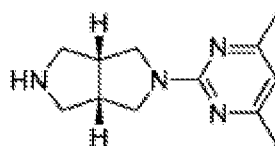
35



40

para formar (3aR,6aS)-2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

45

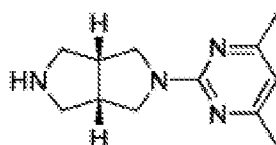


50

mediante Pd/C al 10% (p/p) y formiato de amonio;

e) Amidación de (3aR,6aS)-2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

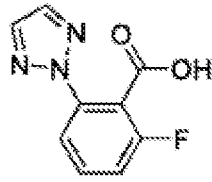
55



60

con ácido 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico

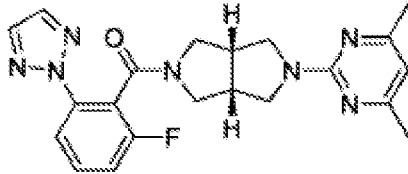
65



5

mediante SOCl_2 para formar (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

10

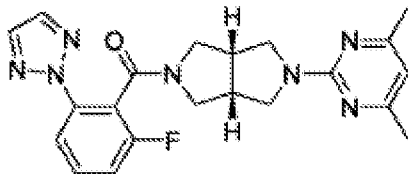


15

20

[0019] Otra realización de la invención es un proceso de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

25



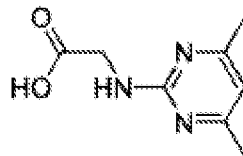
30

35

Dicho proceso comprende las etapas descritas a continuación:

a) Oxazolización de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,

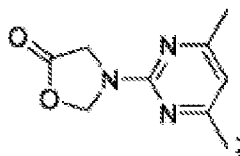
40



45

en la que dicha oxazolización se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

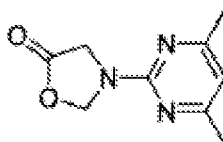
50



55

b) Reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

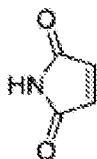
60



65

con 1H-pirrol-2,5-diona

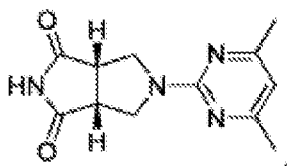
5



10

a una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

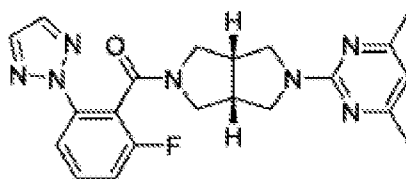
15



20

[0020] Otra realización de la invención es un proceso de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

25



30

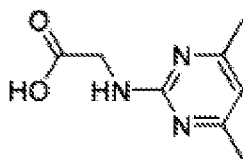
35

dicho proceso comprende las etapas descritas a continuación:

40

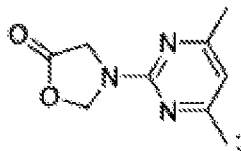
a) Oxazolización de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,

45



en la que dicha oxazolización se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

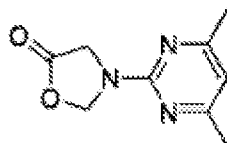
50



55

b) reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

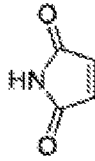
60



65

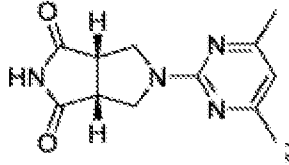
con 1H-pirrol-2,5-diona

5



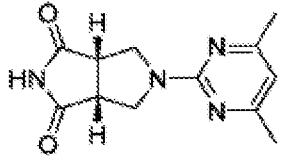
10 a una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

15



20 c) reducción de (3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

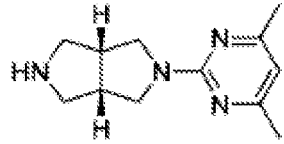
25



30

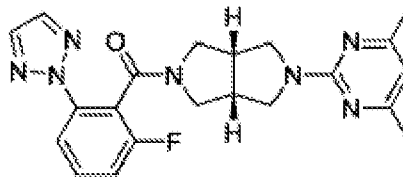
para formar (3aR,6aS)-2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

35



40 [0021] Otra realización de la invención es un proceso de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

45



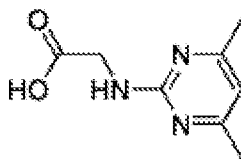
50

Dicho proceso comprende las etapas descritas a continuación:

55

a) Oxazolización de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,

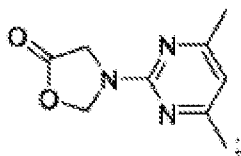
60



65

en la que dicha oxazolización se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

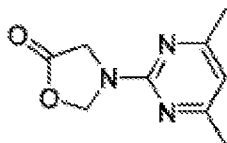
5



10

b) reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidin-5-ona

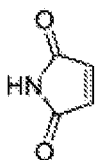
15



20

con 1H-pirrol-2,5-diona

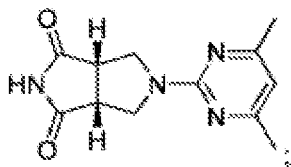
25



30

a una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

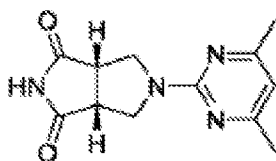
35



c) reducción de (3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

40

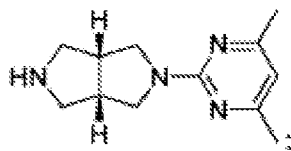
45



para formar (3aR,6aS)-2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

50

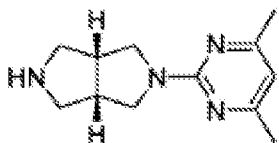
55



e) Amidación de (3aR,6aS)-2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

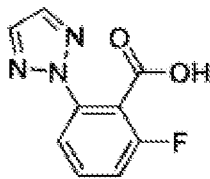
60

65



con ácido 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico

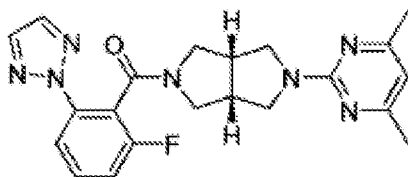
5



10

mediante SOCl_2 para formar (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo)metanona

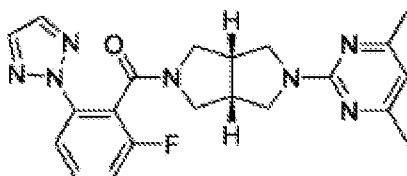
15



20

[0022] Otra realización de la invención es un proceso de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenilo)metanona.

25

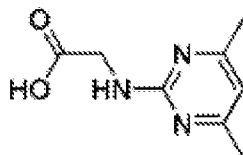


30

35 Dicho proceso comprende las etapas descritas a continuación:

a) Oxazolización de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,

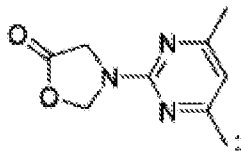
40



45

en la que dicha oxazolización se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidin-5-ona

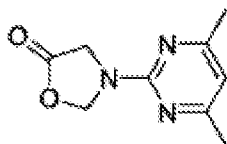
50



55

b) Reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidin-5-ona

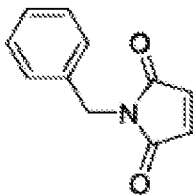
60



65

con 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona

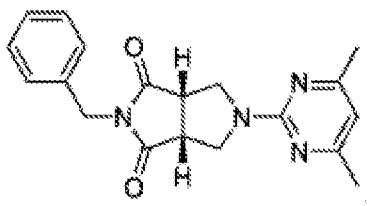
5



10

a una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

15



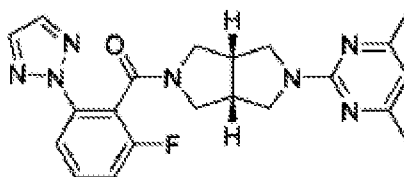
20

en la que dicha 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona no se aísla antes de la reacción con dicha 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona.

25

[0023] Otra realización de la invención es un proceso de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

30



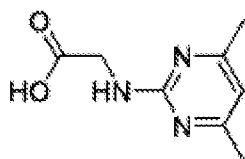
35

dicho proceso comprende las etapas descritas a continuación:

40

a) Oxazolización de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,

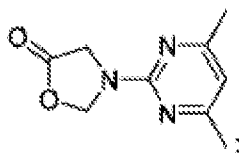
45



50

en la que dicha oxazolización se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

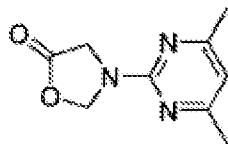
55



60

b) Reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidin-5-ona

65



5

Con 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona

10

15

20

25

30

35

40

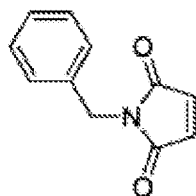
45

50

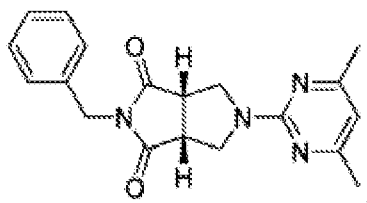
55

60

65

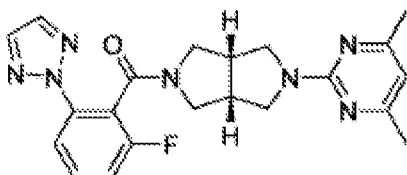


a una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona



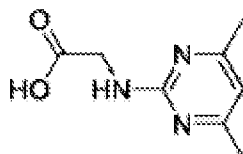
en la que dicha 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona se aísla antes de la reacción con dicha 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona.

[0024] Otra realización de la invención es un proceso de preparación de (((3aJ,R,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

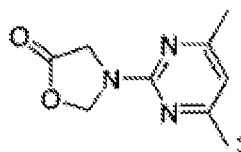


Dicho proceso comprende las etapas descritas a continuación

a) Oxazolidación de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,

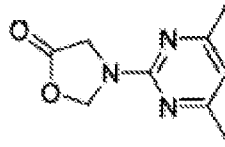


en la que dicha oxazolidación se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona



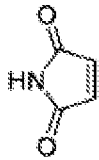
b) Reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

5



Con 1H-pirrol-2,5-diona

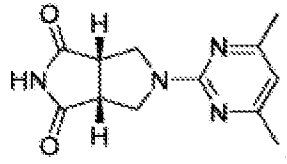
10



15

una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

20



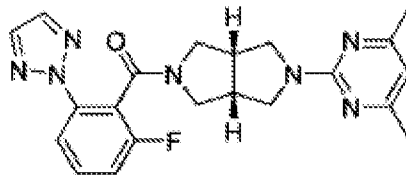
25

en la que dicha 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona no es aislada antes de la reacción con la dicha 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona.

30

[0025] Otra realización de la invención es un procedimiento de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

35



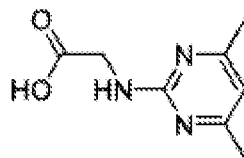
40

Dicho proceso comprende las etapas descritas a continuación:

45

a) Oxazolidación de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,

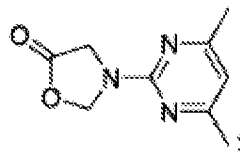
50



55

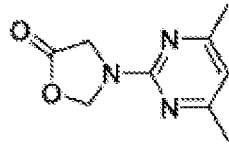
en la que dicha oxazolidación se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

60

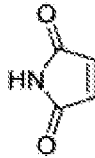


65

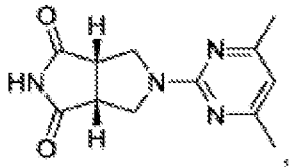
b) Reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona



con 1H-pirrol-2,5-diona

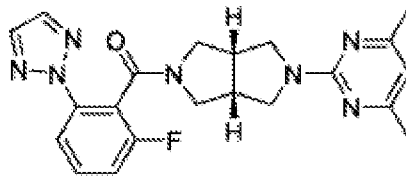


a una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona



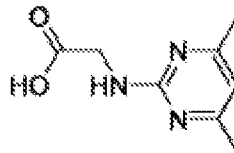
en la que dicha 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona se aísla antes de la reacción con dicha 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona.

[0026] Otra realización de la invención es un proceso de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-i)](2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

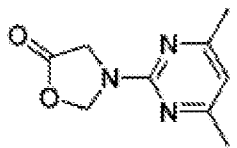


Dicho proceso comprende las etapas descritas a continuación:

a) Oxazolidación de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,

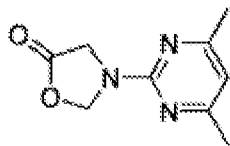


en la que dicha oxazolidación se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona



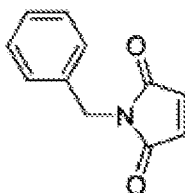
b) Reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

5



con 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona

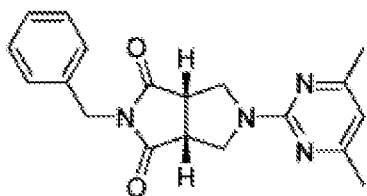
10



15

a una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

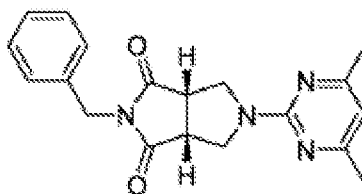
20



25

c) reducción de (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

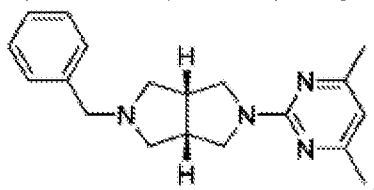
30



35

para formar (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

40



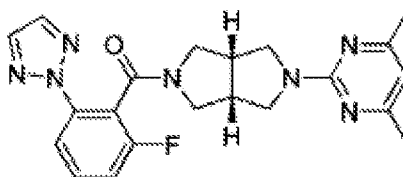
45

en el que dicha reducción comprende el uso de un o más reactivos seleccionados del grupo que consiste en NaBH₄, PMHS, TMSD, Et₃SiH, Red-Al, y BH₃

50

[0027] Otra realización de la invención es un proceso de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

55



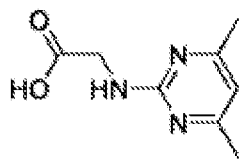
60

Dicho proceso comprende las etapas descritas a continuación:

65

a) Oxazolización de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,

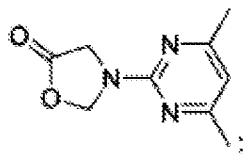
5



10

en la que dicha oxazolidación se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

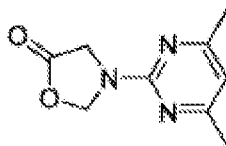
15



20

b) Reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

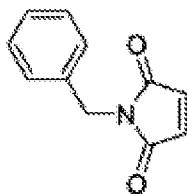
25



30

Con 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona

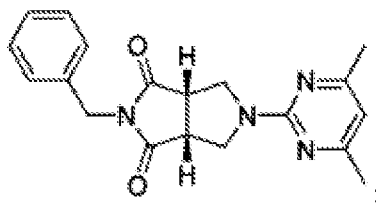
35



40

a una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

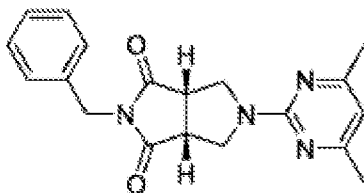
45



50

c) Reducción de (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

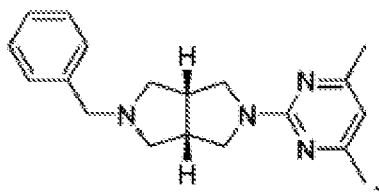
55



60

para formar (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

65

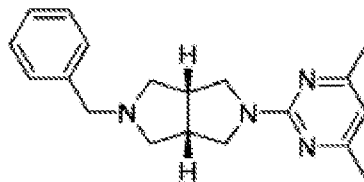


5

en el que dicha reducción comprende el uso de un o más reactivos seleccionados del grupo formado por NaBH₄, PMHS, TMDS, Et₃SiH, Red-Al y BH₃;

10

d) Desprotección de (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

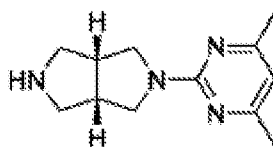


15

20

para formar (3aR,6aS)-2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

25

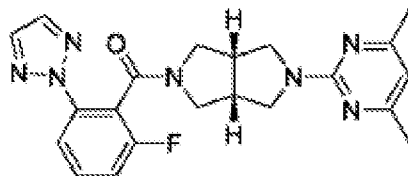


30

mediante un 10% (p/p) de Pd/C y formiato de amonio

[0028] Otra realización de la invención es un procedimiento de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

35



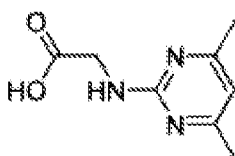
40

Dicho proceso comprende las etapas descritas a continuación:

45

a) Oxazolidación de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina

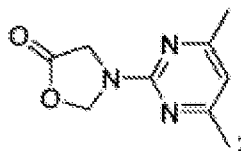
50



55

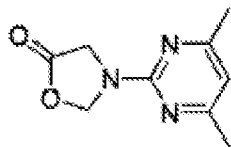
en la que dicha oxazolidación se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

60

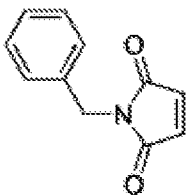


65

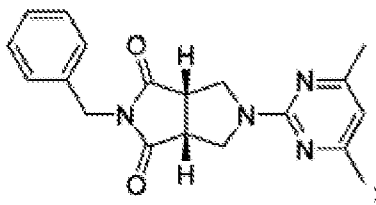
b) Reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona



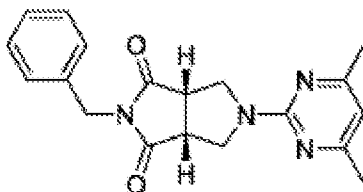
10 con 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona



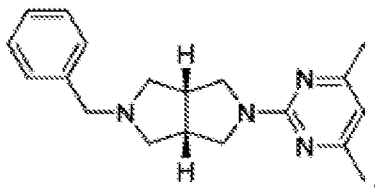
20 a una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona



30 c) reducción de (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

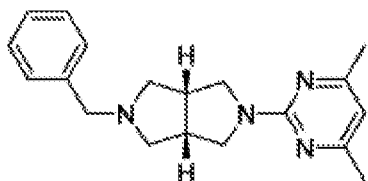


40 para formar (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



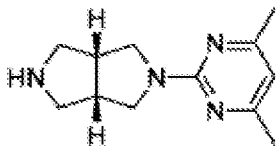
50 en el que dicha reducción comprende el uso de un o más reactivos seleccionados del grupo que consiste en NaBH₄, PMHS, TMSD, Et₃SiH, Red-Al, y BH₃;

55 d) Desprotección de (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



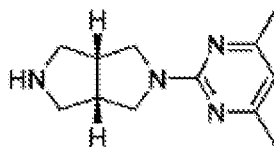
65 para formar (3aR,6aS)-2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

5



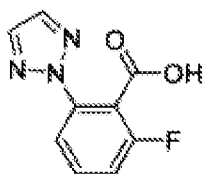
10 mediante un 10% (p/p) de Pd/C y formiato de amonio;
e) Amidación de (3aR,6aS)-2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-5 c]pirrol

15



con ácido 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico

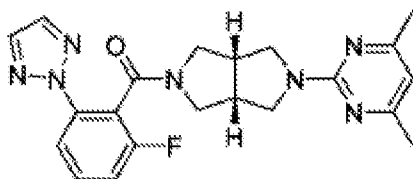
20



25

mediante SOCl_2 para formar (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexalihidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

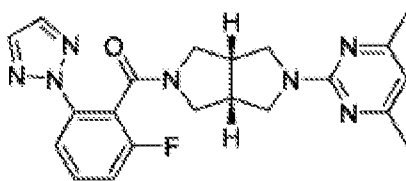
30



35

[0029] Otra realización de la invención es un proceso de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona.

40

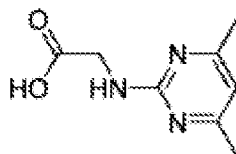


45

50 Dicho proceso comprende las etapas descritas a continuación:

a) Oxazolización de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,

55

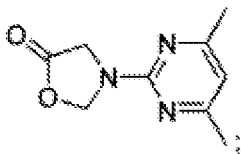


60

en la que dicha oxazolización se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidin-5-ona

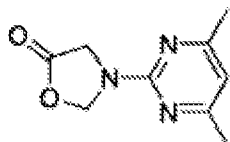
65

5



b) Reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidin-5-ona

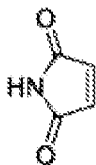
10



15

Con 1H-pirrol-2,5-diona

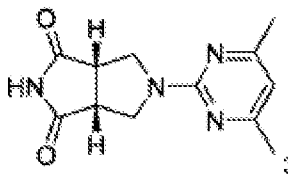
20



25

a una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

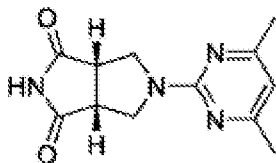
30



35

c) reducción de (3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

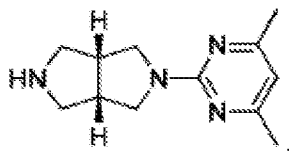
40



45

para formar (3aR,6aS)-2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol,

50



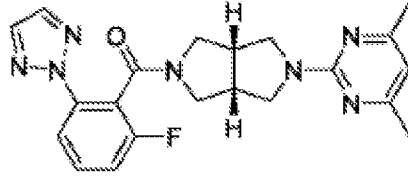
55

en el que dicha reducción comprende el uso de uno o más reactivos seleccionados del grupo que consiste en NaBH₄, PMHS, TMS, Et₃SiH, Red-Al, y BH₃;

60

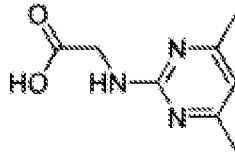
[0030] Otra realización de la invención es un proceso de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

65

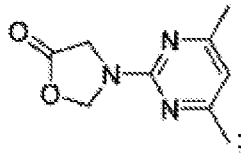


10 Dicho proceso comprende las etapas descritas a continuación:

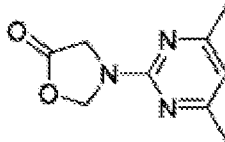
a) Oxazolización de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,



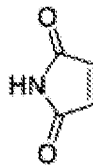
20 en la que dicha oxazolización se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona



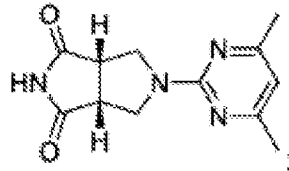
30 b) Reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidin-5-ona



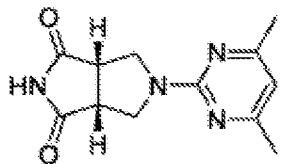
40 Con 1H-pirrol-2,5-diona



50 a una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

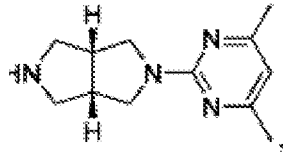


60 c) reducción de (3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona



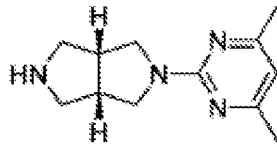
para formar (3aR,6aS)-2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol,

5



10 en el que dicha reducción comprende el uso de uno o más reactivos seleccionados del grupo que consiste en NaBH₄, PMHS, TMDS, Et₃SiH, Red-Al, y BH₃;
e) Amidación de (3aR,6aS)-2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

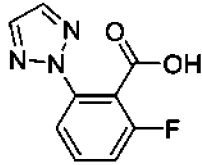
15



20

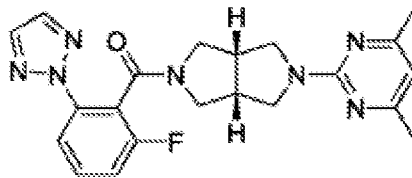
con ácido 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico

25



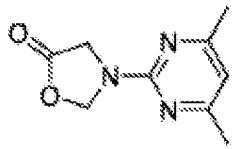
30 mediante SOCl₂ para formar (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexalihidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

35



40 **[0031]** Otra realización de la invención es un procedimiento para preparar (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

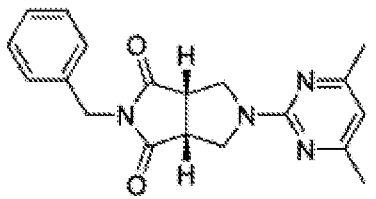
45



50

[0032] Otra realización de la invención es un compuesto que es 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

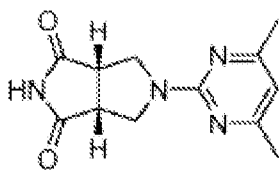
55



60

[0033] Otra realización de la invención es un compuesto que es (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

65



5

10 **[0034]** La invención puede apreciarse mejor si se hace referencia a la siguiente descripción, incluido el siguiente glosario de términos y los ejemplos finales.

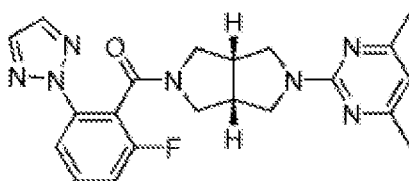
15 **[0035]** Los términos "incluyendo", "conteniendo" y "que comprende" se utilizan en este documento en su sentido abierto y no limitativo.

15

DEFINICIONES

20 **[0036]** El término "(((3aR,6a5)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona" significa

20



25

30 **[0037]** Cualquier fórmula dada en este documento pretende representar compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural, así como ciertas variaciones o formas.

35 **[0038]** Los productos de las reacciones químicas descritas en esta especificación pueden reaccionar directamente con reactivos adicionales o pueden separarse antes de una reacción posterior. El término "aislado" significa la separación parcial o completa de un producto de reacción de otros materiales en el recipiente de reacción. Estos otros materiales incluyen, entre otros, disolventes, material de partida sin reaccionar, reactivos utilizados en la reacción, productos secundarios, impurezas y los productos de los reactivos utilizados en la reacción.

40 **[0039]** El término "preparar" significa sintetizar mediante procesos químicos.

45 **[0040]** Además, cualquier fórmula dada aquí se refiere también a hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos y mezclas de los mismos, incluso si tales formas no se enumeran explícitamente.

50 **[0041]** Cualquier fórmula dada en este documento también pretende representar formas no etiquetadas, así como formas isotópicamente etiquetadas de los compuestos. Los compuestos etiquetados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica seleccionada o un número másico. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , respectivamente. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferentemente con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (por ejemplo, con ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes [como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT)], incluidos los ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. Además, la sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio (es decir, ^2H), puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida in vivo o una reducción de los requisitos de dosificación. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

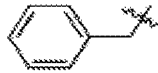
60 **[0042]** Los expertos en la materia reconocerán que los compuestos y reactivos utilizados en las reacciones de la invención pueden existir como sales. La invención contempla el uso de todas las sales de cualquier compuesto utilizado en una reacción ejemplificada en el presente documento.

65 **[0043]** Ejemplos de sales incluyen, sin limitación, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógeno-fosfatos, dihidrógeno-fosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos,

malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butileno-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

[0044] Cuando un compuesto o reactivo utilizado en una reacción de la invención contiene un nitrógeno básico, puede prepararse una sal por cualquier método adecuado disponible en la técnica, para ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetionico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, como el ácido glucurónico o el ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, como el ácido mandélico, el ácido cítrico o el ácido tartárico, un aminoácido, como el ácido aspártico, el ácido glutámico o el ácido glutámico, un ácido aromático, como el ácido benzoico, el ácido 2-acetoxibenzoico, el ácido naftóico o el ácido cinámico, un ácido sulfónico, como el ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos como los que se dan como ejemplos en este documento, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del leveli ordinario de habilidad en esta tecnología.

[0045] Los expertos en la materia reconocerán que pueden utilizarse muchos reactivos para la eliminación un grupo protector bencílico



y los reactivos utilizados en dicha eliminación son diversas y conocidas por el profesional experto. La invención contempla el uso de todos los medios comunes de eliminación de grupos bencílicos, incluidos los descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, de T. W. Green, y P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, 1999, 579-580, 744-747.

[0046] Ejemplos de reactivos desprotectores incluyen, entre otros, formiato de amonio en presencia de un catalizador de paladio, hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de paladio, ácido fórmico, mezcla de ácido fórmico y trietilamina, formiato de sodio, formiato de potasio, ciclohexeno o ciclohexadieno.

[0047] A continuación, se describirán reacciones ejemplares útiles en los métodos de la invención haciendo referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general y a los ejemplos específicos que siguen. Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones pueden realizarse en cualquier disolvente adecuado. Los expertos en la materia reconocerán también que, salvo en los casos en que se limiten específicamente, las reacciones pueden llevarse a cabo a una amplia gama de temperaturas. A menos que se especifique lo contrario, las reacciones pueden realizarse entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del disolvente, y preferentemente entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente. Las reacciones pueden calentarse empleando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Las reacciones también pueden llevarse a cabo en recipientes a presión sellados por encima de la temperatura de reflujo normal del disolvente.

ABREVIATURAS

[0048] En el presente documento y a lo largo de toda la especificación, pueden utilizarse las siguientes abreviaturas.

Abreviatura	Plazo
acac	acetilacetato
Bn	bencil
BOC	tert-B butilcarbamoil
DCM	diclorometano
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc, o EA	Acetato de etilo
EtOH	etanol
Et ₃ SiH	trietilsilano
HOAc	Ácido acético
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
KHMDS	hexametildisilamida de potasio
MTBE	metil tert-butil éter
MeOH	metanol
OAc	acetato
PMHS	Poli(metilhidrosiloxano)
Red-Al	bis(2-metoxietoxi)hidruro de aluminio sódico
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMDS	1,1,3,3-tetrametildisiloxano
UPLC	cromatografía líquida a ultrapresión

EJEMPLOS

[0049] Para la obtención de los compuestos descritos en los ejemplos siguientes y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos, a menos que se indique lo contrario.

[0050] A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente (rt) bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando se "concentraron" mezclas, soluciones y extractos, normalmente se hizo a presión reducida. Las reacciones en condiciones de irradiación por microondas se llevaron a cabo en un instrumento Biotage Initiator o CEM Discover.

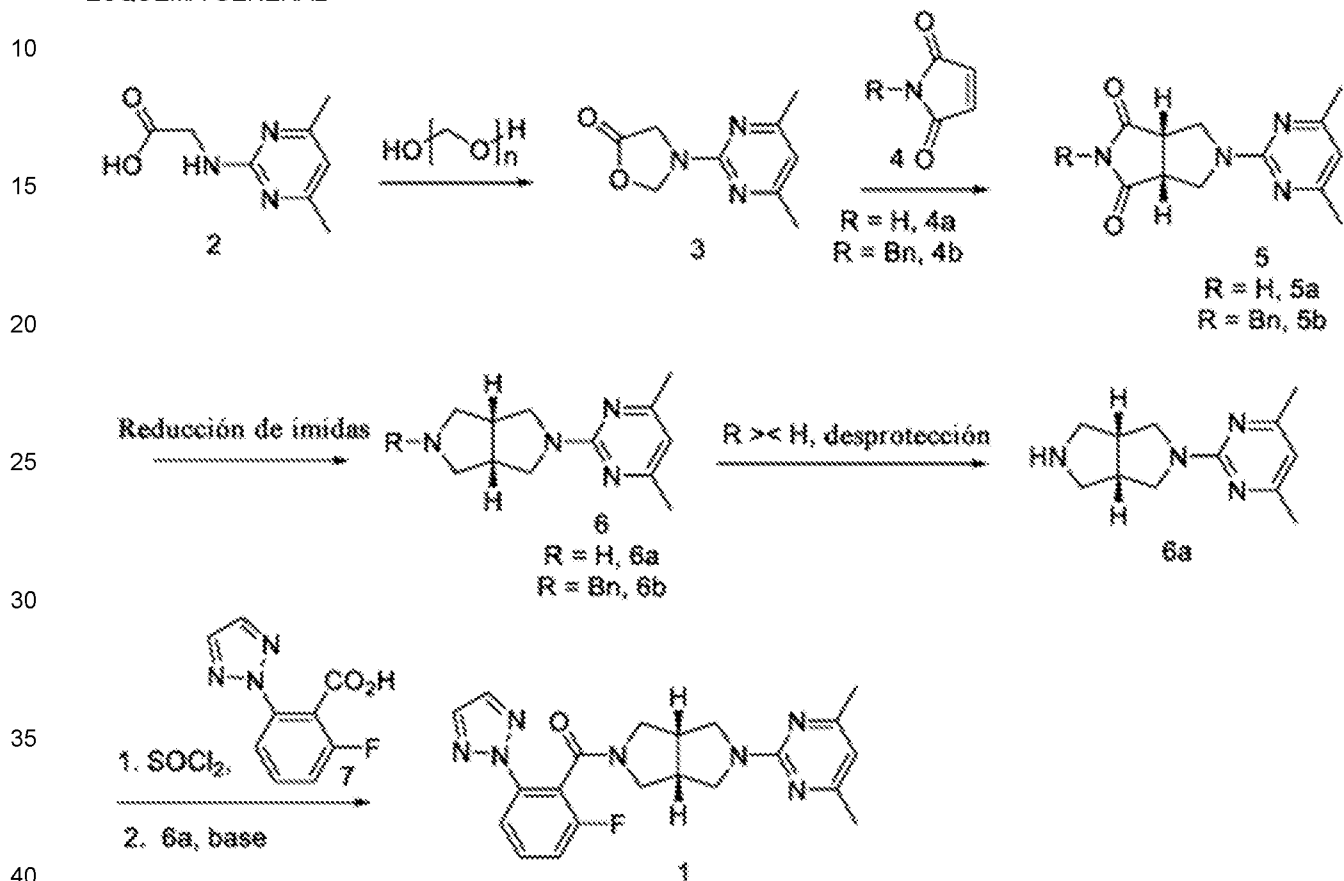
[0051] La cromatografía en columna flash de fase normal (FCC) se realizó sobre gel de sílice (SiO₂) utilizando cartuchos preenvasados, eluyendo con los disolventes indicados.

[0052] Los espectros de masas (EM) se obtuvieron en instrumentos Bruker QTOF, Waters QTOF Ultima utilizando ionización por electrospray (ESI) en modo positivo, a menos que se indique lo contrario, o en un Waters GC-TOF utilizando impacto electrónico (EI). La masa calculada (calcd.) corresponde a la masa exacta.

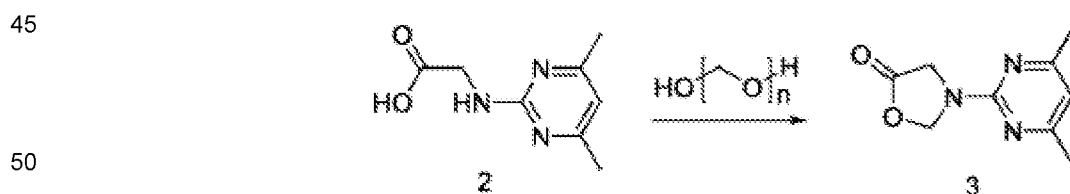
[0053] Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) se obtuvieron en espectrómetros Bruker. El formato de los datos de NMR a continuación es: Desplazamiento químico en ppm hacia abajo de la referencia tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

5 **[0054]** Los nombres químicos se generaron utilizando ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o ACD/Name Versión 9 (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canadá).

ESQUEMA GENERAL



Ejemplo 1: Formación del compuesto 3 a partir del compuesto 2

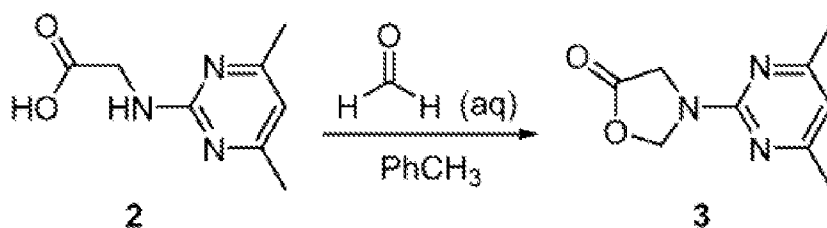


Ejemplo 1a: modo discontinuo en tolueno utilizando paraformaldehído con aislamiento

55 **[0055]** A un reactor encamisado de 10 L se añadió el compuesto 2 (496,10 g) y tolueno (7,44 L). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y posteriormente se cargó con paraformaldehído (1,2 equiv, 98,65 g). Mientras se agitaba con un fuerte flujo de nitrógeno, la conversión se siguió por FTIR. Tras 23 horas, la reacción se estancó. Se cargó más paraformaldehído (0,45 equiv, 36,99 g). Tras 20 horas, la reacción se completó según FTIR. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el 2 sin reaccionar y los restos de paraformaldehído. El licor madre se destiló hasta sequedad para dar el compuesto 3 (528,97 g, rendimiento: 99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,48 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,33 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171,5 (C), 167,95 (2 x C), 158,76 (CO), 111,78 (CH), 80,29 (CH₂), 45,01 (CH₂), 24,0 (2 x CH₃). MS de alta resolución (EI, *m/z*): calcd para C₉H₁₁N₃O₂ (M)⁺: 193,0851; encontrado: 193,0847. mp. 130-135 °C (dec.).

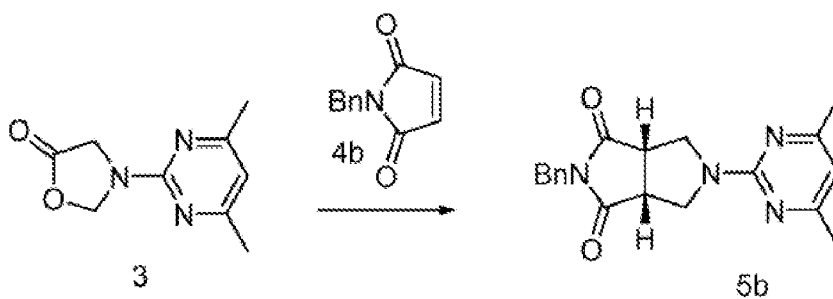
60

65 **[0056]** Ejemplo 1b: Síntesis alternativa - con solución acuosa de formaldehído



[0057] Se cargó un reactor de 25 mL con el compuesto 2 (500 mg), tolueno (5 mL) y disolución acuosa de formaldehído (13,31 mol/L, 4 equiv) a temperatura ambiente. Al reactor se le acopló un aparato Dean-Stark y la solución se calentó a 120 °C. Después de 1h la mezcla de reacción se convirtió en una solución homogénea a partir de una mezcla heterogénea y se enfrió a 25 °C. El contenido del reactor se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera y se secó sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el producto 3 con un rendimiento del 80%.

[0058] Ejemplo 2: Formación del compuesto 5b (R = Bn) a partir del compuesto 3



[0059] Ejemplo 2a: Cribado en tolueno en distintas condiciones de flujo

[0060] Una solución del compuesto 3 y del compuesto 4b (1 equiv cada uno) en tolueno (4L/ mol) se suministró al equipo de flujo mediante una bomba de jeringa (Isco 250D).

[0061] La solución se precalentó en un serpentín de 1,7 mm de diámetro interior y la reacción tuvo lugar en un serpentín de 4 mm de diámetro interior con una longitud y un caudal para alcanzar un tiempo de residencia de 5 minutos. La temperatura de reacción se controlaba mediante un intercambiador de calor. La unidad de precalentamiento y el serpentín del reactor se fabricaron en acero inoxidable y se colocaron en el intercambiador de calor para obtener una temperatura de reacción uniforme. La presión del proceso se ajustó a 10 bares por encima de la presión de vapor del tolueno con un regulador de contrapresión (Swagelock). A la salida, la mezcla de reacción se enfrió en un tubo de acero inoxidable en tubo (id. de 1,7 mm) hasta 60 °C y despresurizado a presión atmosférica antes del análisis por UPLC. Un cribado rápido de la temperatura demuestra que la reacción no se produce antes de 200 °C y necesita una temperatura superior a 250 °C (véase el gráfico siguiente). La cinética es muy rápida a 300 °C (< 2min) y el producto es estable durante al menos 5 min.

° C	% de rendimiento in situ (5b) o % no convertido (3, 4b)		
	3	4b	5b
25	98	2	—
200	97	2	1
250	74	2	21
300	5	—	78
350	5	—	80

[0062] Ejemplo 2b: Cinética de reacción con 1,5 equiv compuesto 4b

[0063] Una segunda serie de experimentos utilizando el mismo dispositivo que el descrito en el ejemplo 2a muestra que la reacción se completa en unos 4 minutos a 275 °C, y en menos de 2 minutos a 300 °C. El compuesto 5b es estable en estas condiciones a 300 °C durante al menos 5 minutos (véanse los gráficos a continuación).

Temperatura: 275°C				Temperatura: 300°C			
min	% de rendimiento in situ (5b) o % no convertido (3, 4b)			min	% de rendimiento in situ (5b) o % no convertido (3, 4b)		
	3	4b	5b		3	4b	5b
0	100	100	0	0	100	100	0
1	46	50	54	1	4	16	86
1.5	27	35	66	1.5	1	11	88
2	17	28	77	2	1	10	88
2.5	11	23	83	2.5	0	9	88
3	7	19	85	3	0	8	88
4	3	15	89	3.5	0	8	88
5	2	13	90	4	0	7	88

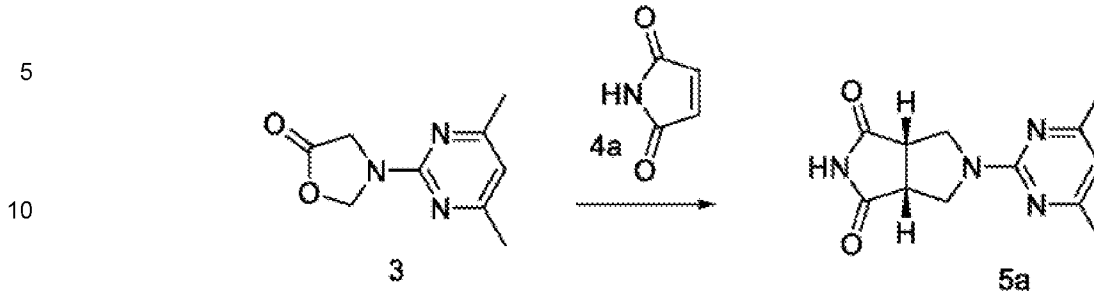
[0064] Ejemplo 2c: modo de flujo en tolueno con aislamiento

[0065] Una solución del compuesto 3 (1 mol) y del compuesto 4b (1,5 o 1,25 equiv) en tolueno (4 L/ mol) se bombeó a través del sistema de flujo descrito en el ejemplo 2a con un flujo tal que se alcanzara el tiempo deseado a la temperatura deseada descrita en la tabla siguiente. Tras enfriar, se recogió la solución, se evaporó parcialmente a presión reducida hasta una concentración final de 0,8 l/mol y se cristalizó a 0 °C durante 5 horas. El sólido (compuesto 5b) se filtró, se lavó y se secó.

Temperatura (°C)	Tiempo de residencia (min)	Equiv 4b	% de rendimiento in situ	% de rendimiento aislado
275	6	1.5	87.1	82.2
300	3.5	1.5	87.9	73.8
275	6	1.25	92.1	80.7
300	3.5	1.25	89.1	78.2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,29 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,41-4,44 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,42-3,44 (m, 2H), 2,288 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 178,18 (2 x CO), 167,36 (2 x C), 161,08 (C), 135,58 (C), 128,74 (2 x CH), 128,55 (2 x CH), 127,98 (CH), 110,47 (CH), 48,88 (2 x CH₂), 44,61 (2 x CH), 42,85 (CH₂), 24,08 (2 x CH₃). MS de alta resolución (ES, *m/z*): calcd para C₁₉H₂₁N₄O₂ (M + H)⁺: 337.1665; encontrado: 337.1666. m.p. = 162 °C.

[0066] Ejemplo 3: Formación del compuesto 5a a partir del compuesto 3 y del compuesto 4a

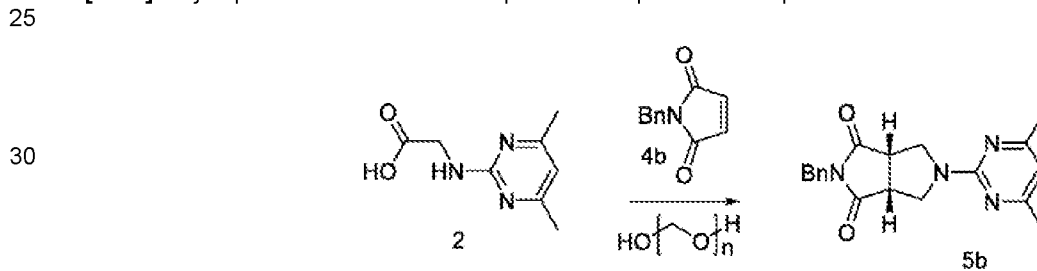


15 Se colocaron 1,00 g (5,18 mmol) del compuesto 3, 777 mg (7,76 mmol) del compuesto 4a y 12 ml de tolueno-d₈ en un vial de microondas. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 250 °C durante aproximadamente una hora antes de enfriarlo a temperatura ambiente. El análisis por NMR de la mezcla de reacción utilizando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno revela que el compuesto 5a se formó en un 45% de rendimiento. El compuesto 5a se aisló y purificó como sólido mediante cromatografía flash. ¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄) δ = 6,47 (s, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,29 (d, 7=10,1 Hz, 2H), 3,59 - 3,47 (m, 4H), 2,29 (s, 6H). ¹³C NMR (101MHz, METANOL-d₄) δ = 182,26 (2 x C), 169,15 (2 x C), 162,62 (C), 111,33 (CH), 50,04 (2 x CH₂), 47,24 (2 x CH), 23,91 (2 x CH₃). MS de alta resolución (ES, m/z): calcd para C₁₂H₁₅N₄O₂ (M + H)⁺: 247.1195; encontrado: 247.1189.

20

25

[0067] Ejemplo 4: Formación del compuesto 5b a partir del compuesto 2



Ejemplo 4a: reacción one-pot en vial de microondas (MW)

40 A un vial de microondas (10 mL) se añadieron el compuesto 2 (250 mg), el compuesto 4b, paraformaldehído y tolueno-d₈ y 1,4-diclorobenceno (51 mg, 0,25 equiv); las cantidades de compuesto 4b, paraformaldehído y tolueno-d₈ se indican en la tabla siguiente. El tubo se selló con un tapón, se colocó en un horno microondas Biotage y se calentó a 250 °C durante 1h mientras se agitaba. Después de 1h, el vial de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se analizó una muestra por ¹H NMR para calcular el rendimiento in situ. A continuación, se presentan los resultados de diferentes experimentos.

45

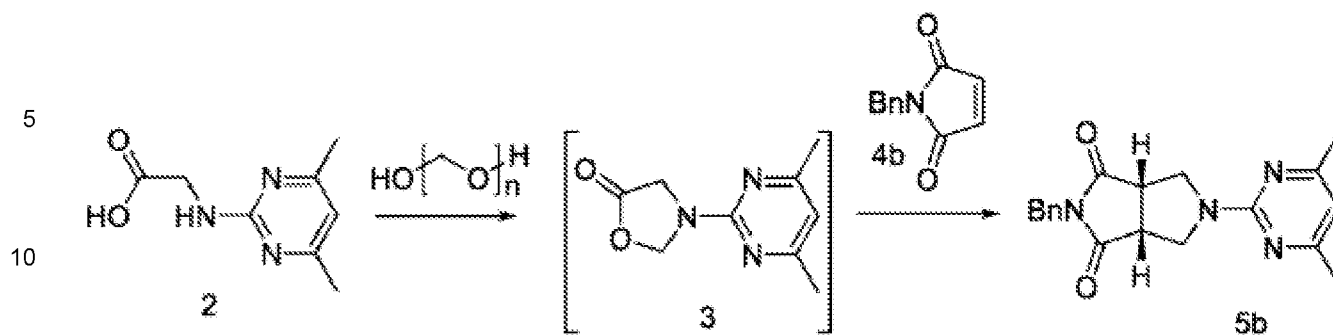
50

55

60

S.No	Equiv 4b	Equiv paraformaldehído	Tolueno-d ₈ (L/kg)	% de rendimiento in situ 5b
1	1	1.5	16	81
2	1.25	1.5	16	84
3	1.5	1.5	16	91
4	1	1.5	12	69
5	1	1.5	8	58
6	1	1.2	16	71

65 Ejemplo 4b: reacción one-pot en modo flujo



15 **[0068]** Una suspensión mixta de compuesto 2 (1 mol), paraformaldehído (1,3 mol/mol) y 5 compuesto 4b (1,4 mol/mol) en tolueno (4 L/mol) se suministró a un equipo de flujo mediante una bomba de jeringa (Isco 250D).

20 **[0069]** La suspensión se precalentó en una bobina (1,7 mm d.i.) y se produjo una reacción telescópica en una bobina (1,7 mm d.i.) con una longitud definida por el tiempo de residencia y los caudales deseados. La temperatura de la primera reacción (formación del compuesto 3) se controló mediante un 10 primer intercambiador de calor y la temperatura de la segunda reacción (formación del compuesto 5b) se controló mediante un segundo intercambiador de calor. La unidad de precalentamiento y los serpentines del reactor se fabricaron en acero inoxidable y se colocaron en dos zonas calentadas para obtener una temperatura de reacción uniforme. La presión del proceso se ajustó a 10 bares por encima de la presión de vapor del tolueno con un regulador de contrapresión (Swagelock). A la salida, la mezcla de reacción 15 se enfrió en un tubo de acero inoxidable en tubo con id. de 1,7 mm hasta 60 °C y se despresurizó a la presión atmosférica. El producto se diluyó y se analizó por UPLC.

25

La conversión del compuesto 2 en el compuesto 5b se indica en la tabla.

30

Primer paso		Paso 2		% Rendimiento relativo al compuesto 2		
T-°C	min	T-°C	min	Comp.3	Comp.2	Comp.5b
180	8	300	3.4	0	0	54.2
180	6	300	2.6	0.2	0.2	54.9
180	4	300	1.7	1.1	2.9	42.0
160	8	300	3.4	0	0	62.1
160	6	300	2.6	0	0	62.6
160	4	300	1.7	1.1	0.8	53.3
200	4	300	2.6	0.1	0.1	60.8
200	6	300	1.7	1	0.8	50.7

35

40

45

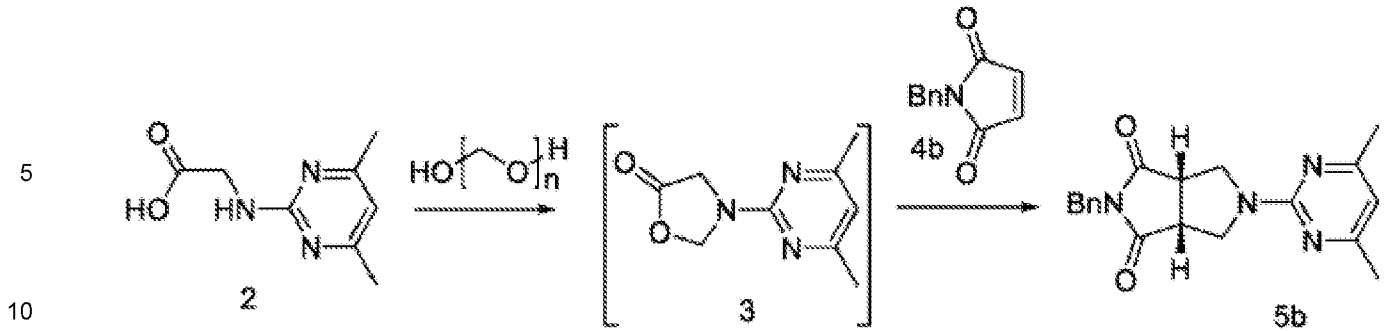
50

55

[0070] Ejemplo 4c: reacción one-pot en modo batch-flow

60

65



15 **[0071]** Una suspensión del compuesto 2 (1 mol), paraformaldehído (1,5 equiv) y compuesto 4b (1,4 mol/ mol) en tolueno (4 L/ mol) se calentó en un recipiente cerrado hasta 85 °C (sobrepresión de 0,5 bares) y se agitó durante dos horas para alcanzar la conversión completa de 2 en 3 (véase la tabla siguiente). Tras enfriar, la solución resultante (25 °C) se secó sobre MgSO₄- y se utilizó en el siguiente paso.

20

Condición	UPLC (mol rei./ in situ Y)	
	Cpd3	Cpd 2
0 min a 85°C	43 (44)	57 (58.9)
13 minutos	91.9(95.2)	5.7 (5.9)
80 min	96.5 (102.2)	1.3 (1.4)
105 min	96.4 (101.4)	1.2 (1.3)
Solución seca de MgSO ₄	91.4	1

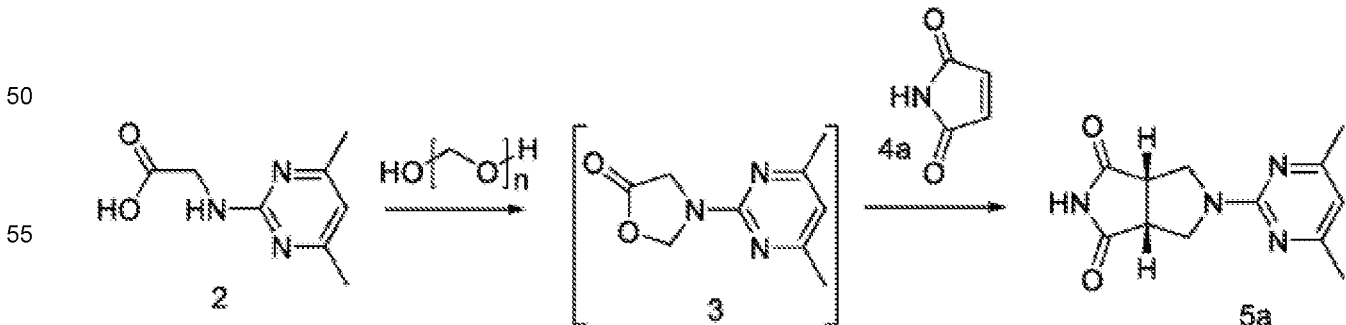
25
30

35 **[0072]** La solución obtenida del compuesto 3 se suministró al equipo de flujo mediante una bomba de jeringa (Isco 250D). La suspensión se precalentó en un serpentín (1,7 mm d.i.) y la reacción tuvo lugar en un serpentín (1,7 mm d.i.) con una longitud definida por el tiempo de residencia deseado de 3 minutos y los caudales. La temperatura de las reacciones se controló a 300 °C mediante un intercambiador de calor. para obtener una temperatura de reacción uniforme. La presión del proceso se ajustó a 10 bares por encima de la presión de vapor del tolueno con un regulador de contrapresión (Swagelock). A la salida, la mezcla de reacción se enfrió en un tubo de acero inoxidable en tubo (id. de 1,7 mm) hasta 60 °C y se despresurizó a presión atmosférica. El compuesto 5b se obtuvo en un 66% de rendimiento.

40

45 **[0073]** La reacción en clorobenceno dio el compuesto 5b en rendimiento similar que en tolueno.

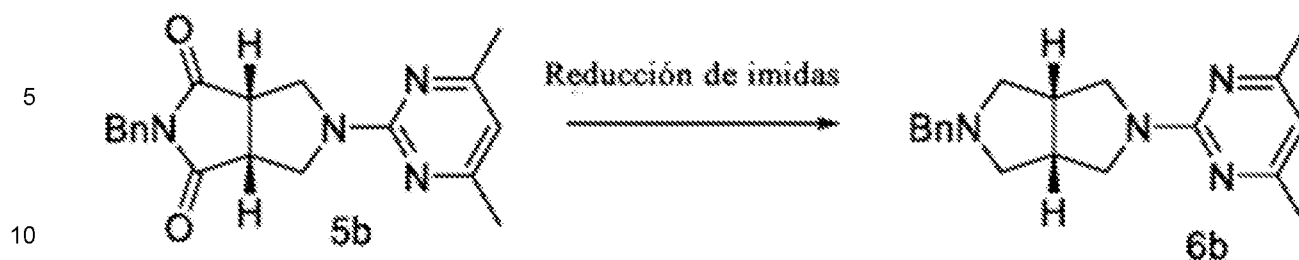
[0074] Ejemplo 5: Formación del compuesto 5a a partir del compuesto 2 y del compuesto 4a



60 **[0075]** En un vial de microondas se colocaron 250 mg (1,38 mmol) del compuesto 2, 62 mg (2,07 mmol) de paraformaldehído, 207 mg (2,07 mmol) del compuesto 4a y 4 ml de tolueno-dg. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 250 °C durante aproximadamente una hora antes de enfriarlo a temperatura ambiente. El análisis por NMR de la mezcla de reacción utilizando 1,3,5-trimetoxibencina como patrón interno revela que el compuesto 5a se formó en un 28% de rendimiento. El compuesto 5a se aisló y purificó como sólido mediante cromatografía flash.

65

[0076] Ejemplo 6: Formación del compuesto 6b (R = Bn) a partir del compuesto 5b (R = Bn)



[0077] Ejemplo 6a: reducción con NaBF₄ + BF₃-THF

15 [0078] Se cargó un reactor de 1 L con el compuesto 5b (75 g), NaBH₄ (19,4 g, 2,25 equiv) y THF (375 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C mientras se agitaba. A esto se añadió BF₃ THF (78,1 mL, 3,1 equiv) durante 2h (Precaución: muy exotérmico al principio y la intensidad se reduce con el tiempo mientras se procede a la adición). Tras la adición completa de BF₃ THF, la reacción se continuó durante 1h. Se añadió lentamente metanol (108 mL, 12 equiv) a la mezcla de reacción durante 2,5h. Tras agitar durante 12 h más, se destilaron los disolventes (THF y trimetil borato) para reducir el volumen a 1/3 y se añadió lentamente agua (560 mL) seguida de NaOH acuoso (47,2 mL, 4 equiv, 18,8 M) para que el pH de la mezcla de reacción alcanzara ~9,6. A esto se añadió MTBE (225 mL) y la fase acuosa se desechó tras la separación de fases. Se destiló parte del MTBE (150 mL) y se cargó etanol (203 mL) en el reactor, tras lo cual se volvió a destilar para eliminar más MTBE. Tras la destilación, la mezcla de reacción se enfrió a 30 °C y se sembró con algo de producto y se esperó 30 min para que comenzara la cristalización. Una vez iniciada la cristalización, se añadió agua (450 mL) durante 4 h y la mezcla de reacción se enfrió a 10 °C. Tras agitar durante 6 h adicionales, los sólidos se filtraron con un embudo de sinterización y el producto húmedo se secó en estufa a 50 °C durante 12 h. El producto compuesto 5 (63,3 g, 91% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanquecino. ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ = 7,32 - 7,25 (m, 4H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,67 (dd, 7=8,1, 11,5 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,38 (dd, 7=3,4, 11,3 Hz, 2H). 67 (dd, 7=8,1, 11,5 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,38 (dd, 7=3,4, 11,3 Hz, 2H), 2,88 - 2,81 (m, 2H), 2,60 (dd, 7=7,0, 9,3 Hz, 2H), 2,43 (dd, 7=3,0, 9,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 166,4, 160,3, 139,1, 128,3, 128,1, 126,7, 108,3, 60,0, 58,8, 52,3, 41,0, 23,7. mp: 80°C. MS de alta resolución (ES, *m/z*): calcd para C₁₉H₂₅N₄ (M + H)⁺: 309.2079; encontrado: 309.2080.

20

25

30

[0079] Ejemplo 6b: reducción con NaBH₄+ H₂SO₄

35 [0080] Se cargó un reactor de 500 ml con el compuesto 5b (30 g), NaBH₄ (14,5 g, 4,2 equiv) y THF (210 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C mientras se agitaba. A esto se añadió H₂SO₄ (10,5 mL, 2,1 equiv) durante 2 h (Precaución: muy exotérmico al principio y la intensidad se reduce con el tiempo mientras se procede a la adición). Una vez completada la adición de H₂SO₄, se continuó la reacción durante 0,5 h. Se añadió lentamente metanol (73 mL, 20 equiv) a la mezcla de reacción durante 2 h. Tras agitar durante 12 h más, se destilaron los disolventes (THF y trimetilborato) para reducir el volumen a 1/3 y se añadió lentamente agua (120 mL) seguida de NaOH acuoso (2,4 mL, 0,5 equiv, 18,8 M) de modo que el pH de la mezcla de reacción alcanzara ~9,6. A esto se añadió MTBE (210 mL) y la fase acuosa se desechó tras la separación de fases. Se destiló parte del MTBE (150 mL) y se cargó etanol (69 mL) en el reactor, tras lo cual se volvió a destilar para eliminar más MTBE. Tras la destilación, la mezcla de reacción se enfrió a 30 °C y se sembró con algo de producto y se esperó 30 min para que comenzara la cristalización. Una vez iniciada la cristalización, se añadió agua (207 mL) a lo largo de 4 h y la mezcla de reacción se enfrió a 10 °C. Tras agitar durante 6 h más, los sólidos se filtraron utilizando embudo de sinterización y el producto húmedo se secó en estufa a 50 °C durante 12 h. El producto compuesto 6b (23,7 g, 82% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanquecino.

40

45

[0081] Ejemplo 6c: reducción con BH₃-THF

50 [0082] Se cargó un reactor de 100 mL con el compuesto 5b (10 g) y THF (60 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C mientras se agitaba. A esto se añadió BH₃THF (89,2 mL, 3 equiv, 1 M en THF) durante 1 h. Tras agitar durante 3 días a esa temperatura, se añadió metanol (60 mL) durante 2 h y, a continuación, se elevó la temperatura a 40 °C y se agitó durante 24 h. Todo el disolvente se eliminó al vacío y el material bruto se disolvió en acetato de etilo y agua. Tras la separación de fases, la capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado 6b (9 g, 98% de rendimiento).

55

[0083] Ejemplo 6d: reducción con Red-Al

60 [0084] Se cargó un reactor de 25 ml con el compuesto 5b (500 mg) y tolueno (4 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C mientras se agitaba. En otro reactor se calentaron a 60 °C mientras se agitaba Red-Al (1,45 mL, 3 equiv, disolución al 60% en tolueno) y tolueno (5 mL). A continuación, se añadió la solución caliente de Rojo-Al a la solución caliente anterior del compuesto 5b durante 5 min. La temperatura de reacción se elevó entonces 100 °C y se agitó durante 2 h. Tras enfriar a 20 °C, se añadió gota a gota solución acuosa de NaOH y se agitó durante 2 h. La separación de fases seguida de la eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto 6b (480 mg, 56,7% en masa por ensayo, 59% de rendimiento).

65

[0085] Ejemplo 6e: reducción con silanos (tabla)

[0086] Reducción con el procedimiento B(C₆F₅)₃/TMDS:

5

[0087] Se cargó un reactor de 50 ml con el compuesto 5b (2 g), 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (TMDS - 6,3 mL, 6 equiv) y tolueno (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C mientras se agitaba. A esto se añadió una solución de B(C₆F₅)₃ (152 mg, 5 mol%) en tolueno (1 mL) y se elevó la temperatura a 100 °C. Tras agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y el contenido se transfirió a un matraz de fondo redondo. La eliminación de disolventes in vacuo proporcionó el compuesto 6b en bruto (2,07 g, 88,6% de ensayo, 95% de rendimiento).

10

[0088] Reducción con cribado de silanos (catalizador/fuente de hidruros):

[0089] Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente se utilizaron diversos catalizadores y reactivos de silano para reducir el compuesto 5b (500 mg) a 6b.

15

20

S.No.	Catalizador (mol%)	Silano (equiv)	6b (área relativa LC%)
1	B(C ₆ F ₅) ₃ (1)	TMDS (5)	0
2	B(C ₆ F ₅) ₃ (2)	TMDS (5)	42
3	B(C ₆ F ₅) ₃ (3)	TMDS (5)	89
4	B(C ₆ F ₅) ₃ (4)	TMDS (5)	99
5	B(C ₆ F ₅) ₃ (5)	TMDS (5)	99
6	Fe ₃ (CO) ₁₂ (5)	TMDS (5)	38
7	H ₂ PtCl ₆ (l)	TMDS (5)	25
8	Zn(OAc) ₂ .2H ₂ O (5)	TMDS (5)	0
9	TBAF(1M en THF) (5)	TMDS (5)	0
10	Fe(acac) ₃ (5)	TMDS (5)	0
11	Ni(acac) ₂ (5)	TMDS (5)	0
12	Co(acac) ₃ (5)	TMDS (5)	0
13	Mn(acac) ₃ (5)	TMDS (5)	0
14	AlCl ₃ (5)	TMDS (5)	0
15	KHMDS (1M en THF) (5)	TMDS (5)	0
16	B(C ₆ F ₅) ₃ (5)	PMHS (6)	55
17	Fe ₃ (CO) ₁₂ (5)	PMHS (6)	57
18	H ₂ PtCl ₆ (l)	PMHS (6)	64
19	H ₂ PtCl ₆ (4)	PMHS (6)	76
20	Zn(OAc) ₂ .2H ₂ O (5)	PMHS (6)	0
21	B(C ₆ F ₅) ₃ (5)	Et ₃ SiH (8)	60

25

30

35

40

45

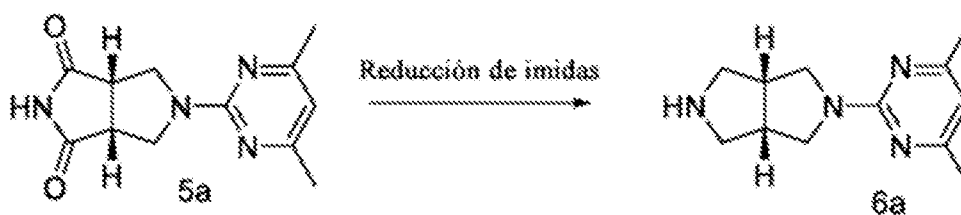
50

55

60

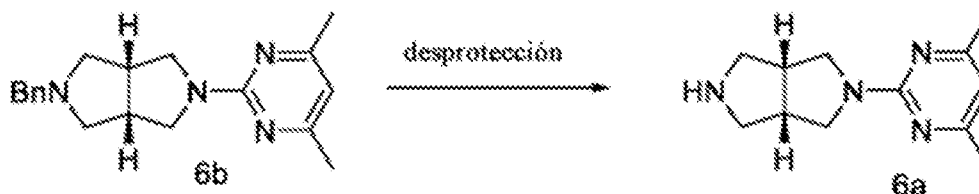
65

[0090] Ejemplo 7: Formación del compuesto 6a a partir del compuesto 5a, en el que R es H



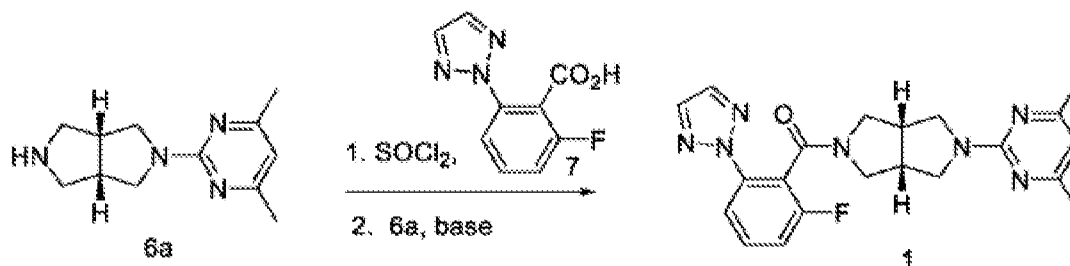
[0091] Se cargó un reactor tubular de 10 mL con el compuesto 5a (75 mg) y THF (2 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C mientras se agitaba. A esto se añadió lentamente BH₃ THF (0,91 mL, 3 equiv, 1 M en THF). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 50 °C con agitación y se dejó durante 4 h a esa temperatura. A esto se añadió lentamente metanol (0,3 mL) y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla bruta se concentró al vacío y el residuo se redisolvió en 2-metiltetrahydrofuram (3 mL) y se calentó a 50 °C, seguido de la adición de H₂SO₄ acuoso (0,5 mL, 4 eq, 2,28M en agua). Tras 2h, la solución se neutralizó añadiendo aq. NaOH (0,35 mL, 4,5 eq, 12,5% en masa en agua) seguido de separación de fases y concentración en vacío proporcionó el producto 6a (60 mg, 80% de ensayo, 72% de rendimiento).

[0092] Ejemplo 8: Formación del compuesto 6a a partir del compuesto 6b



[0093] Se añadieron 5,8 g de Pd/C al 10w% (húmedo) a una solución de 58g (188 mmol) del compuesto 6b en 406 ml de metanol. La suspensión resultante se calentó a 60 °C antes de añadir durante una hora una solución de 13 g (206 mmol) de formiato de amonio en 174 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó 3 horas a 60 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener 40,7 g del compuesto 6a como un sólido ligeramente amarillo. Rendimiento: 97%. ¹H NMR (DMSO- d₆) δ: 6,35 (s, 1H), 3,68 (dd, J=11,3, 7,9 Hz, 2H), 3,32 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 2H), 2,93 (br dd, J=10,2, 6,0 Hz, 2H), 2,76 (br s, 2H), 2,61 (br d, J=9,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 166.1, 160.2, 107.9, 53.1, 51.6, 42.9, 23.4. MS de alta resolución (ES, m/z): calcd para C₁₂H₁₉N₄ (M + H)⁺: 219.1610; encontrado: 219.1624. m.p.: 99-100 °C.

[0094] Ejemplo 9: Formación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona (1) a partir del compuesto 6a y del compuesto 7



[0095] Se añadieron 4,3 ml (60 mmol) de cloruro de tionilo a una suspensión de 9,5 g (46 mmol) del compuesto 7 en 110 ml de tolueno antes de calentarla a 55 °C durante 2,5 horas y después concentrarla al vacío hasta un volumen residual de unos 100 ml (unos 20 ml de disolvente destilado). La solución resultante de cloruro de acilo intermedio en tolueno se añadió a una mezcla bifásica bien agitada de 10,2 g (45,7 mmol) del compuesto 6a en 44 ml de tolueno y 7,26 g (68,5 mmol) de carbonato sódico en 44 ml de agua. La mezcla bifásica resultante se agitó a 30 °C durante 3,5 horas antes de ser calentada a 70 °C. La capa acuosa se desechó y la orgánica se lavó dos veces con 57 ml de agua y se concentró al vacío hasta un volumen residual de unos 64 ml. La mezcla concentrada se calentó a 90 °C para obtener una solución antes de enfriar a temperatura ambiente y añadir 64 ml de ciclohexano. La suspensión resultante se agitó durante la noche. Se obtuvieron 18,1 g de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona (1) como sólido tras filtración, lavado con 12 ml de ciclohexano y 11 ml de agua y secado al vacío. Rendimiento: 97%. ¹H NMR (400 MHz, piridina-d₅) δ ppm 2,33 (s, 12 H) 2,81 - 2,97 (m, 4 H) 3,27 (dd, 7=10,6, 5,0 Hz, 1 H) 3,33 (dd, 7=10,5, 4,7 Hz, 1 H) 3,57 (br t, 7=7,1 Hz, 1 H) 3,59 (br t, 7=7,0 Hz, 1 H) 3,67 (dd, 7=11,7,

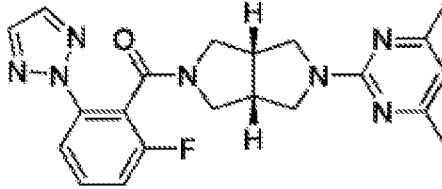
ES 2 988 132 T3

4,5 Hz, 1 H) 3,70 - 3,75 (m, 1 H) 3,75 - 3,82 (m, 2 H) 3,82 - 3,98 (m, 7 H) 4,11 (dd, 7=12,4, 7,6 Hz, 1 H) 6,29 (s, 1 H) 6,29 (s, 1 H) 7,19 (td, 7=8,7, 1,0 Hz, 1 H) 7,26 (td, 7=8,6, 0,9 Hz, 1 H) 7,46 (td, 7=8,3, 6,2 Hz, 1 H) 7,46 (td, 7=8,3, 6,0 Hz, 1 H) 7,90 (dt, 7=8,2, 0,8 Hz, 1 H) 7,90 (s, 2 H) 7,98 (dt, 7=8,2, 0,8 Hz, 1 H) 8,04 (s, 2 H). ¹³C NMR (101 MHz, piridina-d₅) δ ppm 24,47, 24,48, 41,74, 41,82, 42,71, 42,93, 50,76, 50,82, 50,90, 51,03, 51,43, 51,62, 51,87, 52,06, 109,27, 109,44, 115,88 (br d, 7=22,4 Hz), 115,89 (br d, 7=22,4 Hz), 118,82 (br d, 7=3,5 Hz). 06, 109,27, 109,44, 115,88 (d.br., 7=22,4 Hz), 115,89 (d.br., 7=22,4 Hz), 118,82 (d.br., 7=3,3 Hz), 118,97 (d.br., 7=3,3 Hz), 120,48 (d.br., 7=24,9 Hz), 120,55 (d, 7=24,6 Hz), 131,53 (d, br, 7=9,2 Hz), 131,54 (d, 7=9,2 Hz), 137,33, 137,47, 138,04 (d, 7=7,0 Hz), 138,07 (d, br, 7=7,0 Hz), 159,71 (d, 7=245,8 Hz), 159,81 (d, 7=245,4 Hz), 161,53, 161,61, 162,99 (d, 7=7,3 Hz), 162,99 (d, 7=7,3 Hz), 167,61, 167,63. MS de alta resolución (ES, *m/z*): calcd para C₂₁H₂₃FN₇O (M + H)⁺: 408.1943; encontrado: 408.1946.

[0096] Si bien la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados a efectos ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y / o modificaciones que entren en el ámbito de aplicación de las reivindicaciones siguientes y sus equivalentes.

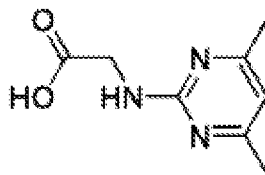
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il) hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

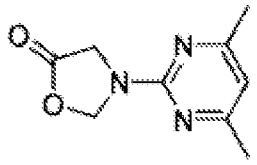


Dicho proceso comprende la etapa descrita a continuación:

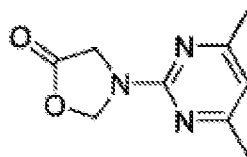
a) Oxazolización de (4,6-dimetilpirimidina-2-il)glicina,



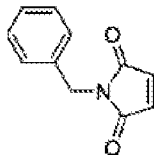
en la que dicha oxazolización se caracteriza por el uso de formaldehído o paraformaldehído para obtener 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona



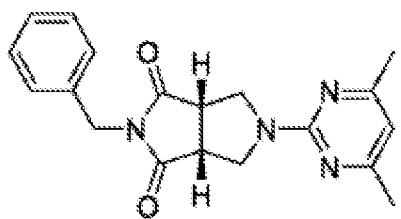
2. El proceso de la reivindicación 1, dicho proceso comprende además la reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidin-5-ona



con 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona



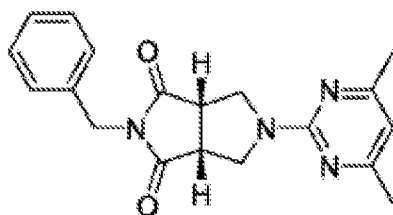
a una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona



10

3. El proceso de la reivindicación 2, dicho proceso comprende además la reducción de (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

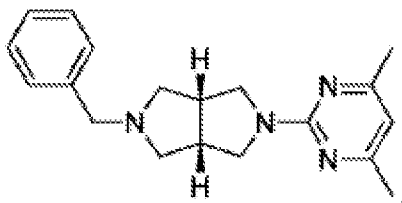
15



20

para formar (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

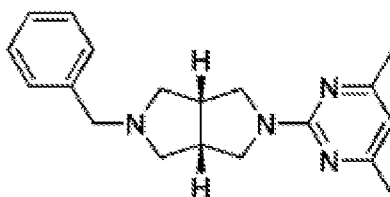
25



35

4. El proceso de la reivindicación 3, dicho proceso comprende además la desprotección de (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

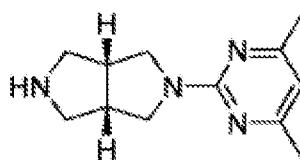
40



45

Para formar (3aR,6aS)-2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il) octahidropirrol[3,4-c]pirrol

50

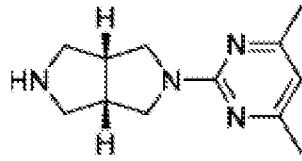


60

mediante un 10% (p/p) de Pd/C y formiato de amonio.

65

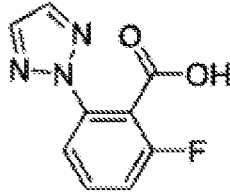
5. El proceso de la reivindicación 4, dicho proceso comprende además amidación de (3aR,6aS)-2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol



5

con ácido 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico

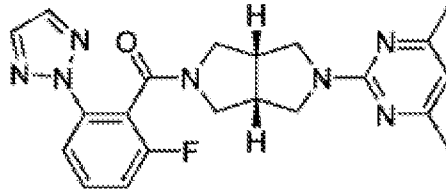
10



15

20 mediante SOCl_2 para formar (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)hexalidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2/f-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

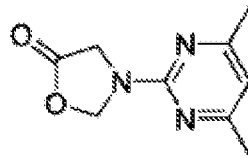
25



30

35 6. El proceso de la reivindicación 1, dicho proceso comprende además la reacción de 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

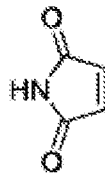
35



40

con 1H-pirrol-2,5-diona

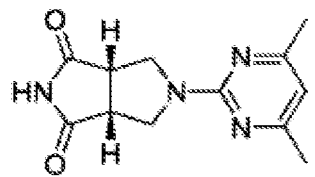
45



50

55 a una temperatura superior a 250 °C para formar (3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

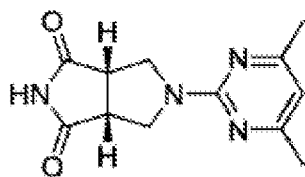
55



60

65 7. El proceso de la reivindicación 6, dicho proceso comprende además la reducción de (3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

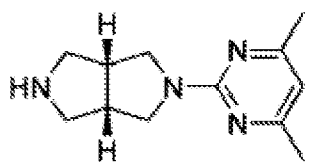
5



10

para formar (3aR,6aS)-2-(4,6-dimetilpirimidina-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

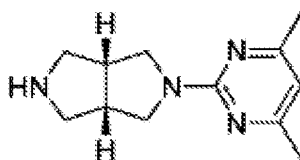
15



20

8. El proceso de la reivindicación 7, dicho proceso comprende además amidación de (3aR,6aS)-2-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

25

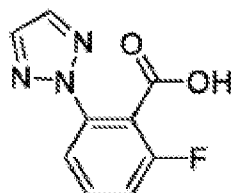


30

con

ácido 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico

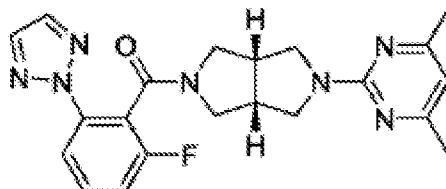
35



40

45 mediante SOCl_2 para formar (((3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)liexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil-metanona

50



55

9. El proceso de la reivindicación 2, en el que dicha 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-una no se aísla antes de la reacción con dicha 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona.

60

10. El proceso de la reivindicación 2, en el que dicho 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-uno se aísla antes de la reacción con dicho 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona.

11. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que dicha 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-uno no se aísla antes de la reacción con dicha 1H-pirrol-2,5-diona.

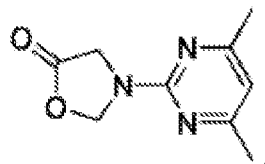
65

12. El proceso de la reivindicación 6, en el que dicho 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-uno se aísla antes de la

reacción con dicho 1H-pirrol-2,5-diona.

13. Un compuesto que es 3-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)oxazolidina-5-ona

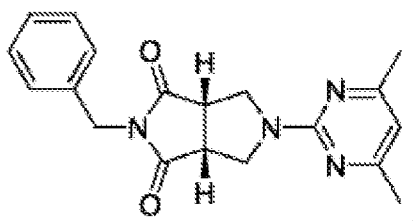
5



10

14. Un compuesto que es (3aR,6aS)-2-bencil-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona

15

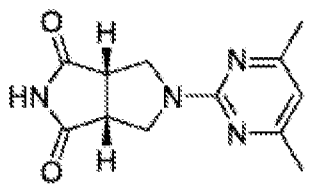


20

25

15. Un compuesto que es (3aR,6aS)-5-(4,6-dimetilpirimidina-2-il)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H, 3aH)-diona

30



35

40

45

50

55

60

65