

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 461**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.05.2018** **PCT/IB2018/053822**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2018** **WO18220533**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2018** **E 18808978 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2024** **EP 3632441**

54 Título: **Método para producir un compuesto ópticamente activo**

30 Prioridad:

30.05.2017 JP 2017106280

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.11.2024

73 Titular/es:

DAY ONE BIOPHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2000 Sierra Point Parkway, Suite 501
Brisbane, CA 94005, US

72 Inventor/es:

HIRANO, SAYURI;
TAKEDA, YOSHIYUKI;
NAKAMOTO, KOJI;
IKEUCHI, MOTOKI;
KITAYAMA, MASATO;
YAMADA, MASATOSHI y
KAWAKAMI, JUN-ICHI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 986 461 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

Método para producir un compuesto ópticamente activo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método de producción de un compuesto de amina ópticamente activo que es útil para producir un derivado de pirimidinamida ópticamente activo, y a un método de producción de un derivado de pirimidinamida ópticamente activo usando el compuesto de amina ópticamente activo.

10 **Antecedentes de la invención**

El derivado de pirimidinamida representado por la fórmula (V) mencionada posteriormente se conoce como un inhibidor de la proteína quinasa Raf y un fármaco terapéutico para el cáncer y similares.

El siguiente método se conoce como un método de producción de la forma ópticamente activa.

El documento de patente 1 divulga que una forma ópticamente activa de un compuesto de amina representado por la fórmula (III) mencionada posteriormente se produce sometiendo el compuesto de cetona correspondiente sucesivamente a oximación, reducción y resolución óptica con ácido di-p-toluoil-(D)-tartárico, y la forma ópticamente activa objetivo de un derivado de pirimidinamida representado por la fórmula (V) mencionada posteriormente se produce a partir del compuesto de amina ópticamente activo.

Como un método de producción de un compuesto de amina ópticamente activo, el documento no de patente 1 divulga una reacción de aminación asimétrica reductora de una arilo acetona con benzhidrilamina usando un complejo de iridio como un catalizador, y el documento no de patente 2 divulga una reacción de reducción asimétrica de un compuesto que tiene un grupo difenilmetilimino. El documento no de patente 3 examina métodos enantioselectivos y diastereoselectivos para la reducción de N-acilenamida y enamina, la aminación reductora y la reducción de imina.

30 **Lista de documentos****Documentos de patente**

[Documento de Patente 1] WO 2009/006389

Documentos no de patente

[Documento no de patente 1] Huang et al., Angew. Chem. Int. Ed. (2016), 55, 5309-5317

[Documento no de patente 2] Jiang Xiao-bin et al., Org. Lett. (2003), 5, 1503 [Documento no de patente 3] Nugent et al., Adv. Synth. Catal. (2010), 352, 753

45 **Sumario de la invención****Problemas que han de resolverse mediante la invención**

El objeto de la presente invención es proporcionar un método capaz de producir un derivado de pirimidinamida ópticamente activo a escala industrial.

Para producir una forma ópticamente activa de un compuesto de amina representado por la fórmula (III) mencionada posteriormente, lo que es necesario para la producción de una forma ópticamente activa de un derivado de pirimidinamida representado por (V) mencionado a continuación, mediante una reducción asimétrica del compuesto de imino correspondiente, es importante que se introduzca un grupo protector apropiado en el compuesto de imino, y que se desarrolle la reacción de reducción asimétrica.

Hasta la fecha, se conocía poco del grupo difenilmetilo como grupo protector. En el método del documento no de patente 1, el compuesto ópticamente activo que tiene un grupo difenilmetilamino se obtiene como un producto de la reacción de aminación asimétrica reductora, que es, en cuanto a su estructura, extremadamente diferente de una forma ópticamente activa de un compuesto de amina representado por la fórmula (II) mencionada posteriormente. En el método del documento no de patente 2, la reacción de reducción asimétrica del compuesto que tiene un grupo difenilmetilimino da como resultado un rendimiento extremadamente bajo y una enantioselectividad baja.

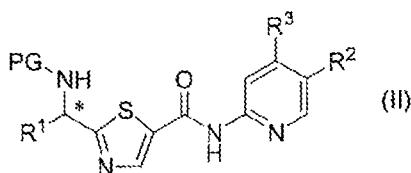
65 **Medios para resolver los problemas**

Los inventores de la presente invención han realizado estudios exhaustivos para solucionar los problemas

mencionados anteriormente, y han hallado que, sometiendo un compuesto de imino que tiene un grupo protector apropiado (que se representa por la fórmula (I) mencionada posteriormente, o una sal del mismo) a una reacción de reducción asimétrica, seguido de desprotección, una forma ópticamente activa de un compuesto de amina representado por la fórmula (III) mencionada posteriormente o una sal del mismo (que es un intermedio clave) puede producirse con buena pureza óptica con un buen rendimiento y, por lo tanto, una forma ópticamente activa de un derivado de pirimidinamida representado por la fórmula (V) mencionada posteriormente (que es un compuesto objetivo) puede producirse a escala industrial, y han completado la presente invención basándose en estos hallazgos.

En consecuencia, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un método para producir una forma ópticamente activa de un compuesto representado por la siguiente fórmula (II):



en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} ;

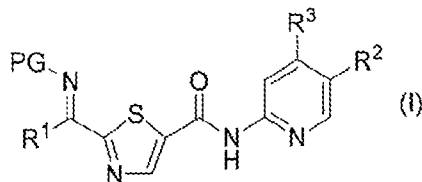
R^2 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado;

PG es un grupo protector; y

el átomo de carbono marcado con * es un átomo de carbono asimétrico (en lo sucesivo en el presente documento, la forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (II) va a denominarse compuesto (II)),

o una sal del mismo, que comprende someter un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente (denominado, en lo sucesivo en el presente documento, compuesto (I)),

o una sal del mismo, a una reacción de reducción asimétrica,

en donde la reacción de reducción asimétrica es una reacción de reducción en presencia de un complejo de iridio y un agente de reducción,

en donde el complejo de iridio es $[\text{IrCl}(\text{L})_2]$, $[\text{IrBr}(\text{L})_2]$, $[\text{Ir}(\text{L})_3]$, $[\text{IrCp}^*(\text{L})_2]$, $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{OTf}$, $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{BF}_4$, $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{ClO}_4$, $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{PF}_6$, $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{SbF}_6$, $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{BPh}_4$, $[\text{Ir}(\text{ciclooctadieno})(\text{L})]\text{B}\{3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\}_4$, $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{OTf}$, $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BF}_4$, $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{ClO}_4$, $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{PF}_6$, $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{SbF}_6$, $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BPh}_4$, $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{B}\{3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\}_4$ o $[\text{Ir}(\text{n-alil})(\text{L})(\text{benzoato sustituido con } (\text{C},\text{O}))]$, en donde L es un ligando seleccionado de entre:

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)dimetilamina (MonoPhos);

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)bencil(metil)amina;

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)-(1-feniletil)amina;

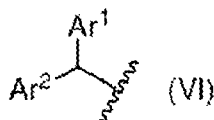
(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)bis(1-feniletil)amina;

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)-2,5-difenilpirrolidina;

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)morfolina (Morphos); y

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)piperidina (PipPhos); y

en donde PG se representa por la siguiente fórmula (VI):

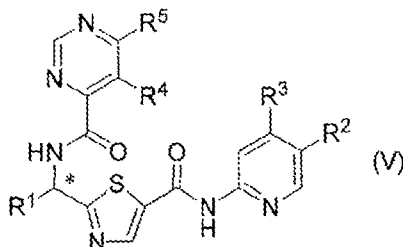


en donde

Ar¹ es un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆;

Ar² es un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆.

- 5 [2] Un método para producir una forma ópticamente activa de un compuesto representado por la siguiente fórmula (V):



en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆;

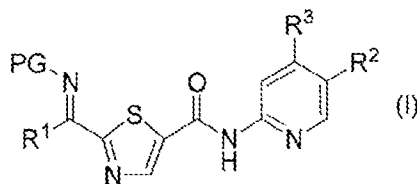
R² es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido, o un grupo sililo opcionalmente sustituido; y

el átomo de carbono marcado con * es un átomo de carbono asimétrico (en lo sucesivo en el presente documento, la forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (V) va a denominarse compuesto (V)),

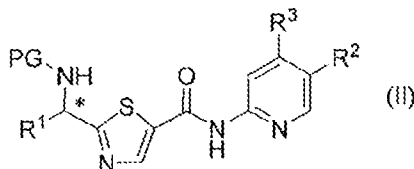
o una sal del mismo, que comprende una etapa de someter un compuesto representado por la siguiente fórmula (I);



en donde

PG es un grupo protector representado por la fórmula (VI) definida anteriormente, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente,

o una sal del mismo, a una reacción de reducción asimétrica para obtener una forma ópticamente activa de un compuesto representado por la siguiente fórmula (II);



en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo,

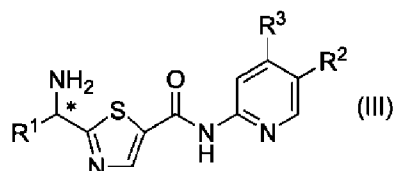
en donde la reacción de reducción asimétrica es una reacción de reducción en presencia de un complejo de iridio y un agente de reducción, en donde el complejo de iridio es [IrCl(L)]₂, [IrBr(L)]₂, [Ir(L)]₂, [IrCp*(L)]₂, [Ir(cod)(L)]OTf, [Ir(cod)(L)]BF₄, [Ir(cod)(L)]ClO₄, [Ir(cod)(L)]PF₆, [Ir(cod)(L)]SbF₆, [Ir(cod)(L)]BPh₄, [Ir(ciclooctadieno)(L)]B{3,5-(CF₃)₂C₆H₃}₄, [Ir(nbd)(L)]OTf, [Ir(nbd)(L)]BF₄, [Ir(nbd)(L)]ClO₄, [Ir(nbd)(L)]PF₆, [Ir(nbd)(L)]SbF₆, [Ir(nbd)(L)]BPh₄, [Ir(nbd)(L)]B{3,5-(CF₃)₂C₆H₃}₄ o [Ir(n-allyl)(L)](benzoato sustituido con (C,O)), en donde L es un ligando seleccionado de entre:

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)dimetilamina (MonoPhos);

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)encil(metil)amina;

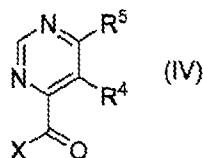
(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)-(1-feniletil)amina;
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)bis(1-feniletil)amina;
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)-2,5-difenilpirrolidina;
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)morfolina (Morphos); y
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)piperidina (PipPhos);

en donde el método comprende además una etapa de someter la forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (II) a una reacción de desprotección, y una etapa de hacer reaccionar la forma ópticamente activa obtenida de un compuesto representado por la siguiente fórmula (III);



en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente,

o una sal del mismo, con un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV);



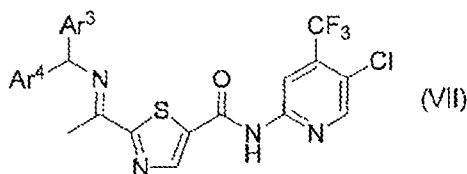
en donde

X es un grupo saliente; y

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido, o un grupo sililo opcionalmente sustituido, o una sal del mismo.

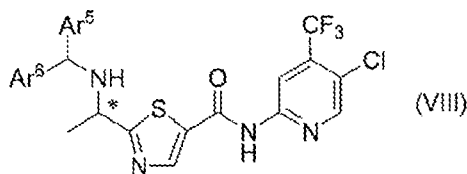
La presente invención también incluye las realizaciones opcionales expuestas en las reivindicaciones 3 a 7, 9 y 11.

[3] Un compuesto representado por la siguiente fórmula (VII):



en donde Ar³ y Ar⁴ son cada uno independientemente un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido (denominado, en lo sucesivo en el presente documento, compuesto (VII)), o una sal del mismo.

[4] Una forma ópticamente activa de un compuesto representado por la siguiente fórmula (VIII):



en donde

Ar⁵ y Ar⁶ son cada uno independientemente un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, y

el átomo de carbono marcado con * es un átomo de carbono asimétrico (en lo sucesivo en el presente documento, la forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (VIII) va a denominarse compuesto (VIII)),
o una sal del mismo.

5

Efecto de la invención

De acuerdo con la presente invención, el compuesto (III) o una sal del mismo, que es un intermedio clave, puede producirse con buena pureza óptica con un buen rendimiento, sometiendo el compuesto (I) o una sal del mismo a una reacción de reducción asimétrica, seguido de desprotección. Particularmente, después de la desprotección, por cristalización de la sal diastereomérica con ácido di-p-toluoil-tartárico ópticamente activo o ácido mandélico ópticamente activo, la sal del compuesto (III) puede producirse con una mejor pureza óptica. Por lo tanto, el compuesto (V) objetivo o una sal del mismo puede producirse a escala industrial.

10

15 Descripción detallada de la invención

La presente invención se explica a continuación con detalle en lo sucesivo.

La definición de cada sustituyente usado en la presente memoria descriptiva se describe en detalle a continuación. A menos que se especifique otra cosa, cada sustituyente tiene la siguiente definición.

20

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, y 2-etilbutilo.

25

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo y 6,6,6-trifluorohexilo.

30

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alqueno C₂₋₆" incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-hexenilo.

35

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquino C₂₋₆" incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y 4-metil-2-pentinilo.

40

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y adamantilo.

45

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

50

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo cicloalqueno C₃₋₁₀" incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo arilo C₆₋₁₄" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

55

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo aralquilo C₇₋₁₆" incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo y fenilpropilo.

60

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alcoxi C₁₋₆" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *tert*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi,

65

4,4,4-trifluorobutoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

5 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquiltio C₁₋₆" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, *sec*-butiltio, *terc*-butiltio, pentiltio y hexiltio.

10 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquiltio C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio y hexiltio.

15 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquil C₁₋₆-carbonilo" incluyen acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 3-metilbutanoilo, 2-metilbutanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo y heptanoilo.

20 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Ejemplos específicos del mismo incluyen acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo y hexanoilo.

25 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alcoxi-carbonilo C₁₋₆" incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, *sec*-butoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo y hexiloxycarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo" incluyen benzoilo, 1-naftoilo y 2-naftoilo.

30 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo" incluyen fenilacetilo y fenilpropionilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros" incluyen nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo y furoilo.

35 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros" incluyen morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo y pirrolidinilcarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo" incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo y N-etil-N-metilcarbamoilo.

40 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo" incluyen bencilcarbamoilo y fenetilcarbamoilo.

45 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo.

50 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.

55 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "sustituyente" incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido y un grupo sililo opcionalmente sustituido.

60 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo hidrocarburo" (incluyendo "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido") incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquino C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalqueno C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄ y un grupo aralquilo C₇₋₁₆.

65 En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes A.

[Grupo de sustituyentes A]

- (1) un átomo de halógeno,
- 5 (2) un grupo nitro,
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo oxo,
- (5) un grupo hidroxilo,
- (6) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- 10 (7) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi, naftoxi),
- (8) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi),
- (9) un grupo heterociclilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilo),
- (10) un grupo heterociclilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilo, piperidinilo),
- (11) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetoxi, propanoilo),
- 15 (12) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo),
- (13) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo),
- (14) un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo),
- 20 (15) un grupo aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo),
- (16) un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilo),
- (17) un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo),
- (18) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo),
- 25 (19) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fenilsulfonilo, toluenosulfonilo),
- (20) un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- (21) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,
- 30 (22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,
- (23) un grupo formilo,
- (24) un grupo carboxi,
- (25) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente halogenado,
- (26) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo,
- 35 (27) un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,
- (28) un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
- (29) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
- (30) un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo, 1-naftiloxycarbonilo, 2-naftiloxycarbonilo),
- (31) un grupo aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo),
- 40 (32) un grupo carbamoilo,
- (33) un grupo tiocarbamoilo,
- (34) un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo,
- (35) un grupo aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo),
- (36) un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo, tienilcarbamoilo),
- 45 (37) un grupo heterociclicarbamoilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbamoilo, piperidinilcarbamoilo),
- (38) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- (39) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄,
- 50 (40) un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
- (41) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
- (42) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo),
- (43) un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
- (44) un grupo amino,
- 55 (45) un grupo mono o di-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
- (46) un grupo mono o di-arilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilamino),
- (47) un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino),
- (48) un grupo aralquilamino C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilamino),
- 60 (49) un grupo formilamino,
- (50) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
- (51) un grupo (alquil C₁₋₆) (alquil C₁₋₆-carbonil) amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino),
- (52) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
- (53) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, terc-butoxycarbonilamino),
- 65 (54) un grupo aralquilo C₇₋₁₆-carbonilamino (por ejemplo, benciloxycarbonilamino),

- (55) un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),
 (56) un grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fenilsulfonilamino, toluenosulfonilamino),
 (57) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 (58) un grupo alquenilo C₂₋₆,
 (59) un grupo alquinilo C₂₋₆,
 (60) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,
 (61) un grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀, y
 (62) un grupo arilo C₆₋₁₄.

El número de los sustituyentes mencionados anteriormente en el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo heterocíclico" (incluyendo "grupo heterocíclico" de "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido") incluyen (i) un grupo heterocíclico aromático, (ii) un grupo heterocíclico no aromático y (iii) un grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros, conteniendo cada uno, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" (incluyendo un "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico aromático" incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros tales como tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y similares; y

grupos heterocíclicos aromáticos condensados policíclicos (preferiblemente bicíclicos o tricíclicos) de 8 a 14 miembros, tales como benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopirazinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, nafto[2,3-b]tienilo, fenoxatiinilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenazininilo, fenotiazininilo, fenoxazinilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" (incluyendo "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente de 4 a 10 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros tales como aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisooxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopirano, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, azepinilo, oxepanilo, azocanilo, diazocanilo y similares; y grupos heterocíclicos no aromáticos condensados policíclicos (preferiblemente bi o tricíclicos) de 9 a 14 miembros tales como dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-quinolizino, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrofenantridinilo, hexahidrofenotiazininilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidroftalazinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrocinnolinilo, tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro-β-carbolinilo, tetrahidroacridinilo, tetrahidrofenazinilo, tetrahidrotioxantenilo, octahidroisoquinolilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros" incluyen quinuclidinilo y 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno" incluyen un "grupo heterocíclico" que contiene al menos un átomo de nitrógeno como un átomo constituyente del anillo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" incluyen un grupo

heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente.

El número de sustituyentes en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo sulfino, un grupo sulfo, un grupo sulfamoilo y un grupo fosfono, teniendo cada uno opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenoilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalquenoilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo carbamoilo".

Los ejemplos del "grupo acilo" también incluyen un grupo hidrocarburo-sulfonilo, un grupo heterocicilsulfonilo, un grupo hidrocarburo-sulfino y un grupo heterocicilsulfino.

En este caso, el grupo hidrocarburo-sulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo hidrocarburo, el grupo heterocicilsulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo heterocíclico, el grupo hidrocarburo-sulfino significa un grupo sulfino unido a un grupo hidrocarburo y el grupo heterocicilsulfino significa un grupo sulfino unido a un grupo heterocíclico.

Ejemplos preferibles del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alquenoil C₂₋₆-carbonilo (por ejemplo, crotonoilo), un grupo cicloalquilcarbonilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un grupo cicloalquenoil C₃₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, 2-ciclohexenocarbonilo), un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterocicilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterocicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo, naftiloxycarbonilo), un grupo aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-alquenoil C₂₋₆-carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo heterocicilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo), un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-alquenoil C₂₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-cicloalquil C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo heterociciltiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo), un grupo sulfino, un grupo alquilsulfino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfino, etilsulfino), un grupo sulfo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄, un grupo fosfono y un grupo mono o di-alquilsulfono C₁₋₆ (por ejemplo, dimetilsulfono, dietilsulfono, diisopropilsulfono, dibutilsulfono).

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" incluyen un grupo amino que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenoilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterocicilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterocicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ y un grupo alquilsulfonilo C₆₋₁₄, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A".

Ejemplos preferibles del grupo amino opcionalmente sustituido incluyen un grupo amino, un grupo mono o di-(alquil C₁₋₆ opcionalmente halogenado)amino (por ejemplo, metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono o di-alquenoilamino C₂₋₆ (por ejemplo, dialilamino), un grupo mono o di-cicloalquilamino C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono o di-arilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilamino), un grupo mono o di-aralquilamino C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilamino, dibencilamino), un grupo mono o di-(alquil C₁₋₆ opcionalmente halogenado)-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino), un grupo mono o di-heterocicilcarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono o di-heterocicilcarbonilamino no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarbonilamino), un grupo mono o di-alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, terc-butoxicarbonilamino), un grupo heterocicilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoil)amino (por ejemplo, metilcarbamoilamino), un grupo (mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoil)amino (por ejemplo, bencilcarbamoilamino), un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ (por

ejemplo, fenilsulfonilamino), un grupo (alquil C₁₋₆)(alquilcarbonil C₁₋₆)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino) y un grupo (alquil C₁₋₆)(aril C₆₋₁₄-carbonil)amino (por ejemplo, N-benzoil-N-metilamino).

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo y un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A".

Ejemplos preferibles del grupo carbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-alqueno C₂₋₆-carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclohexilcarbamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, acetil carbamoilo, propionilcarbamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, benzoilcarbamoilo) y un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo).

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo tiocarbamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo y un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A".

Ejemplos preferibles del grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, dimetiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-alqueno C₂₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-cicloalquil C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, acetiltiocarbamoilo, propioniltiocarbamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, benzoiltiocarbamoilo) y un grupo heterociclitocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo).

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo y un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A".

Ejemplos preferibles del grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo (por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo), un grupo mono o di-alqueno C₂₋₆-sulfamoilo (por ejemplo, dialilsulfamoilo), un grupo mono o di-cicloalquil C₃₋₁₀-sulfamoilo (por ejemplo, ciclopropilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo (por ejemplo, fenilsulfamoilo), un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-sulfamoilo (por ejemplo, bencilsulfamoilo, fenetilsulfamoilo), un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, benzoilsulfamoilo) y un grupo heterociclilsulfamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfamoilo).

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidroxilo que tiene opcionalmente "un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ y un grupo alquilsulfonilo C₆₋₁₄, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A".

Ejemplos preferibles del grupo hidroxilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquenoiloxi C₂₋₆ (por ejemplo, aliloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi), un grupo cicloalquiloiloxi C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclohexiloxi), un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi, naftiloxi), un grupo aralquiloiloxi C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi), un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pivaloiloxi), un grupo aril C₆₋₁₄-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi), un grupo aralquil C₇₋₁₆-carboniloxi (por ejemplo, bencilcarboniloxi), un grupo heterociclicarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi), un grupo heterociclicarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarboniloxi), un grupo alcoxi C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, terc-butoxicarboniloxi), un grupo heterocicliciloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxi), un grupo carbamoiloxi, un grupo alquil C₁₋₆-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi), un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbamoiloxi (por ejemplo, bencilcarbamoiloxi), un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) y un grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfoniloxi).

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo sulfanilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfanilo que tiene opcionalmente "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenoil C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A" y un grupo sulfanilo halogenado.

Ejemplos preferibles del grupo sulfanilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfanilo (-SH), un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquenoiltio C₂₋₆ (por ejemplo, aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), un grupo cicloalquiltio C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclohexiltio), un grupo ariltio C₆₋₁₄ (por ejemplo, feniltio, naftiltio), un grupo aralquiltio C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciltio, fenetiltio), un grupo alquil C₁₋₆-carboniltio (por ejemplo, acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, pivaloiltio), un grupo aril C₆₋₁₄-carboniltio (por ejemplo, benzoiltio), un grupo heterociciltio aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltio) y un grupo tio halogenado (por ejemplo, pentafluorotio).

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo sililo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sililo que tiene opcionalmente "de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenoil C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄ y un grupo aralquilo C₇₋₁₆, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A".

Ejemplos preferibles del grupo sililo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tri-alquilsililo C₁₋₆ (por ejemplo, trimetilsililo, terc-butil(dimetil)sililo).

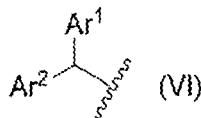
Las definiciones de cada símbolo en la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), la fórmula (VII) y la fórmula (VIII), y los compuestos se explican a continuación con detalle.

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆, preferiblemente metilo.

R² es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro.

R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ fluorado, de forma particularmente preferible trifluorometilo.

PG es un grupo protector representado por la fórmula (VI):



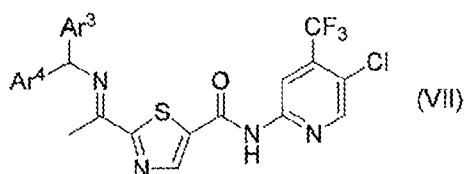
en donde

Ar¹ es un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido; y
Ar² es un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido.

El sustituyente del "grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido" representado por Ar¹ o Ar² es un grupo alcoxi C₁₋₆, y se prefiere particularmente metoxi.

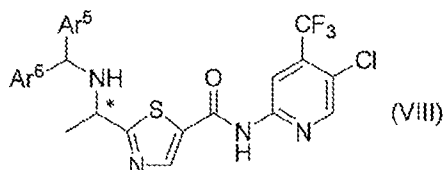
Ar¹ y Ar² son cada uno preferiblemente independientemente fenilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C₁₋₆, de forma particularmente preferible ambos fenilo.

Como una realización preferible, un compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por la fórmula (VII):



en donde

- 5 Ar³ y Ar⁴ son cada uno independientemente un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, y una forma ópticamente activa de un compuesto representado por la fórmula (II) es una forma ópticamente activa de un compuesto representado por la fórmula (VIII):



10 en donde

Ar⁵ y Ar⁶ son cada uno independientemente un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, y el átomo de carbono marcado con * es un átomo de carbono asimétrico.

- 15 El sustituyente del "grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido" representado por Ar³, Ar⁴, Ar⁵ o Ar⁶ y un número de los mismos son similares a los ejemplificados en el "grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido" mencionado anteriormente representado por Ar¹ o Ar². Se prefiere metoxi.

20 Ar³ y Ar⁴ son cada uno preferiblemente independientemente fenilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C₁₋₆, de forma particularmente preferible ambos fenilo.

Ar⁵ y Ar⁶ son cada uno preferiblemente independientemente fenilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C₁₋₆, de forma particularmente preferible ambos fenilo.

- 25 Como la realización más preferible, un compuesto representado por la fórmula (I) es (E)-2-(1-(benzhidrilimino)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida; y una forma ópticamente activa de un compuesto representado por la fórmula (II) es 2-((1R)-1-(benzhidrilamino)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida.

30 R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido, o un grupo sililo opcionalmente sustituido.

Los ejemplos del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" representado por R⁴ o R⁵ incluyen los ejemplificados como el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" mencionado anteriormente.

40 Los ejemplos del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" representado por R⁴ o R⁵ incluyen los ejemplificados como el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" mencionado anteriormente.

Los ejemplos del "grupo acilo" representado por R⁴ o R⁵ incluyen los ejemplificados como el "grupo acilo" mencionado anteriormente.

45 Los ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" representado por R⁴ o R⁵ incluyen los ejemplificados como el "grupo amino opcionalmente sustituido" mencionado anteriormente.

50 Los ejemplos del "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" representado por R⁴ o R⁵ incluyen los ejemplificados como el "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" mencionado anteriormente.

Los ejemplos del "grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido" representado por R⁴ o R⁵ incluyen los ejemplificados como el "grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido" mencionado anteriormente.

55 Los ejemplos del "grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido" representado por R⁴ o R⁵ incluyen los ejemplificados

como el "grupo sulfamóilo opcionalmente sustituido" mencionado anteriormente.

Los ejemplos del "grupo hidroxí opcionalmente sustituido" representado por R⁴ o R⁵ incluyen los ejemplificados como el "grupo hidroxí opcionalmente sustituido" mencionado anteriormente.

5 Los ejemplos del "grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido" representado por R⁴ o R⁵ incluyen los ejemplificados como el "grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido" mencionado anteriormente.

10 Los ejemplos del "grupo sililo opcionalmente sustituido" representado por R⁴ o R⁵ incluyen los ejemplificados como el "grupo sililo opcionalmente sustituido" mencionado anteriormente.

15 R⁴ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo acilo, o un grupo hidroxí opcionalmente sustituido, más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, de forma particularmente preferible un átomo de cloro.

20 R⁵ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo carbamóilo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxí opcionalmente sustituido, o un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido, más preferiblemente un átomo de hidrógeno, o un grupo amino opcionalmente sustituido, de manera particularmente preferible un grupo amino.

Los ejemplos del grupo saliente representado por X incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxí opcionalmente sustituido, un grupo azido y un grupo imidazolilo opcionalmente sustituido.

25 Los ejemplos del "grupo hidroxí opcionalmente sustituido" representado por X incluyen los ejemplificados como el "grupo hidroxí opcionalmente sustituido" mencionado anteriormente.

30 Los ejemplos del sustituyente del "grupo imidazolilo opcionalmente sustituido" representado por X incluyen un grupo alquilo C₁₋₆. Se prefiere metilo.

X es preferiblemente un grupo hidroxí.

Como la realización más preferible,

35 un compuesto representado por la fórmula (IV) es ácido 6-amino-5-cloropirimidin-4-carboxílico; y una forma ópticamente activa de un compuesto representado por la fórmula (V) es 6-amino-5-cloro-N-((1R)-1-(5-((5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamóil)-1,3-tiazol-2-il)etil)pirimidin-4-carboxamida.

40 El compuesto representado por la fórmula (I), (II), (IV), (V), (VII) o (VIII) puede ser una sal.

Los ejemplos de la sal del compuesto representado por la fórmula (I), (II), (IV), (V), (VII) o (VIII) incluyen sales de metal, sales de amonio, sales con una base orgánica, sales con un ácido inorgánico, sales con un ácido orgánico, sales con un aminoácido básico o ácido, y similares.

45 Los ejemplos preferibles de la sal de metal incluyen sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio, y similares.

50 Los ejemplos preferibles de la sal con una base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

55 Los ejemplos preferibles de la sal con un ácido inorgánico incluyen sales con ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido carbónico, ácido bicarbónico y similares.

60 Los ejemplos preferibles de la sal con un ácido orgánico incluyen sales con un ácido carboxílico (es decir, un compuesto orgánico que tiene uno o más grupos carboxi; los ejemplos específicos del mismo incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido benzoico, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, un derivado de ácido tartárico, ácido mandélico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, y el aminoácido básico o ácido mencionado anteriormente en donde el grupo amino se protege, y similares); y un ácido sulfónico (es decir, un compuesto orgánico que tiene uno o más grupos sulfo; los ejemplos específicos del mismo incluyen ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico y similares).

65 Los ejemplos de la sal con un derivado de ácido tartárico incluyen sales con ácido di-p-toluoil-tartárico, ácido

dibenzoiltartárico, ácido di-p-anisoiltartárico y similares.

Los ejemplos preferibles de la sal con un aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con un aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Los ejemplos del grupo protector para el aminoácido básico o ácido en donde el grupo amino se protege incluyen ter-butoxicarbonilo, acetilo y similares.

10 La forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (III) está preferiblemente en forma de una sal.

Los ejemplos de la sal de la forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (III) incluyen sales con un ácido inorgánico, sales con un ácido orgánico, sales con un aminoácido básico o ácido, y similares.

15 Los ejemplos preferibles de la sal de la forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (III) con un ácido inorgánico incluyen los ejemplificados como la sal del compuesto representado por la fórmula (I), (II), (IV), (V), (VII) o (VIII) con un ácido inorgánico.

20 Los ejemplos preferibles de la sal de la forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (III) con un ácido orgánico incluyen los ejemplificados como la sal del compuesto representado por la fórmula (I), (II), (IV), (V), (VII) o (VIII) con un ácido orgánico.

25 Los ejemplos preferibles de la sal de la forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (III) con un aminoácido básico o ácido incluyen los ejemplificados como la sal del compuesto representado por la fórmula (I), (II), (IV), (V), (VII) o (VIII) con un aminoácido básico o ácido.

La forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (III) está preferiblemente en forma de una sal, más preferiblemente en forma de una sal con un ácido orgánico ópticamente activo o una sal con un aminoácido básico o ácido ópticamente activo, aún más preferiblemente en forma de una sal con ácido di-p-toluoil-tartárico ópticamente activo (preferiblemente ácido di-p-toluoil-(D)-tartárico cuando la forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (III) es la forma (R)) o una sal con ácido mandélico ópticamente activo (preferiblemente ácido (S)-mandélico cuando la forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (III) es la forma (R)), de forma particularmente preferible en forma de una sal con ácido mandélico ópticamente activo (preferiblemente ácido (S)-mandélico cuando la forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (III) es la forma (R)).

40 Como la realización más preferible, la forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (III) es 2-((1R)-1-aminoetil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida; y la forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (V) es 6-amino-5-cloro-N-((1R)-1-(5-((5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)etil)pirimidin-4-carboxamida.

45 En la realización más preferible, la sal de la forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (III) es una sal con ácido (S)-mandélico.

El compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VII) o (VIII), o una sal del mismo, pueden ser, cada uno, un solvato (por ejemplo, un hidrato, un etanolato, etc.) o un no solvato (por ejemplo, un no hidrato, etc.), que se engloba en el compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VII) o (VIII), o una sal del mismo.

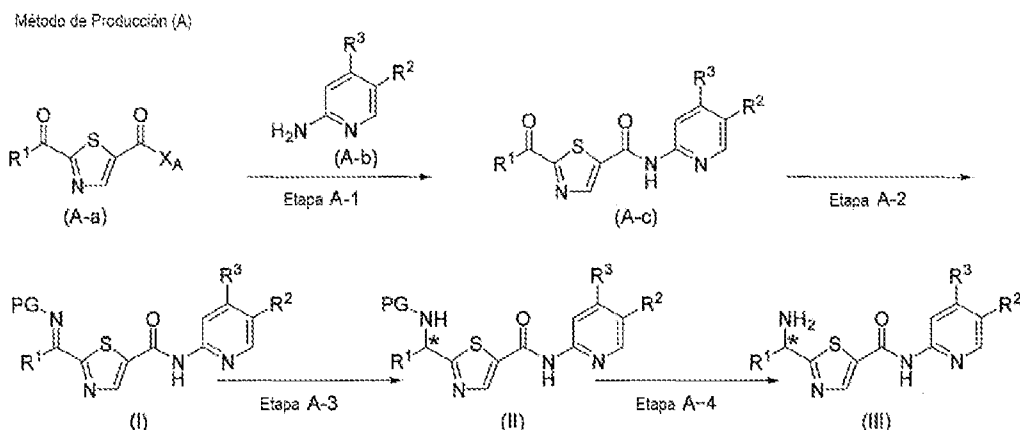
50 El compuesto etiquetado con un isótopo y similares, o una sal del mismo también se engloba en el compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VII) o (VIII), o una sal del mismo.

Una forma de conversión de deuterio en donde ^1H se convierte en $^2\text{H}(\text{D})$ también se engloba en el compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VII) o (VIII), o una sal del mismo.

55 El método de producción (Método de Producción (A)) del compuesto (III) o una sal del mismo, y el método de producción (Método de Producción (B)) del compuesto (V) o una sal del mismo usando el compuesto (III) o una sal del mismo obtenido en el Método de Producción (A) se explican a continuación con detalle.

60 [Método de Producción (A)]

El compuesto (III) o una sal del mismo puede producirse de acuerdo con el Método de Producción (A) mostrado en el siguiente esquema.



en donde X_A es un grupo saliente, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

- 5 Los ejemplos del grupo saliente representado por X_A incluyen los ejemplificados como el grupo saliente mencionado anteriormente representado por X.

X_A es preferiblemente un grupo hidroxilo o un átomo de cloro.

- 10 El reactivo y la condición usados en cada etapa del Método de Producción (A) se explican con detalle.

[Etapa A-1]

- 15 La Etapa A-1 es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula (A-c) (denominado, en lo sucesivo en el presente documento, compuesto (A-c)) o una sal del mismo mediante un método que forma un enlace de amida a partir de un compuesto representado por la fórmula (A-a) (denominado, en lo sucesivo en el presente documento, compuesto (A-a)) o una sal del mismo y un compuesto representado por la fórmula (A-b) (denominado, en lo sucesivo en el presente documento, compuesto (A-b)) o una sal del mismo.

- 20 El compuesto (A-a) o una sal del mismo puede ser un producto comercialmente disponible.

Los ejemplos de la sal del compuesto (A-a) incluyen sales de metal, sales de amonio, sales con una base orgánica, sales con un aminoácido básico, y similares.

- 25 Los ejemplos preferibles de la sal de metal del compuesto (A-a) incluyen los ejemplificados como la sal de metal del compuesto (I), (II), (IV), (V), (VII) o (VIII).

Los ejemplos preferibles de la sal del compuesto (A-a) con una base orgánica incluyen los ejemplificados como la sal del compuesto (I), (II), (IV), (V), (VII) o (VIII) con una base orgánica.

- 30 Los ejemplos preferibles de la sal del compuesto (A-a) con un aminoácido básico incluyen los ejemplificados como la sal del compuesto (I), (II), (IV), (V), (VII) o (VIII) con un aminoácido básico.

- 35 El compuesto (A-b) puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2009/006389.

Los ejemplos de la sal del compuesto (A-b) incluyen sales con un ácido inorgánico, sales con un ácido orgánico, sales con un aminoácido ácido, y similares.

- 40 Los ejemplos preferibles de la sal del compuesto (A-b) con un ácido inorgánico incluyen los ejemplificados como la sal del compuesto (I), (II), (IV), (V), (VII) o (VIII) con un ácido inorgánico.

Los ejemplos preferibles de la sal del compuesto (A-b) con un ácido orgánico incluyen los ejemplificados como la sal del compuesto (I), (II), (IV), (V), (VII) o (VIII) con un ácido orgánico.

- 45 Los ejemplos preferibles de la sal del compuesto (A-b) con un aminoácido ácido incluyen los ejemplificados como la sal del compuesto (I), (II), (IV), (V), (VII) o (VIII) con un aminoácido ácido.

La sal del compuesto (A-b) es de forma particularmente preferible un clorhidrato.

- 50 El método "que forma un enlace de amida" mencionado anteriormente puede llevarse a cabo de acuerdo con un

método conocido en sí, tal como el método descrito en Tetrahedron, vol., 61, página 10827, 2005).

El método "que forma un enlace de amida" es preferiblemente un método para producir el compuesto (A-c) o una sal del mismo condensando el compuesto (A-a) en donde X_A es un átomo de halógeno (un haluro de ácido) y el compuesto (A-b) o una sal del mismo. Entre ellos, es particularmente preferible un método usando el compuesto (A-a) en donde X_A es un átomo de cloro (un cloruro de ácido).

Para la preparación del cloruro de ácido, el grupo hidroxilo de X_A se convierte en un átomo de cloro mediante un método usando un agente de cloración tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo y similares.

Como el "agente de cloración", son preferibles cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y oxiclورو de fósforo, y es particularmente preferible cloruro de oxalilo.

Cuando se usa cloruro de oxalilo como un "agente de cloración", la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de N,N-dimetilformamida. La cantidad de la N,N-dimetilformamida que va a usarse es una cantidad catalítica, preferiblemente de 0,0001 a 0,1 mol, más preferiblemente de 0,001 a 0,01 mol, por 1 mol del cloruro de oxalilo.

Aunque la cantidad del cloruro de oxalilo que va a usarse varía dependiendo del tipo del disolvente y de la otra condición de reacción, esta es generalmente de 0,1 a 10 mol, preferiblemente de 0,8 a 1,2 mol, por 1 mol del compuesto de sustrato (A-a) o una sal del mismo.

Aunque la reacción para la preparación del cloruro de ácido usando cloruro de oxalilo como un "agente de cloración" puede llevarse a cabo sin un disolvente, este se lleva a cabo generalmente en un disolvente. El disolvente no está particularmente limitado siempre que el mismo no inhiba la reacción y pueda disolver el compuesto de material de partida y aditivo, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, terc-butil metil éter, difenil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,1-dietoxipropano, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, anisol y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, cumeno, clorobenceno y similares; hidrocarburos saturados tales como hexano, heptano, pentano, ciclohexano, metilciclohexano, isooctano, éter de petróleo y similares; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; sulfonas tales como dimetilsulfona, sulfolano y similares; cetonas tales como acetona, etil metil cetona, metil isopropil cetona, metil butil cetona y similares; nitrometano y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla en una relación apropiada. Como el disolvente usado en la reacción para la preparación del cloruro de ácido usando cloruro de oxalilo como un "agente de cloración", son preferibles éteres, y es particularmente preferible 1,2-dimetoxietano.

La cantidad del disolvente que va a usarse se determina apropiadamente dependiendo de la solubilidad del compuesto de sustrato (A-a) o una sal del mismo, y similares. Por ejemplo, cuando se usa un éter (preferiblemente 1,2-dimetoxietano) como un disolvente, la reacción puede llevarse a cabo casi sin un disolvente o en un disolvente en una cantidad de 100 partes en peso o menos por 1 parte en peso del compuesto de sustrato (A-a) o una sal del mismo, preferiblemente en un disolvente en una cantidad de 1 a 10 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto de sustrato (A-a) o una sal del mismo.

La temperatura en la reacción para la preparación del cloruro de ácido usando cloruro de oxalilo como un "agente de cloración" es generalmente de -10 a 80 °C, preferiblemente de 0 a 40 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 a 12 h, preferiblemente de 0,5 a 4 h.

El cloruro de ácido obtenido del compuesto (A-a) puede purificarse de acuerdo con unos medios conocidos en sí (evaporación de componentes de bajo punto de ebullición tales como disolvente mediante concentración, destilación, etc.). Preferiblemente, la solución de reacción se usa directamente en la reacción de condensación con el compuesto (A-b) o una sal del mismo.

Aunque la cantidad del compuesto (A-b) o una sal del mismo que va a someterse a la reacción de condensación con el cloruro de ácido del compuesto (A-a) varía dependiendo del tipo del disolvente y de la otra condición de reacción, esta es generalmente de 0,1 a 10 mol, preferiblemente de 0,8 a 1,2 mol, por 1 mol del compuesto (A-a) o una sal del mismo.

Cuando se usa la sal del compuesto (A-b), esta se convierte preferiblemente en la forma libre con antelación haciendo reaccionar la misma con una base, antes de la reacción de condensación con el cloruro de ácido del compuesto (A-a). Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas.

Los ejemplos de la base inorgánica incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de cesio y similares; alcóxidos de metales alcalinos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de litio, etóxido de

sodio, etóxido de potasio, propóxido de litio, propóxido de sodio, propóxido de potasio, isopropóxido de litio, isopropóxido de sodio, isopropóxido de potasio, terc-butóxido de potasio y similares; tioalcóxidos de metales alcalinos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como tiometóxido de sodio y similares; carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; hidrogenocarbonatos tales como

5 hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y similares; acetatos tales como acetato de sodio, acetato de potasio y similares; fosfatos tales como fosfato de tripotasio, fosfato de sodio y similares; y monohidrogenofosfatos tales como monohidrogenofosfato de potasio, monohidrogenofosfato de sodio y similares.

10 Los ejemplos de la base orgánica incluyen aminas alifáticas tales como trimetilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N,N*-diisopropiletilamina, dietilamina, diisopropilamina, ciclohexilamina, etilendiamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno y similares; aminas aromáticas tales como piridina, picolina, *N,N*-dimetilaniлина y similares; y aminoácidos básicos tales como arginina, lisina, ornitina y similares. Estas bases pueden usarse en una mezcla en una relación apropiada.

15 Como la base para la conversión de la sal del compuesto (A-b) en la forma libre, es particularmente preferible piridina.

Aunque la cantidad de la base que va a usarse varía dependiendo del tipo del disolvente y de la otra condición de reacción, esta es generalmente de 0,1 a 100 mol, preferiblemente de 0,5 a 20 mol, más preferiblemente de 0,8 a 5

20 mol, por 1 mol de la sal de sustrato del compuesto (A-b). Cuando la base es un líquido, este también puede usarse como un disolvente.

Aunque la reacción para la conversión de la sal del compuesto (A-b) en la forma libre puede llevarse a cabo sin un disolvente, este se lleva a cabo generalmente en un disolvente. El disolvente no está particularmente limitado

25 siempre que el mismo no inhiba la reacción y pueda disolver el compuesto de material de partida y aditivo, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, terc-butil metil éter, difenil éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, metiltetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,1-dietoxipropano, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, anisol y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, 2-propanol, *n*-butanol, 2-butanol, alcohol *t*-butilico, 3-metil-1-butanol, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol, alcohol bencílico, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, cumeno, clorobenceno y similares; hidrocarburos saturados tales como hexano, heptano, pentano, ciclohexano, metilciclohexano, isooctano, éter de petróleo y similares; amidas, tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, formamida, hexametilfosforamida, *N*-metilpirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y similares; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y

30 similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; sulfonas tales como dimetilsulfona, sulfolano y similares; cetonas tales como acetona, etil metil cetona, metil isopropil cetona, metil butil cetona y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de *n*-propilo, acetato de *n*-butilo, acetato de isobutilo, acetato de metilo, formiato de etilo y similares; nitrometano; agua y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla en una relación apropiada. Como el disolvente usado en

35 la reacción para la conversión de la sal del compuesto (A-b) en la forma libre, son preferibles nitrilos, y es particularmente preferible acetonitrilo.

40

La cantidad del disolvente que va a usarse se determina apropiadamente dependiendo de la solubilidad de la sal de sustrato del compuesto (A-b), y similares. Por ejemplo, cuando se usa un nitrilo (preferiblemente acetonitrilo) como

45 un disolvente, la reacción puede llevarse a cabo casi sin un disolvente o en un disolvente en una cantidad de 100 partes en peso o menos por 1 parte en peso de la sal de sustrato del compuesto (A-b), preferiblemente en un disolvente en una cantidad de 1 a 10 partes en peso por 1 parte en peso de la sal de sustrato del compuesto (A-b).

La temperatura en la reacción para la conversión en la forma libre es generalmente de -20 a 40 °C, preferiblemente de -10 a 20 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,01 a 2 h, preferiblemente de 0,1 a 1 h.

50

El compuesto (A-b) obtenido en la reacción para la conversión en la forma libre puede aislarse y purificarse de acuerdo con unos medios conocidos en sí (concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares). Como alternativa, la

55 solución de reacción puede usarse directamente en la reacción de condensación con el cloruro de ácido del compuesto (A-a).

La "reacción de condensación" se lleva a cabo generalmente en un disolvente. El disolvente no está particularmente limitado siempre que el mismo no inhiba la reacción y pueda disolver el compuesto de material de partida y aditivo, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, terc-butil metil éter, difenil éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, metiltetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,1-dietoxipropano, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, anisol y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, cumeno, clorobenceno y similares; hidrocarburos saturados tales como hexano, heptano, pentano, ciclohexano, metilciclohexano, isooctano, éter de petróleo y similares; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; sulfonas tales como dimetilsulfona, sulfolano y similares;

60

65

etonas tales como acetona, etil metil cetona, metil isopropil cetona, metil butil cetona y similares; nitrometano y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla en una relación apropiada. Como el disolvente usado en la "reacción de condensación" mencionada anteriormente, son preferibles éteres, y es particularmente preferible 1,2-dimetoxietano.

La cantidad del disolvente que va a usarse se determina apropiadamente dependiendo de la solubilidad del cloruro de ácido de sustrato del compuesto (A-a) y el compuesto (A-b) o una sal del mismo y similares. Por ejemplo, cuando se usa un éter (preferiblemente 2-dimetoxietano) como un disolvente, la reacción puede llevarse a cabo casi sin un disolvente o en un disolvente en una cantidad de 100 partes en peso o menos por 1 parte en peso del cloruro de ácido de sustrato del compuesto (A-a), preferiblemente en un disolvente en una cantidad de 1 a 10 partes en peso por 1 parte en peso del cloruro de ácido de sustrato del compuesto (A-a).

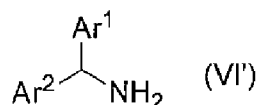
La temperatura en la reacción de condensación es generalmente de 0 a 120 °C, preferiblemente de 10 a 70 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 a 12 h, preferiblemente de 0,5 a 6 h.

El compuesto (A-c) o una sal del mismo obtenido en la reacción de condensación puede aislarse y purificarse de acuerdo con unos medios conocidos en sí (concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares). El compuesto (A-c) o una sal del mismo preferiblemente se aísla y se purifica por cristalización, de forma particularmente preferible por cristalización con la adición de agua.

[Etapa A-2]

La Etapa A-2 es una etapa para producir el compuesto (I) o una sal del mismo, que es un sustrato para una reducción asimétrica, sometiendo el compuesto (A-c) o una sal del mismo a iminación.

Cuando PG es un grupo representado por la fórmula (VI), el compuesto (A-c) o una sal del mismo se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula (VI'):



en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente (denominado, en lo sucesivo en el presente documento, compuesto (VI')) o una sal del mismo.

Los ejemplos de la sal del compuesto (VI') incluyen sales con un ácido inorgánico, sales con un ácido orgánico, sales con un aminoácido ácido, y similares.

Los ejemplos preferibles de la sal del compuesto (VI') con un ácido inorgánico incluyen los ejemplificados como la sal del compuesto (I), (II), (IV), (V), (VII) o (VIII) con un ácido inorgánico.

Los ejemplos preferibles de la sal del compuesto (VI') con un ácido orgánico incluyen los ejemplificados como la sal del compuesto (I), (II), (IV), (V), (VII) o (VIII) con un ácido orgánico.

Los ejemplos preferibles de la sal del compuesto (VI') con un aminoácido ácido incluyen los ejemplificados como la sal del compuesto (I), (II), (IV), (V), (VII) o (VIII) con un aminoácido ácido.

Aunque la cantidad del compuesto (VI') o una sal del mismo que va a usarse varía dependiendo del tipo del disolvente y de la otra condición de reacción, esta es generalmente de 0,1 a 100 mol, preferiblemente de 0,5 a 20 mol, más preferiblemente de 0,8 a 5 mol, por 1 mol del compuesto (A-c) o una sal del mismo. Cuando el compuesto (VI') es un líquido, este también puede usarse como un disolvente.

Cuando se usa la sal del compuesto (VI'), esta se convierte preferiblemente en la forma libre con antelación haciendo reaccionar la misma con una base o ácido.

En la reacción de la Etapa A-2, puede añadirse un aditivo tal como una base, un ácido, una sal y similares, si es necesario. El aditivo puede usarse en una mezcla de dos o más tipos del mismo. El aditivo puede añadirse a un recipiente de reacción antes de o durante la reacción.

Los ejemplos de la base que puede añadirse al sistema de reacción de la Etapa A-2 incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas.

Los ejemplos de la base inorgánica incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de cesio y similares; alcóxidos de metales alcalinos que tienen de 1 a 6

- átomos de carbono tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de litio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, propóxido de litio, propóxido de sodio, propóxido de potasio, isopropóxido de litio, isopropóxido de sodio, isopropóxido de potasio, terc-butóxido de potasio y similares; tioalcóxidos de metales alcalinos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como tiometóxido de sodio y similares; carbonatos tales como
- 5 carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; hidrogenocarbonatos tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y similares; acetatos tales como acetato de sodio, acetato de potasio y similares; fosfatos tales como fosfato de tripotasio, fosfato de sodio y similares; y monohidrogenofosfatos tales como monohidrogenofosfato de potasio, monohidrogenofosfato de sodio y similares.
- 10 Los ejemplos de la base orgánica incluyen aminas alifáticas tales como trimetilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N,N*-diisopropiletilamina, dietilamina, diisopropilamina, ciclohexilamina, etilendiamina y similares; aminas aromáticas tales como piridina, picolina, *N,N*-dimetilalanina y similares; y aminoácidos básicos tales como arginina, lisina, ornitina y similares.
- 15 Aunque la cantidad de la base que va a usarse varía dependiendo del tipo del disolvente y de la otra condición de reacción, es generalmente aproximadamente 0,01 mol o más, por 1 mol del compuesto de sustrato (A-c) o una sal del mismo. La base también puede usarse como un disolvente.
- Los ejemplos del ácido que puede añadirse al sistema de reacción de la Etapa A-2 incluyen ácidos minerales
- 20 (específicamente ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido carbónico, ácido bicarbónico y similares); ácidos carboxílicos (es decir, compuestos que tienen uno o más grupos carboxi; específicamente ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico y similares); aminoácidos ácidos (específicamente ácido aspártico, ácido glutámico y similares); ácidos sulfónicos (es decir, compuestos que tienen uno o más grupos sulfo; específicamente ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico y similares); y ácidos de Lewis (específicamente cloruro de aluminio, cloruro de estaño, cloruro de zinc, bromuro de cinc, tetracloruro de titanio, complejo de trifluoruro de boro-etil éter y similares). En caso necesario, el ácido puede usarse en una mezcla de dos o más tipos del mismo.
- 25
- 30 Aunque la cantidad del ácido que va a usarse varía dependiendo del tipo del disolvente y de la otra condición de reacción, es generalmente aproximadamente 0,01 mol o más, por 1 mol del compuesto de sustrato (A-c) o una sal del mismo. El ácido también puede usarse como un disolvente.
- 35 Los ejemplos de la sal que puede añadirse al sistema de reacción de la Etapa A-2 incluyen sales que contienen el "ácido" mencionado anteriormente como un componente ácido, además de sales ejemplificadas como la "base inorgánica" mencionada anteriormente.
- Aunque la cantidad de la sal que va a usarse varía dependiendo del tipo del disolvente y de la otra condición de
- 40 reacción, esta es generalmente aproximadamente de 0,8 a 100 mol, por 1 mol del compuesto de sustrato (A-c) o una sal del mismo.
- Como el aditivo usado en la reacción de la Etapa A-2, son preferibles ácidos, ácido acético, son más preferibles ácido p-toluenosulfónico (este puede usarse como un monohidrato) y cloruro de cinc, y es particularmente preferible
- 45 ácido acético.
- Aunque la reacción de la Etapa A-2 puede llevarse a cabo sin un disolvente, este se lleva a cabo generalmente en un disolvente. El disolvente no está particularmente limitado siempre que el mismo no inhiba la reacción y pueda disolver el compuesto de material de partida y aditivo, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, terc-butil metil éter, difenil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,1-dietoxipropano, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, anisol y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, 2-butanol, alcohol *t*-butílico, 3-metil-1-butanol, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol, alcohol bencílico, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, cumeno, clorobenceno y similares; hidrocarburos saturados tales como hexano, heptano, pentano, ciclohexano, metilciclohexano, isooctano, éter de petróleo y similares; amidas, tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, formamida, hexametilfosforamida, *N*-metilpirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y similares; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares; nitrilos tales como acetónitrilo, propionitrilo y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; sulfonas tales como dimetilsulfona, sulfolano y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de *n*-propilo, acetato de *n*-butilo, acetato de isobutilo, acetato de metilo, formiato de etilo y similares; nitrometano; agua y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla en una relación apropiada.
- 50
- 55
- 60
- 65 Como el disolvente usado en la reacción de la Etapa A-2, son preferibles éteres, alcoholes e hidrocarburos aromáticos, son más preferibles tetrahidrofurano, metanol, etanol y tolueno, y es particularmente preferible etanol.

La cantidad del disolvente que va a usarse se determina apropiadamente dependiendo de la solubilidad del compuesto (A-c) o una sal del mismo, o el compuesto (VI') o una sal del mismo, y similares. Por ejemplo, cuando se usa un éter (preferiblemente tetrahidrofurano), un alcohol (preferiblemente metanol, etanol) o un hidrocarburo aromático (preferiblemente tolueno) como un disolvente, la reacción puede llevarse a cabo casi sin un disolvente o en un disolvente en una cantidad de 100 partes en peso o menos por 1 parte en peso del compuesto de sustrato (A-c) o una sal del mismo, preferiblemente en un disolvente en una cantidad de 1 a 10 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto de sustrato (A-c) o una sal del mismo.

La temperatura en la reacción de la Etapa A-2 es generalmente de 0 a 180 °C, preferiblemente de 20 a 120 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 a 24 h, preferiblemente de 0,5 a 12 h.

Debido a que se genera agua con el proceso de la reacción de la Etapa A-2, la deshidratación puede llevarse a cabo añadiendo un tamiz molecular a la solución de reacción o usando una trampa de Dean-Stark, y similares durante la reacción.

El compuesto (I) o una sal del mismo en la reacción de la Etapa A-2 puede aislarse y purificarse de acuerdo con unos medios conocidos en sí (concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares).

[Etapa A-3]

La Etapa A-3 es una etapa para producir el compuesto (II) o una sal del mismo sometiendo el compuesto (I) o una sal del mismo a una reacción de reducción asimétrica.

La "reacción de reducción asimétrica" se lleva a cabo preferiblemente sometiendo el compuesto (I) o una sal del mismo a una reacción de hidrogenación en presencia de un complejo de iridio y un agente de reducción.

El complejo de iridio se selecciona entre [IrCl(L)]₂, [IrBr(L)]₂, [Ir(L)]₂, [IrCp*(L)]₂, [Ir(cod)(L)]OTf, [Ir(cod)(L)]BF₄, [Ir(cod)(L)]ClO₄, [Ir(cod)(L)]PF₆, [Ir(cod)(L)]SbF₆, [Ir(cod)(L)]BPh₄, [Ir(nbd)(L)]B{3,5-(CF₃)₂C₆H₃}₄, [Ir(nbd)(L)]OTf, [Ir(nbd)(L)]BF₄, [Ir(nbd)(L)]ClO₄, [Ir(nbd)(L)]PF₆, [Ir(nbd)(L)]SbF₆, [Ir(nbd)(L)]BPh₄, [Ir(n-alil)(L)](benzoato sustituido con (C,O))' o [Ir(ciclooctadieno)(L)]B{3,5-CF₃)₂C₆H₃}₄.

L es un ligando seleccionado de entre

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)dimetilamina (MonoPhos),
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)bencil(metil)amina,
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)-(1-feniletil)amina,
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)bis(1-feniletil)amina,
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)-2,5-difenilpirrolidina,
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)morfolina (Morphos),
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)piperidina (PipPhos),

Los dos ligandos de fosfina (los dos ligandos de monofosfina, cada ligando de monofosfina es igual o diferente) representados por L son preferiblemente una forma ópticamente activa.

El "complejo de iridio" puede prepararse a partir de un "ligando" y el otro complejo como una fuente de metal de transición de acuerdo con unos medios conocidos en sí (preparación de complejos de iridio; Journal of Organometallic Chemistry (J. Organomet. Chem.), vol. 428, página 213, 1992) y puede aislarse o purificarse de acuerdo con unos medios conocidos en sí (por ejemplo, concentración, extracción con disolvente, destilación fraccionada, cristalización, recristalización, cromatografía).

Los dos ligandos de fosfina (los dos ligandos de monofosfina, cada ligando de monofosfina es igual o diferente) representados por L pueden prepararse de acuerdo con unos medios conocidos en sí (Wiley, Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis, vol. 1, páginas 5-69, (2008)), y pueden aislarse o purificarse de acuerdo con unos medios conocidos en sí (por ejemplo, concentración, extracción con disolvente, destilación fraccionada, cristalización, recristalización, cromatografía).

El "complejo de iridio" también puede prepararse añadiendo un "ligando" y el otro complejo como una fuente de iridio a un sistema de reacción. El "complejo de iridio" puede añadirse directamente a un recipiente de reacción, o puede prepararse añadiendo una "fuente de iridio" mencionada anteriormente y un "ligando" a un recipiente de reacción. Cuando el "complejo de iridio" se prepara añadiendo una "fuente de iridio" y un "ligando" a un recipiente, el "ligando" se usa en una cantidad de 1 a 100 veces por mol, preferiblemente de 1 a 5 veces por mol, aún más preferiblemente de 1,01 a 2,02 veces por mol, en relación con los moles teóricos requeridos para preparar el "complejo de iridio".

Aunque la cantidad del "complejo de iridio" que va a usarse varía dependiendo del recipiente de reacción, el estilo

de la reacción, y similares, esta es, por ejemplo, aproximadamente 1,0 - aproximadamente 0,00001 mol, por 1 mol del compuesto de sustrato (I) o una sal del mismo.

En la "reacción de hidrogenación" de la Etapa A-3, gas hidrógeno, hidruro de metal, alcohol isopropílico, ácido fórmico, benzotiazolina, éster de Hantzsch y similares pueden usarse como un donador de hidrógeno. Entre ellos, se usa preferiblemente gas hidrógeno.

Cuando se usa gas hidrógeno, la reacción de hidrogenación puede llevarse a cabo mediante un proceso por lotes o un proceso continuo. Cuando la reacción de hidrogenación se lleva a cabo en presencia de gas hidrógeno, la presión de hidrógeno es, por ejemplo, de 0,001 a 200 atm, preferiblemente de 0,1 a 15 atm.

En la "reacción de hidrogenación" de la Etapa A-3, puede añadirse un aditivo tal como una base, un ácido, una sal y similares, si es necesario. El aditivo puede usarse en una mezcla de dos o más tipos del mismo. El aditivo puede añadirse a un recipiente de reacción antes de o durante la "reacción de hidrogenación".

Los ejemplos de la base que puede añadirse al sistema de "reacción de hidrogenación" de la Etapa A-3 incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas.

Los ejemplos de la base inorgánica incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de cesio y similares; alcóxidos de metales alcalinos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de litio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, propóxido de litio, propóxido de sodio, propóxido de potasio, isopropóxido de litio, isopropóxido de sodio, isopropóxido de potasio, terc-butóxido de potasio y similares; tioalcóxidos de metales alcalinos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como tiometóxido de sodio y similares; carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; hidrogenocarbonatos tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y similares; acetatos tales como acetato de sodio, acetato de potasio y similares; fosfatos tales como fosfato de tripotasio, fosfato de sodio y similares; y monohidrogenofosfatos tales como monohidrogenofosfato de potasio, monohidrogenofosfato de sodio y similares.

Los ejemplos de la base orgánica incluyen aminas alifáticas tales como trimetilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N,N*-diisopropiletilamina, dietilamina, diisopropilamina, ciclohexilamina, etilendiamina y similares; aminas aromáticas tales como piridina, picolina, *N,N*-dimetilanilina y similares; y aminoácidos básicos tales como arginina, lisina, ornitina y similares.

Aunque la cantidad de la base que va a usarse varía dependiendo del tipo del disolvente y de la otra condición de reacción, es generalmente aproximadamente 0,01 mol o más, por 1 mol del compuesto de sustrato (I) o una sal del mismo. La base también puede usarse como un disolvente.

Los ejemplos del ácido que puede añadirse al sistema de "reacción de hidrogenación" de la Etapa A-3 incluyen ácidos minerales (específicamente ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido carbónico, ácido bicarbónico y similares); ácidos carboxílicos (es decir, compuestos que tienen uno o más grupos carboxi; específicamente ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico y similares); aminoácidos ácidos (específicamente ácido aspártico, ácido glutámico y similares); y ácidos sulfónicos (es decir, compuestos que tienen uno o más grupos sulfo; específicamente ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico y similares). En caso necesario, el ácido puede usarse en una mezcla de dos o más tipos del mismo.

Aunque la cantidad del ácido que va a usarse varía dependiendo del tipo del disolvente y de la otra condición de reacción, es generalmente aproximadamente 0,01 mol o más, por 1 mol del compuesto de sustrato (I) o una sal del mismo. El ácido también puede usarse como un disolvente.

Los ejemplos de la sal que puede añadirse al sistema de "reacción de hidrogenación" de la Etapa A-3 incluyen sales que contienen el "ácido" mencionado anteriormente como un componente ácido, además de sales ejemplificadas como la "base inorgánica" mencionada anteriormente.

Aunque la cantidad de la sal que va a usarse varía dependiendo del tipo del disolvente y de la otra condición de reacción, esta es generalmente aproximadamente de 0,8 a 100 mol, por 1 mol del compuesto de sustrato (I) o una sal del mismo.

La "reacción de hidrogenación" de la Etapa A-3 se lleva a cabo generalmente en un disolvente. El disolvente no está particularmente limitado siempre que el mismo no inhiba la reacción y pueda disolver el compuesto de material de partida, complejo de metal orgánico y aditivo, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, terc-butil metil éter, difenil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,1-dietoxipropano, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, anisol y similares; alcoholes tales como metanol,

etanol, n-propanol, alcohol isopropílico, n-butanol, 2-butanol, alcohol *t*-butilico, 3-metil-1-butanol, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol, alcohol bencílico, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, cumeno, clorobenceno y similares; hidrocarburos saturados tales como hexano, heptano, pentano, ciclohexano, metilciclohexano, isooctano, éter de petróleo y similares; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, formamida, hexametilfosforamida, N-metilpirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y similares; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; sulfonas tales como dimetilsulfona, sulfolano y similares; cetonas tales como acetona, etil metil cetona, metil isopropil cetona, metil butil cetona y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-propilo, acetato de *n*-butilo, acetato de isobutilo, acetato de metilo, formiato de etilo y similares; nitrometano; agua y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla en una relación apropiada.

La cantidad del disolvente que va a usarse se determina apropiadamente dependiendo de la solubilidad del compuesto de sustrato (I) o una sal del mismo, y similares. La reacción puede llevarse a cabo casi sin un disolvente o en un disolvente en una cantidad de 100 partes en peso o menos por 1 parte en peso del compuesto de sustrato (I) o una sal del mismo, preferiblemente en un disolvente en una cantidad de aproximadamente 2 - aproximadamente 100 partes en peso por 2 parte en peso del compuesto de sustrato (I) o una sal del mismo.

La temperatura en la "reacción de hidrogenación" de la Etapa A-3 es generalmente de -30 a 160 °C, preferiblemente del 0 al 120 °C, más preferiblemente de 10 a 80 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 a 120 h, preferiblemente de 1 a 72 h.

El compuesto (II) o una sal del mismo obtenido en la "reacción de hidrogenación" puede purificarse de acuerdo con unos medios conocidos en sí (por ejemplo, método de recristalización fraccionada, método de columna quiral, método de sal diastereomérica).

Como alternativa, El compuesto (II) o una sal del mismo obtenido en la "reacción de hidrogenación" puede tratarse de acuerdo con unos medios conocidos en sí (por ejemplo, concentración, extracción de disolvente, cromatografía) si es necesario, y después la solución obtenida puede usarse directamente en la siguiente Etapa A-4, sin aislamiento.

[Etapa A-4]

La Etapa A-4 es una etapa para producir el compuesto (III) o una sal del mismo sometiendo el compuesto (II) o una sal del mismo a una reacción de desprotección.

Cuando PG es un grupo representado por la fórmula (VI), la reacción de desprotección puede llevarse a cabo de acuerdo con un método conocido en sí (por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, la 3ª edición, páginas 579-583, 1999).

En el caso de una realización preferible en donde el compuesto (I) o una sal del mismo es el compuesto (VII) o una sal del mismo, y el compuesto (II) o una sal del mismo es el compuesto (VIII) o una sal del mismo, la Etapa A-3 y la Etapa A-4 en el método de producción del compuesto (III) o una sal del mismo se explican a continuación con detalle.

El "complejo de metal de transición" usado en la "reacción de hidrogenación" de la Etapa A-3 en la realización preferible es un complejo de iridio.

El ligando para el "complejo de iridio" se selecciona entre

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)dimetilamina (MonoPhos);
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)bencil(metil)amina;
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)-(1-feniletil)amina;
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)bis(1-feniletil)amina;
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)-2,5-difenilpirrolidina;
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)morfolina (Morphos); y
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)piperidina (PipPhos).

Se prefieren

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)dimetilamina (MonoPhos);
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)morfolina (Morphos); y
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)piperidina (PipPhos),
 se prefiere particularmente (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)dimetilamina (MonoPhos).

El "complejo de iridio" se prepara preferiblemente añadiendo un "ligando" y el otro complejo de iridio como una

fuelle de metal a un sistema de reaccu3n.

El "otro complejo de iridio como una fuente de metal" es de forma particularmente preferible tetraquis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato de bis(ciclooctadieno)iridio(I).

Los ejemplos preferibles del disolvente usado en la "reaccu3n de hidrogenacu3n" incluyen tolueno y diclorometano, y se prefiere particularmente diclorometano.

La "reaccu3n de desproteccu3n" de la Etapa A-4 en la realizacu3n preferible puede llevarse a cabo de acuerdo con un m3todo conocido en s3 (es decir, el m3todo descrito en Synthesis, vol. 4, p3gina 570, 2003; Organic Letters, vol. 1, p3gina 1395, 1999; Tetrahedron, vol. 52, p3gina 10685, 1996; Tetrahedron Letters, vol. 32, p3gina 5865, 1991).

La "reaccu3n de desproteccu3n" se lleva a cabo preferiblemente haciendo reaccionar el compuesto (VIII) o una sal del mismo con trietilsilano en presencia de un 3cido.

Los ejemplos del "3cido" incluyen 3cidos minerales (espec3ficamente 3cido fluorh3drico, 3cido clorh3drico, 3cido bromh3drico, 3cido yodh3drico, 3cido n3trico, 3cido sulf3rico, 3cido sulfuroso, 3cido fosf3rico, 3cido fosforoso, 3cido carb3nico, 3cido bicarb3nico y similares); 3cidos carbox3licos (es decir, compuestos que tienen uno o m3s grupos carboxi; espec3ficamente 3cido f3rmico, 3cido ac3tico, 3cido trifluoroac3tico, 3cido benzoico, 3cido ft3lico, 3cido fum3rico, 3cido ox3lico, 3cido tart3rico, 3cido maleico, 3cido c3trico, 3cido succ3nico, 3cido m3lico y similares); amino3cidos 3cidos (espec3ficamente 3cido asp3rtico, 3cido glut3mico y similares); 3cidos sulf3nicos (es decir, compuestos que tienen uno o m3s grupos sulfo; espec3ficamente 3cido metanosulf3nico, 3cido trifluorometanosulf3nico, 3cido bencenosulf3nico, 3cido p-toluenosulf3nico, 3cido alcanforsulf3nico y similares); y 3cidos de Lewis (espec3ficamente cloruro de aluminio, cloruro de esta3o, cloruro de zinc, bromuro de cinc, tetracloruro de titanio, complejo de trifluoruro de boro-etil 3ter y similares). En caso necesario, el 3cido puede usarse en una mezcla de dos o m3s tipos del mismo. Se prefieren 3cido trifluoroac3tico y 3cidos de Lewis, son m3s preferidos 3cidos de Lewis, y se prefiere particularmente cloruro de aluminio.

Aunque la cantidad del trietilsilano que va a usarse en el "m3todo de hacer reaccionar con trietilsilano" var3 dependiendo del tipo del disolvente y de la otra condicu3n de reaccu3n, esta es generalmente de 0,1 a 30 mol, preferiblemente de 1,5 a 10 mol, por 1 mol del compuesto de sustrato (VIII) o una sal del mismo.

Aunque la cantidad del 3cido que va a usarse en el "m3todo de hacer reaccionar con trietilsilano" var3 dependiendo del tipo del disolvente y de la otra condicu3n de reaccu3n, esta es generalmente de 0,1 a 30 mol, preferiblemente de 1,5 a 10 mol, por 1 mol del compuesto de sustrato (VIII) o una sal del mismo.

Aunque el "m3todo de hacer reaccionar con trietilsilano" puede llevarse a cabo sin un disolvente, este se lleva a cabo generalmente en un disolvente. El disolvente no est3 particularmente limitado siempre que el mismo no inhiba la reaccu3n y pueda disolver el compuesto de material de partida y aditivo, y los ejemplos del mismo incluyen 3teres tales como 3ter diet3lico, 3ter diisoprop3lico, terc-butil metil 3ter, difenil 3ter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,1-dietoxipropano, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, anisol y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, 2-butanol, alcohol t-but3lico, 3-metil-1-butanol, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol, alcohol benc3lico, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol y similares; hidrocarburos arom3ticos tales como benceno, tolueno, xileno, cumeno, clorobenceno y similares; hidrocarburos saturados tales como hexano, heptano, pentano, ciclohexano, metilciclohexano, isooctano, 3ter de petr3leo y similares; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, formamida, hexametilfosforamida, N-metilpirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y similares; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares; n3trilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sulf3xidos tales como dimetilsulf3xido y similares; sulfonas tales como dimetilsulfona, sulfolano y similares; cetonas tales como acetona, etil metil cetona, metil isopropil cetona, metil butil cetona y similares; 3steres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de metilo, formiato de etilo y similares; nitrometano; agua y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla en una relaci3n apropiada. Como el disolvente usado en el "m3todo de hacer reaccionar con trietilsilano" mencionado anteriormente, son preferibles hidrocarburos halogenados e hidrocarburos arom3ticos, son m3s preferibles tolueno, diclorometano y 1,2-dicloroetano, y es particularmente preferible 1,2-dicloroetano.

La cantidad del disolvente que va a usarse se determina apropiadamente dependiendo de la solubilidad del compuesto de sustrato (VIII) o una sal del mismo, y similares. Por ejemplo, cuando se usa un hidrocarburo halogenado (preferiblemente 1,2-dicloroetano) como un disolvente, la reaccu3n puede llevarse a cabo casi sin un disolvente o en un disolvente en una cantidad de 100 partes en peso o menos por 1 parte en peso del compuesto de sustrato (VIII) o una sal del mismo, preferiblemente en un disolvente en una cantidad de 1 a 30 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto de sustrato (VIII) o una sal del mismo.

La temperatura en el "m3todo que reacciona con trietilsilano" mencionado anteriormente es generalmente de 10 a 180 3C, preferiblemente de 30 a 120 3C. El tiempo de reaccu3n es generalmente de 0,1 a 96 h, preferiblemente de 0,5 a 48 h.

El compuesto (III) en donde R² es un átomo de cloro y R³ es trifluorometilo o una sal del mismo, que se obtiene en el "método de hacer reaccionar con trietilsilano" mencionado anteriormente, puede purificarse de acuerdo con unos medios conocidos en sí (por ejemplo, método de recrystalización fraccionada, método de columna quiral, método de sal diastereomérica).

Para obtener el compuesto (III) mencionado anteriormente o una sal del mismo con alta pureza óptica, este se purificó preferiblemente por un método de recrystalización fraccionada o un método de sal diastereomérica, preferiblemente cristalización de la sal diastereomérica con ácido di-p-toluoil-tartárico ópticamente activo (preferiblemente ácido di-p-toluoil-(D)-tartárico cuando el compuesto (III) mencionado anteriormente es la forma (R)) o ácido mandélico ópticamente activo (preferiblemente ácido (S)-mandélico cuando el compuesto (III) mencionado anteriormente es la forma (R)), de forma particularmente preferible cristalización de la sal diastereomérica con ácido mandélico ópticamente activo (preferiblemente ácido (S)-mandélico cuando el compuesto (III) mencionado anteriormente es la forma (R)).

La "reacción de desprotección" también se lleva a cabo preferiblemente haciendo reaccionar el compuesto (VIII) o una sal del mismo con un agente de oxidación.

Los ejemplos preferibles del "agente de oxidación" incluyen N-bromosuccinimida y N-clorosuccinimida, y se prefiere particularmente N-bromosuccinimida.

Aunque la cantidad del "agente de oxidación" que va a usarse varía dependiendo de los tipos del agente de oxidación y disolvente y de la otra condición de reacción, esta es generalmente de 0,8 a 30 mol, preferiblemente de 0,9 a 2 mol, por 1 mol del compuesto de sustrato (VIII) o una sal del mismo.

Un aditivo se usa preferiblemente en la reacción mediante el "método de hacer reaccionar con un agente de oxidación". Como el "aditivo", son preferibles agua y un ácido.

Los ejemplos del "ácido" incluyen ácidos minerales (específicamente ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido carbónico, ácido bicarbónico y similares); ácidos carboxílicos (es decir, compuestos que tienen uno o más grupos carboxi; específicamente ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico y similares); aminoácidos ácidos (específicamente ácido aspártico, ácido glutámico y similares); y ácido sulfónicos (es decir, compuestos que tienen uno o más grupos sulfo; específicamente ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico y similares). En caso necesario, el ácido puede usarse en una mezcla de dos o más tipos del mismo.

Como el aditivo usado en la reacción mediante el "método de hacer reaccionar con un agente de oxidación", son preferibles agua, ácido acético, ácido cítrico y ácido clorhídrico, y es particularmente preferible agua.

Aunque la cantidad del "aditivo" que va a usarse varía dependiendo de los tipos del aditivo y disolvente y de la otra condición de reacción, esta es generalmente de 0,8 a 100 mol, preferiblemente de 5 a 50 mol, por 1 mol del compuesto de sustrato (VIII) o una sal del mismo.

Aunque la reacción mediante el "método de hacer reaccionar con un agente de oxidación" puede llevarse a cabo sin un disolvente, este se lleva a cabo generalmente en un disolvente. El disolvente no está particularmente limitado siempre que el mismo no inhiba la reacción y pueda disolver el compuesto de material de partida y aditivo, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, terc-butil metil éter, difenil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,1-dietoxipropano, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, anisol y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, 2-butanol, alcohol *t*-butílico, 3-metil-1-butanol, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol, alcohol bencílico, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, cumeno, clorobenceno y similares; hidrocarburos saturados tales como hexano, heptano, pentano, ciclohexano, metilciclohexano, isooctano, éter de petróleo y similares; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, formamida, hexametilfosforamida, *N*-metilpirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y similares; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; sulfonas tales como dimetilsulfona, sulfolano y similares; cetonas tales como acetona, etil metil cetona, metil isopropil cetona, metil butil cetona y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de *n*-propilo, acetato de *n*-butilo, acetato de isobutilo, acetato de metilo, formiato de etilo y similares; nitrometano; agua y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla en una relación apropiada. Como el disolvente usado en la reacción mediante el "método de hacer reaccionar con un agente de oxidación", es preferible acetonitrilo.

La cantidad del disolvente que va a usarse se determina apropiadamente dependiendo de la solubilidad del compuesto de sustrato (VIII) o una sal del mismo, y similares. Por ejemplo, cuando se usa agua como un aditivo y se

usa acetonitrilo como un disolvente, la reacción puede llevarse a cabo casi sin un disolvente o en un disolvente en una cantidad de 100 partes en peso o menos por 1 parte en peso del compuesto de sustrato (VIII) o una sal del mismo, preferiblemente en un disolvente en una cantidad de 1 a 20 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto de sustrato (VIII) o una sal del mismo.

5 La temperatura en la reacción mediante el "método que reacciona con un agente de oxidación" es generalmente de -10 a 120 °C, preferiblemente de 0 a 60 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 a 96 h, preferiblemente de 0,5 a 48 h.

10 El compuesto (III) en donde R² es un átomo de cloro y R³ es trifluorometilo o una sal del mismo, que se obtiene mediante el "método de hacer reaccionar con un agente de oxidación" mencionado anteriormente, puede purificarse de acuerdo con unos medios conocidos en sí (por ejemplo, método de recrystalización fraccionada, método de columna quiral, método de sal diastereomérica).

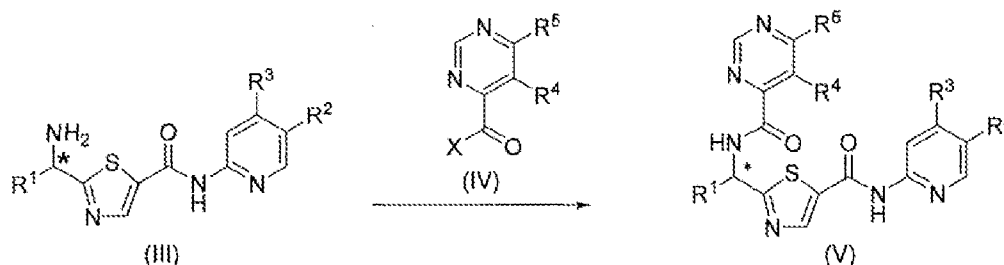
15 Para obtener el compuesto (III) o una sal del mismo con alta pureza óptica, este se purificó preferiblemente por un método de recrystalización fraccionada o un método de sal diastereomérica.

Aunque el enantiómero no deseado puede eliminarse como un cristal mediante un método de recrystalización fraccionada, el compuesto (III) o una sal del mismo se purifica preferiblemente por cristalización de la sal diastereomérica con ácido di-p-toluoil-tartárico ópticamente activo (preferiblemente ácido di-p-toluoil-(D)-tartárico cuando el compuesto (III) mencionado anteriormente es la forma (R)) o ácido mandélico ópticamente activo (preferiblemente ácido (S)-mandélico cuando el compuesto (III) mencionado anteriormente es la forma (R)), de forma particularmente preferible cristalización de la sal diastereomérica con ácido mandélico ópticamente activo (preferiblemente ácido (S)-mandélico cuando el compuesto (III) mencionado anteriormente es la forma (R)).

25 [Método de producción (B)]

El compuesto (V) o una sal del mismo puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (III) o una sal del mismo obtenido en el Método de Producción (A) con el compuesto (IV) o una sal del mismo, para formar un enlace de amida, de acuerdo con el Método de Producción (B) mostrado en el siguiente esquema.

Método de Producción (B)



en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

35 El compuesto (IV) o una sal del mismo puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2009/006389.

40 Aunque la cantidad del compuesto (IV) o una sal del mismo que va a usarse en el método "que forma un enlace de amida" en el Método de Producción (B) varía dependiendo de la condición de reacción, esta es generalmente de 0,5 a 30 mol, preferiblemente de 0,9 a 2 mol, por 1 mol del compuesto (III) o una sal del mismo.

En el Método de Producción (B) mencionado anteriormente, aunque la sal del compuesto (III) obtenido en el Método de Producción (A) puede usarse directamente en la reacción de condensación, esta se convierte preferiblemente en la forma libre haciendo reaccionar la misma con una base. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas.

Los ejemplos de la base inorgánica incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de cesio y similares; alcóxidos de metales alcalinos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de litio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, propóxido de litio, propóxido de sodio, propóxido de potasio, isopropóxido de litio, isopropóxido de sodio, isopropóxido de potasio, terc-butóxido de potasio y similares; tioalcóxidos de metales alcalinos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como tiometóxido de sodio y similares; carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; hidrogenocarbonatos tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y similares; acetatos tales como acetato de sodio,

acetato de potasio y similares; fosfatos tales como fosfato de tripotasio, fosfato de sodio y similares; y monohidrogenofosfatos tales como monohidrogenofosfato de potasio, monohidrogenofosfato de sodio y similares.

Los ejemplos de la base orgánica incluyen aminas alifáticas tales como trimetilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N,N*-diisopropiletilamina, dietilamina, diisopropilamina, ciclohexilamina, etilendiamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno y similares; aminas aromáticas tales como piridina, picolina, *N,N*-dimetilanilina y similares; y aminoácidos básicos tales como arginina, lisina, ornitina y similares. Estas bases pueden usarse en una mezcla en una relación apropiada.

Como la base usada en la reacción para la conversión de la sal del compuesto (III) en la forma libre, es particularmente preferible hidrogenocarbonato de sodio.

Aunque la cantidad de la base que va a usarse varía dependiendo del tipo del disolvente y de la otra condición de reacción, esta es generalmente de 0,5 a 100 mol, preferiblemente de 1,0 a 10 mol, de forma particularmente preferible de 1,5 a 4 mol, por 1 mol de la sal de sustrato del compuesto (III). Cuando la base es un líquido, este también puede usarse como un disolvente.

Aunque la reacción para la conversión de la sal del compuesto (III) en la forma libre puede llevarse a cabo sin un disolvente, este se lleva a cabo generalmente en un disolvente. El disolvente no está particularmente limitado siempre que el mismo no inhiba la reacción y pueda disolver el compuesto de material de partida y aditivo, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, terc-butil metil éter, difenil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,1-dietoxipropano, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, anisol y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, 2-propanol, *n*-butanol, 2-butanol, alcohol *t*-butílico, 3-metil-1-butanol, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol, alcohol bencílico, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, cumeno, clorobenceno y similares; hidrocarburos saturados tales como hexano, heptano, pentano, ciclohexano, metilciclohexano, isooctano, éter de petróleo y similares; amidas, tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, formamida, hexametilfosforamida, *N*-metilpirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y similares; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; sulfonas tales como dimetilsulfona, sulfolano y similares; cetonas tales como acetona, etil metil cetona, metil isopropil cetona, metil butil cetona y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de *n*-propilo, acetato de *n*-butilo, acetato de isobutilo, acetato de metilo, formiato de etilo y similares; nitrometano; agua y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla en una relación apropiada. Como el disolvente usado en la reacción para la conversión de la sal del compuesto (III) en la forma libre, son preferibles éteres, alcoholes y nitrilos, y es particularmente preferible acetonitrilo.

El disolvente se usa preferiblemente como un disolvente mixto. Cuando se usa un nitrilo (preferiblemente acetonitrilo) como un disolvente, este se mezcla de forma particularmente preferible con agua.

La cantidad del disolvente que va a usarse se determina apropiadamente dependiendo de la solubilidad de la sal de sustrato del compuesto (III), y similares. Por ejemplo, cuando la sal del compuesto (III) es una sal con ácido mandélico, y se usa un nitrilo (preferiblemente acetonitrilo) como un disolvente, la reacción puede llevarse a cabo casi sin un disolvente o en un disolvente en una cantidad de 100 partes en peso o menos por 1 parte en peso de la sal de sustrato del compuesto (III), preferiblemente en un disolvente en una cantidad de 1 a 30 partes en peso por 5 parte en peso de la sal de sustrato del compuesto (III).

La temperatura en la reacción para la conversión en la forma libre es generalmente de -10 a 80 °C, preferiblemente de 0 a 40 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,01 a 2 h, preferiblemente de 0,1 a 1 h.

El compuesto (III) obtenido en la reacción para la conversión en la forma libre puede aislarse y purificarse de acuerdo con unos medios conocidos en sí (concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares). Como alternativa, la solución de reacción puede usarse directamente en la reacción de condensación con el compuesto (IV) o una sal del mismo.

El método "que forma un enlace de amida" en el Método de Producción (B) puede llevarse a cabo de acuerdo con un método conocido en sí tal como el método descrito en Tetrahedron, vol. 61, página 10827, 2005).

El método "que forma un enlace de amida" se lleva a cabo preferiblemente mediante el método usando el compuesto (IV) en donde X es un grupo hidroxilo y un agente de condensación.

Los ejemplos del "agente de condensación" incluyen

agentes de condensación de carbodiimida (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida;

- N,N'-diisopropilcarbodiimida);
agentes de condensación de imidazol (N,N'-carbonildiimidazol;
1,1'-carbodi(1,2,4-triazol);
agentes de condensación de triazina (cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n hidrato;
5 trifluorometanosulfonato de (4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-(2-oxoetil)-2-oxoetil)dimetilamonio);
agentes de condensación de fosfonio (hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio;
hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio;
hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio;
hexafluorofosfato de clorotripirrolidinofosfonio;
10 hexafluorofosfato de bromotris(dimetilamino)fosfonio;
3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona);
agentes de condensación de uronio (hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
(hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio;
tetrafluoroborato de O-(N-succinimidil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
15 hexafluoroborato de O-(N-succinimidil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
tetrafluoroborato de O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
tetrafluoroborato de S-(1-óxido-2-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
tetrafluoroborato de O-[2-oxo-1(2H)-piridil]-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
hexafluorofosfato de {{{(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilideno)amino}oxi}-4-morfolinometileno}dimetilamonio); y
20 agentes de condensación de halouronio (hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio;
hexafluorofosfato de 1-(cloro-1-pirrolidinil metileno)pirrolidinio;
hexafluorofosfato de 2-fluoro-1,3-dimetilimidazolinio;
hexafluorofosfato de fluoro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio).
- 25 Como el "agente de condensación", son preferibles agentes de condensación de carbodiimida, son más preferibles clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y N,N'-diciclohexilcarbodiimida, y es particularmente preferible N,N'-diciclohexilcarbodiimida.
- Aunque la cantidad del "agente de condensación" que va a usarse varía dependiendo de los tipos del agente de
30 condensación y disolvente y de la otra condición de reacción, esta es generalmente de 0,8 a 10 mol, preferiblemente de 0,9 a 2 mol, por 1 mol del compuesto (IV) o una sal del mismo.
- En la reacción mediante el método "que forma un enlace de amida" en el Método de Producción (B), se usa
35 preferiblemente un aditivo.
- Los ejemplos del "aditivo" incluyen 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, N-hidroxisuccinimida y N,N'-disuccinimidilo de ácido carbónico. Se prefiere 1-hidroxibenzotriazol.
- Aunque la cantidad del "aditivo" que va a usarse varía dependiendo de los tipos del aditivo, agente de condensación
40 y disolvente y de la otra condición de reacción, esta es generalmente de 0,01 a 1,0 mol, preferiblemente de 0,05 a 0,5 mol, por 1 mol del compuesto (IV) o una sal del mismo.
- Aunque la reacción mediante el método "que forma un enlace de amida" en el Método de Producción (B) puede
45 llevarse a cabo casi sin un disolvente, este se lleva a cabo generalmente en un disolvente. El disolvente no está particularmente limitado siempre que el mismo no inhiba la reacción y pueda disolver el compuesto de material de partida y aditivo, y los ejemplos del mismo incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, terc-butil metil éter, difenil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,1-dietoxipropano, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, anisol y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, 2-butanol, alcohol t-butilico, 3-metil-1-butanol, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol, alcohol bencílico,
50 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, cumeno, clorobenceno y similares; hidrocarburos saturados tales como hexano, heptano, pentano, ciclohexano, metilciclohexano, isooctano, éter de petróleo y similares; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, formamida, hexametilfosforamida, N-metilpirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y similares; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y
55 similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares; sulfonas tales como dimetilsulfona, sulfolano y similares; cetonas tales como acetona, etil metil cetona, metil isopropil cetona, metil butil cetona y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de metilo, formiato de etilo y similares; nitrometano; agua y similares. Estos disolventes pueden usarse en una mezcla en una relación apropiada. Como el disolvente usado en
60 la reacción por el método "que forma un enlace de amida" en el Método de Producción (B), son preferibles amidas, y es más preferible N,N-dimetilacetamida.
- La cantidad del disolvente que va a usarse se determina apropiadamente dependiendo de la solubilidad del
65 compuesto (III) o una sal del mismo, y el compuesto (IV) o una sal del mismo, y similares. Por ejemplo, cuando se usa N,N-dimetilacetamida como un disolvente, la reacción puede llevarse a cabo casi sin un disolvente o en un disolvente en una cantidad de 100 partes en peso o menos por 1 parte en peso del compuesto (III) o una sal del

mismo, preferiblemente en un disolvente en una cantidad de 1 a 20 partes en peso por 1 parte en peso del compuesto de sustrato (III) o una sal del mismo.

La temperatura en la reacción mediante el método "que forma un enlace de amida" es generalmente de -10 a 120 °C, preferiblemente de 0 a 60 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 a 48 h, preferiblemente de 0,5 a 16 h.

El compuesto (V) o una sal del mismo obtenido en la reacción mediante el método "que forma un enlace de amida" en el Método de Producción (B) puede aislarse y purificarse de acuerdo con unos medios conocidos en sí (concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares).

Los medios de "aislamiento y purificación" son preferiblemente cristalización, de forma particularmente preferible cristalización en un disolvente mixto de n-butanol y agua.

El compuesto (V) aislado y purificado o una sal del mismo se purifica adicionalmente preferiblemente mediante recristalización para dar el compuesto con alta pureza. El disolvente para la "recristalización" es de forma particularmente preferible dimetilsulfóxido, 2-propanol, o un disolvente mixto del disolvente y agua.

Ejemplos

La presente invención se explica con detalle en lo sucesivo, mediante la referencia a Ejemplos y Ejemplos de referencia, que meramente se ejemplifican y no han de interpretarse como limitantes, y la invención puede modificarse dentro del ámbito de la presente invención.

En los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, la "temperatura ambiente" significa generalmente de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C.

En el esquema de reacción, s/c significa relación sustrato-catalizador (sustrato (mol)/catalizador (mol)), y s/s significa relación sustrato-disolvente (disolvente (ml)/sustrato (g)).

El rendimiento químico es un rendimiento aislado (% mol/mol) o un rendimiento medido por cromatografía líquida de alto rendimiento. La pureza óptica (rendimiento asimétrico) de una forma ópticamente activa se evaluó mediante el exceso enantiomérico (% de e.e.). El exceso enantiomérico se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula.

El exceso enantiomérico (% de e.e.) = $100 \times [(R)-(S)]/[(R)+(S)]$ o $100 \times [(S)-(R)]/[(R)+(S)]$ en donde (R) y (S) son cada uno un área de cada enantiómero medida por cromatografía líquida de alto rendimiento.

Además, la cantidad de disolvente usado para la cromatografía se muestra mediante % en volumen, y la cantidad del otro se muestra mediante % en peso.

Con respecto al enantiómero, el compuesto en donde se determina la configuración absoluta se describe como R o S. Para el compuesto en donde no se determina la configuración absoluta, el exceso enantiomérico se calculó a partir de los resultados de cromatografía líquida de alta resolución (pureza óptica).

En el espectro de RMN de protones, los protones anchos y no identificados tales como protones de OH y NH y similares no se describen en los datos.

Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva significan el siguiente término técnico o la estructura.

s: singulete

d: doblete

t: triplete

c: cuádruplete

m: múltiplete

a: ancho

J: constante de acoplamiento

Hz: hercios)

CDCl₃: deuterocloroformo

DMSO-d₆: sulfóxido de deuterodimetilo

CD₃OD: deuterometanol

RMN ¹H: resonancia magnética nuclear de protones

RMN ¹³C: resonancia magnética nuclear ¹³C

RMN ¹⁹F: resonancia magnética nuclear ¹⁹F

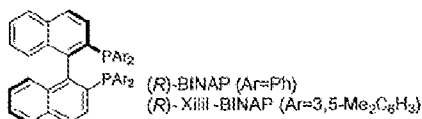
RMN ³¹P: resonancia magnética nuclear ³¹P

[RhCl(cod)]₂: dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I)

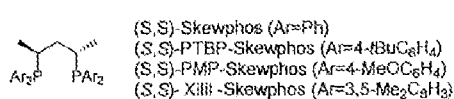
- [Rh(cod)₂]OTf: trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio(I)
 [Rh(cod) (R)-(S)-josiphos]OTf: trifluorometanosulfonato de (1,5-ciclooctadieno){(R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina}rodio(I)
 [Rh(nbd) (R)-(S)-josiphos]BF₄: tetrafluoroborato de {(R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina}{norbornadieno}rodio(I)
 5 [Rh(cod) (S, S)-skewphos] OTf: trifluorometanosulfonato de {(2S,4S)-(-)-2,4-bis(difenilfosfino)pentano}{1,5-ciclooctadieno}rodio(I)
 [Rh(nbd) (S,S)-bisP*]BF₄: tetrafluoroborato de {(S,S)-1,2-bis-(t-butil(metil)fosfino)etano}{norbornadieno}rodio(I)
 [Rh(cod)(R,R)-dipamp]BF₄: tetrafluoroborato de (R,R)-1,2-bis[(2-metoxifenil)fenilfosfino]etano(1,5-ciclooctadieno)rodio(I)
 10 [Rh(cod)(S)-xil-binap]OTf: trifluorometanosulfonato de {(S)-(-)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftil}{1,5-ciclooctadieno}rodio(I)
 RuCl₂{(R)-binap}: dicloro{(R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil}rutenio(II)
 RuCl₂{(R)-binap}{R,R-dpen}: dicloro{(R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil}{(1R,2R)-(+)-1,2-difenilmetanodiamina}rutenio(II)
 15 RuCl₂{(R)-binap}{R,R-dach}: dicloro{(R)-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil}{(1R,2R)-(+)-1,2-diaminociclohexano}rutenio(II)
 RuCl₂{(R)-binap}{R-daipen}: dicloro{(R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil}{(2R)-(-)-1,1-bis(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-butanodiamina}rutenio(II)
 20 RuCl₂{(R)-xil-binap}{R,R-dpen}: dicloro{(R)-(+)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftil}{(1R,2R)-(+)-1,2-difenilmetanodiamina}rutenio(II)
 RuCl₂{(R)-xil-binap}{R,R-dach}: dicloro{(R)-(+)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftil}{(1R,2R)-(+)-1,2-diaminociclohexano}rutenio(II)
 RuCl₂{(R)-xil-binap}{R-daipen}: dicloro{(R)-(+)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftil}{(2R)-(-)-1,1-bis(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-butanodiamina}rutenio(II)
 25 [Ir(cod)₂]BARF: tetraquis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato de bis(1,5-ciclooctadieno)iridio(I)
 [Ir(cod)₂]BF₄: tetrafluoroborato de bis(1,5-ciclooctadieno)iridio(I)
 [IrCl(cod)]₂: dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I)
 [IrOMe(cod)]₂: dímero de (1,5-ciclooctanodieno)metoxiiridio(I)
 30 Ir(acac)(cod): (acetilacetato)(1,5-ciclooctanodieno)iridio(I)
 Pd(OCOCF₃)₂: trifluoroacetato de paladio (II)
 Pd(OAc)₂: acetato de paladio (II)
 (R)-(S)-Josiphos (SL-J001-1): (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina
 SL-M001-1: (αR,αR)-2,2'-bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
 35 SL-W001-1: (R)-1-[(R)-2-(2'-difenilfosfinofenil)ferrocenil]etildi(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfina
 SL-W002-1: (R)-1-[(R)-2-(2'-difenilfosfinofenil)ferrocenil]etildifenilfosfina
 SL-W003-1: (R)-1-[(R)-2-(2'-difenilfosfinofenil)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina
 SL-T001-1: (S)-1-difenilfosfino-2-[(R)-α-(N,N-dimetilamino)-o-difenilfosfinofenil-metil]ferroceno
 SL-T002-1: (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(R)-α-(N,N-dimetilamino)-o-diciclohexilfosfinofenil-metil]ferroceno
 40 SL-J004-1: (R)-1-[(1S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildifenilfosfina
 (S) (R)-SL-J002-02: (S)-1-[(R)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildi-t-butilfosfina
 (R) (S)-SL-J502-1: (R)-1-[(S)-2-(di-t-butilfosfino)ferrocenil]etildifenilfosfina
 (R) (S)-SL-J009-1: (R)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-t-butilfosfina
 (R)(S)-SL-J005-1: (R)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildi-3,5-xililfosfina
 45 (R) (S)-SL-J011-1: (R)-1-[(S)-2-[di-(4-trifluorometilfenil)fosfino]ferrocenil]etildi-t-butilfosfina
 (R)(S)-SL-J013-1: (R)-1-[(S)-2-[di-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferrocenil]etildi-t-butilfosfina
 (R)(S)-SL-J014-1: (R)-1-[(S)-2-[di-(4-fluorofenil)fosfino]ferrocenil]etildi-t-butilfosfina
 (R)(S)-SL-J212-1: (R)-1-[(S)-2-(di-2-furilfosfino)ferrocenil]etildi-t-butilfosfina
 (R)(S)-SL-J216-1: (R)-1-[(S)-2-(di-1-naftilfosfino)ferrocenil]etildi-t-butilfosfina
 50 (R)(S)-SL-J202-1: (R)-1-[(S)-2-[di-(4-metoxifenil)fosfino]ferrocenil]etildi-t-butilfosfina
 (R)(S)-SL-J203-1: (R)-1-[(S)-2-[di-(3,5-di-t-butil-4-metoxifenil)fosfino]ferrocenil]etildi-t-butilfosfina
 (R) (S)-SL-J210-1: (R)-1-[(S)-2-[di-(3,5-di-trifluorometilfenil)fosfino]ferrocenil]etildi-t-butilfosfina
 (S)(R)-SL-J210-2: (S)-1-[(R)-2-[di-(3,5-di-trifluorometilfenil)fosfino]ferrocenil]etildi-t-butilfosfina
 (R,R)-Skewphos: (2R,4R)-(+)-2,4-bis(difenilfosfino)pentano
 55 (R)-BINAP: (R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
 (R)-xilil-BINAP: (R)-(+)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo
 (S)-H8-BINAP: (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo
 (R,R)-Me-Duphos: (-)-1,2-bis[(2R,5R)-2,5-dimetilfosforano]benceno
 (R,R)-Et-Duphos: (-)-1,2-bis[(2R,5R)-2,5-dietilfosforano]benceno
 60 (R,R)-iPr-Duphos: (-)-1,2-bis[(2R,5R)-2,5-diisopropilfosforano]benceno
 (R,R)-Ph-BPE: (-)-1,2-bis[(2R,5R)-2,5-difenilfosforano]etano
 (R)-Phanephos: (R)-(-)-4,12-bis(difenilfosfino)-[2.2]-paraciclofano
 (S)-xil-Phanephos: (S)-(+)-4,12-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-[2.2]-paraciclofano
 (S,S)-Et-Ferrotane: (-)-1,1'-bis[(2S,4S)-2,4-dietilfosfotano]ferroceno
 65 (R,R)-DIPAMP: (R,R)-1,2-bis[(2-metoxifenil)fenilfosfino]etano
 (R,R)-Quinox-P*: (R,R)-(-)-2,3-bis(t-butilmetilfosfino)quinoxalina

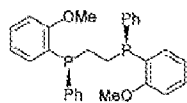
- (S)-DTBM-Segphos: (S)-(+)-5,5'-bis[di(3,5-di-*t*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
 (R)-C3-Tunephos: (R)-(-)-1,13-bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-dibenzo[*f,h*][1,5]dioxonina
 (S)-MeO-BIPHEP: (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo
 (S)-ShiP: fenil-[(S)-1,1-espirobiindano-7,7-diil]fosfito
 5 (S)-MOP: (S)-(-)-2-difenilfosfino-2'-metoxi-1,1'-binaftilo
 (R)-QuINAP: (R)-1-[2-(difenilfosfino)-1-naftil]isoquinolina
 (S)-Monophos: (S)-(+)-(3,5-dioxa-4-fosfa-ciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)dimetilamina
 (S)-Me-Monophos: (S)-(+)-(2,6-dimetil-3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)dimetilamina
 tipo (R,R)-Taddol: (3aR,8aR)-(-)-(2,2-dimetil-4,4,8,8-tetrafenil-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-e][1,3,2]dioxafosfepin-6-
 10 il)dimetilamina
 (S)-BnMe: (S)-(+)-(3,5-dioxa-4-fosfa-ciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)bencil(metil)amina
 (S,R,R)-alfa-fenitilo: (S)-(+)-(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)bis[(1R)-1-feniletil]amina
 (S)-Et-Monophos: (S)-(+)-(2,6-dimetil-3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)dietilamina
 (S)-Morphos: (S)-(+)-(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)morfolina
 15 (S)-alfa-fenetilH: (S)-(+)-(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)[(1R)-1-feniletil]amina
 (S)-Pipphos: (S)-(+)-(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)piperidina
 (S)-H8-Monophos: (S)-(+)-(8,9,10,11,12,13,14,15-octahidro-3,5-dioxa-4-fosfa-ciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-
 il)dimetilamina
 (R,R)-catacioM(R): anhídrido (-)-2,3-bis[(2R,5R)-2,5-dimetilfosforano]maleico
 20 cataASium T3: (+)-{4-[(1R,4S)-3-(difenilfosfino)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptenohept-2-en-2-il]-2,5-dimetil-3-
 tienil}bis(3,5-dimetilfenil)fosfina
 (R,R)-Norphos: (2R,3R)-(-)-2,3-bis(difenilfosfino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno
 (R)-iPr-PHOX: (R)-(+)-2-[2-(difenilfosfino)fenil]-4-isopropil-2-oxazolina
 DMF: N,N-dimetilformamida
 25 CPME: ciclopentil metil éter
 DME: dimetil éter
 MeCN: acetonitrilo
 AcOH: ácido acético
 EtOH: etanol
 30 NBS: N-bromosuccinimida
 Et₃N: trietilamina
 EDC: clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
 HOBT: 1-hidroxibenzotriazol
 DMAc: N,N-dimetilacetamida
 35 1-BuOH: *n*-butanol
 IPA: 2-propanol
 DMSO: dimetilsulfóxido
 THF: tetrahidrofurano
 DCM: diclorometano
 40 MeOH: metanol
 p-TsOH: ácido p-toluenosulfónico
 TMSCl: clorotrimetilsilano
 DCE: 1,2-dicloroetano
 Et₃SiH: trietilsilano
 45 (S)-MA: ácido (S)-mandélico
 MS4A: tamiz molecular 4A
 TMEDA: tetrametiletilendiamina
 AHN: 2-hidroxinicotinato de amonio
 APC: picolinato de amonio
 50 ATFA: trifluoroacetato de amonio
 (-)-CSA: (-)-ácido 10-alcanforsulfónico

Ligandos de tipo BINAP

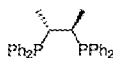


Ligandos de tipo Skewphos (tipo dppp)

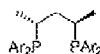
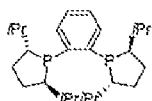


Ligandos de tipo Dppe

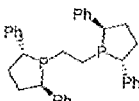
(R,R)-DIPAMP



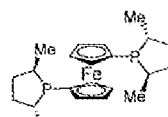
(R,R)-Chiraphos

(R,R)-PDA-Skewphos (Ar=4-Me₂NC₆H₄)**Ligandos de tipo fosforano**

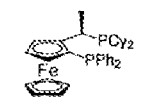
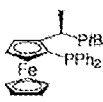
(R,R)-Pr-Duphos



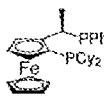
(R,R)-Ph-BPE



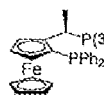
(R,R)-Me-Ferrocenano

Ligandos Josiphos(R)-(S)-JOSIPHOS
(SL-J001-1)

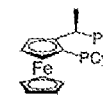
SL-J002-1



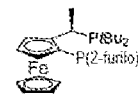
SL-J004-1



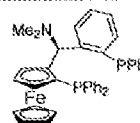
SL-J005-1



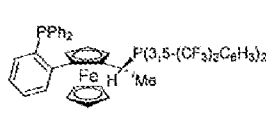
SL-J009-1



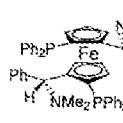
SL-J212-1

Ligandos Tantiaphos

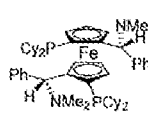
(R)-(S)-T001-1

Ligandos Walphos

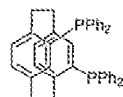
(R)-(R)-W001-1

Ligandos Mandyphos

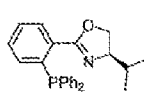
(R)-(S)-M001-1



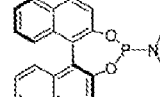
(R)-(S)-M002-1

otra bisfosfina

(R)-PHANEPHOS

Ligando P,N

(R)-Pr-Phox

fosforamidita

(S)-Monophos

En los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) se midió en las siguientes condiciones.

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ¹H (RMN ¹H): BRUKER AVANCE 500 (500 MHz) fabricado por Bruker Corporation, material patrón interno: tetrametilsilano

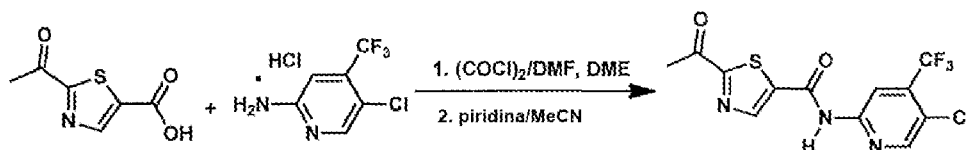
Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ¹³C (RMN ¹³C): BRUKER AVANCE 500 (125 MHz) fabricado por Bruker Corporation, material patrón interno: CDCl₃

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ¹⁹F (RMN ¹⁹F): BRUKER AVANCE 500 (202 MHz) fabricado por Bruker Corporation, material patrón externo: ácido trifluoroacético

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ³¹P (RMN ³¹P): BRUKER AVANCE 500 (471 MHz) fabricado por Bruker Corporation, material patrón externo: solución acuosa de H₃PO₄ al 85 %

Ejemplo de referencia 1

Síntesis de 2-acetil-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



Ácido 2-acetil-1,3-tiazol-5-carboxílico (24,7 g), 1,2-dimetoxietano (43 ml), N,N-dimetilformamida (0,047 g) y cloruro

de oxalilo (17,8 g) se colocaron en un matraz en forma de berenjena de cuatro bocas (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h (la Solución de Reacción 1). Por separado, clorhidrato de 5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (30,0 g), acetonitrilo (96 ml) y piridina (30,8 g) se colocaron en un matraz en forma de berenjena de cuatro bocas (500 ml), y la mezcla se enfrió a aproximadamente 5 °C (la Solución de Reacción 2). La Solución de Reacción 1 se añadió a la Solución de Reacción 2 a 35 °C o menos, y se le añadió 1,2-dimetoxietano (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se calentó a aproximadamente 50 °C, y se agitó durante 1 h. Se le añadió agua (210 ml) a aproximadamente 50 °C, y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 min. La sustancia cristalizada se recogió por filtración, se lavó con un disolvente mixto de acetonitrilo (22,5 ml) y agua (67,5 ml), se lavó con agua (180 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar el compuesto del título. polvo de color pardo pálido, 43,4 g, rendimiento del 96 %, pureza 99,0 % (HPLC).

condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (normalización de área)

columna: Inertsil ODS-3 5 um, 4,6 mm de d. i. × 150 mm
longitud de onda de detección UV: 254 nm
temperatura de la columna: 25 °C
fase móvil:

Tabla 1

| | acetonitrilo/solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,025 mol/l (6:4) | acetonitrilo/solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,025 mol/l (8:2) |
|------------|---|---|
| 0,00 min. | 100 % | 0 % |
| 5,00 min. | 100 % | 0 % |
| 10,00 min. | 0 % | 100 % |
| 50,00 min. | 0 % | 100 % |

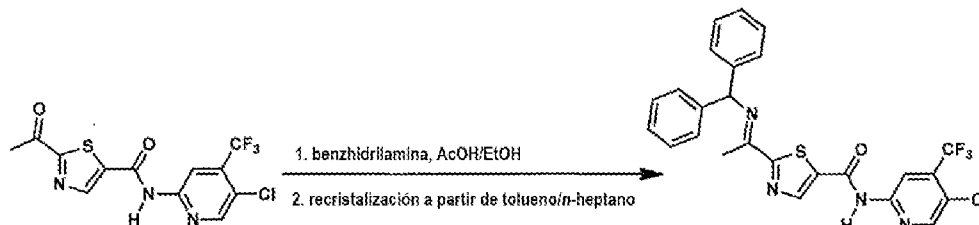
caudal: 1,0 ml/min

tiempo de retención: 8,9 min (el compuesto del título)

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,67 (s, 3H), 8,58 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 12,00 (s, 1H). EMAR (ESI) calc. para C₁₂H₈ClF₃N₃O₂S [(M+H)⁺] 349,9972, hallado 349,9977. p. f. 165 °C.

Ejemplo de referencia 2

Síntesis de (E)-2-(1-(benzhidrilimino)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



2-Acetil-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (40,0 g), etanol (200 ml), benzhidrilamina (23,1 g) y ácido acético (1,96 ml) se colocaron en un matraz en forma de berenjena de cuatro bocas (300 ml) equipado con una trampa de Dean-Stark, y la mezcla se calentó a reflujo durante 6,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 h. La sustancia cristalizada se recogió por filtración, se lavó con etanol (100 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar cristales. La totalidad de los cristales obtenidos (59,4 g) y tolueno (300 ml) se colocaron en un matraz en forma de berenjena de cuatro bocas (2 l), y la mezcla se calentó a reflujo hasta que se hubieron evaporado 60 ml del disolvente. Al residuo se le añadió tolueno (60 ml), y la mezcla se calentó a reflujo hasta la evaporación de 60 ml del disolvente. El procedimiento se realizó tres veces en total. Se le añadió N-heptano (900 ml) a aproximadamente 80 °C, y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 h. La sustancia cristalizada se recogió por filtración, se lavó con un disolvente mixto de tolueno (40 ml) y n-heptano (200 ml) y se secó a presión reducida a 60 °C para dar el compuesto del título, polvo de color blanco, 51,4 g, rendimiento del 87 %, pureza 99,7 % (HPLC).

condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (normalización de área)

columna: Inertsil C8-4, HP 3um, 4,6 mm de d. i. × 150 mm
longitud de onda de detección UV: 254 nm
temperatura de la columna: 25 °C
fase móvil:

Tabla 2

| | solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,005 mol/l/solución acuosa de hidrogenofosfato de dipotasio 0,005 mol/l (1:1) | acetonitrilo |
|------------|---|--------------|
| 0,00 min. | 45 % | 55 % |
| 2,00 min. | 45 % | 55 % |
| 25,00 min. | 20 % | 80 % |
| 30,00 min. | 20 % | 80 % |

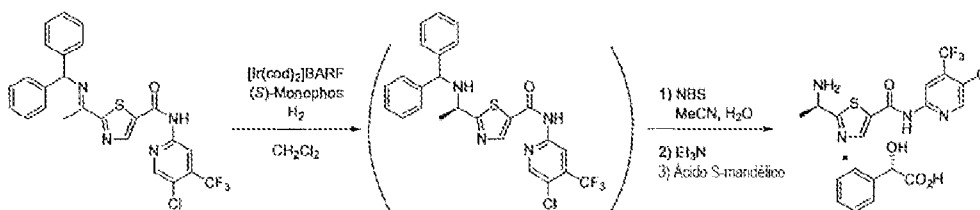
caudal: 1,0 ml/min

tiempo de retención: 20,8 min (el compuesto del título)

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,46 (s, 3H), 5,90 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,45 (m, 4H), 8,36 (s, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,69 (s, 1H). EMAR (ESI) calc. para C₂₅H₁₉ClF₃N₄OS [(M+H)⁺] 515,0915, hallado 515,0914. p. f. 175 °C.

Ejemplo 1

- 10 Síntesis de (S)-mandelato de 2-((1R)-1-aminoetil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



- 15 (E)-2-(1-(Benzhidrilimino)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (45,0 g), [Ir(cod)₂]BARF (0,167 g) y (S)-Monophos (0,104 g) se colocaron en un autoclave (1 l). La atmósfera en el autoclave se descomprimió y se sustituyó con argón, y se le añadió diclorometano deshidratado (500 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y se alimentó hidrógeno al autoclave hasta 0,65 MPa. La mezcla se calentó a aproximadamente 50 °C, se alimentó hidrógeno al autoclave hasta 0,80 MPa, y la mezcla se agitó durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el hidrógeno se liberó, y la atmósfera se reemplazó con argón. Se concentró la mezcla a presión reducida, se le añadió acetonitrilo (135 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. Se le añadieron acetonitrilo (135 ml) y agua (22,5 ml), y después se le añadió N-bromosuccinimida (17,1 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 18 h. Se le añadieron trietilamina (9,73 g) y acetonitrilo (900 ml) a temperatura ambiente, y después se le añadió ácido (S)-mandélico (16,0 g) disuelto en acetonitrilo (270 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La sustancia cristalizada se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo (180 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar el compuesto del título. polvo de color blanco, 32,9 g, rendimiento del 75 %, pureza 99,9 % (HPLC), pureza óptica 98,6 % de ed (HPLC quiral).

condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (normalización de área)

- 30 columna: L-column2 CDS, S-5 µm, 4,6 mm de d. i. × 250 mm
longitud de onda de detección UV: 220 nm
temperatura de la columna: 25 °C
fase móvil:

Tabla 3

| | solución acuosa de ácido fosfórico al 0,1 % v/v | acetonitrilo |
|------------|---|--------------|
| 0,00 min. | 90 % | 10 % |
| 2,00 min. | 90 % | 10 % |
| 30,00 min. | 10 % | 90 % |
| 40,00 min. | 10 % | 90 % |

caudal: 1,0 ml/min

tiempo de retención: 14,9 min (el compuesto del título)

- 40 condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (pureza óptica)

columna: CROWNPAK CR-I(+), S-5 µm, 3,0 mm de d. i. × 150 mm
longitud de onda de detección UV: 305 nm
temperatura de la columna: 25 °C
fase móvil:

Tabla 4

| | solución acuosa de ácido perclórico al 0,5 % | acetonitrilo |
|------------|--|--------------|
| 0,00 min. | 60 % | 40 % |
| 2,00 min. | 60 % | 40 % |
| 15,00 min. | 40 % | 60 % |
| 16,00 min. | 10 % | 90 % |
| 20,00 min. | 10 % | 90 % |

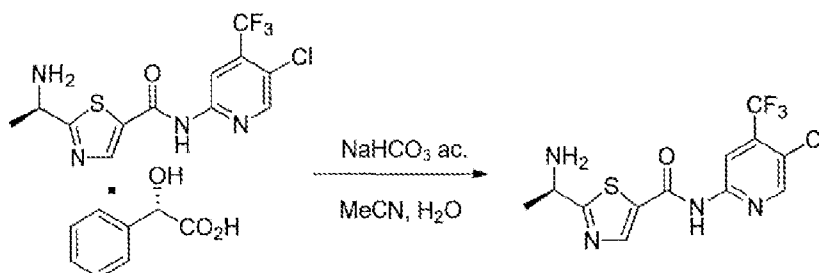
caudal: 0,5 ml/min

tiempo de retención: 5,2 min (R), 8,1 min (S)

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,43 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 4,33 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 11,66 (s a, 1H). p. f. 152 °C.

Ejemplo 2

- 10 Síntesis de 2-((1R)-1-aminoetil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



- 15 Agua (145 ml), hidrogenocarbonato de sodio (8,35 g), acetonitrilo (145 ml) y (S)-mandelato de 2-((1R)-1-aminoetil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (25,0 g) se colocaron en un matraz en forma de berenjena de cuatro bocas (500 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se le añadió carbón activado SHIRASAGI A (2,5 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min.

- 20 El carbón activado se eliminó por filtración, y se lavó con un disolvente mixto de acetonitrilo (12,5 ml) y agua (12,5 ml). Al filtrado y lavado se le añadió agua (250 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La sustancia cristalizada se recogió por filtración, se lavó con agua (300 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar el compuesto del título, polvo de color blanco, 15,1 g, rendimiento del 87 %, pureza 99,9 % (HPLC). pureza óptica 98,6 % de ee (HPLC quiral).

- 25 condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (normalización de área)

columna: L-columna2 ODS, S-5 µm, 4,6 mm de d. i. × 250 mm

longitud de onda de detección UV: 220 nm

temperatura de la columna: 25 °C

- 30 fase móvil:

Tabla 5

| | solución acuosa de ácido fosfórico al 0,1 % v/v | acetonitrilo |
|------------|---|--------------|
| 0,00 min. | 90 % | 10 % |
| 2,00 min. | 90 % | 10 % |
| 30,00 min. | 10 % | 90 % |
| 40,00 min. | 10 % | 90 % |

caudal: 1,0 ml/min

- 35 tiempo de retención: 14,9 min (el compuesto del título)

condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (pureza óptica)

columna: CROWNPAK CR-I(+), S-5 µm, 3,0 mm de d. i. × 150 mm

- 40 longitud de onda de detección UV: 305 nm

temperatura de la columna: 25 °C

fase móvil:

Tabla 6

| | solución acuosa de ácido perclórico al 0,5 % | acetonitrilo |
|------------|--|--------------|
| 0,00 min. | 60 % | 40 % |
| 2,00 min. | 60 % | 40 % |
| 15,00 min. | 40 % | 60 % |
| 16,00 min. | 10 % | 90 % |
| 20,00 min. | 10 % | 90 % |

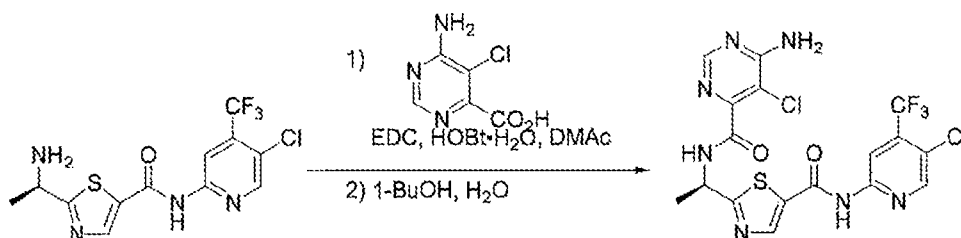
caudal: 0,5 ml/min

tiempo de retención: 5,2 min (R), 8,1 min (S)

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 4,21 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 11,59 (s a, 1H). EMAR (ESI) calc. para C₁₂H₁₁ClF₃N₄OS [(M+H)⁺] 351,0289, hallado 351,0290. p. f. 154 °C.

Ejemplo 3

- 10 Síntesis de 6-amino-5-cloro-N-((1R)-1-(5-((5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoyl)-1,3-tiazol-2-il)etil)pirimidin-4-carboxamida



- 15 1-Hidroxibenzotriazol monohidrato (1,31 g), ácido 6-amino-5-cloropirimidin-4-carboxílico (8,16 g) y 2-((1R)-1-aminoetil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (15,0 g) y N,N-dimetilacetamida (75 ml) se colocaron en un matraz en forma de berenjena de cuatro bocas (500 ml), se le añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (8,61 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se le añadió n-butanol (75 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a aproximadamente 55 °C. Se le añadió agua (180 ml), y la mezcla se agitó durante 40 min. Se le añadió agua (45 ml) a aproximadamente 55 °C, y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 min. La sustancia cristalizada se recogió por filtración, se lavó con agua (150 ml) y se secó a presión reducida a 60 °C para dar el compuesto del título, polvo de color blanco, 19,1 g, rendimiento del 88 %, pureza 99,9 % (HPLC). pureza óptica 96,1 % de ee (HPLC quiral).

- 25 condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (normalización de área)

columna: Waters XTerra RP18, 5 µm, 3,9 x 150 mm

longitud de onda de detección UV: 254 nm

temperatura de la columna: 30 °C

- 30 fase móvil:

Tabla 7

| | solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 % v/v | acetonitrilo que contiene ácido fórmico 0,1 % v/v |
|------------|---|---|
| 0,00 min. | 80 % | 20 % |
| 1,00 min. | 80 % | 20 % |
| 26,00 min. | 15 % | 85 % |
| 31,00 min. | 15 % | 85 % |

caudal: 0,6 ml/min

- 35 tiempo de retención: 16,0 min (el compuesto del título)

condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (pureza óptica)

columna: CHIRALPAK IC-3, 3 µm, 4,6 x 150 mm

longitud de onda de detección UV: 277 nm

temperatura de la columna: 40 °C

fase móvil: solución acuosa de ácido fórmico (pH 2,0)/acetonitrilo = 6/4

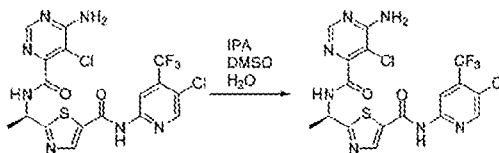
caudal: 1,0 ml/min

tiempo de retención: 14,1 min (R), 16,7 min (S)

- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,59 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,35 (m, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,81 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,51 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 11,76 (s, 1H). EMAR (ESI) calc. para C₁₇H₁₃Cl₂F₃N₇O₂S [(M+H)⁺] 506,0175, hallado 506,0175. p. f. 206 °C.

Ejemplo 4

Purificación de 6-amino-5-cloro-N-((1R)-1-(5-((5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)etil)pirimidin-4-carboxamida



6-Amino-5-cloro-N-((1R)-1-(5-((5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)etil)pirimidin-4-carboxamida (15,0 g), dimetilsulfóxido (25,5 ml) y 2-propanol (102 ml) se colocaron en un matraz en forma de berenjena de cuatro bocas (200 ml), y la mezcla se calentó a aproximadamente 75 °C. La sustancia insoluble se eliminó por filtración, y se lavó con un disolvente mixto de dimetilsulfóxido (4,5 ml) y 2-propanol (18 ml). Al filtrado y lavado se le añadió agua (45 ml) a aproximadamente 75 °C, y se le añadieron los cristales semilla de 6-amino-5-cloro-N-((1R)-1-(5-((5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)etil)pirimidin-4-carboxamida (15,0 mg), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se enfrió a aproximadamente 45 °C, y se agitó durante 1 h. La mezcla se calentó a aproximadamente 75 °C, y se añadió agua (90 ml) a la misma. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 h. La sustancia cristalizada se recogió por filtración, se lavó con 2-propanol (150 ml) y se secó a presión reducida a 60 °C para dar el compuesto del título, polvo de color blanco, 13,8 g, rendimiento del 91 %, pureza 99,9 % (HPLC). pureza óptica 97,5 % de ee (HPLC quiral).

condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (normalización de área)

columna: Waters XTerra RP18 5 µm, 3,9 x 150 mm

longitud de onda de detección UV: 254 nm

temperatura de la columna: 30 °C

fase móvil:

Tabla 8

| | solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 % v/v | acetonitrilo que contiene ácido fórmico 0,1 % v/v |
|------------|---|---|
| 0,00 min. | 80 % | 20 % |
| 1,00 min. | 80 % | 20 % |
| 26,00 min. | 15 % | 85 % |
| 31,00 min. | 15 % | 85 % |

caudal: 0,6 ml/min

tiempo de retención: 16,0 min (el compuesto del título)

condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (pureza óptica)

columna: CHIRALPAK IC-3, 3 µm, 4,6 x 150 mm

longitud de onda de detección UV: 277 nm

temperatura de la columna: 40 °C

fase móvil: solución acuosa de ácido fórmico (pH 2,0)/acetonitrilo = 6/4

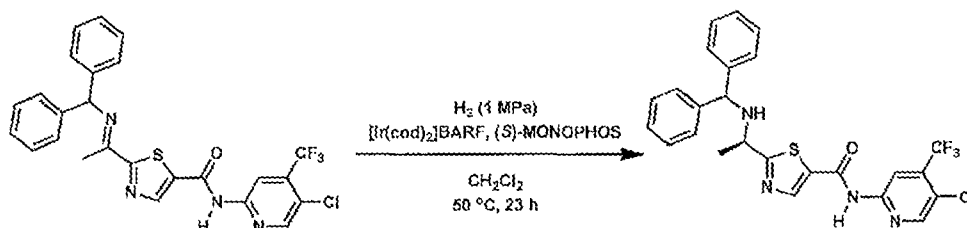
caudal: 1,0 ml/min

tiempo de retención: 14,1 min (R), 16,7 min (S)

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,59 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,35 (m, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,81 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,51 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 11,76 (s, 1H). EMAR (ESI) calc. para C₁₇H₁₃Cl₂F₃N₇O₂S [(M+H)⁺] 506,0175, hallado 506,0175. p. f. 206 °C.

Ejemplo 5

Síntesis de 2-((1R)-1-(benzhidrilamino)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



(E)-2-(1-(Benzhidrilimino)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (290,66 g), [Ir(cod)₂]BARF (1,44 g) y (S)-MONOPHOS (0,89 g) se colocaron en un autoclave (10 l). La atmósfera en el autoclave se descomprimió hasta que la presión se hubo disminuido en -0,90 MPa o por debajo, y la presión se recuperó a aproximadamente 0,1 MPa con argón. Los procedimientos se realizaron siete veces en total. La presión del autoclave se recuperó a presión normal, y se le alimentó diclorometano deshidratado (3 l) para la síntesis orgánica mediante presión de argón. La mezcla se agitó durante 10 min. Después de detener la agitación, se alimentó hidrógeno al autoclave hasta que la presión se hubo aumentado 0,1 MPa, y la presión se recuperó a presión normal. Los procedimientos se realizaron diez veces en total. Se alimentó hidrógeno al autoclave hasta 0,90 MPa, y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 50 °C durante 23 h. La mezcla se enfrió a la temperatura interna de aproximadamente 20 °C, y se liberó el hidrógeno. La atmósfera se reemplazó con argón, y se extrajo la solución de reacción.

La solución de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título, aceite de color pardo, 304,77 g, rendimiento del 104,5 %, normalización de área de HPLC 99,3 %, pureza óptica 89,9 % de ee.

condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (normalización de área)

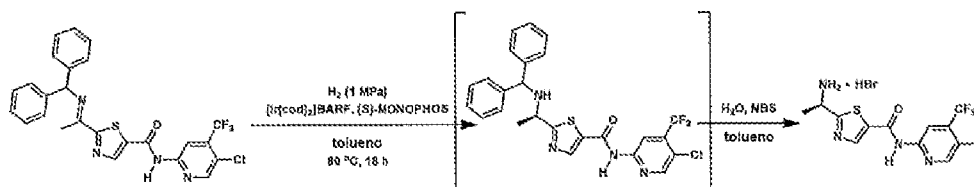
columna: YMC-Pack ODS-A (fabricada por YMC. CO., LTD.), 4,6*150 mm
longitud de onda de detección UV: 254 nm
fase móvil: acetonitrilo para cromatografía líquida de alto rendimiento/solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,025 mol/l = 8/2
caudal: 1,0 ml/min
tiempo de retención: 6,9 min (el compuesto del título), 9,3 min (el sustrato)

condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (pureza óptica)

columna: CHIRALCEL OJ-RH (fabricada por Daicel Chemical Industries), 4,6*150 mm
longitud de onda de detección UV: 254 nm
fase móvil: acetonitrilo para cromatografía líquida de alto rendimiento/solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,025 mol/l = 8/2
caudal: 1,0 ml/min
tiempo de retención: 8,8 min (S), 14,3 min (R)

Ejemplo 6

Síntesis de bromhidrato de 2-((1R)-1-aminoetil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



(E)-2-(1-(Benzhidrilimino)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (5,00 g), [Ir(cod)₂]BARF (0,0247 g) y (S)-MONOPHOS (0,0154 g) se colocaron en un autoclave (120 ml). La atmósfera en el autoclave se descomprimió, y la presión se recuperó con argón. Los procedimientos se realizaron siete veces en total. La presión del autoclave se recuperó a presión normal, y se le alimentó tolueno deshidratado (50 ml) para la síntesis orgánica mediante presión de argón. Se alimentó hidrógeno al autoclave hasta que la presión se hubo aumentado 0,1 MPa, y la presión se recuperó a presión normal. Los procedimientos se realizaron diez veces en total. Se alimentó hidrógeno al autoclave hasta 1,20 MPa, y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 80 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a la temperatura interna de aproximadamente 20 °C, el hidrógeno se liberó, y la atmósfera se reemplazó con argón. La solución de reacción se agitó a casi temperatura ambiente durante 2 h, y la sustancia insoluble se eliminó por filtración, y se lavó con tolueno (10 ml). Al filtrado y lavado se le añadieron agua (0,874 ml) y N-bromosuccinimida (1,73 g) a casi temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 19 h. La sustancia cristalizada se recogió por filtración, se lavó con tolueno (30 ml) y se secó a presión reducida a 60 °C para dar el compuesto del título, polvo de color amarillo, 3,86 g, rendimiento del 92,1 %, 74,4 % de pureza, pureza óptica 98,5 % de ee.

condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (pureza)

columna: YMC-Pack ODS-A (fabricada por YMC. CO., LTD.), 4,6*150 mm
longitud de onda de detección UV: 254 nm
fase móvil: acetonitrilo para cromatografía líquida de alto rendimiento/solución acuosa de dihidrogenofosfato de

potasio 0,025 mol/l = 8/2

caudal: 1,0 ml/min

tiempo de retención: 2,6 min (el compuesto del título), 9,3 min (el material de partida)

5 condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (pureza óptica)

columna: CHIRALPAK IA (fabricada por Daicel Chemical Industries), 4,6*250 mm

longitud de onda de detección UV: 254 nm

10 fase móvil: acetonitrilo para cromatografía líquida de alto rendimiento/metanol para cromatografía líquida de alto rendimiento/agua destilada para cromatografía líquida de alto rendimiento = 80/15/5

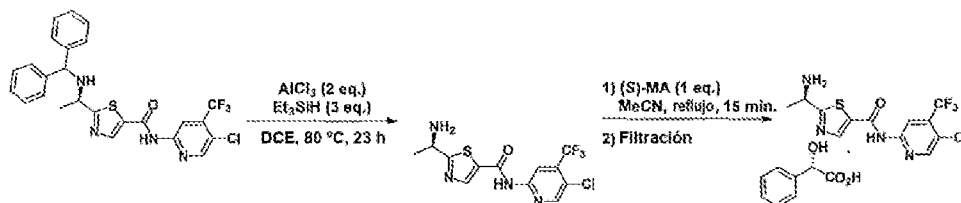
caudal: 2,0 ml/min

tiempo de retención: 10,2 min (R), 14,4 min (S)

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,67 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 5,01 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,75 (s a, 3H), 8,80 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 11,88 (s, 1H).

Ejemplo 7

Síntesis de (S)-mandelato de 2-((1R)-1-aminoetil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



20 2-((1R)-1-((Benzhidrilamino)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (1,00 g) y tricloruro de aluminio (0,516 g) se colocaron en un matraz de Schlenk (50 ml). La atmósfera en el matraz de Schlenk se descomprimió, y la presión se recuperó con argón. Los procedimientos se realizaron tres veces en total.

25 Se le añadieron diclorometano (20 ml) y trietilsilano (0,924 ml) en una atmósfera de argón, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 23 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la reacción se interrumpió con solución acuosa de hidróxido de sodio al 30 % en peso (20 ml). La mezcla se extrajo tres veces con THF. Las capas orgánicas obtenidas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo pálido. Este sólido se suspendió en acetonitrilo (13,5 ml), y la suspensión se calentó a 50 °C. Se añadió ácido (S)-mandélico (0,294 g) a la misma a 50 °C, y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h. El precipitado se recogió por filtración usando un filtro de vidrio, y el sólido de color blanco obtenido se lavó con acetonitrilo (3,5 ml) y se secó a 50 °C durante 2 h a presión reducida para dar el compuesto del título (0,655 g). rendimiento del 68 %. normalización de área de HPLC 100 %. 99,3 % de ed.

condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (normalización de área de HPLC)

40 columna: YMC-Pack ODS-A (fabricada por YMC. CO., LTD.), 4,6*150 mm

longitud de onda de detección UV: 254 nm

fase móvil: acetonitrilo para cromatografía líquida de alto rendimiento/solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,025 mol/l = 8/2

caudal: 1,4 ml/min

45 tiempo de retención: 1,6 min. (el compuesto del título); 5,5 min. (el material de partida)

condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (pureza óptica)

50 columna: IA (fabricada por Daicel Chemical Industries), 4,6*250 mm

longitud de onda de detección UV: 254 nm

fase móvil: acetonitrilo para cromatografía líquida de alto rendimiento/metanol/agua = 80/15/5

caudal: 2,0 ml/min

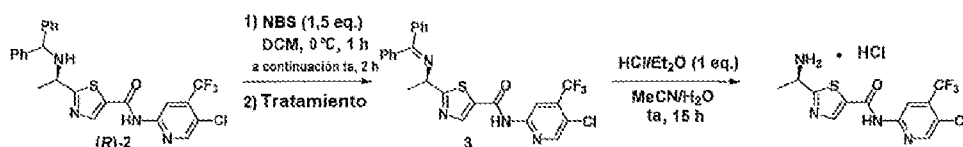
temperatura de la columna: 40 °C

tiempo de retención: 11,4 min. (forma R); 16,4 min. (forma S)

55 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,40 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 4,26 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).

Ejemplo 8

Síntesis de clorhidrato de 2-((1R)-1-aminoetil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



2-((1R)-1-((Benzhidrilamino)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (0,80 g) se colocó en un matraz de Schlenk (50 ml). La atmósfera en el matraz de Schlenk se descomprimió, y la presión se recuperó con argón. Los procedimientos se realizaron tres veces en total. Se le añadió diclorometano (16 ml) en una atmósfera de argón. Esta solución se enfrió en un baño de hielo, y se le añadió N-bromosuccinimida (0,414 g). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, y después a temperatura ambiente durante 2 h, y la reacción se interrumpió con solución acuosa de hidróxido de sodio al 15 % en peso (40 ml). La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo pálido. El sólido se añadió a acetonitrilo (6 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y el sólido resultante se recogió por filtración para dar la imina correspondiente (0,524 g, rendimiento del 66 %). La imina se suspendió en acetonitrilo/agua = 20/1 (3,78 ml), y se le añadió solución de cloruro de hidrógeno-éter 1 mol/l (1,02 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, y se filtró usando un embudo de Hirsch para dar un sólido de color blanco. El sólido se lavó con acetonitrilo (2 ml) y se secó a 50 °C durante 8 h a presión reducida para dar el compuesto del título (rendimiento en dos etapas del 630). La benzofenona restante (2 %) en el compuesto se confirmó por análisis de RMN ¹H.

condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (normalización de área de HPLC)

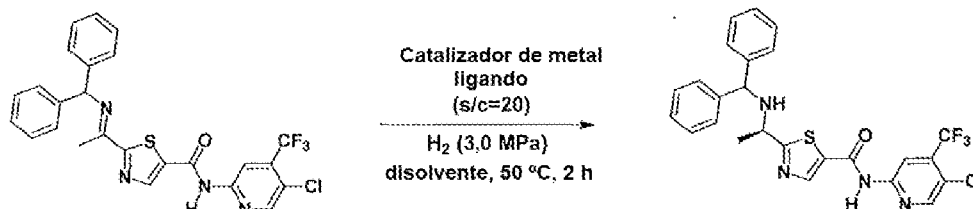
columna: YMC-Pack ODS-A (fabricada por YMC. CO., LTD.), 4,6*150 mm
longitud de onda de detección UV: 254 nm
fase móvil: acetonitrilo para cromatografía líquida de alto rendimiento/solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,025 mol/l = 8/2
caudal: 1,4 ml/min
tiempo de retención: 1,6 min. (el compuesto del título); 2,3 min. (benzofenona); 5,5 min. (el material de partida)

condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (pureza óptica)

columna: IA (fabricada por Daicel Chemical Industries), 4,6*250 mm
longitud de onda de detección UV: 254 nm
fase móvil: acetonitrilo para cromatografía líquida de alto rendimiento/metanol/agua = 80/15/5
caudal: 2,0 ml/min
temperatura de la columna: 40 °C
tiempo de retención: 11,4 min. (forma R); 16,4 min. (forma S)
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,65 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 4,92 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,91 (a, 3H), 11,89 (s, 1H).

Ejemplos 9-54 (los Ejemplos 9 a 37, 39 a 40, 43, 47 y 51 de los cuales son ejemplos comparativos)

Síntesis de 2-((1R)-1-((benzhidrilamino)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



(E)-2-((1R)-1-((Benzhidrilamino)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (0,0386 g), un catalizador (correspondiente a s/c = 20) y un ligando (1,1 o 2,2 equivalente en relación con el catalizador de iridio) se colocaron en un tubo de ensayo. El tubo de ensayo se colocó en un autoclave. La atmósfera en el autoclave se descomprimió, y la presión se recuperó con nitrógeno. Los procedimientos se realizaron tres veces en total. La presión del autoclave se recuperó a presión normal, y se le añadió un disolvente (0,75 ml). Se alimentó hidrógeno al autoclave hasta que la presión se hubo aumentado 0,1 MPa, y la presión se recuperó a presión normal. Los procedimientos se realizaron diez veces en total. Se alimentó hidrógeno al autoclave hasta 3,0 MPa, y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a la temperatura interna de aproximadamente 20 °C, y se liberó el hidrógeno. La conversión y exceso enantiomérico se midieron por HPLC. Los resultados se muestran en la tabla 9.

La conversión puede calcularse mediante la siguiente fórmula, en donde el compuesto deseado y el material de partida significan cada área en la cromatografía líquida de alto rendimiento.

condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (normalización de área de HPLC)

- 5 columna: YMC-Pack ODS-A (fabricada por YMC. CO., LTD.), 4,6*150 mm
longitud de onda de detección UV: 254 nm
fase móvil: acetonitrilo para cromatografía líquida de alto rendimiento/solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,025 mol/l = 8/2
- 10 caudal: 1,4 ml/min
tiempo de retención: 5,5 min. (el compuesto del título), 7,2 min. (el material de partida).

condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (pureza óptica)

- 15 columna: OJ-RH (fabricada por Daicel Chemical Industries), 4,6*150 mm
longitud de onda de detección UV: 254 nm
fase móvil: acetonitrilo para cromatografía líquida de alto rendimiento/solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,025 mol/l = 8/2
caudal: 1,2 ml/min
- 20 tiempo de retención: 8,3 min. (forma S), 13,6 min. (forma R).
RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,19 (s, 1H), 4,05 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 3H), 7,33-7,44 (m, 6H), 8,26 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,69 (s, 1H).

Tabla 9-1

| Ej. | catalizador o fuente de metal | ligando | disolvente | conversión (%) | % de ee | estereoquím |
|-----|--|-------------------|------------|----------------|---------|-------------|
| 9 | [Rh (cod) (R) - (S)-josiphos]OTf | - | THF | 4,9 | 21,8 | R |
| 10 | [Rh(cod) (R)-(S)-josiphos]OTf | - | DCM | 3,8 | 23,1 | RS |
| 11 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (R)-(S)-Josiphos | MeOH | 11,6 | 26,1 | S |
| 12 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (R)-(S)-Josiphos | DCM | 59,7 | 28,9 | S |
| 13 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (R)-BINAP | Tolueno | 27.939.1 | 39,1 | S |
| 14 | Ir (cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (R,R)-iPr-Duphos | Tolueno | 97,1 | 10,5 | R |
| 15 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (R)-(S)-Josiphos | Tolueno | 69,4 | 38,8 | S |
| 16 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (R)-Phanephos | Tolueno | 79,3 | 52,5 | R |
| 17 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (R)-xiiil-BINAP | Tolueno | 47,2 | 62,9 | S |
| 18 | Ir (cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (R,R)-DIPAMP | Tolueno | 9,8 | 26,6 | S |
| 19 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (R,R)-Quinox-P* | Tolueno | 76,4 | 51,7 | S |
| 20 | Pd(OCOCF ₃) ₂ | (R)-BINAP | MeOH | 10,0 | 11,7 | S |
| 21 | Pd(OCOCF ₃) ₂ | (R)-BINAP | DCM | 2,1 | 33,7 | S |
| 22 | Pd(OCOCF ₃) ₂ | (R)-BINAP | Tolueno | 1,6 | 28,1 | S |
| 23 | RuCl ₂ {(R)-binap} | - | Tolueno | 6,0 | 21,0 | R |
| 24 | RuCl ₂ {(R)-binap}{R,R-dpen} | - | Tolueno | 17,2 | 100,0 | S |
| 25 | (R,R)-Me-Duphos | (R,R)-Me-Duphos | Tolueno | 7,2 | 43,9 | S |
| 26 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (R,R)-Ph-BPE | Tolueno | 7,4 | 48,1 | R |
| 27 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (S,S)-Et-Ferrotne | Tolueno | 4,0 | 33,4 | R |
| 28 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (S)-H8-BINAP | Tolueno | 62,8 | 18,0 | R |
| 29 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (S)-DTBM-Segphos | Tolueno | 8,5 | 23,0 | R |
| 30 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (R)-C3-Tunephos | Tolueno | 15,4 | 26,2 | S |

25

Tabla 9-2

| Ej. | catalizador o fuente de metal | ligando | disolvente | conversión (%) | % de ee | estereoquím |
|-----|---|-------------------|------------|----------------|---------|-------------|
| 31 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (S)-MeO-BIPHEP | Tolueno | 16,1 | 19,5 | S |
| 32 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | SL-W001-1 | Tolueno | 12,1 | 40,1 | R |
| 33 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | SL-J004-1 | Tolueno | 43,3 | 11,1 | S |
| 34 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (S)-ShiP | Tolueno | 57,2 | 8,0 | R |
| 35 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (S)-MOP | Tolueno | 28,8 | 51,9 | S |
| 36 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (R)-QuINAP | Tolueno | 0,8 | 46,0 | R |
| 37 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (R)-iPr-PHOX | Tolueno | 6,3 | 0,9 | R |
| 38 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (S)-Monophos | Tolueno | 97,3 | 86,4 | R |
| 39 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (S)-Me-Monophos | Tolueno | 7,4 | 33,3 | R |
| 40 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | tipo (R,R)-Taddol | Tolueno | 30,3 | 16,2 | R |
| 41 | Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄) | (S)-BnMe | Tolueno | 22,6 | 57,5 | R |

(continuación)

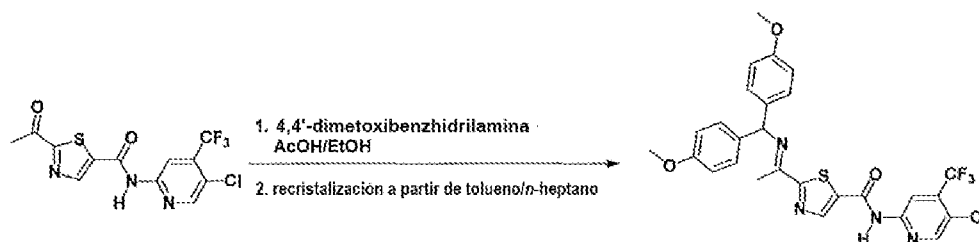
| Ej. | catalizador o fuente de metal | ligando | disolvente | conversión (%) | % de ee | estereoquím |
|-----|--|-----------------------|------------|----------------|---------|-------------|
| 42 | $\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^{\text{F}_4})$ | (S,R,R)-alfa-fenetilo | Tolueno | 2,9 | 37,1 | R |
| 43 | $\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^{\text{F}_4})$ | (S)-Et-Monophos | Tolueno | 4,1 | 56,2 | R |
| 44 | $\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^{\text{F}_4})$ | (S)-Morphos | Tolueno | 52,6 | 92,9 | R |
| 45 | $\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^{\text{F}_4})$ | (S)-alfa-fenetilH | Tolueno | 1,7 | 27,1 | R |
| 46 | $\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^{\text{F}_4})$ | (S)-Pipphos | Tolueno | 98,1 | 62,5 | R |
| 47 | $\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^{\text{F}_4})$ | (S)-H8-Monophos | Tolueno | 20,2 | 12,4 | R |
| 48 | $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ | (S)-Monophos | DCM | 15,6 | 70,9 | R |
| 49 | $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ | (S)-Morphos | DCM | 3,3 | 43,5 | R |
| 50 | $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ | (S)-Pipphos | DCM | 5,8 | 62,0 | R |
| 51 | $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ | (R)-Phanephos | DCM | 82,7 | 47,1 | R |

Tabla 9-3

| Ej. | catalizador o fuente de metal | ligando | disolvente | conversión (%) | % de ee | estereoquím |
|-----|--|--------------|------------|----------------|---------|-------------|
| 52 | $\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^{\text{F}_4})$ | (S)-Monophos | DCM | 98,7 | 89,4 | R |
| 53 | $\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^{\text{F}_4})$ | (S)-Morphos | DCM | 89,6 | 92,6 | R |
| 54 | $\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^{\text{F}_4})$ | (S)-Pipphos | DCM | 72,2 | 83,4 | R |

5 Ejemplo de referencia 3

Síntesis de (E)-2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



10

2-Acetil-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (13,00 g), 4,4'-dimetoxibenzhidrilamina (10,00 g), etanol (65 ml) y ácido acético (0,642 ml) se colocaron en un matraz en forma de berenjena de cuatro bocas (200 ml), y la mezcla se agitó durante 8 h con calentamiento a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió etanol (10 ml) y la mezcla se filtró. El sólido de color blanco residual se lavó con etanol (30 ml), y el filtrado y lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido. Al sólido se le añadió tolueno (80 ml), y la mezcla se calentó a 99 °C. Se le añadió hexano (190 ml) gota a gota a 73 a 99 °C, y la mezcla se agitó a 73 °C (temperatura de reflujo) durante 10 min y se enfrió a temperatura ambiente. Los cristales resultantes se envejecieron a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con un disolvente mixto (60 ml) de hexano y tolueno (1:3) y se secaron a presión reducida a 60 °C para dar el compuesto del título (16,57 g, rendimiento del 77 %) como un sólido de color pardo pálido.

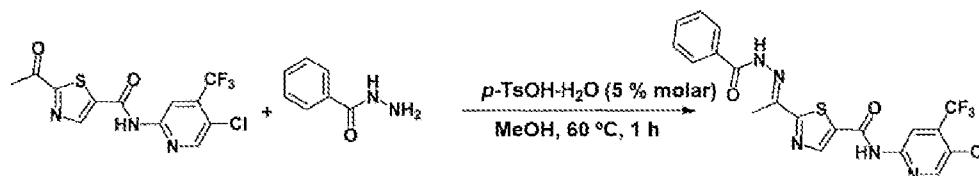
RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,45 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 5,82 (s, 1H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 4H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 4H), 8,36 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,69 (s, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 14,62, 55,26, 67,42, 111, 89 (c, J = 5,4 Hz), 114,01, 121,45 (c, J = 275,2 Hz), 124,06, 128,30, 135,16, 135,91, 137,81 (c, J = 32,7 Hz), 145,41, 149,48, 149,92, 158,68, 158,81, 159,67, 176, 60.

25

Ejemplo de referencia 4

Síntesis de (E)-2-(1-(2-benzoihidrazono)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida

30



2-Acetil-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (1,00 g), benzoihidrazina (0,408 g) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,0272 g) se colocaron en un matraz en forma de berenjena de cuatro bocas (50 ml). Se le añadió metanol (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de

35

reacción se enfrió en un baño de agua, y el precipitado se recogió por filtración usando un filtro de vidrio. El sólido de color blanco resultante se lavó con metanol (5 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar el compuesto del título (1,21 g). rendimiento del 91 %, normalización de área de HPLC 99,3 %. relación de isómeros E/Z 11/1.

5 condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (normalización de área)

columna: YMC-Pack ODS-A (fabricada por YMC. CO., LTD.), 4,6*150 mm

longitud de onda de detección UV: 254 nm

10 fase móvil: acetonitrilo para cromatografía líquida de alto rendimiento/solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,025 mol/l = 8/2

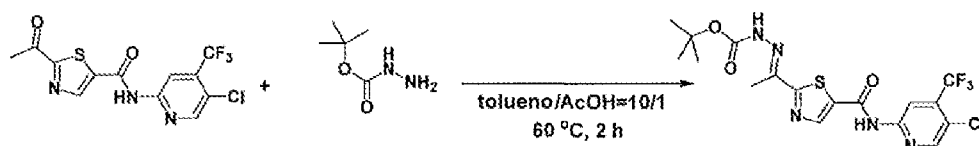
caudal: 1,0 ml/min

tiempo de retención: 1,47 min. (benzoilhidrazina), 4,36 min. (el compuesto del título), 4,48 min. (el material de partida)

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,48 (s, 3H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,58-7,65 (m, 1H), 7,81-7,94 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 11,22 (s a, 1H), 11,81 (s a, 1H).

Ejemplo de referencia 5

20 Síntesis de 2-(1-(5-((5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoyl)-1,3-tiazol-2-il)etilideno)hidrazinacarboxilato de (E)-(S)-terc-butilo



25 2-Acetil-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (6,00 g) se colocó en un matraz en forma de berenjena de cuatro bocas (100 ml). La atmósfera en el recipiente se descomprimió, y la presión se recuperó con nitrógeno. Los procedimientos se realizaron tres veces en total. Se le añadieron tolueno (18 ml), ácido acético (3,6 ml) y terc-butoxicarbonilhidrazina (0,408 g) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua, y de ese modo se precipitó el producto objetivo. La mezcla se envejeció a temperatura ambiente, y después durante 1 h, y el precipitado se recogió por filtración usando un filtro de vidrio. El sólido de color blanco resultante se lavó con tolueno/hexano = 1/1 (50 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar el compuesto del título (7,18 g). rendimiento del 89 %, normalización de área de HPLC 93,9 %.

condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (normalización de área)

35 columna: YMC-Pack ODS-A (fabricada por YMC. CO., LTD.), 4,6*150 mm

longitud de onda de detección UV: 254 nm

40 fase móvil: acetonitrilo para cromatografía líquida de alto rendimiento/solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,025 mol/l = 7/3

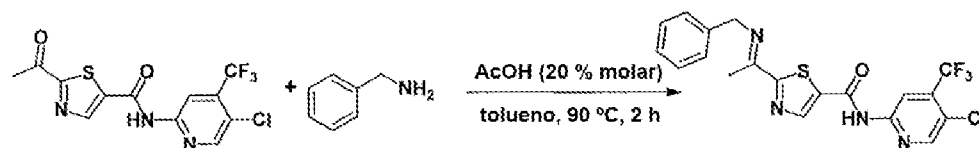
caudal: 1,0 ml/min

tiempo de retención: 4,48 min. (el material de partida); 5,66 min. (el compuesto del título)

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,51 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 8,58 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 11,74 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 12,59, 27,95, 80,33, 111,81 (c, J = 5,4 Hz), 121,58 (c, J = 274,3 Hz), 121,62, 134,85, 135,32 (c, J = 31,8 Hz), 145,51, 149,70, 151,33, 152,23, 159,69, 172,44; RMN ¹⁹F (DMSO-d₆) δ -63,81.

Ejemplo de referencia 6

Síntesis de (E)-2-(1-(bencilimino)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



55 2-Acetil-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (6,00 g) se colocó en un matraz en forma de berenjena de cuatro bocas (100 ml). Se le añadieron tolueno (30 ml), alcohol bencílico (1,97 ml) y ácido acético (0,196 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto objetivo en bruto se suspendió en hexano/acetato de etilo = 9/1 (60 ml), y la suspensión se disolvió con calentamiento a 90 °C, y la solución se enfrió a 0 °C para precipitar cristales. La mezcla se envejeció a 0 °C durante 30 min, y el precipitado se recogió por filtración

usando un filtro de vidrio. El sólido de color naranja pálido resultante se lavó con hexano/acetato de etilo = 9/1 (30 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar el compuesto del título (6,83 g). rendimiento del 91 %, normalización de área de HPLC 84,7 %.

5 condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (normalización de área)

columna: YMC-Pack ODS-A (fabricada por YMC. CO., LTD.), 4,6*150 mm

longitud de onda de detección UV: 254 nm

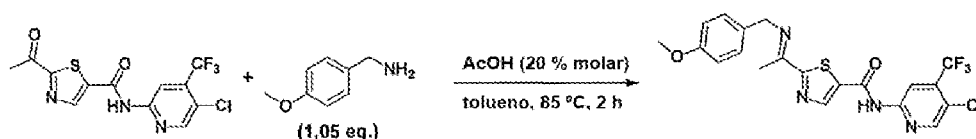
10 fase móvil: acetonitrilo para cromatografía líquida de alto rendimiento/solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,025 mol/l = 8/2

caudal: 1,0 ml/min

tiempo de retención: 4,48 min. (el material de partida), 16,4 min. (el compuesto del título)

Ejemplo de referencia 7

15 Síntesis de (E)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-((4-metoxibencil)imino)etil)-1,3-tiazol-5-carboxamida



20 2-Acetil-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (6,00 g) se colocó en un matraz en forma de berenjena de cuatro bocas (100 ml). Se le añadieron tolueno (30 ml), 4-metoxibencilamina (2,35 ml) y ácido acético (0,196 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto objetivo en bruto se suspendió en etanol (48 ml), y la suspensión se disolvió con calentamiento a 70 °C, y la solución se enfrió a temperatura ambiente para precipitar cristales. El precipitado se recogió por filtración usando un filtro de vidrio, se lavó con etanol (20 ml) y se secó a presión reducida a 60 °C para dar el compuesto del título (5,64 g) en forma de un único isómero. sólido de color naranja pálido, rendimiento del 70 %, normalización de área de HPLC 99,4 %.

30 condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (normalización de área de HPLC)

columna: YMC-Pack ODS-A (fabricada por YMC. CO., LTD.), 4,6*150 mm

longitud de onda de detección UV: 254 nm

35 fase móvil: acetonitrilo para cromatografía líquida de alto rendimiento/solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,025 mol/l = 7/3

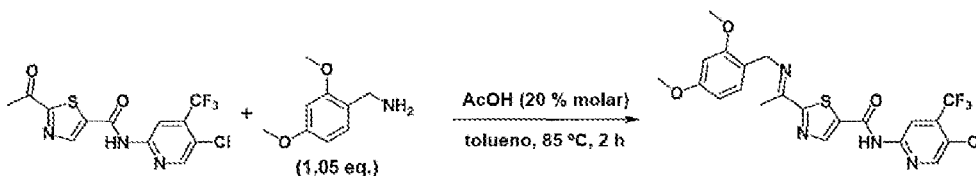
caudal: 1,0 ml/min

tiempo de retención: 4,7 min (el material de partida); 11,2 min. (el compuesto del título).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,47 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,67 (s, 1H).

40 Síntesis del Ejemplo de Referencia 8

(E)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-((2,4-dimetoxibencil)imino)etil)-1,3-tiazol-5-carboxamida



45 El compuesto del título (6,81 g) se obtuvo en forma de un único isómero de la misma forma que en el Ejemplo de Referencia 7. sólido de color amarillo, rendimiento del 75 %, normalización de área de HPLC 96,2 %.

50 condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (normalización de área de HPLC)

columna: YMC-Pack ODS-A (fabricada por YMC. CO., LTD.), 4,6*150 mm

longitud de onda de detección UV: 254 nm

55 fase móvil: acetonitrilo para cromatografía líquida de alto rendimiento/solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,025 mol/l = 7/3

caudal: 1,0 ml/min

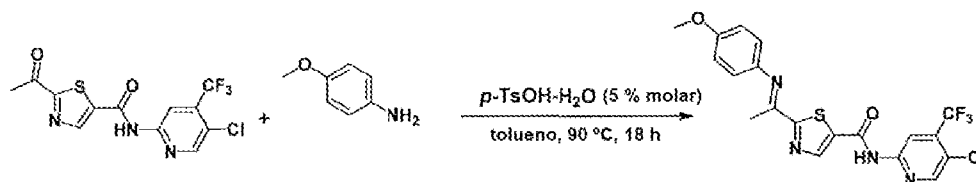
tiempo de retención: 4,7 min (el material de partida); 12,1 min. (el compuesto del título).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,47 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 6,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,5;

2,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,68 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 9

5 Síntesis de (E)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(1-((4-metoxifenil)imino)etil)-1,3-tiazol-5-carboxamida



10 2-Acetil-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (1,00 g), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,0272 g) y p-anisidina (0,369 g) se colocaron en un matraz en forma de berenjena de cuatro bocas (50 ml). Se le añadió tolueno (6 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto objetivo en bruto se suspendió en etanol (10 ml), y la suspensión se disolvió con calentamiento a 65 °C. Se le añadió agua (10 ml) gota a gota a la misma temperatura, y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión de color pardo-rojo obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y el precipitado se recogió por filtración usando un filtro de vidrio, se lavó con etanol/agua = 1/1 (10 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar el compuesto del título (1,08 g) en forma de un único isómero. sólido de color pardo, rendimiento del 83 %, normalización de área de HPLC 91,7 %.

20 condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (normalización de área de HPLC)

columna: YMC-Pack ODS-A (fabricada por YMC. CO., LTD.), 4,6*150 mm

longitud de onda de detección UV: 254 nm

25 fase móvil: acetonitrilo para cromatografía líquida de alto rendimiento/solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,025 mol/l = 7/3

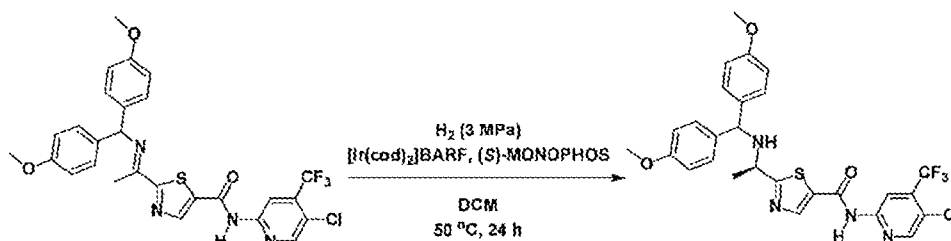
caudal: 1,0 ml/min

tiempo de retención: 4,7 min. (el material de partida); 28,0 min. (el compuesto del título).

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,37 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,86-7,05 (m, 4H), 8,59 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 11,85 (s, 1H); RMN ¹³C δ 16,18, 55,22, 111,89, 114,19, 122,08 (c, J = 274,28 Hz), 121,79, 122,00, 135,36 (c, J = 32,7 Hz), 136,93, 141,46, 146,01, 149,74, 151,27, 156,78, 159,61, 160,61, 174,22; RMN ¹⁹F δ -63,81.

Ejemplo 55

35 Síntesis de 2-((1R)-1-((bis(4-metoxifenil)metil)amino)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



40 (E)-2-(1-((Bis(4-metoxifenil)metil)imino)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (3,00 g), [Ir(cod)₂]BARF (0,0664 g) y (S)-MONOPHOS (0,0412 g) se colocaron en un autoclave (120 ml). La atmósfera en el autoclave se descomprimió, y la presión se recuperó con argón. Los procedimientos se realizaron cinco veces en total. La presión del autoclave se recuperó a presión normal, y se le alimentó diclorometano deshidratado (30 ml) para la síntesis orgánica mediante presión de argón. Se alimentó hidrógeno al autoclave hasta que la presión se hubo aumentado 0,1 MPa, y la presión se recuperó a presión normal. Los procedimientos se realizaron diez veces en total. Se alimentó hidrógeno al autoclave hasta 1,0 MPa, y la mezcla se agitó a la temperatura interna de 50 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a la temperatura interna de aproximadamente 20 °C, el hidrógeno se liberó, y la atmósfera se reemplazó con argón (conversión 73,7 %, pureza óptica 93,7 % de ee). La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice para dar el compuesto del título. sólido de color pardo pálido, 1,54 g, rendimiento del 50 %, normalización de área de HPLC 96,2 %.

50 condiciones para el análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (normalización de área)

columna: YMC-Pack ODS-A (fabricada por YMC. CO., LTD.), 4,6*150 mm

longitud de onda de detección UV: 254 nm

fase móvil: acetonitrilo para cromatografía líquida de alto rendimiento/solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio 0,025 mol/l = 8/2

caudal: 1,0 ml/min

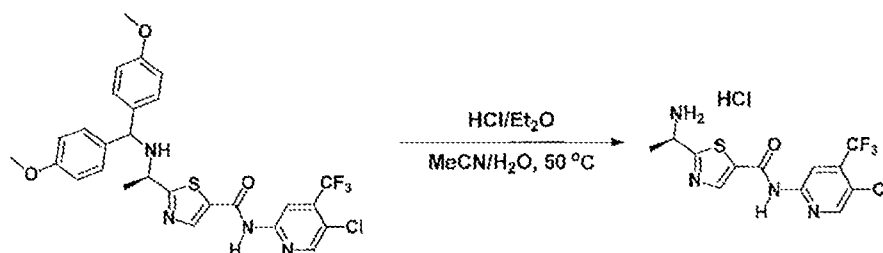
5 tiempo de retención: 2,4 min (el compuesto del título)

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,54 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 4,42 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 24,66, 49,65, 118,36, 142,38, 178,38.

10 Ejemplo 56

Síntesis de clorhidrato de 2-((1R)-1-aminoetil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



15 2-((1R)-1-((Bis(4-metoxifenil)metil)amino)etil)-N-(5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (0,150 g) se disolvió en un disolvente mixto de acetonitrilo y agua (9:1, 3,0 ml), y a esta solución se le añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno-éter dietílico 1 mol/l (0,312 ml). La mezcla se calentó a 50 °C, y la mezcla se agitó durante una noche a la misma temperatura. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y los cristales resultantes se recogieron por filtración para dar el compuesto del título. sólido incoloro, 0,0776 g, rendimiento del 77 %.

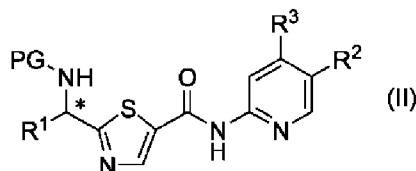
Aplicabilidad industrial

25 De acuerdo con la presente invención, el compuesto (III) o una sal del mismo, que es un intermedio clave, puede producirse con buena pureza óptica con un buen rendimiento, sometiendo el compuesto (I) o una sal del mismo a una reacción de reducción asimétrica, seguido de desprotección. Particularmente, después de la desprotección, por cristalización de la sal diastereomérica con ácido di-p-toluoil-tartárico ópticamente activo o ácido mandélico ópticamente activo, la sal del compuesto (III) puede producirse con una mejor pureza óptica. Por lo tanto, el
30 compuesto (V) objetivo o una sal del mismo puede producirse a escala industrial.

La presente solicitud se basa en la solicitud de patente n.º 2017-106280 presentada el 30 de mayo de 2017 en Japón.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir una forma ópticamente activa de un compuesto representado por la siguiente fórmula (II):



en donde

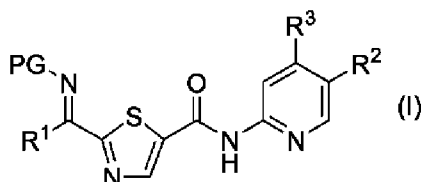
R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆;

R² es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado;

PG es un grupo protector; y

el átomo de carbono marcado con * es un átomo de carbono asimétrico, o una sal del mismo, que comprende someter un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente,
o una sal del mismo, a una reacción de reducción asimétrica,

en donde la reacción de reducción asimétrica es una reacción de reducción en presencia de un complejo de iridio y un agente de reducción,

en donde el complejo de iridio es [IrCl(L)]₂, [IrBr(L)]₂, [Ir(L)]₂, [IrCp*(L)]₂, [Ir(cod)(L)]OTf, [Ir(cod)(L)]BF₄, [Ir(cod)(L)]ClO₄, [Ir(cod)(L)]PF₆, [Ir(cod)(L)]SbF₆, [Ir(cod)(L)]BPh₄, [Ir(ciclooctadieno)(L)]B{3,5-(CF₃)₂C₆H₃}₄, [Ir(nbd)(L)]OTf, [Ir(nbd)(L)]BF₄, [Ir(nbd)(L)]ClO₄, [Ir(nbd)(L)]PF₆, [Ir(nbd)(L)]SbF₆, [Ir(nbd)(L)]BPh₄, [Ir(nbd)(L)]B{3,5-(CF₃)₂C₆H₃}₄ o [Ir(n-alil)(L)(benzoato sustituido con (C,O))], en donde L es un ligando seleccionado de entre:

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)dimetilamina (MonoPhos);

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)bencil(metil)amina;

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)-(1-feniletil)amina;

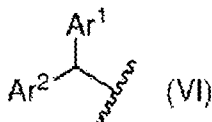
(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)bis(1-feniletil)amina;

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)-2,5-difenilpirrolidina;

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)morfolina (Morphos); y

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)piperidina (PipPhos); y

en donde PG se representa por la siguiente fórmula (VI):

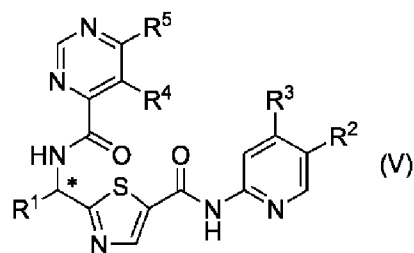


en donde

Ar¹ es un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆;

Ar² es un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆.

2. Un método para producir una forma ópticamente activa de un compuesto representado por la siguiente fórmula (V):



en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆;

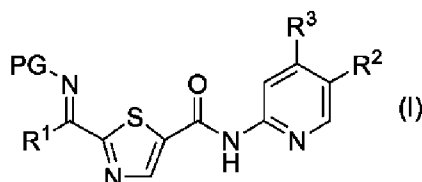
R² es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido, o un grupo sililo opcionalmente sustituido; y

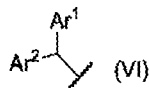
el átomo de carbono marcado con * es un átomo de carbono asimétrico, o una sal del mismo,

en donde el método comprende una etapa de someter un compuesto representado por la siguiente fórmula (I);



en donde

PG es un grupo protector, que se representa por la siguiente fórmula (VI)



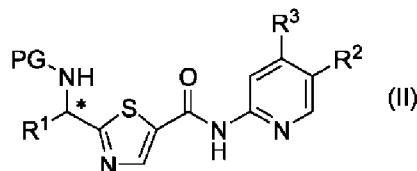
en donde

Ar¹ es un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆;

Ar² es un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆,

y los otros símbolos son como se han definido anteriormente,

o una sal del mismo, a una reacción de reducción asimétrica para obtener una forma ópticamente activa de un compuesto representado por la siguiente fórmula (II);



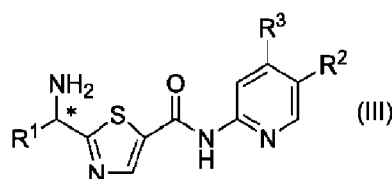
en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo,

en donde la reacción de reducción asimétrica es una reacción de reducción en presencia de un complejo de iridio y un agente de reducción,

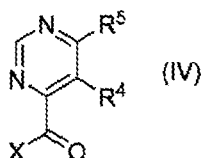
en donde el complejo de iridio es [IrCl(L)]₂, [IrBr(L)]₂, [IrI(L)]₂, [IrCp*(L)]₂, [Ir(cod)(L)]OTf, [Ir(cod)(L)]BF₄, [Ir(cod)(L)]ClO₄, [Ir(cod)(L)]PF₆, [Ir(cod)(L)]SbF₆, [Ir(cod)(L)]BPh₄, [Ir(ciclooctadieno)(L)]B{3,5-(CF₃)₂C₆H₃}₄, [Ir(nbd)(L)]OTf, [Ir(nbd)(L)]BF₄, [Ir(nbd)(L)]ClO₄, [Ir(nbd)(L)]PF₆, [Ir(nbd)(L)]SbF₆, [Ir(nbd)(L)]BPh₄, [Ir(nbd)(L)]B{3,5-(CF₃)₂C₆H₃}₄ o [Ir(n-alil)(L)](benzoato sustituido con (C,O)), en donde L es un ligando seleccionado de entre:

(3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)dimetilamina (MonoPhos);
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)bencil(metil)amina;
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)-(1-feniletil)amina;
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)bis(1-feniletil)amina;
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)-2,5-difenilpirrolidina;
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)morfolina (Morphos); y
 (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)piperidina (PipPhos);

en donde el método comprende además una etapa de someter la forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (II) a una reacción de desprotección, y una etapa de hacer reaccionar la forma ópticamente activa obtenida de un compuesto representado por la siguiente fórmula (III);



en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV);



en donde

X es un grupo saliente; y

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido, o un grupo sililo opcionalmente sustituido, o una sal del mismo.

3. El método de la reivindicación 2, en donde la forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (III) o una sal del mismo es una sal de la forma ópticamente activa del compuesto representado por la fórmula (III) con ácido mandélico.

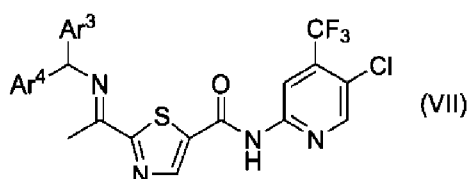
4. El método de la reivindicación 2 o 3, en donde X es un grupo hidroxilo.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

6. El método de la reivindicación 1, en donde R¹ es metilo, R² es Cl, y R³ es -CF₃.

7. El método de la reivindicación 1, en donde el agente de reducción es gas hidrógeno.

8. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (VII):

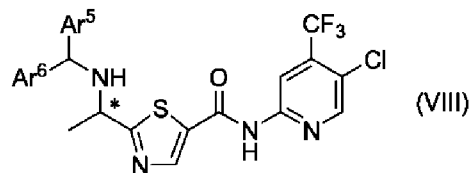


en donde Ar³ y Ar⁴ son cada uno independientemente un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, o una sal del mismo.

9. El método de la reivindicación 2, en donde R^4 es Cl y R^5 es $-NH_2$.

10. Una forma ópticamente activa de un compuesto representado por la siguiente fórmula (VIII):

5



en donde

10

Ar^5 y Ar^6 son cada uno independientemente un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, y el átomo de carbono marcado con * es un átomo de carbono asimétrico, o una sal del mismo.

11. El método de la reivindicación 2, en donde la reacción de reducción asimétrica es una reacción de hidrogenación asimétrica en presencia de $[Ir(cod)_2]BARF$ y un ligando, en donde el ligando es (S)-Monophos, (S)-Morphos o (S)-Pipphos.

15