

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 807**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)
C07D 309/30 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2013 PCT/US2013/053602**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14025679**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2013 E 13748242 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2882744**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de los inhibidores de las quinasas c-fms**

30 Prioridad:

07.08.2012 US 201261680446 P

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

04.04.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**TELEHA, CHRISTOPHER A.;
KOLODZIEJCZYK, KRZYSZTOF;
STAPPERS, ALFRED ELISABETH y
WEERTS, KOEN JOHAN HERMAN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 607 807 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).

Procedimiento para la preparación de los inhibidores de las quinasas c-fms

Descripción

5 ARCHIVO DE DIVULGACIÓN:

[0001] Esta solicitud reivindica el derecho de prioridad de la solicitud provisional número 61/680,446, archivada el 7 de agosto de 2012.

10 CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La invención presente tiene como objeto un proceso para la preparación de derivados de un heterociclo funcional como los inhibidores de la tirosina quinasa, más en concreto, inhibidores de la quinasa c-fms.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] Las proteínas quinasas son enzimas que se utilizan como componentes clave en la secuencia de transducción de señales al catalizar la conexión del fosfato terminal del adenosina 5'-trifosfato (ATP) al grupo hidroxilo de los residuos de las proteínas tirosina, serina y treonina. Como resultado, los inhibidores de la proteína quinasa y los sustratos son herramientas valiosas para el análisis de las consecuencias fisiológicas de la activación de la proteína quinasa. Se ha demostrado que la sobreexpresión o expresión inadecuada de las proteínas quinasa en los mamíferos juegan un factor esencial en el desarrollo de muchas enfermedades, incluyendo el cáncer y la diabetes.

[0004] Las proteínas quinasa se dividen en dos clases: aquellas que fosforilan preferentemente a los residuos de serina y treonina (proteínas serina y treonina quinasas) y aquellas que fosforilan preferentemente a los residuos de serina y treonina (proteínas de serina / treonina quinasas). Las proteínas tirosina quinasa llevan a cabo múltiples funciones, desde la estimulación del crecimiento celular y la diferenciación hasta la detención de la proliferación celular. Estas pueden ser clasificadas como proteínas tirosina quinasas receptoras o proteínas tirosina quinasas intracelulares. Las proteínas tirosina quinasa receptoras, que poseen un dominio extracelular de unión al ligando y un dominio catalítico intracelular con una actividad intrínseca de la tirosina quinasa, están repartidas entre 20 subfamilias.

[0005] La tirosina quinasa receptora de la familia del factor de crecimiento epidérmico, que comprende los receptores HER-1, HER-2/neu y el HER-3, contienen un dominio extracelular de unión, un dominio transmembranal y un dominio intracelular catalítico citoplasmático. La unión del receptor lleva al inicio de procesos múltiples intracelulares de fosforilación dependientes de la tirosina quinasa, que finalmente dió como resultado la transcripción oncogénica. El cáncer de pecho, de colon y de próstata han sido vinculados a esta familia de receptores.

[0006] El receptor de insulina ("IR") y el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina ("IGF-1R") están estructural y funcionalmente relacionados pero ejercen distintos efectos biológicos. La sobreexpresión del IGF-1 R se ha asociado al cáncer de pecho.

[0007] Los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas ("PDGF") actúan de mediadores de las respuestas celulares que abarcan la proliferación, la migración y la supervivencia e incluyen PDGFR, el receptor del factor de célula madre (c-kit) y el c-fms. Estos receptores han sido vinculados a enfermedades como la esclerosis, fibrosis y la vitreoretinopatía proliferativa.

[0008] Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos ("FGR") constan de cuatro receptores que son responsables de la formación de los vasos sanguíneos, de la extensión de extremidades y del crecimiento y diferenciación de numerosos tipos de células.

[0009] El factor de crecimiento endotelial vascular ("VEGF"), un potente mitógeno de células endoteliales, es producido en elevadas cantidades por muchos tumores, incluidos los carcinomas ováricos. Los receptores que se conocen para el VEGF, se designan como VEGFR-1(Flt-1), VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (Flt-4). Un grupo vinculado de receptores de la quinasa tie-1 y tie-2, han sido detectados en las células del endotelio vascular y las células hematopoyéticas. Los receptores para el VEGF han sido vinculados a la vasculogénesis y angiogénesis.

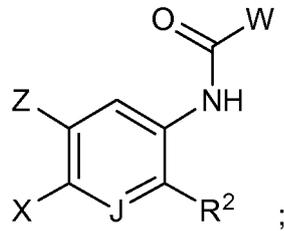
[0010] A las proteínas tirosina quinasa intracelulares también se las conoce como proteínas tirosina quinasa no receptoras. Unas 24 de estas quinasas han sido detectadas y clasificadas en 11 subfamilias. Las proteínas serina/treonina quinasas al igual que las proteínas tirosina quinasas son en su mayoría intracelulares.

[0011] Diabetes, angiogénesis, psoriasis, restenosis, enfermedades oculares, esquizofrenia, artritis reumatoide, enfermedades cardiovasculares y cáncer son ejemplos de afecciones patógenas que han sido vinculadas a proteínas tirosina quinasa anómalas. Por tanto, hay una necesidad de pequeñas y selectivas moléculas inhibitoras de la proteína tirosina quinasa.

65

[0012] Ilig, C., et al., en la publicación de la patente estadounidense US2009/0105296 A1 divulgada el jueves, 23 de abril de 2009 hace público inhibidores de la quinasa c-fms de la siguiente fórmula estructural

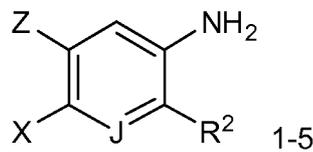
5



10

y sales farmacéuticamente aceptables de esa clase; y un procedimiento para su preparación. Ilig, C., et al., en el esquema 1, se ilustra la preparación de los derivados de la fórmula estructural anterior que incluye la reacción de un compuesto de fórmula 1,-5

15



20 con un ácido heterocíclico P¹-WCOOH (o una sal correspondiente de ese tipo P¹-WCOOM², donde M² es litio, sodio o potasio) donde P¹ es un grupo protector opcional (por ejemplo el 2-(trimetilsilil)etoxi metil (SEM) similares a cuando W es imidazol, triazol, pirrol o benzimidazol). La unión puede efectuarse de acuerdo a los métodos estándar para la formación de enlace de amidas o mediante la reacción con cloruros de acilo P¹-WCOCl o ésteres activados P¹-WCO₂R^q (donde R^q es un grupo saliente como el pentafluorofenilo o el N- succinimida).

25

[0013] Sigue siendo necesario un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), en donde el proceso descrito sea adecuado para la producción a gran escala.

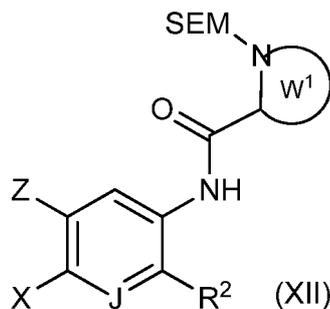
30

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

35

[0014] La invención presente tiene como objeto un proceso para la preparación de compuestos con la fórmula (XII)

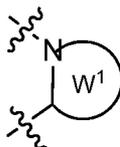
40



45

en donde

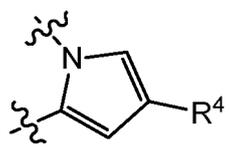
50



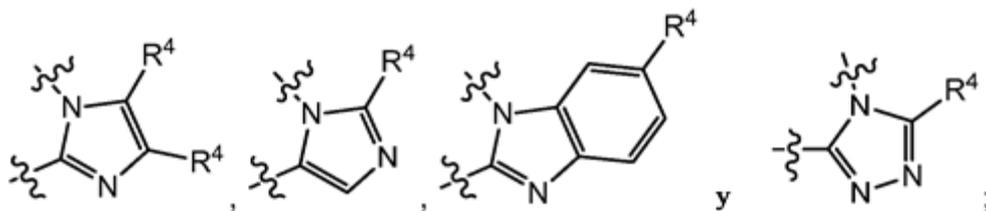
55

se selecciona del grupo que consta de

60



5



10

Cada R⁴ se selecciona de manera independiente del grupo que consta de hidrógeno, F, Cl, Br, I, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -SC(1-4)alquilo, -SOC(1-4)alquilo, -SO₂C(1-4)alquilo, -C(1-3)alquilo, -CO₂R^d, -CONR^eR^f, -CCR^g y -CN;

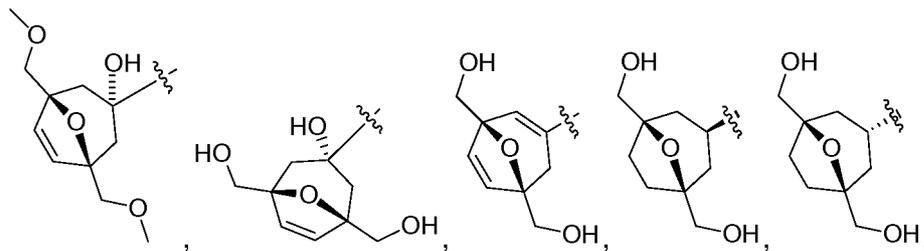
15 en donde R^d se selecciona del grupo que consta de H y alquilo (1,-3) de C; R^e se selecciona del grupo que consta de H y alquilo (1,-3); R^f se selecciona del grupo que consta de H y alquilo (1,-3); y R^g se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, -CH₂OH y -CH₂CH₂OH; J se selecciona del grupo que consta de un CH y N;

20 R² se selecciona del grupo que consta de un cicloalquilo, un cicloalqueno espiro sustituido, tioenilo, dihidrosulfono piranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo y dihidropiranilo; algunos de los cuales pueden sustituirse de por sí por uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, hidroxilo y C (1-4) alquilo;

Z se selecciona del grupo que consta de un hidrógeno, F, Cl, y un CH₃;

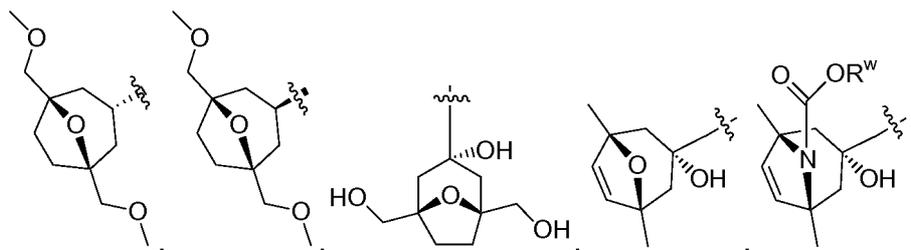
X se selecciona del grupo que consta de

25



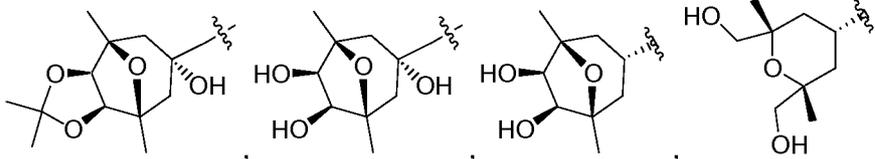
30

35



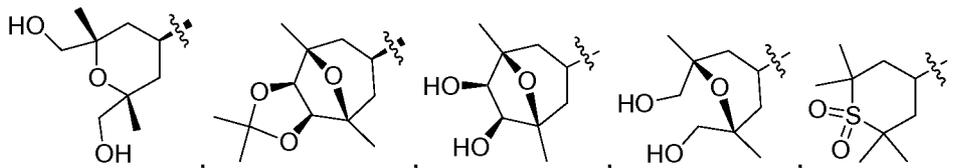
40

45

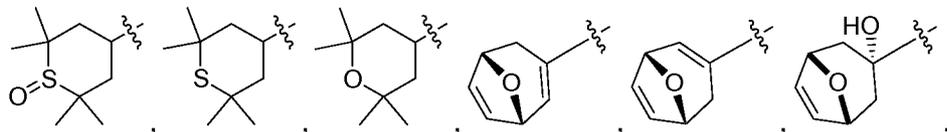


50

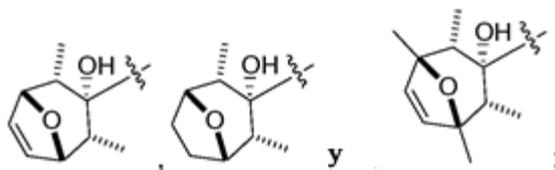
55



60

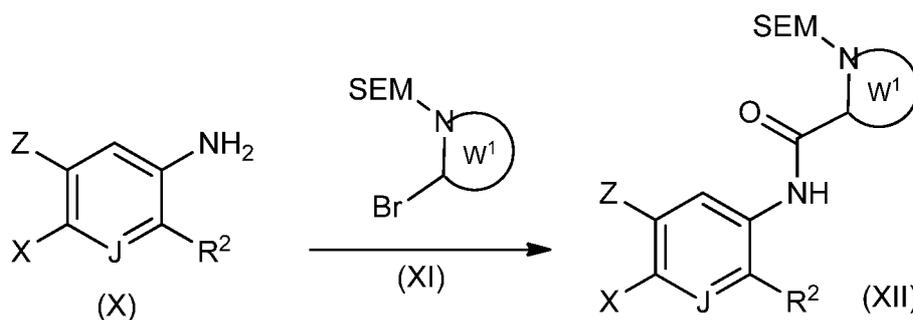


5



10 en donde R^W se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, $-C(1-4)$ alquilo, $-CO_2C(1-4)$ alquilo, $-CONH_2$, $-CONHC(1-4)$ alquilo, $-CON(C(1-4)alquilo)_2$ y $-COC(1-4)$ alquilo.
o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de ese tipo; que consta de

15

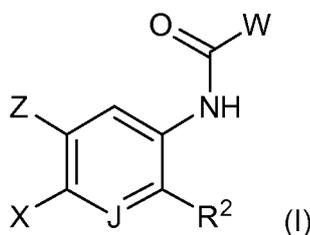


25

30 Un compuesto de fórmula (X) que reacciona con un compuesto de fórmula (XI) o una mezcla de regioisómeros protegidos de SEM de ese tipo; en presencia del gas monóxido o una fuente de carbón; en presencia de una base orgánica o inorgánica; en presencia de un sistema de acoplamiento adecuadamente seleccionado que consta de un compuesto de paladio y un ligando que es el Xantphos;
En un disolvente orgánico; a una temperatura comprendida entre los 60°C y 120°C aproximadamente obteniéndose el correspondiente compuesto de fórmula (XII).

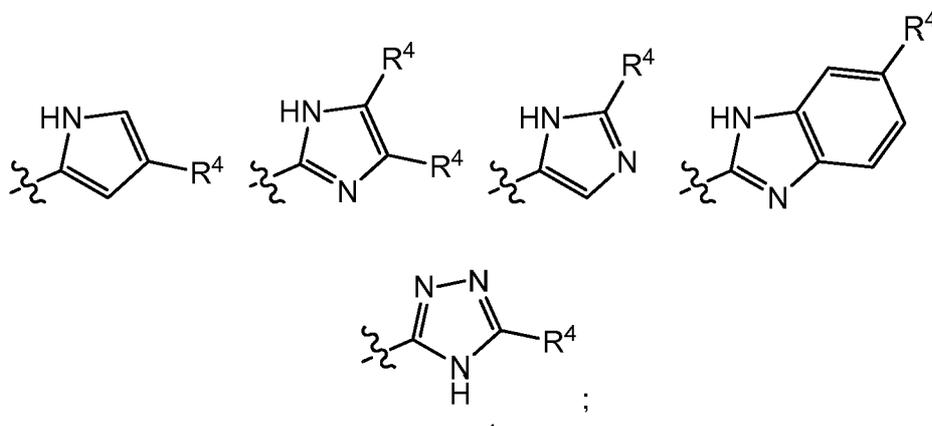
35 **[0015]** La invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de compuestos con la fórmula (I)

40



45 en donde
W se selecciona del grupo que consta de

50



55 y

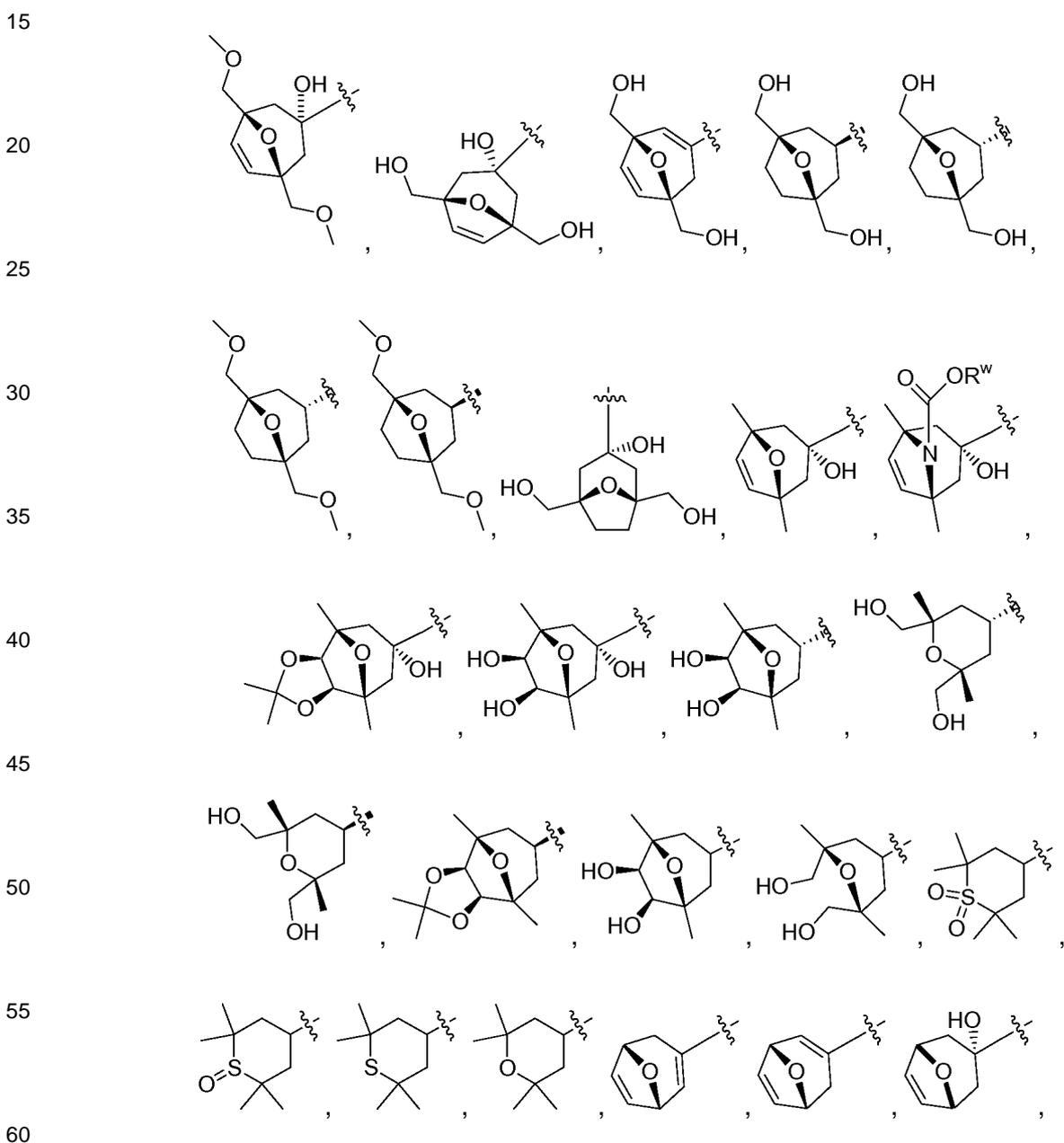
60

Cada R^4 se selecciona de manera independiente del grupo que consta de hidrógeno, F, Cl, Br, I, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -SC (1-4) alquilo, -SOC (1-4) alquilo, -SO₂C (1-4) alquilo, -C (1-3) alquilo, -CO₂R^d, -CONR^eR^f, -CCR⁹ y -CN;

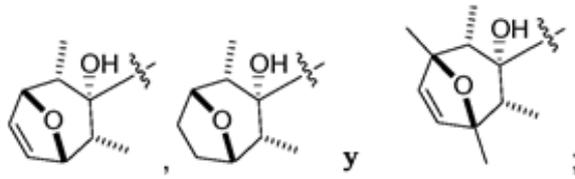
en donde R^d se selecciona del grupo que consta de H y alquilo (1-3) de C; R^e se selecciona del grupo que consta de H y alquilo (1-3); R^f se selecciona del grupo que consta de H y alquilo (1-3); y R⁹ se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, -CH₂OH y -CH₂CH₂OH; J se selecciona del grupo que consta de CH y N;

R² se selecciona del grupo que consta de un cicloalquilo, un cicloalqueno espiro sustituido, tiofenilo, dihidrosulfonopirano, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo y dihidropirano; algunos de los cuales pueden sustituirse de por sí por uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, hidroxilo y C (1-4) alquilo; Z se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, F, Cl, y CH₃;

X se selecciona del grupo que consta de

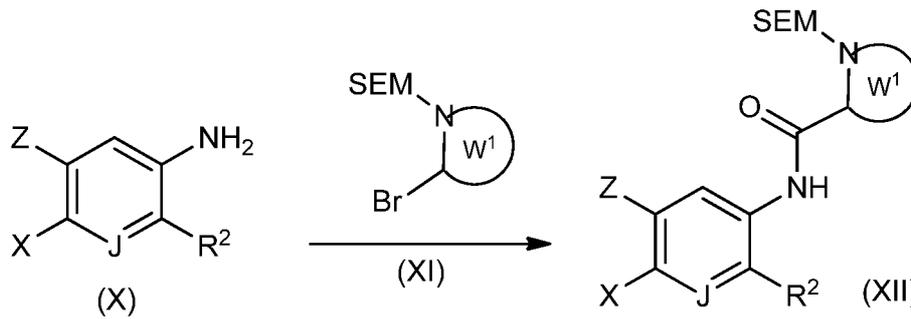


5



10 en donde R^W se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, $-C(1-4)$ alquilo, $-CO_2C(1-4)$ alquilo, $-CONH_2$, $-CONHC(1-4)$ alquilo, $-CON(C(1-4)$ alquilo) $_2$ y $-COC(1-4)$ alquilo.
 O un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de ese tipo; que consta de

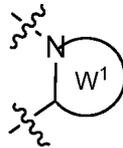
15



25

Un compuesto de fórmula (X) que reacciona con un compuesto de fórmula (XI) o una mezcla de regioisómeros protegidos de SEM de esa clase; en donde

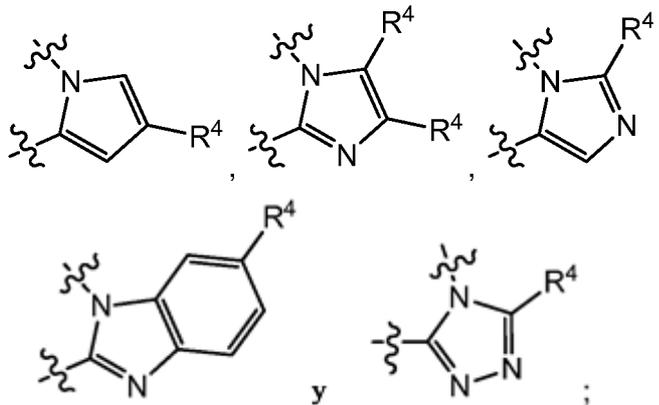
30



35

40 se selecciona del grupo que consta de

45

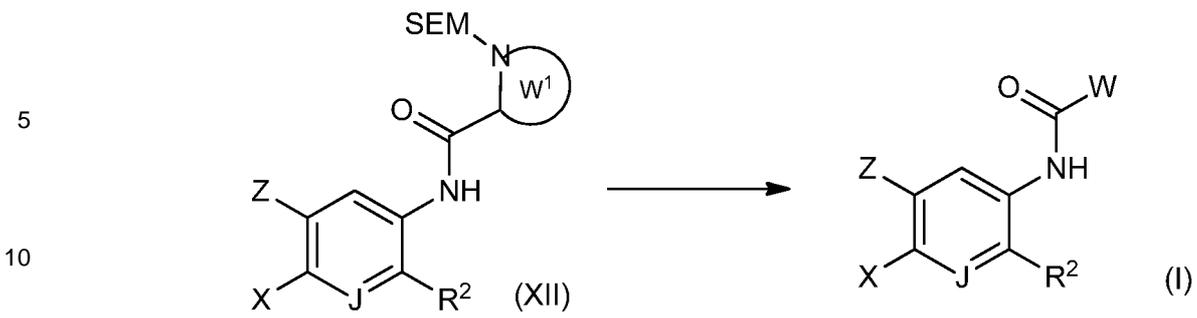


50

55

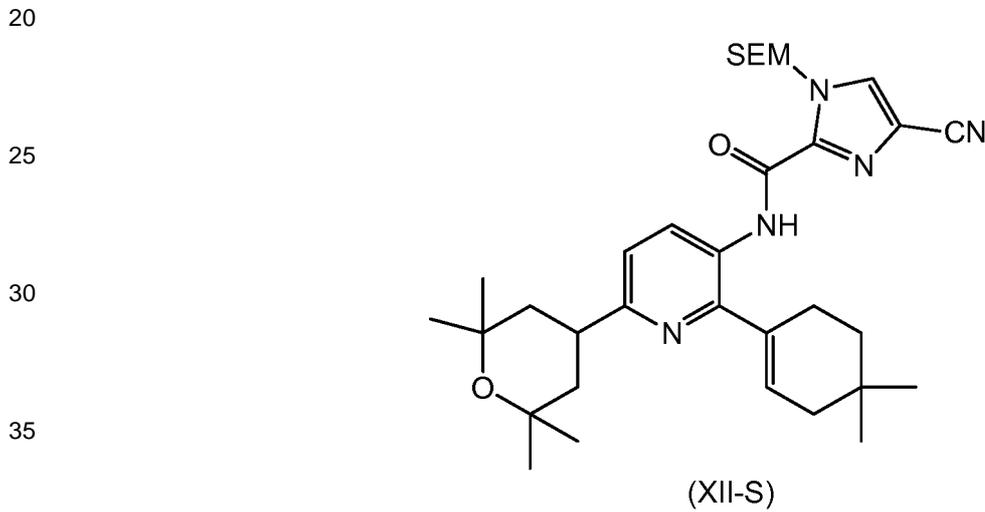
En presencia del gas monóxido de carbono o una fuente de monóxido de carbono; en presencia de una base orgánica o inorgánica; en presencia de un sistema de acoplamiento adecuadamente seleccionado que consta de un compuesto de paladio y un ligando; en un disolvente orgánico; a una temperatura comprendida entre los 60°C y 120°C aproximadamente para producir el correspondiente compuesto con la fórmula (XII);

65

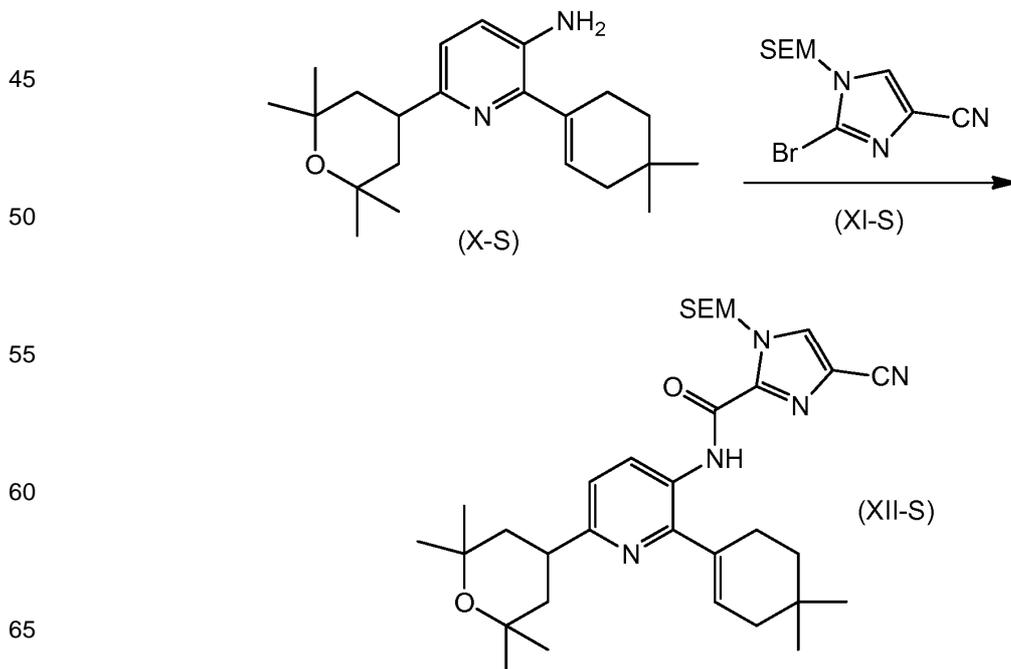


15 Desprotegiendo al compuesto de fórmula (XII), obteniéndose el correspondiente compuesto de fórmula (I).

[0016] En materialización, la invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de compuestos con la fórmula (XII-S)

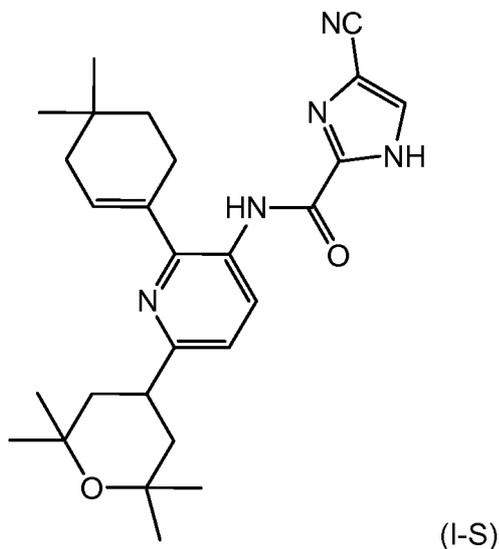


40 o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de ese tipo; que consta de

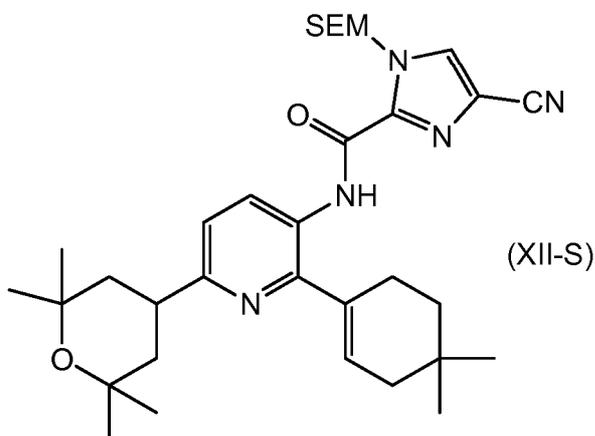
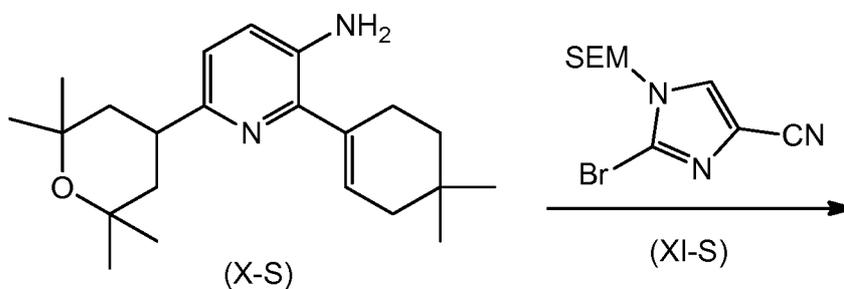


un compuesto de fórmula (X-S) que reacciona con un compuesto de fórmula (XI-S); en presencia del gas monóxido de carbono o una fuente de monóxido de carbono; en presencia de una base orgánica o inorgánica; en presencia de un sistema de acoplamiento adecuadamente seleccionado que consta de un compuesto de paladio y un ligando; en un disolvente orgánico; a una temperatura que se encuentra entre los 60°C y 120°C aproximadamente para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XII-S).

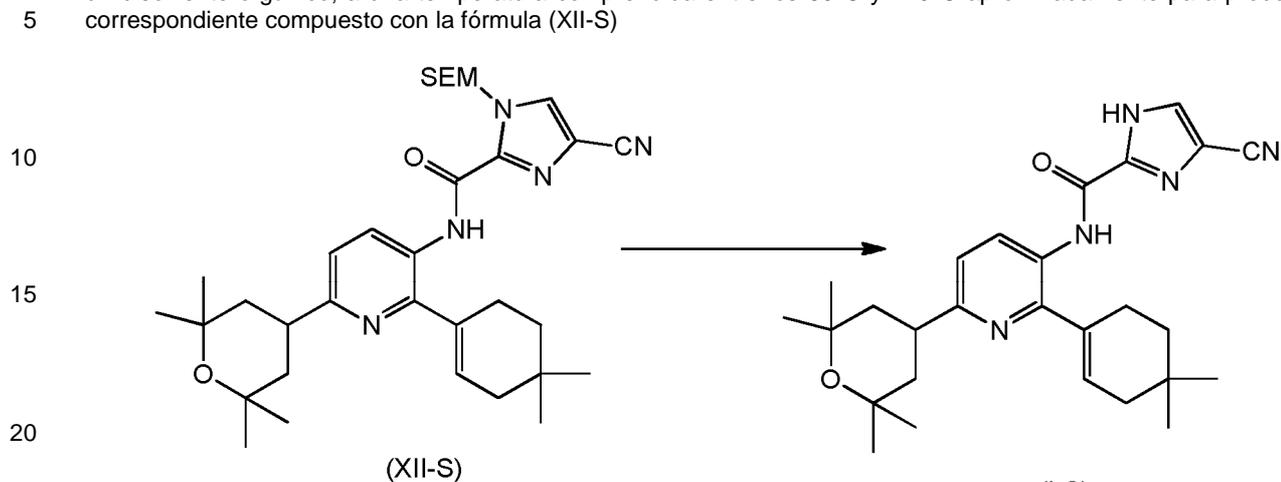
[0017] En materialización, la invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de un compuesto con la fórmula (I-S)



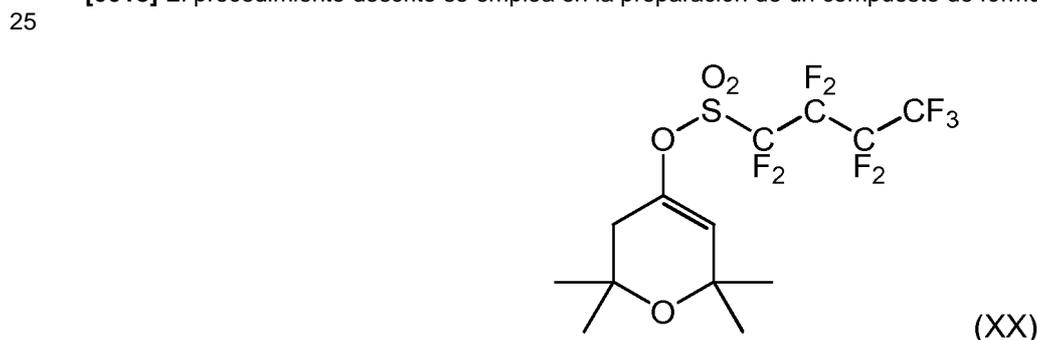
(también conocido como 4-ciano-N-(2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-1 H-imidazol-2-carboxamida) o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de ese tipo; que consta de



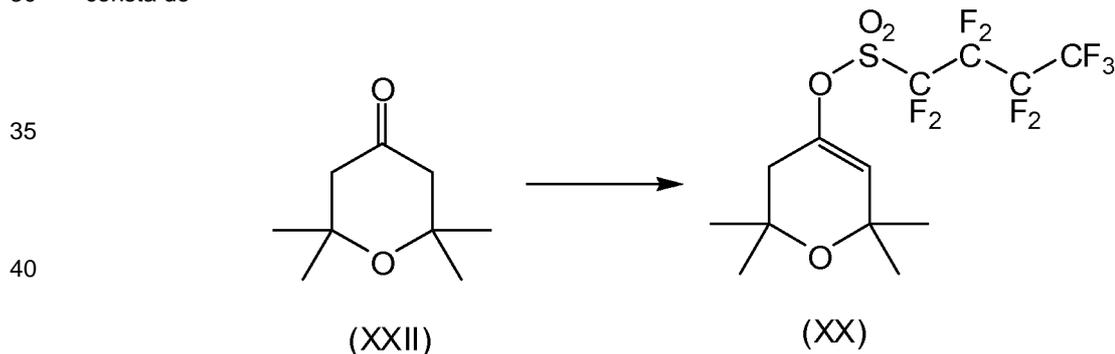
un compuesto de fórmula (X-S) que reacciona con un compuesto de fórmula (XI-S); en presencia del gas monóxido de carbono o una fuente de monóxido de carbono; en presencia de una base orgánica o inorgánica; en presencia de un sistema de acoplamiento adecuadamente seleccionado que consta de un compuesto de paladio y un ligando; en un disolvente orgánico; a una temperatura comprendida entre los 60°C y 120°C aproximadamente para producir el correspondiente compuesto con la fórmula (XII-S)



desprotegiendo al compuesto de fórmula (XII-S), obteniéndose el correspondiente compuesto de fórmula (I-S).
[0018] El procedimiento descrito se emplea en la preparación de un compuesto de fórmula (XX)



también conocido como 2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato; que consta de



el compuesto de fórmula (XXII) que reacciona con el fluoruro de nonafluorosulfonil (NfsulfF); en presencia del DBU; en presencia de un disolvente orgánico; a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente; obteniéndose el correspondiente compuesto con la fórmula (XX).

[0019] El producto descrito se prepara conforme a cualquiera de los procedimientos descritos en la presente invención.

[0020] La composición farmacéutica descrita consta de un portador farmacéuticamente permitido y un producto que se prepara conforme a cualquiera de los procedimientos descritos en la presente invención. La composición farmacéutica descrita se obtuvo mezclando un producto que se preparó conforme a cualquiera de los procedimientos descritos en la presente invención, y un portador farmacéuticamente permitido. Por el procedimiento

descrito se obtiene una composición farmacéutica que consta de la mezcla de un producto que se preparó conforme a cualquiera de los procedimientos descritos en la presente invención, y un portador farmacéuticamente permitido.

[0021] Los métodos descritos tratan trastornos utilizando a las c-fms quinasas como mediadoras (escogidas del grupo que consta de osteoporosis, la enfermedad de Paget, artritis reumatoide, otras formas de artritis inflamatoria, osteoartritis, fallo de la prótesis, sarcoma osteolítico, mieloma, metástasis tumoral hacia huesos, cáncer de ovarios, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de estómago, leucemia de las células pilosas; metástasis de cáncer de ovarios, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de estómago, leucemia de las células pilosas; glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática, asma, pancreatitis, infección por el VIH, psoriasis, diabetes, tumores relacionados con la angiogénesis, degeneración muscular asociada a la edad, retinopatía diabética, restenosis, esquizofrenia, enfermedad del Alzheimer; dolor, dolor reumático producido por metástasis tumoral u osteoartritis, dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor neurogénico; una enfermedad autoinmune, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, otras formas de artritis inflamatoria, psoriasis, el síndrome de Sjögren, esclerósisis múltiple y uveítis; preferiblemente la artritis reumatoide) que consiste en la administración a un sujeto que requiere de esto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto preparado conforme a cualquiera de los procedimientos descritos en la presente invención, o una composición farmacéutica que consta de un compuesto preparado conforme a cualquiera de los procedimientos descritos en la presente invención, según se describió anteriormente.

[0022] El producto descrito fue preparado conforme a cualquiera de los procedimientos descritos en la presente invención, para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que comprende la osteoporosis, la enfermedad de Paget, artritis reumatoide, otras formas de artritis inflamatoria, osteoartritis, fallo de la prótesis, sarcoma osteolítico, mieloma, metástasis tumoral hacia huesos, cáncer de ovarios, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de estómago, leucemia de las células pilosas; metástasis de cáncer de ovarios, cáncer de útero, cáncer de pecho, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de estómago, leucemia de las células pilosas; glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática, asma, pancreatitis, infección por el VIH, psoriasis, diabetes, tumores relacionados con la angiogénesis, degeneración muscular asociada a la edad, retinopatía diabética, restenosis, esquizofrenia, enfermedad del Alzheimer; dolor, dolor reumático producido por metástasis tumoral u osteoartritis, dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor neurogénico; una enfermedad autoinmune, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, otras formas de artritis inflamatoria, psoriasis, el síndrome de Sjögren, esclerósisis múltiple y uveítis. El trastorno mediado por las quinasas c-fms es, preferentemente la artritis reumatoide.

[0023] El producto descrito se preparó conforme a cualquiera de los procedimientos descritos en la presente invención, para su uso como medicamento; preferentemente para su uso como medicamento en el tratamiento de la artritis reumatoide.

[0024] El uso descrito de un producto, que se preparó conforme a cualquiera de los procedimientos descritos en la presente invención, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de: (a) osteoporosis, (b) la enfermedad de Paget, (c) artritis reumatoide, (d) otras formas de artritis inflamatoria, (e) osteoartritis, (f) fallo de la prótesis, (g) sarcoma osteolítico, (h) mieloma, (i) metástasis tumoral hacia huesos, (j) cáncer de ovarios, (k) cáncer de útero, (l) cáncer de mama, (m) cáncer de próstata, (n) cáncer de pulmón, (o) cáncer de colon, (p) cáncer de estómago, (q) leucemia de las células pilosas; (r) metástasis de cáncer de ovarios, cáncer de útero, cáncer de pecho, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de estómago, leucemia de las células pilosas; (s) glomerulonefritis, (t) enfermedad inflamatoria intestinal, (u) sarcoidosis, (v) enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (w) fibrosis pulmonar idiopática, (x) asma, (y) pancreatitis, (z) infección por el VIH, (aa) psoriasis, (ab) diabetes, (ac) tumores relacionados con la angiogénesis, (ad) degeneración muscular asociada a la edad, (ae) retinopatía diabética, (af) restenosis, (ag) esquizofrenia, (ah) enfermedad del Alzheimer; (ai) dolor, (aj) dolor reumático producido por metástasis tumoral u osteoartritis, o (ak) dolor visceral, (al) dolor inflamatorio, (am) dolor neurogénico; (an) una enfermedad autoinmune, (ao) lupus eritematoso sistémico, (ap) artritis reumatoide, (aq) otras formas de artritis inflamatoria, (ar) psoriasis, (as) el síndrome de Sjögren, (at) esclerósisis múltiple y (au) uveítis; en un paciente que requiere de esto.

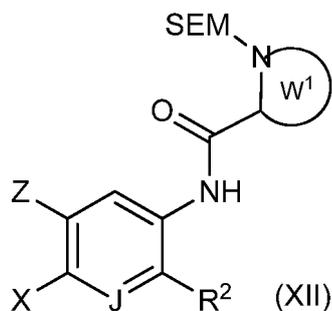
[0025] El producto descrito fue preparado conforme a cualquiera de los procedimientos descritos en la presente invención, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno mediado por las quinasas c-fms (seleccionadas del grupo que incluye la osteoporosis, la enfermedad de Paget, artritis reumatoide, otras formas de artritis inflamatoria, osteoartritis, fallo de la prótesis, sarcoma osteolítico, mieloma, metástasis tumoral hacia los huesos, cáncer de ovarios, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de estómago, leucemia de las células pilosas; glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática, asma, pancreatitis, infección por el VIH, psoriasis, diabetes, tumores relacionados con la angiogénesis, degeneración muscular asociada a la edad, retinopatía diabética, restenosis, esquizofrenia, enfermedad del Alzheimer; dolor, dolor reumático producido por metástasis tumoral u osteoartritis, dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor neurogénico; una enfermedad autoinmune,

lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, otras formas de artritis inflamatoria, psoriasis, el síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple y uveítis), en un paciente que requiere de esto.

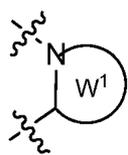
5 **[0026]** El producto descrito fue preparado conforme a cualquiera de los procedimientos descritos en la presente invención, para el tratamiento de un trastorno mediado por la quinasa c-fms (seleccionadas del grupo que comprende la osteoporosis, la enfermedad de Paget, artritis reumatoide, otras formas de artritis inflamatoria, osteoartritis, fallo de la prótesis, sarcoma osteolítico, mieloma, metastasis tumoral hacia los huesos cáncer de ovarios, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de estómago, leucemia de las células pilosas; glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática, asma, pancreatitis, infección por el VIH, psoriasis, diabetes, tumores relacionados con la angiogénesis, degeneración muscular asociada a la edad, retinopatía diabética, restenosis, esquizofrenia, enfermedad del Alzheimer; dolor, dolor reumático producido por metastasis tumoral u osteoartritis, dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor neurogénico; una enfermedad autoinmune, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, otras formas de artritis inflamatoria, psoriasis, el síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple y uveítis; preferentemente la artritis reumatoide).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

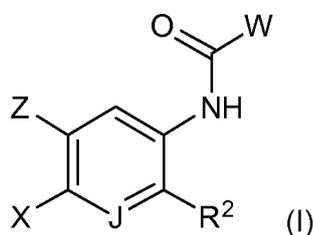
20 **[0027]** La invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (XII)



en donde



J, X, Z y R² ya se definieron anteriormente. Los compuestos con la fórmula (XII) resultan útiles como intermediarios en la síntesis de los inhibidores de fórmula (I) de la quinasa c-fms. La invención presente tiene además como objeto un procedimiento para la preparación de compuestos con la fórmula (I)

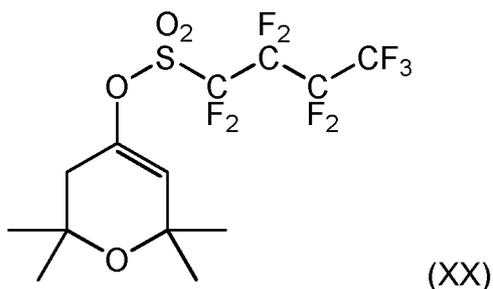


en donde W, J, X, Z y R² se definieron anteriormente. Más en particular, el proceso de la presente invención está especialmente indicado para la producción a gran escala, ofreciendo perfiles de mezclas de reacción detergentes (producto mejorado/perfiles de impureza) que a su vez dan lugar a la eliminación de etapas de purificación adicionales, aumento de los tiempos de ciclo (tiempos de reacción más cortos) y reducción de costes.

65 **[0028]** Los compuestos de fórmula (I) resultan útiles como inhibidores de la proteína tirosina quinasa, más en particular como inhibidores de la quinasa c-fms. Más en particular, como se expone en Illig, C., et al., publicación de la patente americana US2009/0105296 A1, los inhibidores de la quinasa c-fms de fórmula (I) resultan útiles en el

tratamiento de enfermedades incluyendo, pero no limitadas a: osteoporosis, la enfermedad de Paget, artritis reumatoide, otras formas de artritis inflamatoria, osteoartritis, fallo de la prótesis, sarcoma osteolítico, mieloma, metástasis tumoral hacia los huesos cáncer de ovarios, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de estómago, leucemia de las células pilosas; glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática, asma, pancreatitis, infección por el VIH, psoriasis, diabetes, tumores relacionados con la angiogénesis, degeneración muscular asociada a la edad, retinopatía diabética, restenosis, esquizofrenia, enfermedad del Alzheimer; dolor, dolor reumático producido por metástasis tumoral u osteoartritis, dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor neurogénico; una enfermedad autoinmune, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, otras formas de artritis inflamatoria, psoriasis, el síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple y uveítis.

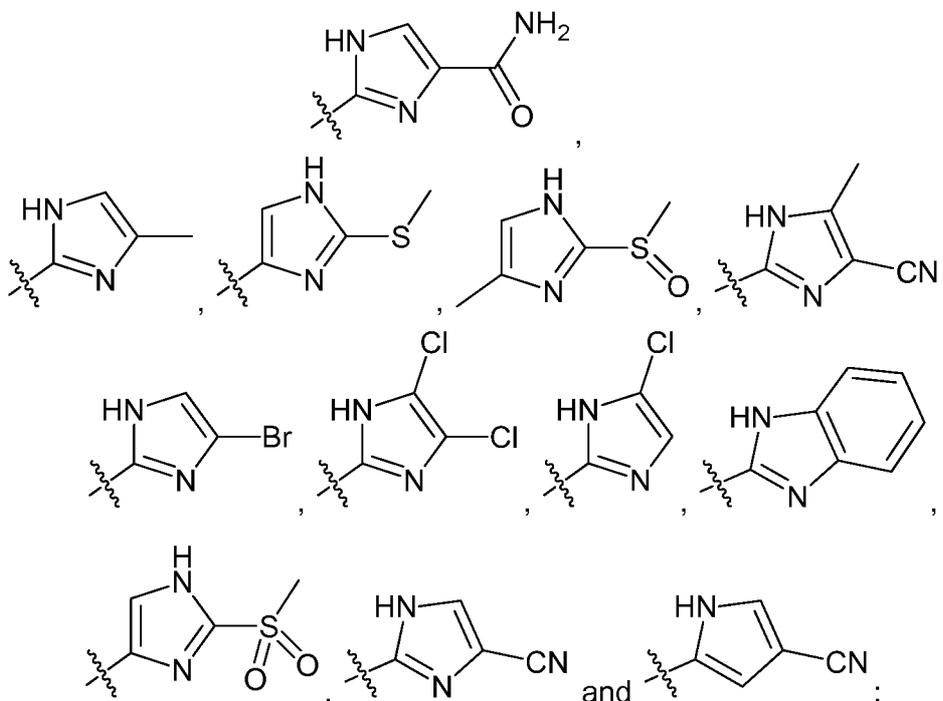
[0029] El procedimiento descrito se emplea en la preparación de un compuesto de fórmula (XX)



[0030] El compuesto con la fórmula (XX) resulta útil como intermediario en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), como se expone en Ilig, C., et al., publicación de la patente americana US2009/0105296 A1.

[0031] En materialización, la invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) en donde

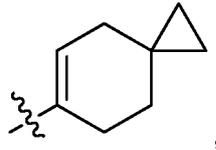
W se selecciona del grupo que consta de



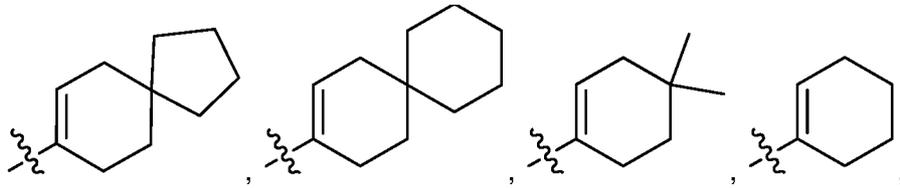
J se selecciona del grupo que consta de CH y N;

R² se selecciona del grupo que consta de

5

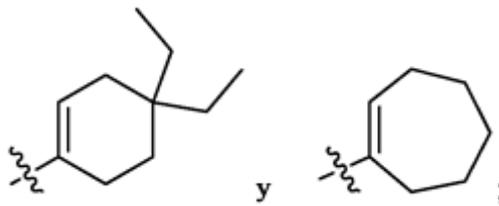


10



15

20



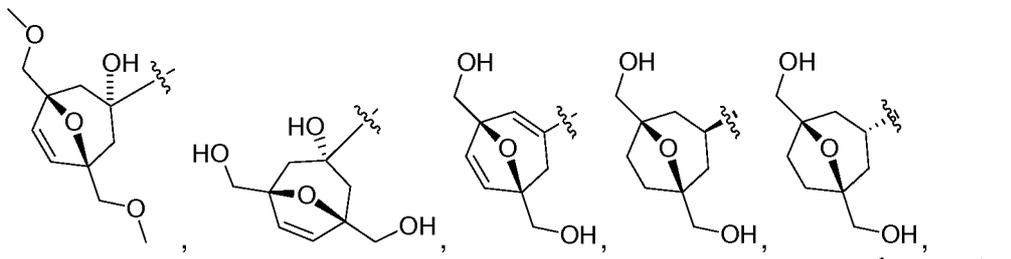
25

Z es H;

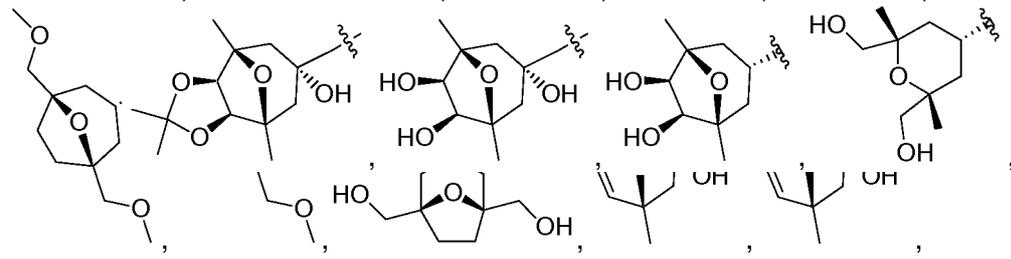
30

X se selecciona del grupo que consta de

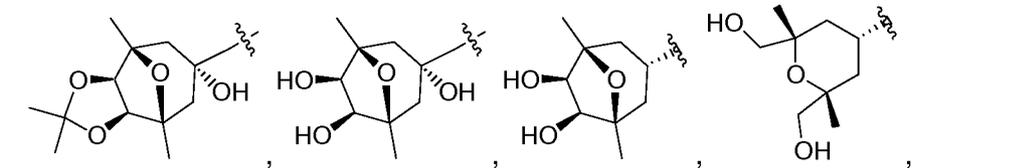
35



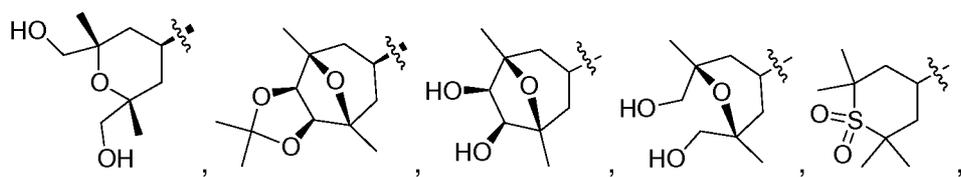
40



45



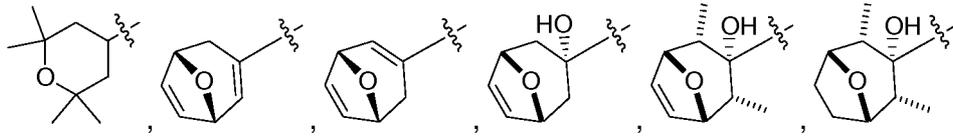
50



55

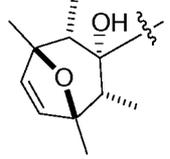
60

5



y

10



15

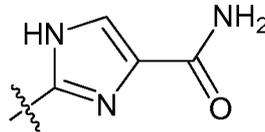
y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de ese tipo.

[0032] En materialización, la invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de un compuesto con la fórmula (I) en donde

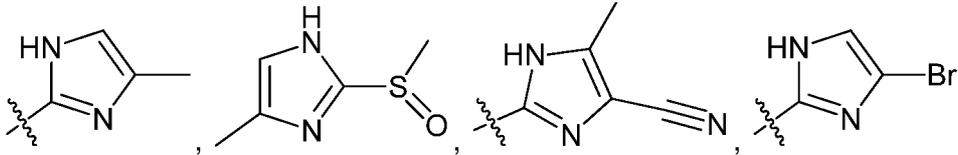
20

W se selecciona del grupo que consta de

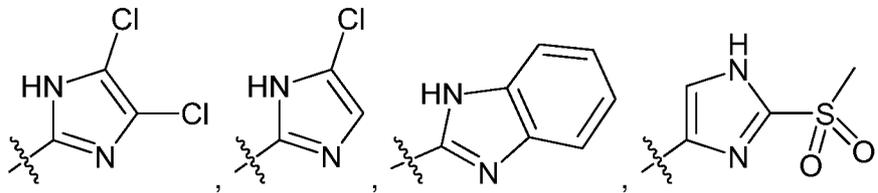
25



30

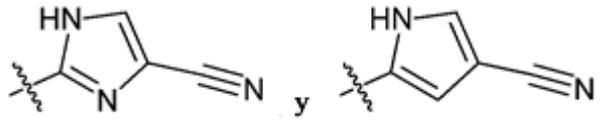


35



40

45

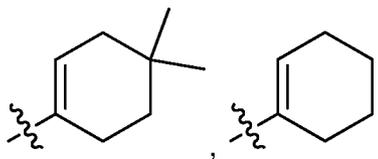


J se selecciona del grupo que consta de CH y N;

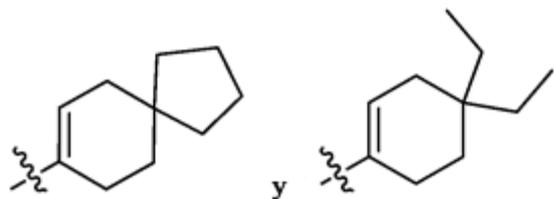
50

R² se selecciona del grupo que consta de

55



60

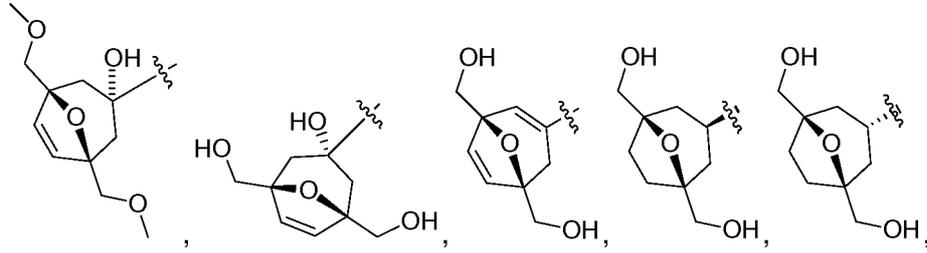


65

Z es H;

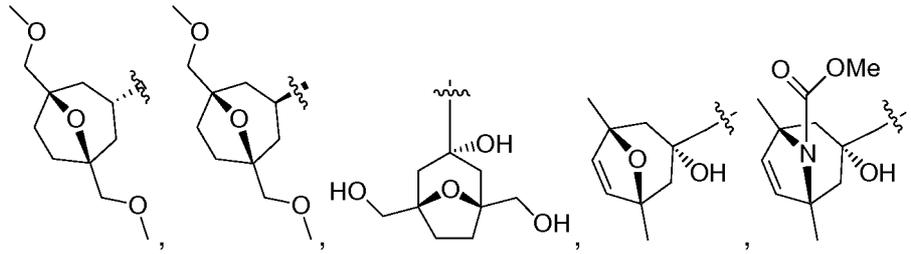
X se selecciona del grupo que consta de CH y N;

5



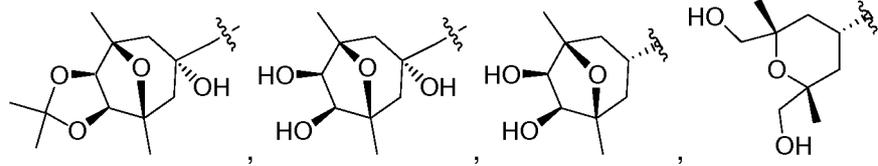
10

15



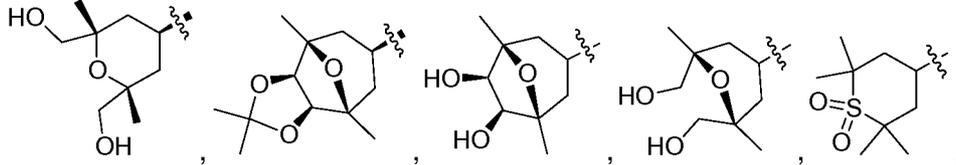
20

25



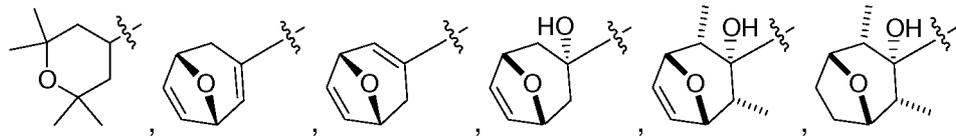
30

35



40

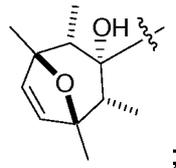
45



50

Y

55

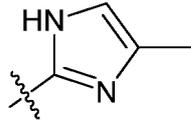


60 y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de ese tipo.

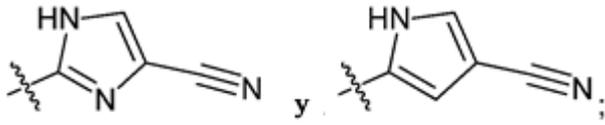
[0033] En materialización, la invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en donde

65 W se selecciona del grupo que consta de

5



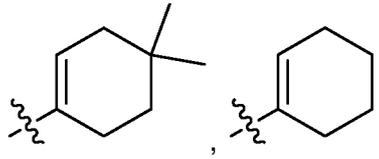
10



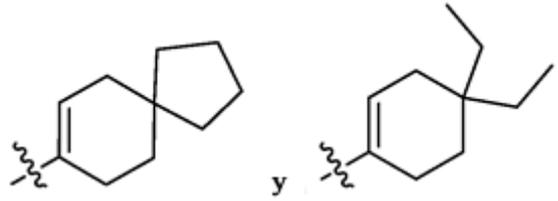
15

J se selecciona del grupo que consta de CH y N; R² se selecciona del grupo que consta de

20



25

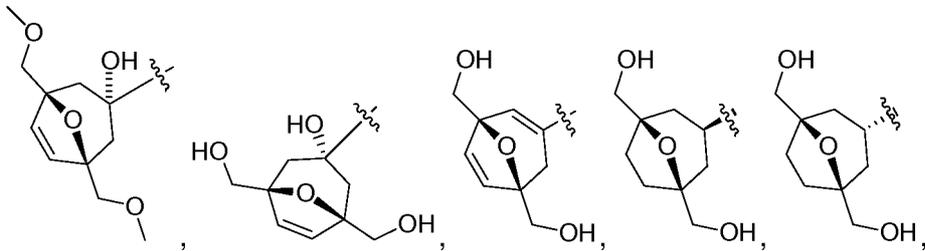


30

Z es H;

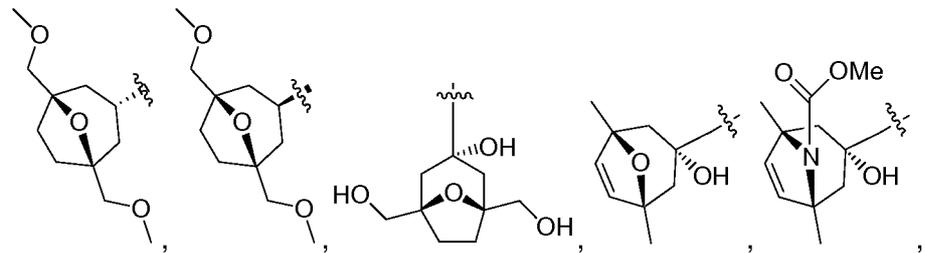
X se selecciona del grupo que consta de CH y N;

35



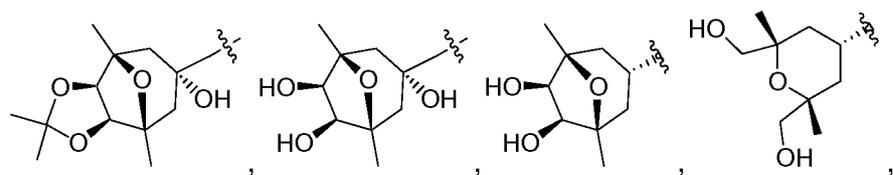
40

45



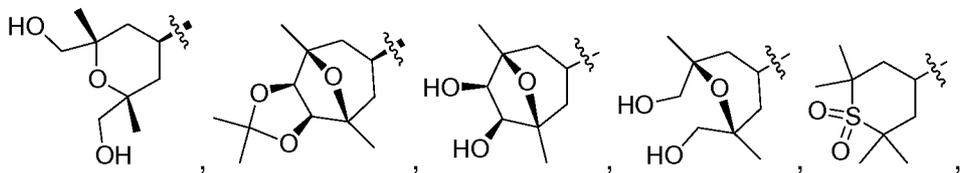
50

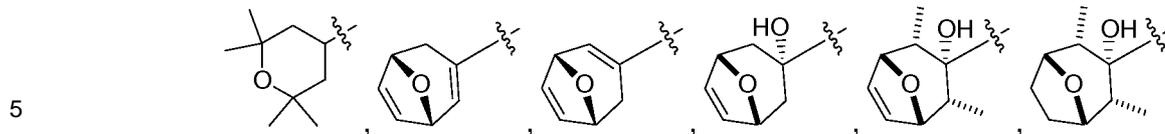
55



60

65





y

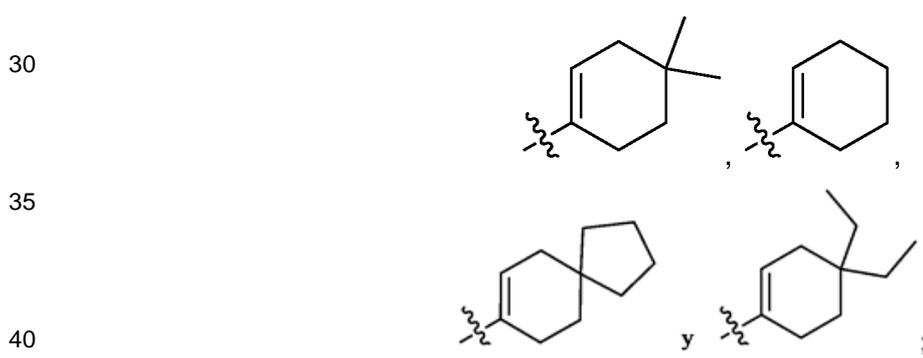


15 y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de ese tipo.

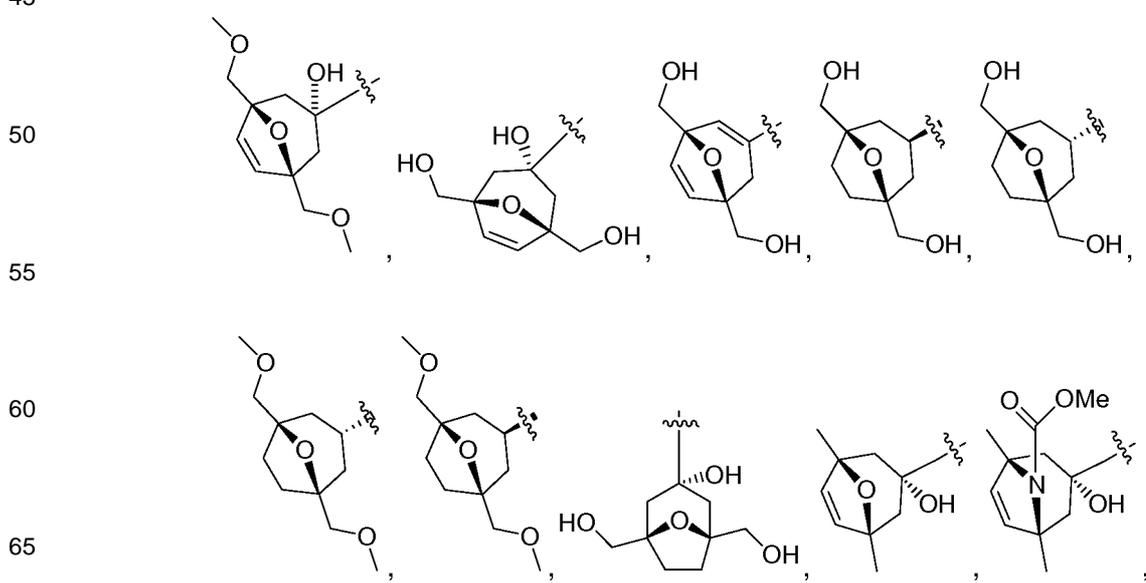
[0034] En materialización, la invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de un compuesto con la fórmula (I) en donde



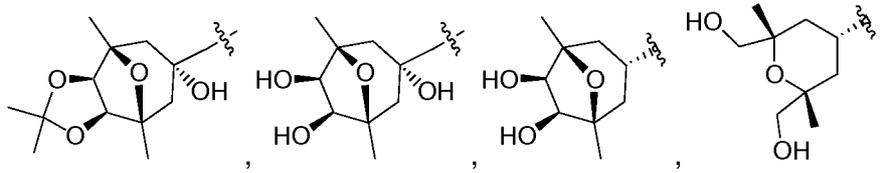
25 J se selecciona del grupo que consta de CH y N;
R² se selecciona del grupo que consta de



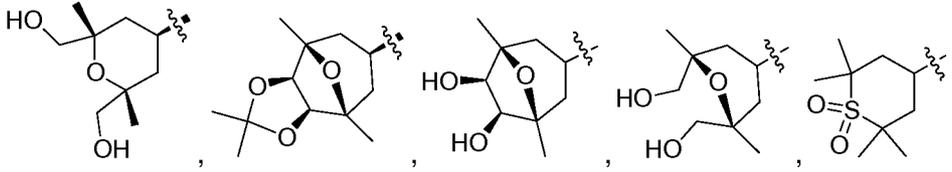
Z es H;
X se selecciona del grupo que consta de CH y N;



5

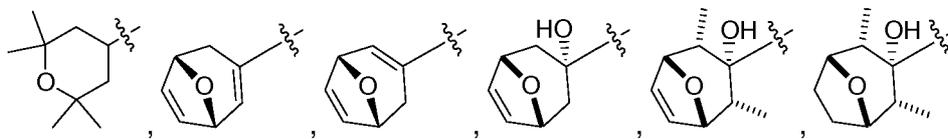


10



15

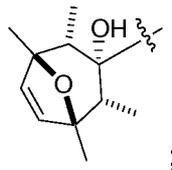
20



25

y

30



35

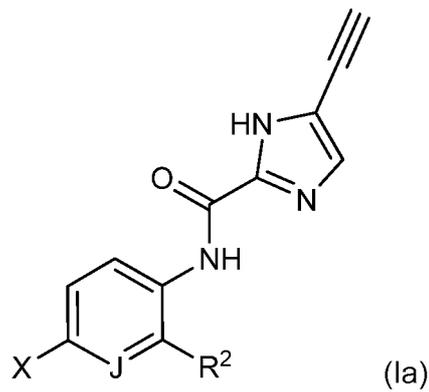
tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de ese tipo.

[0035] En materialización, la invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia) en donde

40

45

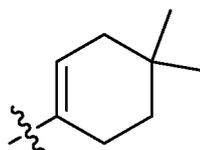
50



55

J se selecciona del grupo que consta de CH y N;
 R² se selecciona del grupo que consta de

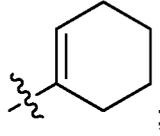
60



y

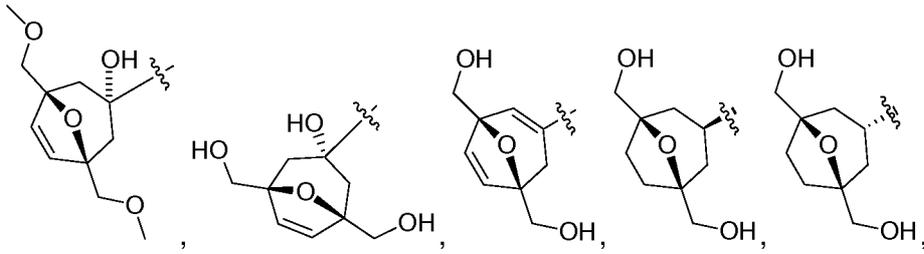
65

5



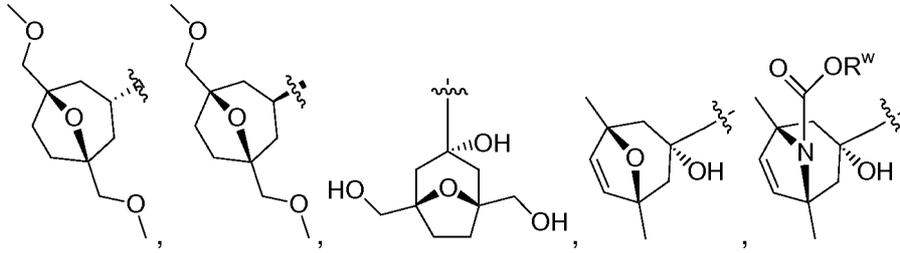
X se selecciona del grupo que consta de

10



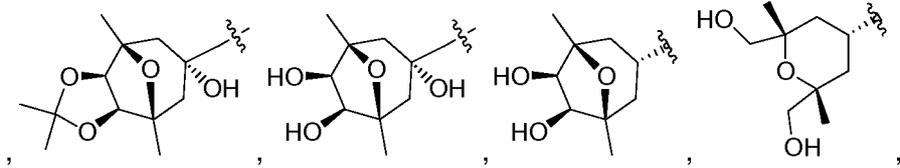
15

20



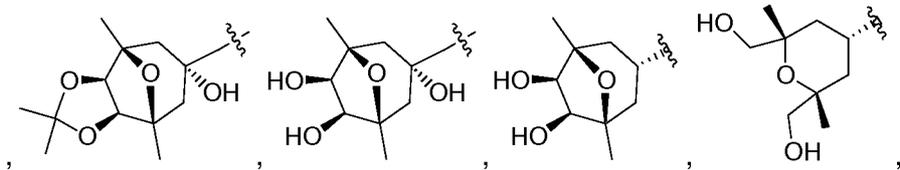
25

30

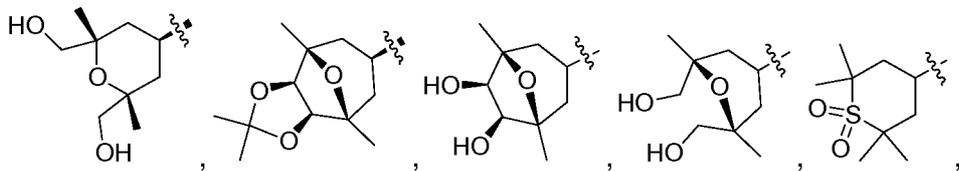


35

40

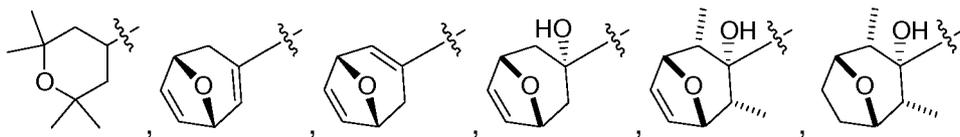


45



50

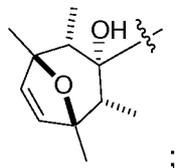
55



60

y

65

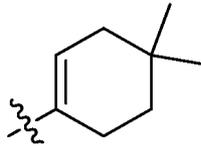


en donde R^W se selecciona del grupo que consta de hidrógeno -C(1-4) alquilo, -CO₂C(1-4)alquilo, -CONH₂, -CONHC(1-4) alquilo, -CON(C(1-4) alquilo)₂, o -COC(1-4) alquilo; y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de ese tipo.

5 **[0036]** En materialización, la invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia) en donde

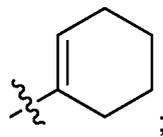
J se selecciona del grupo que consta de CH y N; R^2 se selecciona del grupo que consta de

10



15 y

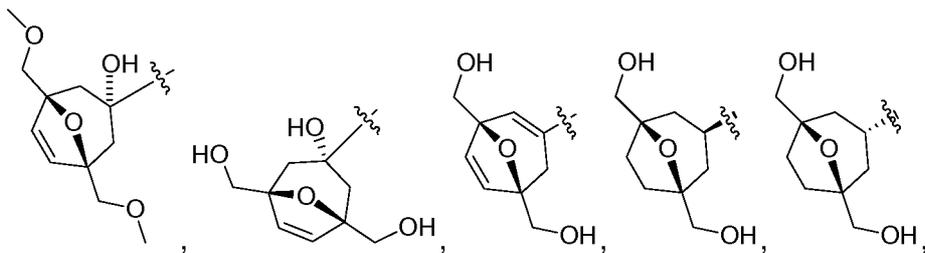
20



X se selecciona del grupo que consta de

25

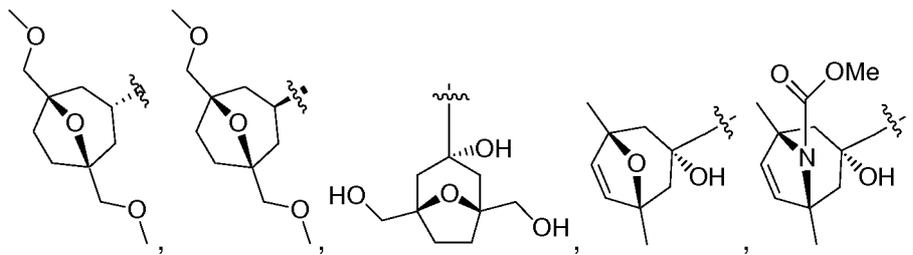
30



35

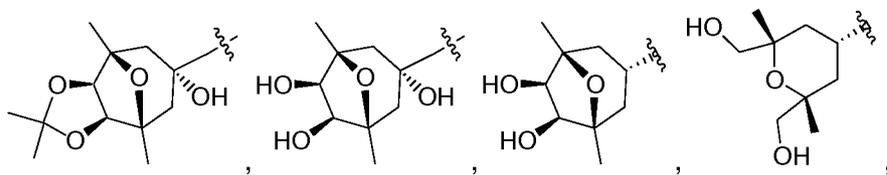
40

45



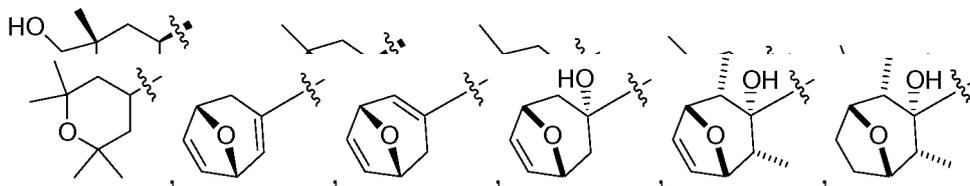
50

55

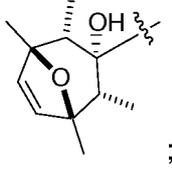


60

65



5



;

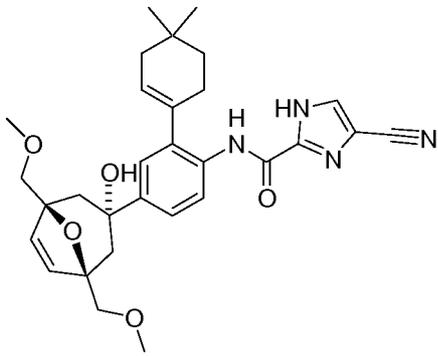
10

y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de ese tipo.

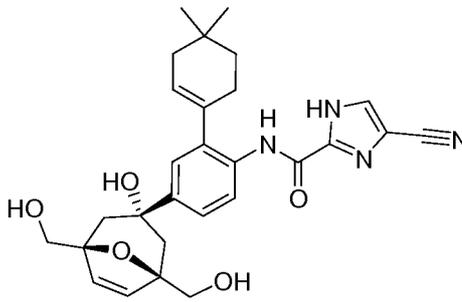
[0037] En materialización, la invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consta de

15

20



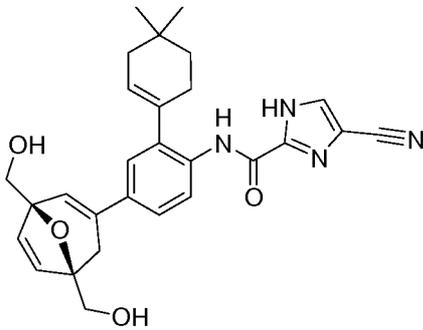
;



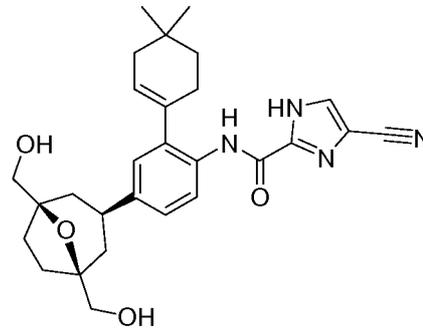
;

30

35



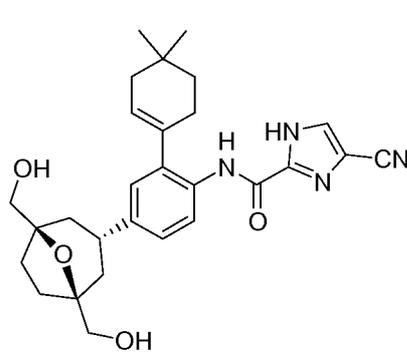
;



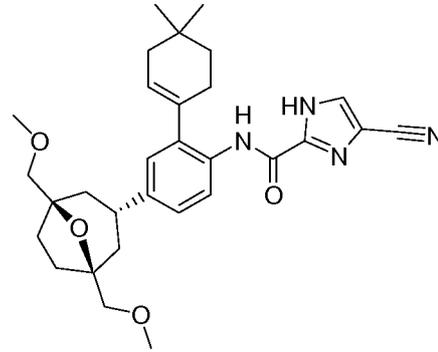
;

45

50



;

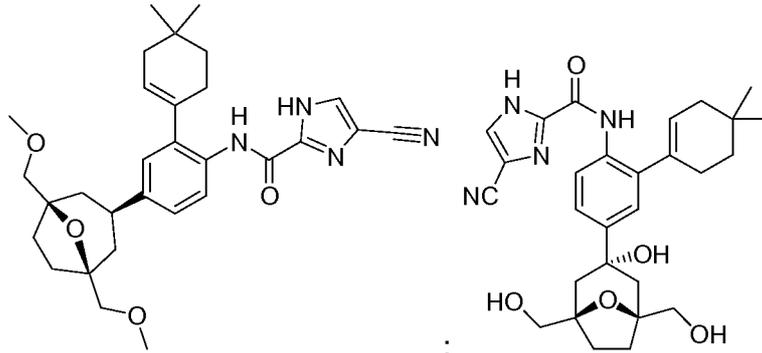


;

60

65

5

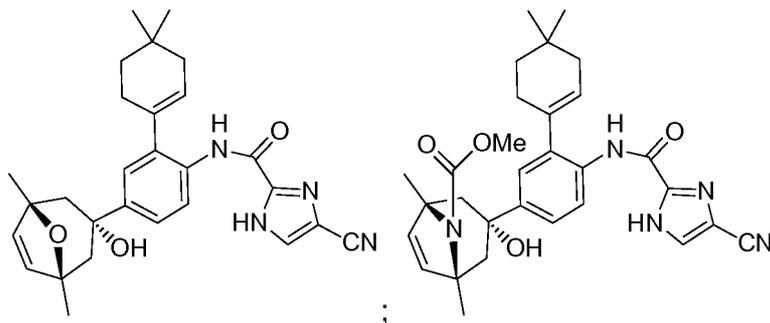


10

15

20

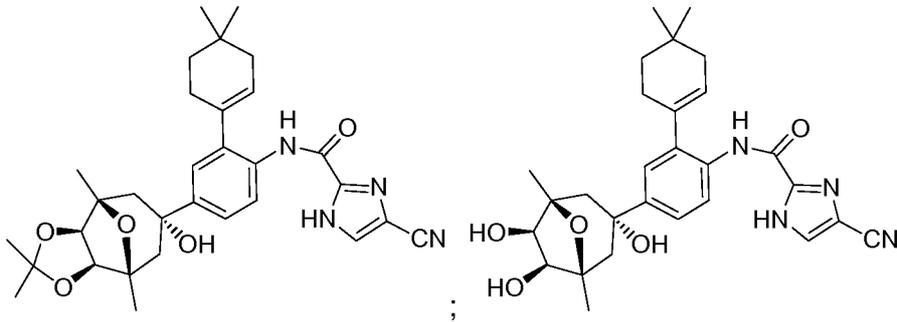
25



30

35

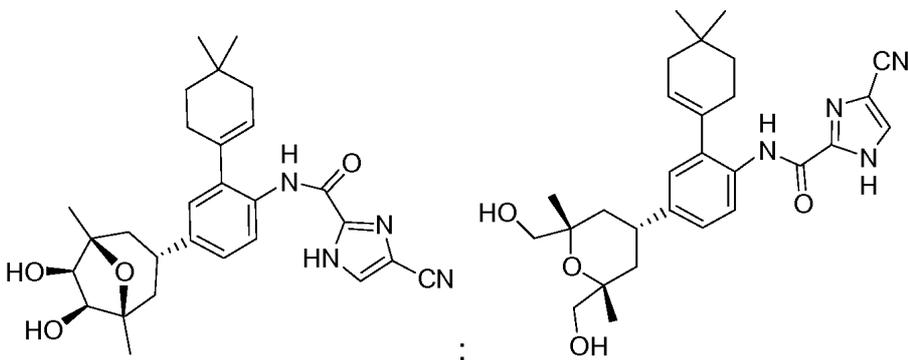
40



45

50

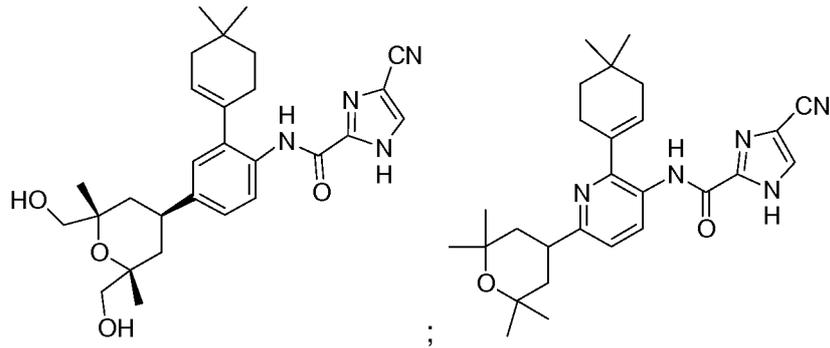
55



60

65

5

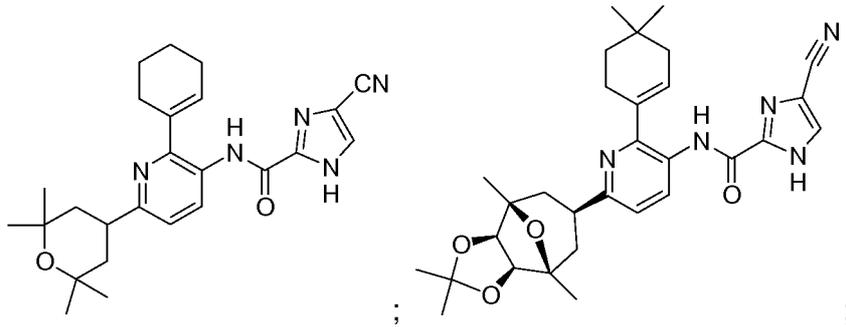


10

15

20

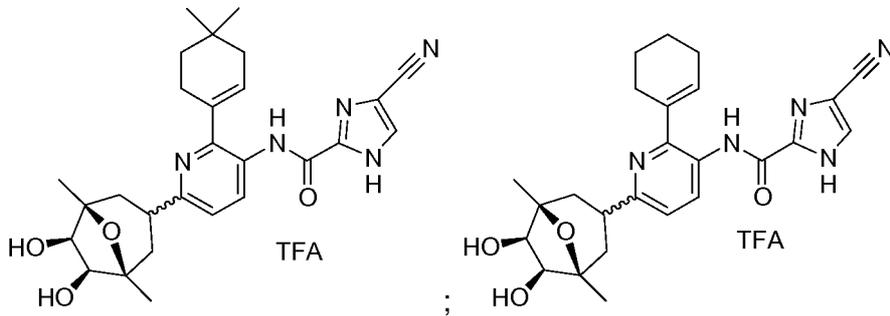
25



30

35

40



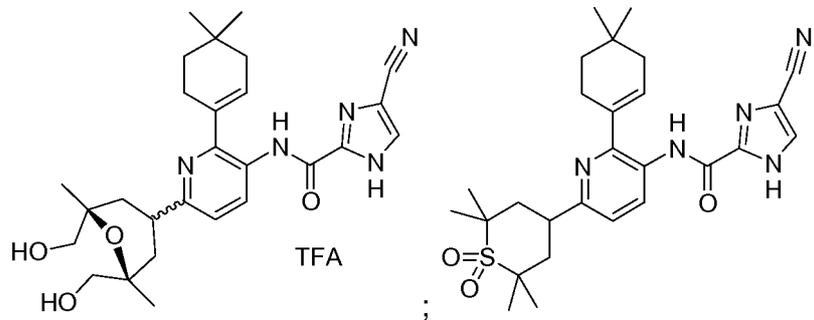
45

50

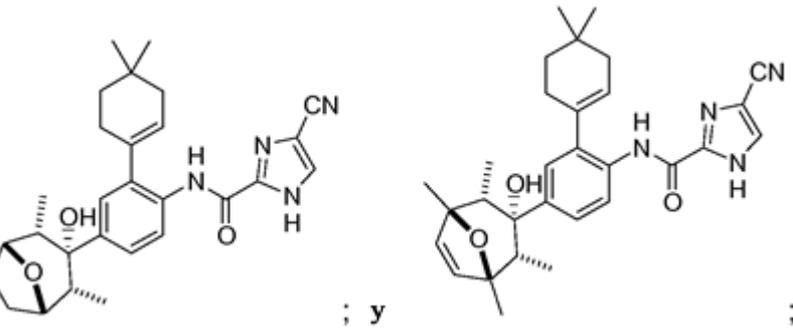
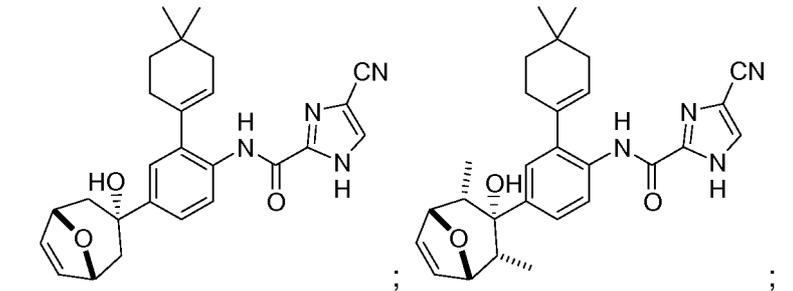
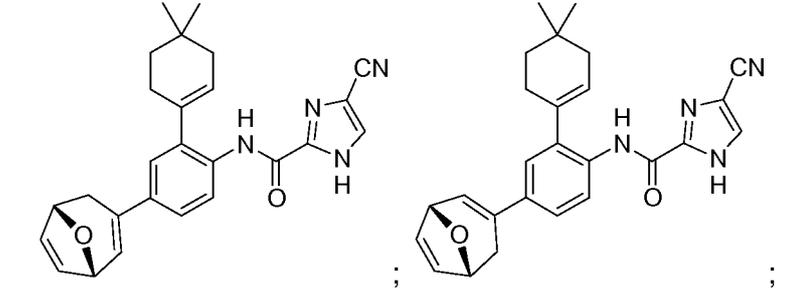
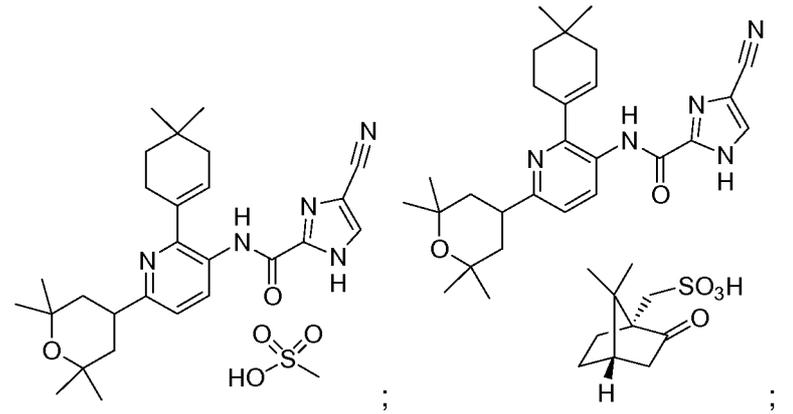
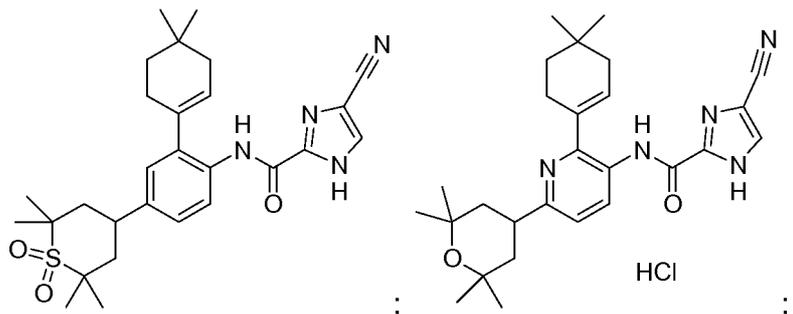
55

60

65



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de ese tipo.

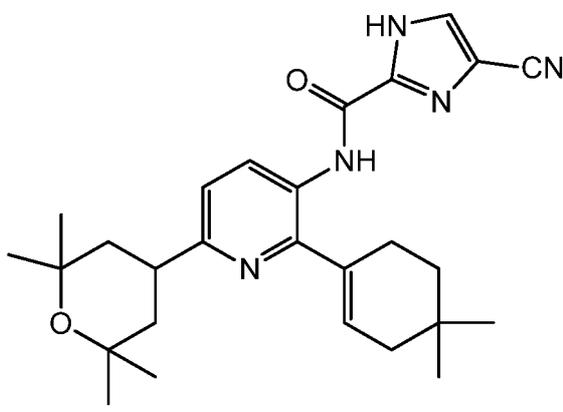
[0038] En materialización, la invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consta de

4-ciano-1 H-imidazol-2-ácido carboxílico [2-ciclohex-1-enil-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida;

4-ciano-1 H-imidazol-2-ácido carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida sal hidrocioruro: 4-ciano-1 H-imidazol-2-ácido carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida sal del ácido metanosulfónico; y

4-ciano-1 H-imidazol-2-ácido carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida (1S)- (+)-10-sal del ácido canforsulfónico. Más preferiblemente, el compuesto es 4-ciano-1 H-imidazol-2-ácido carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida sal hidrocioruro.

[0039] En materialización, la invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S)



y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de ese tipo (por ejemplo, la sal HCl y similares).

[0040] Materializaciones adicionales de la invención presente, incluyen aquellos en donde los sustituyentes seleccionados por una o más de las variables definidas anteriormente (por ejemplo, W, J, X, Z, R², etc.) son seleccionados de manera independiente del listado completo tal y como se definieron aquí.

[0041] Tal y como se utiliza aquí, el término "alquilo" hace referencia tanto a radicales de cadena lineal como ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente de hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, e incluye, pero no se limita a, el metil, etilo, propil, isopropil, butil, isobutil, sec-butil, tert-butil, pentil, isopentil, hexil, isohexil, heptil, octil, 2,2,4-trimetilpentil, nonil, decil, undecil and dodecil.

[0042] Tal y como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" hace referencia a un anillo saturado o parcialmente saturado formado por entre 3 y 8 átomos de carbono. Hasta cuatro sustituyentes alquilo pueden estar presentes opcionalmente en el anillo. Ejemplos incluyen el ciclopropil, 1,1-dimetil ciclobutil, 1,2,3-trimetilciclopentil, ciclohexil, ciclopentenil, ciclohexenil, y el 4,4-dimetil ciclohexenil.

[0043] Tal y como se utiliza aquí, el término "alquilamino" hace referencia a un amino con un sustituyente alquilo, en donde el grupo amino es el punto de conexión al resto de la molécula.

[0044] Tal y como se utiliza aquí, el término "heteroarilo" hace referencia a sistemas de anillos aromáticos bicíclicos de 5 a 7 integrantes unitarios o de 8 a 10 integrantes en los que cualquier anillo puede contener de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del N, O y el S donde los átomos de azufre y nitrógeno pueden encontrarse en cualquiera de los estados de oxidación admisibles. Ejemplos incluyen benzimidazolil, benzotiazolil, benzotienil, benzoxazolil, furil, imidazolil, isotiazolil, isoxazolil, oxazolil, piraciniil, pirazolil, piridil, pirimidinil, pirrolil, quinolinil, tiazolil y tienil.

[0045] Tal y como se utiliza aquí, el término "heteroátomo" hace referencia a un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en donde los átomos de nitrógeno y azufre se encuentran en cualquiera de los estados de oxidación admitidos.

[0046] Tal y como se utiliza aquí, el término "alcoxi" hace referencia a radicales de cadena lineal o ramificada de hasta 12 átomos de carbono, a no ser que se indique lo contrario, que están enlazados a un átomo de oxígeno. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

[0047] Tal y como se utiliza aquí, el término "cicloalquenilo espiro-sustituido" hace referencia a un par de anillos cicloalquilo que comparten un átomo de carbono y en donde al menos uno de los anillos es parcialmente insaturado, por ejemplo:

5



[0048] Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales convencionales no tóxicas o sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen el acetato, adipato, benzoato, benzenosulfonato, citrato, camforato, dodecilsulfato, hidrocloreuro, hidrobromuro, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato. Sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos como las sales de sodio y potasio, sales alcalinotérreas como las sales de calcio y magnesio, sales de base orgánica como las sales de dicitohexilamino y sales de ácidos amino como la arginina. También, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con, por ejemplo, haluros alquilo.

10

15

[0049] Tal y como se utiliza aquí, la anotación "*" indicará la presencia de un centro estereogénico.

20

25

30

35

[0050] Donde los compuestos en base a esta invención que tienen al menos un centro quiral, pueden encontrarse en consecuencia como enantiómeros. Donde los compuestos que tienen dos o más centros quirales, pueden además encontrarse como diastereoisómeros. Se ha de entender que todos estos isómeros y mezclas de ese tipo están agrupados dentro del ámbito de la presente invención. Preferiblemente, en donde el compuesto existe como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico de más de o igual a un 80% aproximadamente, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico de más de o igual a un 90% aproximadamente, aún más preferiblemente, en un exceso enantiomérico de más de o igual a un 95% aproximadamente, aún más preferiblemente, en un exceso enantiomérico de más de o igual a un 98% aproximadamente, siendo el más preferible, un exceso enantiomérico de más de o igual a un 99% aproximadamente. De igual modo, en donde el compuesto existe como un diastereoisómero, el diastereoisómero está presente en un exceso diastereoisomérico de más de o igual a un 80% aproximadamente, más preferiblemente, en un exceso diastereoisomérico de más de o igual a un 90% aproximadamente, aún más preferiblemente, en un exceso diastereoisomérico de más de o igual a un 95% aproximadamente, aún más preferiblemente, en un exceso diastereoisomérico de más de o igual a un 98% aproximadamente, siendo el más preferible, un exceso diastereoisomérico de más de o igual a un 99% aproximadamente.

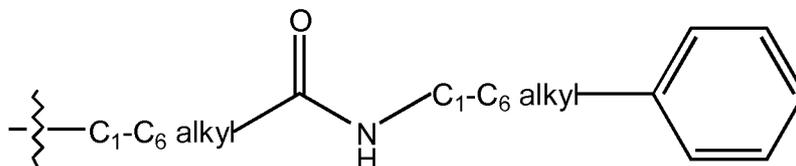
40

45

[0051] Igualmente, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales se prevé incluirlos en ésta. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (por ejemplo, los hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y se prevé también englobar en la cadena lateral a estos solvatos en el ámbito de la presente invención.

[0052] Conforme a la nomenclatura estándar empleada en toda esta publicación, la parte terminal de la cadena lateral designada es descrita en primer lugar, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenil C₁-C₆ alquilaminocarbonil C₁-C₆ alquilo" hace referencia a un grupo con la fórmula

50



[0053] Las abreviaciones utilizadas en la especificación, en particular en los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

55

60

65

BINAP DBU	= 2,2'-Bis-(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo
DBU	= 1,8-Diazabicycloundec-7-ano
DME	= 1,2-Dimetoxietano
DMSO	= Dimetilsulfóxido
dppf	= 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno
HPLC	= Cromatografía líquida de alta resolución
IPA	=Alcohol isopropílico
KOAc	= Acetato de potasio
LC	= Cromatografía líquida
LDA	= Diisopropilamida de litio

	Me	= Metil (por ejemplo -CH ₃)
	2-metil.THF o 2-Me-THF	= 2-Metil-tetrahidrofurano
	MOM	= Metoximetil éter
5	NORIT A-SUPRA	= Carbón activado en polvo disponible en NORIT America Inc.
	Nsulf	= 1,1,1,2,2,3,3,4,4-nonafluoro-1-butanosulfonil fluoruro
	Pd ₂ (OAc) ₂	= Acetato de Paladio(II)
	Pd ₂ (dba) ₃	= Tris(dibenzilideno acetona)dipaladio(0)
	Pd(dppf)C ₁₂	= Dicloruro [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] de paladio(II)
10	PPh ₃	= Trifenilfosfina
	SEM	= 2-(Trimetilsilil)etoximetilo
	TEA	= Trietilamina
	THF	= Tetrahidrofurano
	THP	= Tetrahidropirano
15	XantPhos	= 4,5'-Bis-(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxantano

20 **[0054]** Tal y como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, el término "forma aislada" querrá decir que el compuesto está presente en una forma que está separada (es independiente) de cualquier mezcla sólida con otro compuesto (s), sistema disolvente o medio biológico. En materialización, la invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), preferiblemente el compuesto de fórmula (I-S) aislado. En otras materializaciones, la presente invención tiene como objeto un producto que se prepara conforme a cualquiera de los procedimientos descritos aquí, en donde el producto se prepara aislado.

25 **[0055]** Tal y como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, el término "forma sustancial pura" querrá decir que el porcentaje molar de impurezas en el compuesto aislado es menor al porcentaje molar de 5.0 aproximadamente, preferiblemente menor a un porcentaje molar de 2.0 aproximadamente, más preferiblemente, menor a un porcentaje molar de 0.5 aproximadamente, siendo el más preferible, un porcentaje molar menor a 0.1. En materialización, la invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), preferiblemente el compuesto de fórmula (I-S) como una forma sustancial pura. En otras materializaciones, la presente invención tiene como objeto un producto que se prepara conforme a cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, en donde el producto se prepara como una forma sustancial pura.

35 **[0056]** Tal y como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, el término "sustancialmente libre de una forma (s) de sal correspondiente" cuando se utilizó al describir el compuesto con la fórmula (I) querrá decir que el porcentaje molar de la forma (s) de sal correspondiente de base aislada de fórmula (I) es menor a 5.0 aproximadamente, preferiblemente menor a un porcentaje molar de 2,0 aproximadamente, más preferiblemente, menor a un porcentaje molar de 0.5, siendo el más preferible, un porcentaje molar menor a 0.1 aproximadamente. En materialización, la presente invención tiene como objeto un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), preferiblemente el compuesto de fórmula (I-S) sustancialmente libre de la forma(s) de sal correspondiente. En otras materializaciones, la presente invención tiene como objeto un producto que se prepara conforme a cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, en donde el producto se prepara de modo que sea sustancialmente libre de la forma (s) de sal correspondiente.

45 **[0057]** Tal y como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, el término "tratante", "de tratamiento" y similares, incluirán el control y el cuidado de un sujeto o paciente (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano) con el propósito de luchar contra una enfermedad, condición o alteración e incluye la administración de un compuesto de la invención presente para evitar la aparición de los síntomas o las complicaciones, aliviarlos, o eliminar la enfermedad, condición o alteración.

50 **[0058]** Tal y como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, el término "prevención", incluirá (a) la reducción de la frecuencia de uno o más síntomas; (b) la reducción de la gravedad de uno o más síntomas; (c) el retraso o la prevención del desarrollo de síntomas adicionales; y/o (d) el retraso o la prevención del desarrollo de la alteración o la condición.

55 **[0059]** Cualquier persona especializada en el tema, percibirá que en donde la invención presente está orientada a métodos de prevención, un sujeto que requiere de esto (por ejemplo un sujeto que requiere prevención) incluirá a cualquier sujeto o paciente (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) que haya experimentado o mostrado al menos un síntoma de la alteración, enfermedad o condición a ser prevenida. Además, un sujeto que requiere de esto puede además ser un sujeto (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) que no haya mostrado ningún síntoma de la alteración, enfermedad o condición del (de la) que ser prevenido, pero que un médico, terapeuta o cualquier otro colectivo médico ha considerado que corre el riesgo de desarrollar la mencionada alteración, enfermedad o condición. Por ejemplo, se puede considerar que el sujeto corre el riesgo de desarrollar una alteración, enfermedad o condición (y por lo tanto que requiera de prevención o

tratamiento preventivo) debido al historial médico del paciente, incluyéndolo, pero sin limitarse a, antecedentes familiares, predisposición, alteraciones o condiciones coexistentes (comórbidos), pruebas de ADN, y similares.

5 **[0060]** El término "sujeto" tal y como se utiliza aquí, hace referencia a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y/o mostrado al menos un síntoma de la enfermedad o la alteración para ser tratado y/o prevenido.

10 **[0061]** El término "cantidad terapéuticamente efectiva" tal y como se utiliza anteriormente, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano que busca un investigador, veterinario, doctor u otros terapeutas, incluye el alivio, la prevención, tratamiento o retraso de la aparición o el avance de los síntomas de la enfermedad o la alteración que se está tratando.

15 **[0062]** Tal y como se utiliza aquí, el término "composición", pretende englobar un producto que consta de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que es resultado, directa o indirectamente, de mezclas de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

20 **[0063]** Tal y como se facilitó más ampliamente en la descripción escrita, términos como "reaccionante" y "reactivo" son utilizados aquí en referencia a una entidad química que es cualquiera de: (a) la forma real recitada de tal entidad química, y (b) cualquiera de las formas de esa entidad química en el medio en el que los compuestos están siendo analizados cuando son identificados.

25 **[0064]** Cualquier persona especializada en el tema percibirá que, salvo que se especifique otra cosa, la etapa (s) de reacción se lleva a cabo en las condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para ofrecer el producto deseado. Cualquier persona especializada en el tema percibirá que, en las especificaciones y afirmaciones que se expusieron aquí, en donde un reactivo o tipo/clase de reactivo (por ejemplo, un disolvente, etc.) es recitado en más de una etapa de un proceso, los reactivos individuales son escogidos independientemente para cada etapa de la reacción y pueden ser iguales o diferentes los unos de los otros. Por ejemplo en donde dos etapas de un proceso recitan una fase orgánica o inorgánica como un reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para la primera etapa puede ser la misma o diferente de la base orgánica o inorgánica de la segunda etapa. Además, cualquier persona especializada en el tema percibirá que en donde la etapa de una reacción de la invención presente puede llevarse a cabo en distintos disolventes o sistemas disolventes, la etapa de reacción mencionada, puede también llevarse a cabo en una mezcla de disolventes adecuados o sistemas disolventes. Un experto en la materia también percibirá que en donde dos etapas de la reacción o del proceso consecutivas son ejecutadas sin aislamiento del producto intermedio (por ejemplo la primera de las dos etapas de la reacción o proceso), después, las etapas de la primera y segunda reacción o proceso pueden ejecutarse en el mismo disolvente o sistema disolvente; o de manera alternativa pueden ejecutarse en diferentes disolventes o sistemas disolventes tras el cambio de disolvente, que puede completarse de acuerdo a los métodos conocidos.

40 **[0065]** Para ofrecer una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas que se presentan aquí no son relativas al término "aproximadamente". Es comprensible que tanto si el término "aproximadamente" se utiliza explícitamente o no, cada cantidad que se presenta aquí pretende hacer referencia al valor real proporcionado, y también pretende hacer referencia a la estimación de tal valor que se deduciría de forma lógica en base a competencias normales en este campo, incluyendo, pero sin limitarse a, estimaciones por restricciones experimentales o de cálculo para esos valores proporcionados.

45 **[0066]** Para ofrecer una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas aportadas aquí son recitadas como un rango entre la cantidad X aproximadamente y la cantidad Y aproximadamente. Es comprensible que en donde un rango se recita, el rango no está restringido a límites superiores e inferiores, si no que incluye el rango completo de la cantidad de X aproximadamente hasta la cantidad de Y aproximadamente, o cualquier otra cantidad o rango contenido entre ambos.

50 **[0067]** Ejemplos de disolventes, bases, temperaturas de reacción, y otros parámetros y componentes aptos se presentan de forma detallada a continuación. Un experto en la materia percibirá que el listado de los ejemplos mencionados no es el deseado, y no debería interpretarse, limitándose de alguna manera a lo que la invención expone en los supuestos que siguen posteriormente. Cualquier persona especializada en el tema percibirá que en donde la etapa de una reacción de la invención presente puede llevarse a cabo en distintos disolventes o sistemas disolventes, la etapa de reacción mencionada, puede también llevarse a cabo en una mezcla de disolventes adecuados o sistemas disolventes.

55 **[0068]** Tal y como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, el término "grupo saliente", significará un átomo o grupo cargado o no que sale durante una reacción de sustitución o de desplazamiento. Posibles ejemplos incluyen, pero no se limitan a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato, y similares.

60

[0069] Durante cualquiera de los procedimientos de preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario o deseable proteger grupos reactivos o sensibles frente a cualquiera de las moléculas involucradas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, como los descritos en "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. GREENE & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior oportuna empleando métodos conocidos de la materia.

[0070] Tal y como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, el término "grupo protector del nitrógeno" significará un grupo que puede unirse a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de participar en una reacción y que puede ser fácilmente eliminado posteriormente a la reacción. Grupos protectores del nitrógeno aptos incluyen, pero no se limitan a carbamatos - grupos con la fórmula -C(O)O-R en donde R es por ejemplo un metil, etil, t-butil, benzil, feniletil, CH₂=CH-CH₂-, y similares; amidas - grupos con la fórmula -C(O)-R' en donde R' es por ejemplo un metil, fenil, trifluorometil, y similares; derivados del N-sulfonil - grupos con la fórmula -SO₂-R" en donde R" es por ejemplo el toli, fenil, trifluorometil, 2,2,5,7,8- pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenzeno, y similares. Otros grupos protectores del nitrógeno aptos pueden encontrarse en escritos como T.W. GREENE & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991.

[0071] Tal y como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, el término "grupo protector del oxígeno", significará un grupo que puede unirse a un átomo de oxígeno para proteger dicho átomo de participar en una reacción y que puede ser fácilmente eliminado posteriormente a la reacción. Grupos protectores aptos del oxígeno incluyen, pero no se limitan a, el acetil, benzoil, t-butil- dimetilsilil, trimetilsilil (TMS), MOM, THP, y similares. Otros grupos protectores aptos del oxígeno pueden encontrarse en escritos como T.W. GREENE & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991.

[0072] Donde los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención da lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales como la cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en su forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse tanto por síntesis enantioespecífica como por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, descomponerse en sus componentes enantiómeros mediante técnicas estándar, como la formación de pares diastereoisoméricos mediante la formación de la sal con un ácido ópticamente activo, como el (-)-diptoluoil-D-ácido tartárico y/o el (+)-diptoluoil-L-ácido tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos pueden determinarse también mediante la formación de ésteres o amidas diastereoisoméricas, seguidas de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. De forma alternativa, los compuestos pueden determinarse mediante cromatografía de columna HPLC.

[0073] Asimismo, la cromatografía aplicada a sustancias quirales frente a un patrón, puede utilizarse para determinar el porcentaje de exceso enantiomérico (%ee). El exceso enantiomérico puede calcularse como se indica a continuación:

Calculado como sigue:

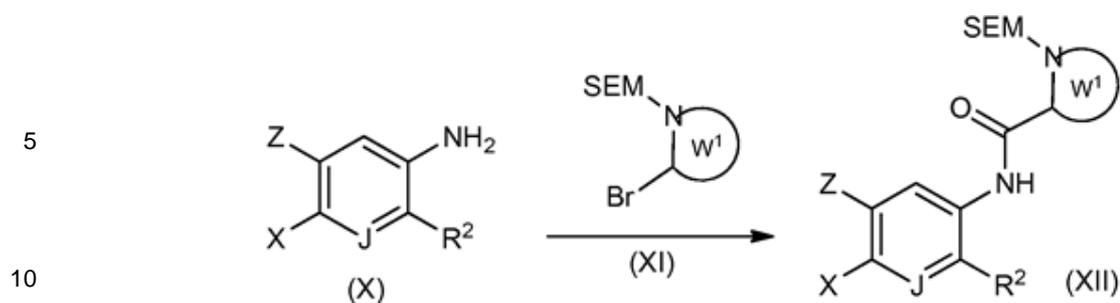
$$[(R\text{moles}-S\text{moles})/(R\text{moles}+S\text{moles})] \times 100\%$$

R moles y S moles son las fracciones molares de R y S en la mezcla de forma que R moles + S moles = 1. El exceso enantiomérico puede calcularse también a partir de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y de la mezcla preparada, como se indica a continuación:

$$ee = ([\alpha\text{-obs}] / [\alpha\text{-max}]) \times 100.$$

Procedimientos de la invención presente

[0074] La invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), tal y como se describe en el esquema 1, a continuación.

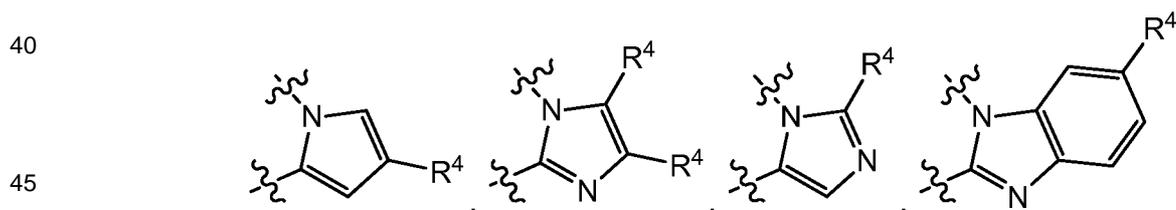


Esquema 1

25 **[0075]** Por tanto, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XI) o con una mezcla de regioisómeros protegidos de SEM de ese tipo, en donde



es seleccionado del grupo que consta de



y



60 un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos;
 en presencia del gas monóxido de carbono o una fuente de monóxido de carbono, en donde la fuente de monóxido de carbono es por ejemplo, un carbonilo metálico como el tungsteno, hexacarbonil, molibdeno, hexacarbonilo, y similares preferiblemente en presencia de un gas monóxido de carbono; en donde el gas monóxido de carbono está presente preferiblemente a una presión comprendida entre 3.0 bar y 5.0 bar aproximadamente, más preferiblemente a una presión comprendida entre 3.0 bar y 4.0 bar aproximadamente, más preferiblemente a una presión de 4.0 bar

65

aproximadamente; (preferiblemente el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XI) en una atmósfera de monóxido de carbono);

en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuadamente seleccionada como el K_3PO_4 , K_2CO_3 , DBU, TEA, piridina y similares, preferiblemente una base inorgánica como el K_3PO_4 , K_2CO_3 , y similares, más preferiblemente, el K_3PO_4 ; en donde la base está preferiblemente en una cantidad comprendida entre 1.0 y 2.0 equivalentes molares aproximadamente (relativo a los moles del compuesto de fórmula (X)), más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 1.5 y 4.0 equivalentes molares aproximadamente, más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 2.0 y 3.0 equivalentes molares aproximadamente;

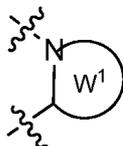
en presencia de un sistema de acoplamiento adecuadamente seleccionado que consta de un compuesto de paladio adecuadamente seleccionado como el $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, y similares, preferiblemente el $Pd(OAc)_2$, y un ligando Xantphos adecuadamente seleccionado; más preferiblemente, una mezcla de $Pd(OAc)_2$ y Xantphos, más preferiblemente una mezcla al 1:1 (molar) de $Pd(OAc)_2$ y Xantphos;

en donde el compuesto de paladio está preferiblemente presente en una cantidad comprendida entre 1.0% mol (por ejemplo 0.01 equivalentes molares relativos a los moles del compuesto de fórmula (X)) y 4.0% mol aproximadamente, más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 2.0% mol y 3.0% mol aproximadamente; y en donde el ligando está preferiblemente presente en una cantidad comprendida entre 1.0% mol (por ejemplo 0.01 equivalentes molares relativos a los moles del compuesto de fórmula (X)) y 4.0% mol aproximadamente, más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 2.0% mol y 3.0% mol aproximadamente;

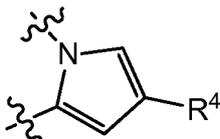
en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado como el tolueno, xileno, y similares, preferiblemente el tolueno; a una temperatura comprendida entre 60°C y 120°C aproximadamente, más preferiblemente a una temperatura comprendida entre 75°C y 100°C aproximadamente, más preferiblemente a una temperatura de 90°C aproximadamente; para obtenerse el correspondiente compuesto de fórmula (XII).

[0076] El compuesto de fórmula (XII) es desprotegido de acuerdo con métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XII) puede desprotegerse haciéndolo reaccionar con un ácido adecuadamente seleccionado como el HCl, H_2SO_4 , y similares, en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado como el isopropanol, etanol, agua, y similares, para obtenerse el correspondiente compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

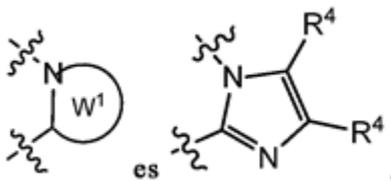
[0077] Un experto en la materia detectará fácilmente que cuando



No se incluye éste

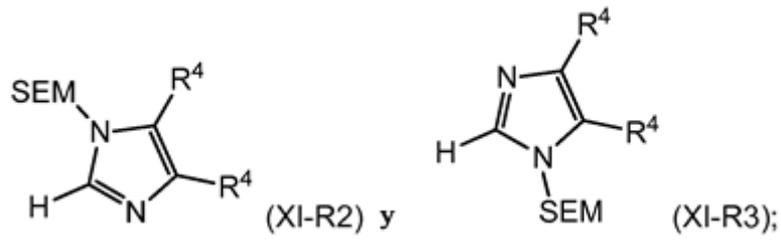


el compuesto de fórmula (XI) puede existir como una mezcla de sus correspondientes regioisómeros protegidos del SEM. Más específicamente, cuando



la mezcla de regioisómeros protegidos del SEM del compuesto de fórmula (XI) es una mezcla de un compuesto de fórmula (XI-R2) y un compuesto de fórmula (XI-R3)

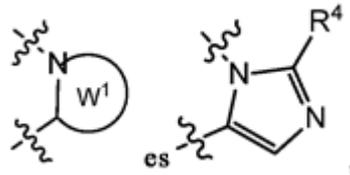
5



10

cuando

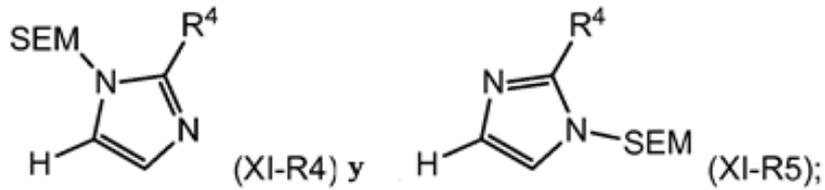
15



20

la mezcla de regioisómeros protegidos del SEM del compuesto de fórmula (XI) es una mezcla de un compuesto de fórmula (XI-R4) y un compuesto de fórmula (XI-R5)

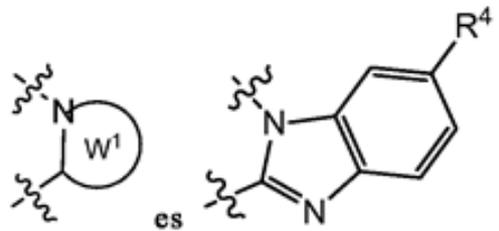
25



30

cuando

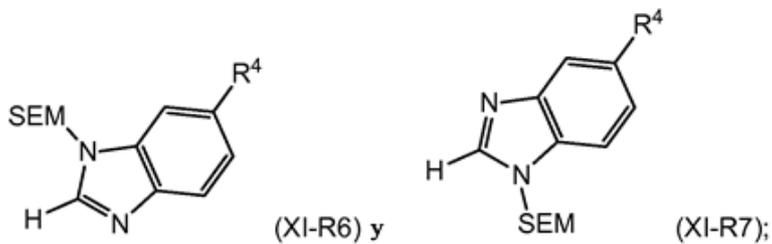
35



40

la mezcla de regioisómeros protegidos del SEM del compuesto de fórmula (XI) es una mezcla de los siguientes compuestos de fórmula (XI-R6) y un compuesto de fórmula (XI-R7)

45

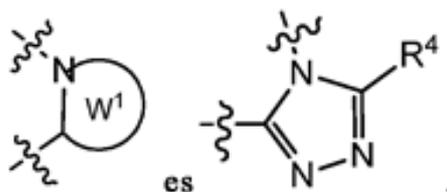


50

55

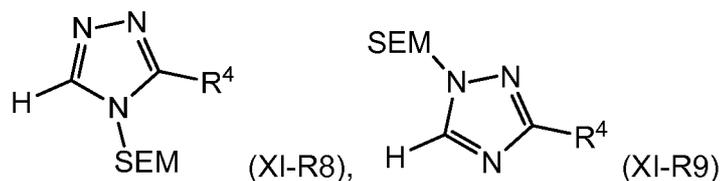
y cuando

60

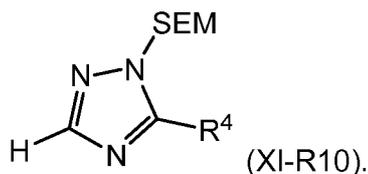


65

la mezcla de regioisómeros protegidos del SEM del compuesto de fórmula (XI) es una mezcla de dos o tres de un compuesto de fórmula (XI-R8), un compuesto de fórmula (XI-R9) y/o un compuesto de fórmula (XI-R10)

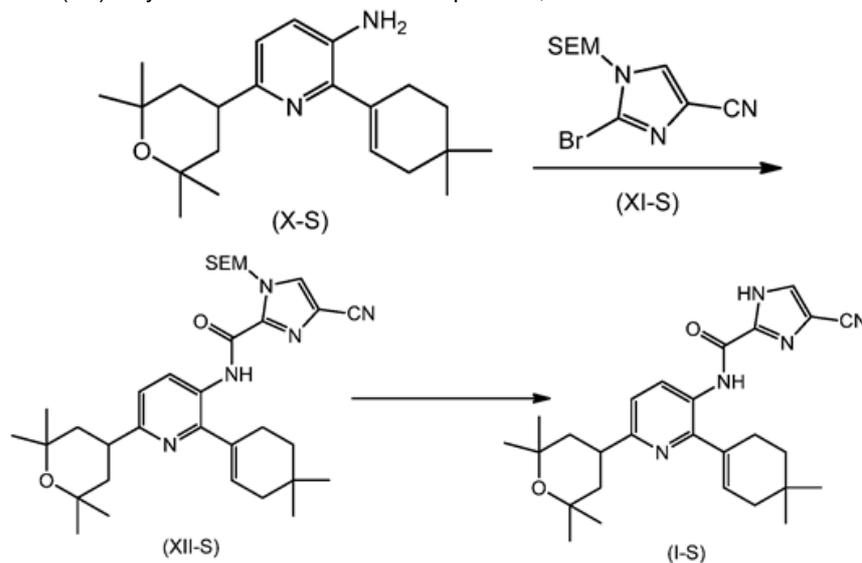


y



[0078] Un experto en la materia, detectará más fácilmente que el compuesto de fórmula (X) puede hacerse reaccionar con una mezcla de regioisómeros protegidos del SEM de los compuestos de fórmula (XI) tal y como se describió anteriormente, según el procedimiento descrito en el esquema 1, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (XIII).

[0079] En materialización, la invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S) tal y como se describe en el esquema 2, a continuación.



Esquema 2

50

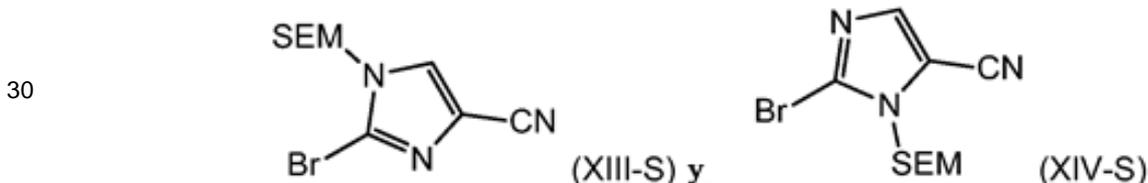
[0080] Por lo tanto, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X-S), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XI-S), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de un gas monóxido de carbono o una fuente de monóxido de carbono, en donde la fuente de monóxido de carbono es por ejemplo, un carbonilo metálico como el hexacarbonilo de tungsteno, hexacarbonilo de molibdeno, y similares; preferiblemente en presencia de un gas monóxido de carbono; en donde el gas monóxido de carbono, preferentemente a una presión comprendida entre 3.0 bar y 5.0 bar aproximadamente, más preferentemente a una presión comprendida entre 3.0 bar y 4.0 bar aproximadamente, más preferentemente a una presión del orden de 4.0 bar aproximadamente; (preferiblemente el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XI) en una atmósfera de monóxido de carbono); en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuadamente seleccionada como el K3PO4 K2CO3, DBU, TEA, piridina y similares, preferiblemente una base inorgánica como el K3PO4, K2CO3, y similares, más preferiblemente, el K3PO4; en donde la base está preferentemente en una cantidad comprendida entre 1.0 y 2.0 equivalentes molares aproximadamente (relativo a los moles del compuesto de fórmula (X)), más preferentemente en una cantidad comprendida entre 1.5 y 4.0 equivalentes molares aproximadamente, más preferentemente en una cantidad comprendida entre 2.0 y 3.0 equivalentes molares aproximadamente; en presencia de un sistema de

acoplamiento adecuadamente seleccionado que consta de un compuesto de paladio adecuadamente seleccionado como el Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, y similares, preferiblemente el Pd(OAc)₂, y un ligando Xantphos adecuadamente seleccionado; más preferiblemente, una mezcla de Pd(OAc)₂ y Xantphos, más preferiblemente una mezcla al 1:1 (molar) de Pd(OAc)₂ y Xantphos;

5 en donde el compuesto de paladio está preferiblemente presente en una cantidad comprendida entre 1.0% mol (por ejemplo 0.01 equivalentes molares relativos a los moles del compuesto de fórmula (X-S)) y 4.0% mol aproximadamente, más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 2.0 % mol y 3.0% mol aproximadamente; y en donde el ligando está preferiblemente presente en una cantidad comprendida entre 1.0% mol (por ejemplo 0.01 equivalentes molares relativos a los moles del compuesto de fórmula (X-S)) y 4.0% mol aproximadamente, más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 2.0 % mol y 3.0% mol aproximadamente; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionando como el tolueno, xileno, y similares, preferiblemente el tolueno; a una temperatura comprendida entre 60°C y 120°C aproximadamente, más preferiblemente a una temperatura comprendida entre 75°C y 100°C aproximadamente, más preferiblemente a una temperatura de 90°C aproximadamente; para obtenerse el correspondiente compuesto de fórmula (XII-S).

15 **[0081]** El compuesto de fórmula (XII) es desprotegido de acuerdo con métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I-S). Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XII-S) puede desprotegerse haciéndolo reaccionar con un ácido adecuadamente seleccionado como el HCl, H₂SO₄, y similares, en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado como el isopropanol, etanol, agua, y similares, para obtenerse el correspondiente compuesto de fórmula (I-S) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 **[0082]** En materialización, la invención presente tiene como objeto un procedimiento para la preparación de un compuesto con la fórmula (I-S), en donde el compuesto de fórmula (X-S) se hace reaccionar, según el procedimiento descrito en el esquema 2 anterior, con una mezcla de un compuesto de fórmula (XIII-S) y un compuesto de fórmula (XIV-S)



35 para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (I-S).

[0083] En otra materialización, el compuesto de fórmula (X-S) se hace reaccionar con una mezcla de un compuesto de fórmula (XIII-S) y un compuesto de fórmula (XIV-S);

40 en presencia del gas monóxido de carbono o una fuente de monóxido de carbono, en donde la fuente de monóxido de carbono es por ejemplo, un carbonilo metálico como el hexacarbonilo de tungsteno, hexacarbonilo de molibdeno, y similares; preferiblemente en presencia de un gas monóxido de carbono; en donde el gas monóxido de carbono está presente preferentemente a una presión comprendida entre 3.0 bar y 5.0 bar aproximadamente, más preferiblemente a una presión comprendida entre 3.0 bar y 4.0 bar aproximadamente, más preferiblemente a una presión de 4.0 bar aproximadamente; (preferiblemente el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XI) en una atmósfera de monóxido de carbono);

45 en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuadamente seleccionada como el K₃PO₄, K₂CO₃, DBU, TEA, piridina y similares, preferiblemente una base inorgánica como el K₃PO₄, K₂CO₃, y similares, más preferiblemente, el K₃PO₄; en donde la base está preferiblemente en una cantidad comprendida entre 1.0 y 2.0 equivalentes molares aproximadamente (relativo a los moles del compuesto de fórmula (X-S)), más preferiblemente en una cantidad del orden de 1.5 hasta 4.0 equivalentes molares aproximadamente, más preferiblemente en una cantidad del orden de 2.0 hasta 3.0 equivalentes molares aproximadamente;

50 en presencia de un sistema de acoplamiento adecuadamente seleccionado que consta de un compuesto de paladio adecuadamente seleccionado como el Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, y similares, preferiblemente el Pd(OAc)₂, y un ligando Xantphos adecuadamente seleccionado; más preferiblemente, una mezcla de Pd(OAc)₂ y Xantphos, más preferiblemente una mezcla al 1:1 (molar) de Pd(OAc)₂ y Xantphos;

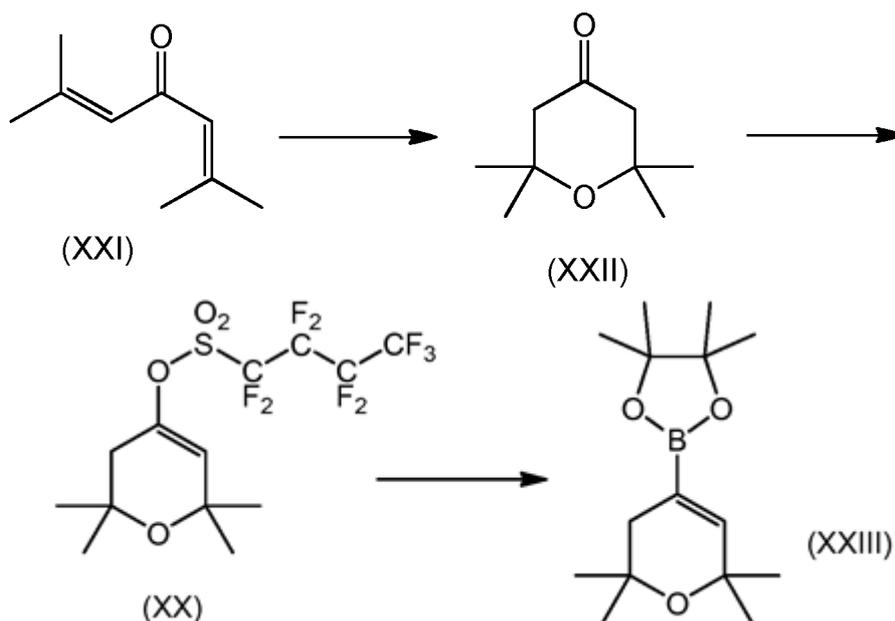
55 en donde el compuesto de paladio está preferiblemente presente en una cantidad comprendida entre 1.0 % mol (por ejemplo 0.01 equivalentes molares relativos a los moles del compuesto de fórmula (X-S)) y 4.0% mol aproximadamente, más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 2.0% mol y 3.0% mol aproximadamente; y en donde el ligando está preferiblemente presente en una cantidad comprendida entre 1.0 % mol (por ejemplo 0.01 equivalentes molares relativos a los moles del compuesto de fórmula (X-S)) y 4.0% mol, más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 2.0% mol y 3.0% mol aproximadamente;

60 en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado como el tolueno, xileno, y similares, preferiblemente el tolueno; a una temperatura comprendida entre 60°C y 120°C aproximadamente, más preferiblemente a una

temperatura comprendida entre 75°C y 100°C aproximadamente, más preferiblemente a una temperatura de 90°C aproximadamente; hasta obtenerse el correspondiente compuesto de fórmula (XII-S).

[0084] El compuesto de fórmula (XII-S) puede desprotegerse haciéndolo reaccionar con un ácido adecuadamente seleccionado como el HCl, H₂SO₄, y similares, en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado como el isopropanol, etanol, agua, y similares, para obtenerse el correspondiente compuesto de fórmula (I-S) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0085] El que se ha descrito, es un procedimiento mejorado para la preparación de un compuesto de fórmula (XX) (eficaz como intermediario en la síntesis de agentes farmacéuticos), tal y como se describe en el esquema 3 a continuación.



Esquema 3

[0086] Por tanto, un compuesto de fórmula (XXI), un compuesto conocido también denominado 2,6-dimetilhepta-2,5-dien-4-uno, se hace reaccionar con un ácido adecuadamente seleccionado como el HCl, H₂SO₄, HBr y similares, preferiblemente HCl, más preferiblemente 3N HCl; en donde el ácido está presente preferiblemente en una cantidad comprendida entre 1.0 y 5.0 equivalentes molares aproximadamente (relativo a los moles del compuesto de fórmula (XXI)), más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 2.0 y 4.0 equivalentes molares aproximadamente, más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 3.0 y 3.25 equivalentes molares aproximadamente; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado como el metanol, etanol, isopropanol, y similares, preferiblemente el metanol; a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 45°C, más preferiblemente del orden de 30°C; para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (XXII), también conocido como 2,2,6,6-tetrametildihidro-2H-piran-4(3H)-uno.

[0087] El compuesto de fórmula (XXII) se hace reaccionar con NfsulfF, un compuesto conocido (también denominado fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4- nonafluoro-1-butanosulfonil); en donde el NfsulfF está preferiblemente en una cantidad comprendida entre 1.0 y 1.5 equivalentes molares aproximadamente (relativo a los moles del compuesto de fórmula (XXII)), más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 1.1 y 1.3 equivalentes molares aproximadamente, más preferiblemente en una cantidad del orden de 1.2 equivalentes molares aproximadamente; en presencia de DBU; en donde éste está preferiblemente presente en una cantidad comprendida entre 1.1 y 4.0 equivalentes molares aproximadamente (relativo a los moles del compuesto de fórmula (XXII)), más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 1.5 y 2.5 equivalentes molares aproximadamente, más preferiblemente en una cantidad del orden de 2.0 equivalentes molares aproximadamente; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado como el 2-metil-THF, THF, tolueno, y similares, preferiblemente el 2-metil-THF; a una temperatura comprendida entre los 0°C y la temperatura ambiente aproximadamente, preferiblemente a la temperatura ambiente; para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (XX), también conocido como el 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato.

[0088] El procedimiento de la invención presente para la preparación de un compuesto de fórmula (XX) (más concretamente la reacción de un compuesto de fórmula (XXII) y obtener el correspondiente compuesto de fórmula

(XX) tal y como se describió anteriormente) ha mejorado con los procedimientos previamente expuestos. En el procedimiento de la invención presente, se halló al azar que la utilización del DBU, en lugar del LDA, permite que la reacción se lleve a cabo a una temperatura comprendida entre los 0°C y la temperatura ambiente (frente a los -78°C para el LDA), cuya menor temperatura es ventajosa y/o preferente en la producción a gran escala y/o y para la seguridad. El procedimiento de la invención presente para la preparación del compuesto de fórmula (XX) tal y como se describió anteriormente además suprime el uso del metanol (o un alcohol similar), e incrementa el rendimiento (producción) del producto.

[0089] El compuesto de fórmula (XX), puede además, hacerse reaccionar de manera opcional con el diboro pinacol éster (también conocido como pinacol diborano), un compuesto conocido; en donde el diboro pinacol éster está preferiblemente presente en una cantidad comprendida entre 1.0 y 3.0 equivalentes molares aproximadamente (relativo a los moles del compuesto de fórmula (XX)), más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 1.05 y 1.5 equivalentes molares aproximadamente, más preferiblemente en una cantidad del orden de 1.1 equivalentes molares aproximadamente;

en presencia de un sistema de acoplamiento adecuadamente seleccionado que consta de un compuesto de paladio y un ligando, como el Pd(dppf)Cl₂ en una mezcla con dppf, Pd(OAc)₂ en una mezcla con PPh₃, y similares; en donde el compuesto de paladio (preferentemente el Pd(dppf)Cl₂) está preferiblemente presente en una cantidad comprendida entre 0.01 y 0.05 equivalentes molares aproximadamente (por ejemplo en una cantidad comprendida entre 1.0% mol y 5.0% mol aproximadamente), más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 0.02 y 0.03 equivalentes molares aproximadamente (por ejemplo en una cantidad comprendida entre 2.0% mol y 3.0% mol aproximadamente), más preferiblemente en una cantidad del orden de 0.027 equivalentes molares aproximadamente (por ejemplo una cantidad del orden de 2.7% mol aproximadamente); y en donde el ligando (preferiblemente dppf) está preferiblemente presente en una cantidad comprendida entre 0.01 y 0.05 equivalentes molares aproximadamente (por ejemplo en una cantidad comprendida entre 1.0% mol y 5.0% mol aproximadamente), más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 0.02 y 0.03 equivalentes molares aproximadamente (por ejemplo en una cantidad comprendida entre 2.0% mol y 3.0% mol aproximadamente), más preferiblemente en una cantidad del orden de 0.029 equivalentes molares aproximadamente (por ejemplo en una cantidad del orden de 2.9% mol); en presencia de una base inorgánica como el KOAc, Cs₂CO₃, y similares; en donde la base inorgánica está presente preferiblemente en una cantidad comprendida entre 1.0 y 5.0 equivalentes molares aproximadamente (relativa a los moles del compuesto de fórmula (XX)), más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 2.0 y 4.0 equivalentes molares aproximadamente, más preferiblemente en una cantidad del orden de 3.0 equivalentes molares aproximadamente;

[0090] en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado como el DME, tolueno, y similares, preferiblemente el DME; a una temperatura comprendida entre 60°C y 120°C aproximadamente, preferiblemente a una temperatura del orden de 80°C aproximadamente; para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (XXIII), también conocido como el 4,4,5,5-tetrametil-2-(2,2,6,6-tetramiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,2- dioxaborolano.

[0091] Un experto en la materia percibirá que el compuesto de fórmula (XXIII) es una especie reactiva, que resulta de utilidad como intermediario en la síntesis de compuestos farmacéuticos, por ejemplo, como se describe en Illig, C., et al., US Patent Publication US 2009/010296 A1.

[0092] Las composiciones farmacéuticas que se describen constan de uno o más compuestos de fórmula (I), que se prepararon tal y como se describe en esta invención, con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que constan de uno o más compuestos descritos en esta invención como el ingrediente activo pueden prepararse mediante la mezcla íntima del compuesto o compuestos con un portador farmacéutico según las técnicas farmacéuticas de formulación. El portador puede tomar una gran variedad de formas en función de la vía deseada de administración (por ejemplo, oral, parenteral). Hasta la fecha los preparados orales farmacéuticos como las suspensiones, elixires y soluciones, portadores adecuados y aditivos incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, estabilizadores, colorantes y similares; para los preparados sólidos, se tienen almidones, azúcares, diluyentes, granulados, lubricantes, aglomerantes, efervescentes y similares. Los preparados orales sólidos pueden recubrirse también con sustancias como azúcares o presentan una cubierta entérica a fin de definir un lugar de absorción mayor. Para la administración parenteral, el portador consta normalmente de agua esterilizada y se pueden añadir otros componentes para aumentar la solubilidad o la conservación. Las suspensiones inyectables o soluciones pueden prepararse también utilizando portadores acuosos junto con aditivos apropiados.

[0093] Para preparar las composiciones farmacéuticas descritas, uno o más compuestos descritos en esta invención como ingredientes activos se mezcla íntimamente con un portador farmacéutico según las técnicas de formulación farmacéuticas convencionales, en donde el portador puede tomar una gran variedad de formas en función del modo de preparación requerido para la administración, por ejemplo, oral o parenteral como la intramuscular. En la preparación de las composiciones de dosis oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por tanto, los preparados líquidos orales farmacéuticos como las suspensiones, elixires y soluciones, portadores adecuados y aditivos incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, estabilizadores, colorantes y similares; para los preparados sólidos orales se tienen polvos, píldoras cápsulas y

5 pastillas, portadores adecuados y aditivos incluyen almidones, azúcares, diluyentes, granulados, lubricantes, aglomerantes, efervescentes y similares. Debido a su facilidad de administración, las pastillas y las píldoras representan la forma de dosis oral más ventajosa, y obviamente por ello se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, las pastillas pueden llevar una cubierta de azúcar o entérica empleando para ello técnicas estándar. Para parenterales, el portador normalmente contendrá agua esterilizada, otros componentes pueden incluirse, por ejemplo, con la finalidad de favorecer la solubilidad o la conservación. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso, pueden emplearse portadores líquidos apropiados agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas de esta invención contendrán, por dosis unitaria, por ejemplo, una pastilla, una píldora, polvos, una inyección, una cucharadita, y similares, la cantidad del principio activo esencial para 10 suministrar la dosis eficaz tal y como se describió anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de esta invención contendrán, por dosis unitaria, por ejemplo, una pastilla, una píldora, polvos, una inyección, una cucharadita, y similares, comprendidas entre 0.01 mg y 1000 mg aproximadamente o cualquier otra cantidad contenida en ese intervalo, preferiblemente comprendida entre 0.1 mg/kg/día y 50 mg/kg/día, o cualquier otra cantidad contenida en ese intervalo, preferiblemente comprendida entre 0.05 mg/kg/día y 15.0 mg/kg/día, o cualquier otra cantidad contenida en ese intervalo, preferiblemente comprendida entre 0.1 mg/kg/día y 10.0 mg/kg/día, o cualquier otra cantidad contenida en ese intervalo. Las dosis, sin embargo, pueden ser variadas en función de las necesidades de los pacientes, la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto que se está utilizando. Puede emplearse tanto la dosis de administración diaria como la pos-periódica.

20 **[0094]** Preferiblemente estas composiciones se encuentran en forma de dosis unitarias tal y como las pastillas, píldoras, cápsulas, polvos, granulados soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles dosificados, espray líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectables o supositorios; para la administración rectal, sublingual, intranasal y parenteral, o para la administración mediante inhalación o suflación. La administración de la dosis puede darse también, de manera adecuada, una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo tanto una sal 25 insoluble del compuesto activo, como la sal decanoato, pueden adecuarse para proporcionar un preparado de liberación gradual de inyección intramuscular. Para la preparación de composiciones sólidas como las pastillas, el principio activo mayoritario se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, componentes de pastillas habituales como el maíz, el almidón, la lactosa, la sacarosa, el sorbitol, el talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, el agua, para formar 30 composiciones preformuladas sólidas que contienen una mezcla homogénea de un compuesto de la invención presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta. Cuando se hace referencia a composiciones preformuladas homogéneas, significa que el principio activo es dispersado uniformemente por toda la composición a fin de que la composición pueda subdividirse fácilmente en dosis de la misma eficacia que las pastillas, píldoras y cápsulas. Estas composiciones preformuladas sólidas se dividen pues en formas de administración del tipo descrito 35 anteriormente que contienen entre 0.01mg y 1,000 mg aproximadamente o cualquier cantidad que se encuentre en ese intervalo, del principio activo de la invención presente. Las pastillas o píldoras de la nueva composición pueden cubrirse o en su defecto combinarse para proveer una forma de administración que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la pastilla o píldora pueden contener un componente de dosis interna y de dosis externa, éste último como envoltorio del primero. Los dos componentes pueden ser separados mediante una capa entérica 40 que sirve para evitar la descomposición en el estómago y permite al componente interno pasar intacto al duodeno o retrasar su liberación. Una gran diversidad de materiales puede emplearse para tales capas entéricas o de cubierta, tales materiales incluyen un número de ácidos poliméricos con dichos materiales como la laca, el alcohol cetílico y el acetato de celulosa.

45 **[0095]** Las formas líquidas en las que las composiciones pueden ser incorporadas para la administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, siropes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites alimentarios como el aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuate (o de maní), así como elixires y medios farmacéuticos similares. Agentes de suspensión y dispersión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas naturales y sintéticas como la tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilo-pirrolidona o gelatina. 50

[0096] El método de tratamiento descrito de alteraciones mediadas por la quinasa c-FMS puede también llevarse a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprenda cualquiera de los compuestos tal y como se definen aquí y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre 0.01mg y 1000 mg aproximadamente de compuesto, o cualquier cantidad comprendida en ese intervalo, preferiblemente entre 1.0 mg y 500 mg del compuesto aproximadamente, o cualquier cantidad comprendida en ese intervalo, y pueden estar constituidas por cualquier forma que sea adecuada al modo de administración seleccionado. Los portadores 55 contienen excipientes imprescindibles e inertes, incluyendo, pero sin limitarse a, aglomerantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y revestimientos (cubiertas). Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas como píldoras, pastillas, comprimidos, cápsulas (cada una de ellas incluye formulaciones de liberación inmediata, retardada y gradual), gránulos, polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, emulsiones y suspensiones. Formas eficaces para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones. 60

65 **[0097]** Como ventaja, los compuestos descritos pueden administrarse en una única dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas en dos, tres o cuatro dosis. Además, los compuestos descritos pueden

administrarse de forma intranasal mediante el uso vía tópica de medios intranasales adecuados, o mediante el uso de parches transdérmicos muy conocidos por aquellos con nociones en este campo. Para ser administrada de forma transdérmica, la administración de la dosis, será evidentemente continua, y no intermitente durante todo el tratamiento.

5
 [0098] Por ejemplo, para la administración oral mediante pastilla o cápsula, el componente del fármaco activo puede combinarse con un portador no tóxico, inerte y farmacéuticamente aceptable como el etanol, glicerol, agua y similares. Así mismo, cuando sea necesario o deseado, ligantes adecuados, lubricantes, agentes de descomposición y colorantes pueden también ser incorporados a la mezcla. Ligantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales como la glucosa o la beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como la acacia, tragacanto o el oleato de sodio, estereato de sodio, estereato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los agentes de descomposición incluyen, sin limitación, almidón, celulosa de metilo, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

15
 [0099] Las formas líquidas en agentes de suspensión y dispersión adecuados como las gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, tragacanto, acacia, celulosa de metilo y similares. Para la administración parenteral, se buscan suspensiones estériles. Se emplean preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes cuando se desea la administración intravenosa.

20
 [0100] Para preparar una composición farmacéutica como la que se describe aquí, un compuesto de fórmula (I) en calidad de principio activo se mezcla íntimamente con un portador farmacéutico según las técnicas de formulación farmacéuticas convencionales, en donde el portador puede tomar una gran variedad de formas en función de la vía deseada de administración (por ejemplo, oral, parenteral). Los portadores adecuados farmacéuticamente aceptables son muy bien conocidos en este campo. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en "The Handbook of Pharmaceutical Excipients", publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

25
 [0101] Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en varias publicaciones como por ejemplo "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", segunda edición, revisada y ampliada, volúmenes 1-3, editada por Lieberman et al; "Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications", volúmenes 1-2, editado por Avis et al; and "Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems", volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

30
 [0102] Los compuestos aquí descritos pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y conforme al tratamiento de dosis establecido en este campo siempre que el tratamiento de las alteraciones mediadas por la quinasa c-FMS sea requerido.

35
 [0103] La dosis diaria de los productos puede variar en un amplio rango que está comprendido entre 0.01mg y 1,000 mg por adulto humano y por día, o en cualquier cantidad o rango de ese intervalo. Para la administración oral, las composiciones son proporcionadas preferiblemente en forma de pastillas que contienen, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que es tratado. Una cantidad eficaz del fármaco es suministrada comúnmente a una dosis comprendida entre 0.01 mg/kg y 500 mg/kg corporal por día aproximadamente, o cualquier cantidad dentro de ese intervalo. Preferiblemente, el rango está comprendido entre 0.1 y 50.0 mg/kg corporal por día aproximadamente, o cualquier cantidad dentro de ese intervalo. Más preferiblemente, comprendido entre 0.5 y 15.0 mg/kg corporal por día aproximadamente, o cualquier cantidad dentro de ese intervalo. Más preferiblemente, comprendido entre 1.0 y 7.5 mg/kg corporal por día aproximadamente, o cualquier cantidad dentro de ese intervalo. Los compuestos pueden administrarse bajo un régimen de entre 1 y 4 veces por día.

40
 [0104] Las dosis de administración óptimas pueden determinarse fácilmente por aquellos expertos en la materia, y diferir con el compuesto específico utilizado, el modo de administración, la solidez de la preparación, y el progreso del estado de la enfermedad. Además, factores asociados a un paciente en particular que está siendo tratado, que incluyen la edad del paciente, peso, dieta y duración de la administración, conllevarán a la necesidad de ajustar las dosis.

45
 [0105] Un experto en la materia percibirá que tanto en los ensayos *in vivo* como en los *in vitro* empleándose prototipos animales y/o celulares adecuados, conocidos y por lo general admitidos son pronóstico de la capacidad de un compuesto de ensayo para tratar o prevenir un trastorno determinado.

50
 [0106] Un experto en la materia percibirá además que los ensayos clínicos en humanos que incluyen los ensayos probados por primera vez en humanos, ensayos de eficacia y el rango de la dosis, en pacientes sanos y/o aquellos que padecen de una determinada alteración, pueden completarse según los métodos bien conocidos de la disciplina médica y clínica.

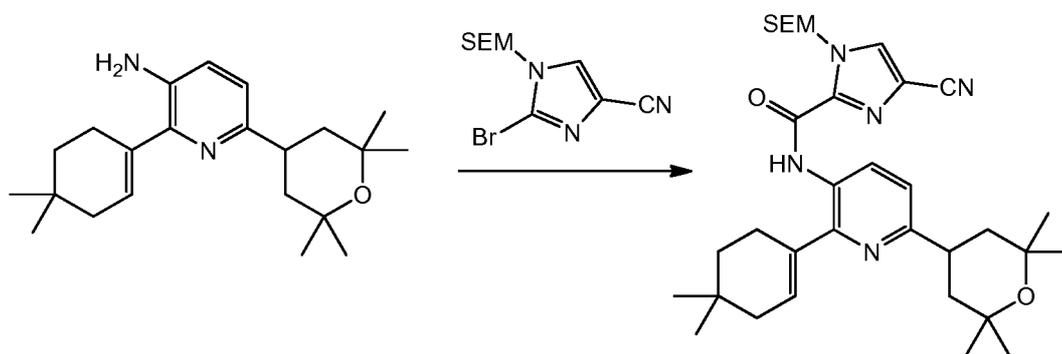
55
 60
 65 **Ejemplos de síntesis**

[0107] Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención, y su finalidad no es y no debería ser interpretada para limitar de algún modo la invención expuesta en los supuestos que siguen a continuación.

[0108] En los siguientes ejemplos, algunos productos sintetizados se incluyen como si hubieran sido aislados como residuo. Cualquiera con nociones básicas en la disciplina entenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el que el producto fue aislado y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un sirope, y similares. Un experto en la materia percibirá que en los siguientes ejemplos, el término "capa residual" hace referencia a la emulsión que puede formarse entre las capas orgánica y acuosa durante la fase de separación.

Ejemplo 1: -4-ciano-N-(2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carboxamida

[0109]



[0110] Un reactor MULTIMAX de acero inoxidable de 60 mL fue cargado con 2-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (3.26 g, 10.79 mmol, 1.20 equiv), 2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-3-amina (3.08 g, 8.99 mmol, 1.0 equiv), tolueno (28 mL, 24.39 g), DBU (4.10 mL, 4.15 g, 27.28 mmol), XantPhos (155.0 mg, 0.27 mmol) and Pd(OAc)₂ (60.0 mg, 0.27 mmol). Se cerró el reactor, se purgó tres veces con monóxido de carbono, y después se calentó a 90°C con CO presente a 2bar. Se introdujo el monóxido de carbono en el reactor a una presión de 3bar y después se incrementó dicha presión hasta 4bar, al tiempo que se agitaba la mezcla de reacción a 750 rpm. La reacción se dejó continuar con seguimiento GC. Tras 24 horas a 70°C, la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente.

Temperatura.

LC Pureza (Area % producto / Area % material inicial + producto + anilina) = 90%

[0111] Se añadió agua (20 mL), obteniéndose la formación de algo de gas. La mezcla de reacción fue trasladada a un matraz erlenmeyer y fue agitada durante 20 minutos. Las fases obtenidas fueron separadas. La fase orgánica se lavó tres veces con agua, se filtró y fue evaporada a 50°C en un evaporador rotativo para obtener un residuo marrón oscuro. Se añadió metanol (18 mL) al residuo y la mezcla resultante se calentó a 55°C. Se añadió agua (1.6 mL) y la mezcla de reacción turbia se dispersó, dando lugar al comienzo de la precipitación. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, después se dejó en un baño de agua helada a 5°C con agitación, durante 15 minutos. La mezcla resultante se filtró, los sólidos se lavaron con 5:1 metanol: mezcla de agua, se dejó secar toda la noche en un horno de vacío a 50°C, para producir el compuesto buscado (3.15 g, 5.32 mmol).

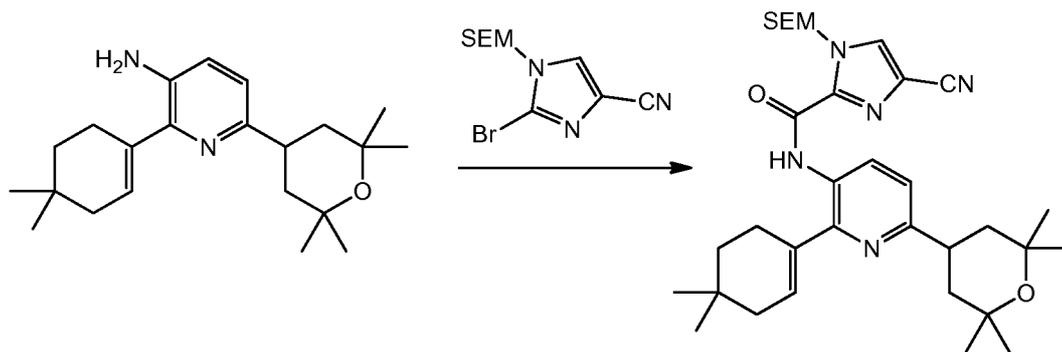
Rendimiento: 59.2% (HPLC pureza: 97%)

Ejemplo 2: 4-ciano-N-(2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carboxamida

[0112]

5

10



15

20

[0113] Un reactor MULTIMAX de acero inoxidable fue cargado con 2-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (2.97g, 9.83 mmol, 1.08 equiv), 2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-amina (3.11 g, 9.08 mmol, 1.0 equiv), tolueno (27 mL, 23.52 g), fosfato de potasio, tribásico, N-hidrato (5.88 g, 26.29 mmol), XantPhos (142.0 mg, 0.25 mmol) y Pd(OAc)₂ (54.0 mg, 0.24 mmol). El reactor se cerró, se purgó tres veces con nitrógeno, y después se calentó a 90°C. Se introdujo monóxido de carbono al reactor a una presión de 4bar, al tiempo que se agitaba la mezcla de reacción a 750 rpm. La reacción se dejó continuar con seguimiento LC. La mezcla de reacción fue agitada durante un total de 22.5 horas, después se enfrió a 25°C.

Pureza LC (Area % producto / Area % Material inicial + producto + anilina) = 86%

25

30

35

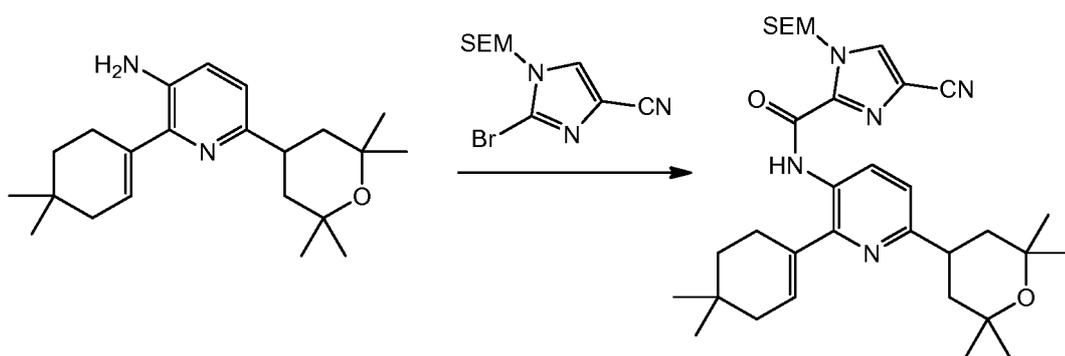
[0114] Se añadió agua (15 mL), obteniéndose un aumento de temperatura y la formación de espuma. La mezcla bifásica resultante fue agitada durante 30 minutos, después las fases resultantes fueron separadas. La fase orgánica se lavó tres veces con agua (15 mL), con un registro de pH de la fase acuosa final comprendido entre pH7 y pH8. La capa residual fue eliminada, la fase orgánica se filtró, después se evaporó y se obtuvo un residuo. Se añadió metanol (18 mL) al residuo y la mezcla resultante se calentó a 55°C. Se añadió agua (2.6 mL) y la mezcla de reacción turbia se dispersó, dando lugar al comienzo de la cristalización. Momentos después, se añadió más agua (1 mL), la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, después a 2°C. La mezcla resultante se filtró, los sólidos se lavaron con 1:1 metanol: mezcla de agua, después se dejaron secar toda la noche y se obtuvo el compuesto buscado (3.59 g, 6.07 mmol). Rendimiento: 66.8 % (HPLC pureza: 96%)

Ejemplo 3: 4-ciano-N-(2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carboxamida

40

45

50



55

60

[0116] Un reactor MULTIMAX de acero inoxidable de 60 mL fue cargado con 2-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (3.80g, 12.57 mmol, 1.39 equiv), 2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-amina (3.09 g, 9.02 mmol, 1.0 equiv), tolueno (27 mL, 23.52 g), fosfato potásico, tribásico, N-hidrato (5.74 g, 27.04 mmol), XantPhos (0.13 g, 0.22 mmol) y Pd(OAc)₂ (0.05 g, 0.23 mmol). El reactor se cerró, se purgó tres veces con nitrógeno, y después se calentó a 90°C. Se introdujo monóxido de carbono en el reactor a una presión de 4bar, al tiempo que se agitaba la mezcla de reacción a 750 rpm. La reacción se dejó continuar con seguimiento LC. La mezcla de reacción fue agitada toda la noche durante 23 horas, después se enfrió a 25°C.

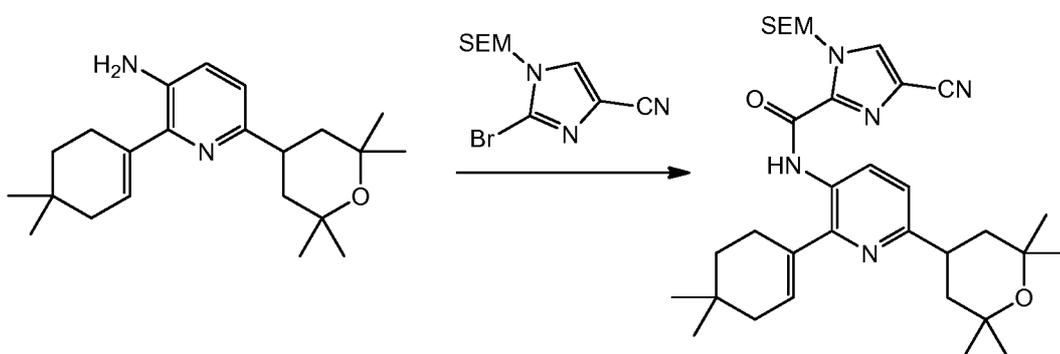
65

Pureza LC (Area% product / Área % product + anilina) = 96%

[0117] Se añadió agua (15 mL), apreciándose la formación de algo de gas. La mezcla de reacción fue trasladada a un matraz erlenmeyer y fue agitada durante 20 minutos. La mezcla resultante se filtró, el filtro se lavó con tolueno, y las fases resultantes fueron separadas. La fase orgánica se lavó tres veces con agua (15 mL). Después la fase orgánica se evaporó y se obtuvo un residuo sólido marrón oscuro. Se añadió metanol (18 mL) al residuo y la mezcla resultante se calentó a 55°C. Se añadió agua (1.8 mL), la mezcla resultante se dispersó y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después la mezcla resultante se enfrió a 2°C y se agitó durante otros 30 min. La mezcla resultante se filtró, los sólidos se lavaron con 5:1 metanol: mezcla de agua, después se dejó secar toda la noche en un horno de vacío a 50°C, y se obtuvo el compuesto buscado (4.07 g, 6.88 mmol).
Rendimiento: 76.2% (HPLC pureza: 95%)

Ejemplo 4: 4-ciano-N-(2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carboxamida

[0118]



[0119] Un reactor MULTIMAX de acero inoxidable de 60 mL fue cargado con 2-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (3.26 g, 10.79 mmol, 1.20 equiv), 2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-3-amina (3.08 g, 8.99 mmol, 1.0 equiv), tolueno (27 mL, 23.52 g), fosfato potásico, tribásico, N-hidrato (5.71 g, 26.90 mmol), XantPhos (0.15 g, 0.26 mmol) and Pd(OAc)₂ (0.06 g, 0.27 mmol). El reactor se cerró, se purgó tres veces con monóxido de carbono, y después se calentó a 90°C con CO presente a 2bar. Se introdujo monóxido de carbono en el reactor a una presión de 4bar, al tiempo que se agitaba la mezcla de reacción a 750 rpm. La reacción se dejó continuar con vigilancia LC. La reacción se dejó continuar toda la noche, después se enfrió a temperatura ambiente.

LC Pureza (Area % producto / Area % producto + anilina) = 95%

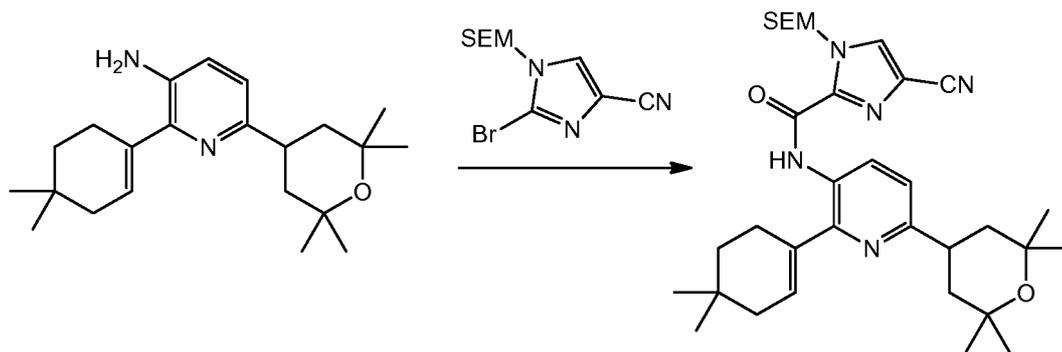
[0120] Se añadió agua (20 mL), obteniéndose la formación de algo de gas. La mezcla de reacción fue trasladada a un matraz erlenmeyer y fue agitada durante 20 minutos. Las fases resultantes se filtraron, después se lavaron con tolueno, obteniéndose una óptima separación de las fases. Las fases fueron separadas, sin apenas capa residual. La fase orgánica se filtró y el disolvente se evaporó en un evaporador rotativo a 50°C, obteniéndose un residuo marrón oscuro. Se añadió metanol (18 mL) al residuo y la mezcla resultante se calentó a 50°C. Se añadió agua (1.6 mL) y la mezcla resultante se dispersó, dándose lugar al comienzo de la precipitación. La mezcla resultante se agitó mientras se enfriaba a temperatura ambiente, después se dejó en un baño de agua helada, mientras se agitaba durante 15 minutos. La mezcla resultante se filtró, los sólidos se lavaron con 5: 1 metanol : mezcla de agua, después se secó toda la noche en un horno de vacío a 50°C, obteniéndose el compuesto buscado (3.75 g, 6.34 mmol). Rendimiento: 70.5% (HPLC pureza: 95%)

Ejemplo 5: 4-ciano-N-(2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carboxamida

[0121]

5

10



15

20

[0122] Un reactor MULTIMAX de acero inoxidable de 60 mL se cargó con 2-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (23.58 g, 78.02 mmol, 1.30 equiv), 2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-yl)piridin-3-amina (20.56 g, 60.02 mmol, 1.0 equiv), tolueno (242 mL, 210.83 g), fosfato potásico, tribásico, N-hidrato (25.50 g, 120.13 mmol), XantPhos (0.87 g, 1.50 mmol) y Pd(OAc)₂ (0.34 g, 1.51 mmol).

El reactor se cerró, se purgó dos veces con nitrógeno, se purgó dos veces con monóxido de carbono, y después se calentó a 90°C con CO presente a 2bar. Se introdujo monóxido de carbono en el reactor a una presión de 4bar, mientras se agitaba la mezcla de reacción a 750 rpm. La reacción se dejó continuar con vigilancia LC. La reacción se dejó continuar durante 40 horas, después se agitó a una presión de 4bar, pero sin añadir CO adicional durante 44 horas más, después se enfrió a 20°C.

25

Pureza LC (Area % producto / Area % producto + bromuro) = 98%

30

35

40

45

[0123] Se añadió agua (120 mL), obteniéndose algo de gas. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente durante 30 min. La mezcla bifásica resultante se filtró y los sólidos se lavaron con tolueno. Las capas se separaron la fase acuosa incolora presentaba un pH +10, y la fase orgánica marrón oscura se guardó. La fase orgánica se lavó con agua (120 mL), las fases separadas - la fase acuosa incolora con un pH de -8-, con una ínfima capa residual. La capa orgánica se lavó por segunda vez con agua (120 mL), y las capas separadas - la capa incolora con un pH neutro-. La capa orgánica que se guardó se llevó a un matraz de destilación (RBF) de 500 mL, provisto de un colector Dean-Stark y la mezcla resultante se secó azeotrópicamente a 110°C, eliminándose 50 mL aproximadamente. La mezcla resultante se enfrió a 80°C. Se añadió NORIT A-SUPRA (3.59 g) y la mezcla resultante se calentó a 100°C, después se agitó durante 4 horas. La mezcla resultante se enfrió después a 60°C, se filtró y los sólidos se lavaron con tolueno. La mezcla resultante se llevó a otro RBF, se añadió tior de gel de sílice (9 g), la mezcla se agitó durante toda la noche a 90°C, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla marrón oscura resultante se filtró, y los sólidos se lavaron con tolueno. La mezcla resultante se llevó una vez más a otro RBF, se añadió tior de gel de sílice (9 g), la mezcla se agitó durante toda la noche a 90°C, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró, los sólidos se lavaron con tolueno y el disolvente se evaporó mediante un evaporador rotativo obteniéndose un residuo. El matraz que contiene el residuo se purgó dos veces con metanol (60 mL). Se añadió metanol (150 mL) al residuo y la mezcla resultante se calentó por reflujo. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se observó precipitación espontánea a 40°C aproximadamente. Después se agitó la mezcla resultante durante 2 horas a temperatura ambiente, se filtró y los sólidos se lavaron dos veces con metanol (30 mL); los sólidos resultantes se secaron por vacío toda la noche a 50°C, obteniéndose el compuesto buscado (21.05 g, 35.57 mmol).

Rendimiento: 59.2%

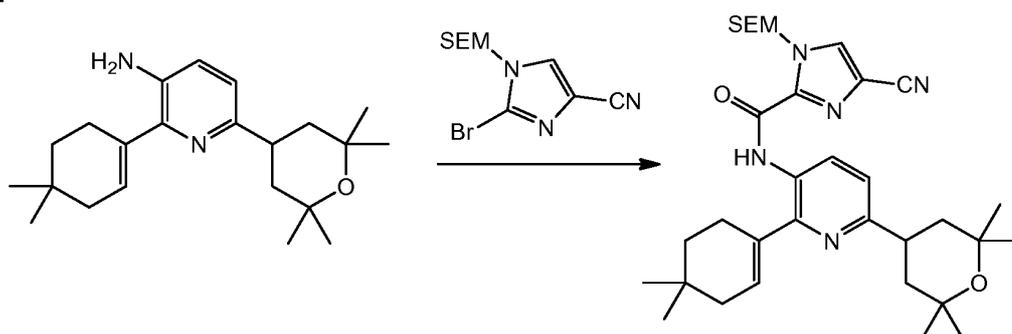
50

Ejemplo 6: 4-ciano-N-(2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carboxamida

55

60

65



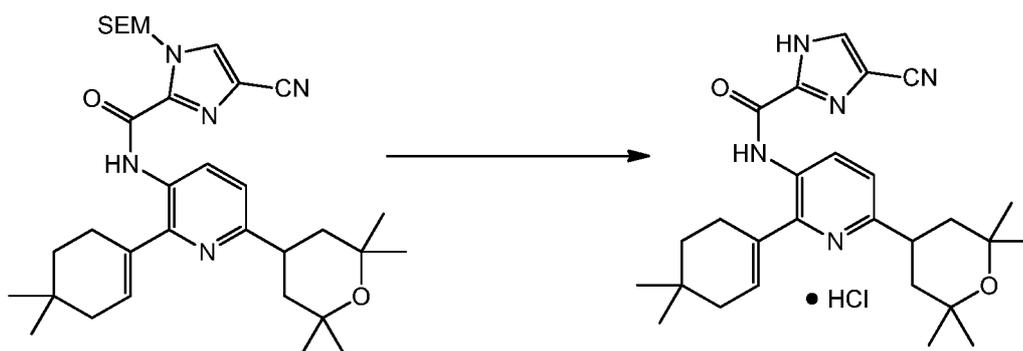
[0125] Un reactor MULTIMAX de acero inoxidable de 60 mL fue cargado con 2-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 H-imidazol-4-carbonitrilo (3.28 g, 10.85 mmol, 1.21 equiv), 2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-yl)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-2H-piran-4-yl)piridin-3-amina (3.07 g, 8.96 mmol, 1.0 equiv), tolueno (27 mL, 23.52 g), carbonato potásico (1.88 g, 13.60 mmol), XantPhos (0.16 g, 0.27 mmol) y Pd(OAc)₂ (0.06 g, 0.26 mmol). El reactor se cerró, se purgó tres veces con monóxido de carbono, y después se calentó a 90°C, mientras se mantenía el monóxido de carbono a una presión de 2.5 bar. Se introdujo el monóxido de carbono en el reactor a una presión de 4bar, al mismo tiempo que se agitaba al mezcla de reacción a 750 rpm. La reacción se dejó continuar con vigilancia LC. La mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche. Se añadió después a la mezcla de reacción una disolución de 2-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 H-imidazol-4-carbonitrilo (0.65 g) en tolueno. La mezcla de reacción fue agitada otras 2 horas, muestreada y de nuevo agitada, toda la noche a 90°C. La mezcla resultante se enfrió a 25°C y se dejó reposar a temperatura ambiente.

Pureza LC (Area % producto / Area % producto + anilina) = 96%

[0126] Se añadió agua (20 mL), y la mezcla resultante se llevó después a un matraz erlenmeyer donde se agitó durante 30 minutos. La mezcla resultante se filtró, y las fases obtenidas fueron separadas. La fase orgánica se lavó tres veces con agua (20 mL). La capa residual se eliminó por filtración. Se añadió tolueno (50 mL) a la fase orgánica, la mezcla resultante se trasladó a un matraz de destilación de 250 mL, se llevó a cabo la destilación azeotrópica, eliminándose unos 50 mL aproximadamente. Se añadió NORIT A-SUPRA (0.53 g) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 1.5 hrs. La mezcla resultante se filtró, el filtro se lavó con tolueno, después se trasladó a otro matraz de destilación, se agitó durante 3 hrs, a 100°C, en presencia de tior de gel de sílice (1.04 g). La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró. La mezcla de reacción se llevó de nuevo al matraz de destilación, donde se agitó toda la noche a 90°C en presencia de tior de gel de sílice (1.0 g). La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y los sólidos se lavaron con tolueno. El disolvente fue evaporado en un evaporador rotativo obteniéndose un residuo. Se añadió metanol (18 mL) al residuo y la mezcla resultante se calentó a 55°C. Se añadió agua (1.8 mL) a 50°C, la mezcla resultante se dispersó y después se dejó enfriar a temperatura ambiente, produciéndose la precipitación de un sólido. La mezcla resultante se agitó durante 2 hrs a temperatura ambiente, después se filtró. Los sólidos obtenidos se lavaron con 5:1 metanol: mezcla de agua, después se secaron durante la noche en un horno de vacío a 50°C obteniéndose el compuesto buscado (4.09 g, 6.91 mmol). Rendimiento: 77.1% (relativa HPLC pureza relativa 97%)

Ejemplo 7: 4-ciano-N-(2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-carboxamida HCl sal

[0127]

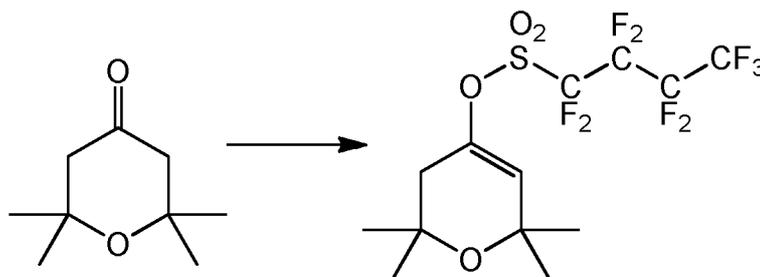


[0128] A un matraz de destilación de 3 bocas 1L provisto de un agitador de hélice, embudo adicional de 250 mL, válvula de argón y manto calefactor se le añadió 4-ciano-N-(2-(4,4-dimeilciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-1H-piran-4-il)piridina-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1-imidazol-2-carboxamida (60.5 g, 0.102 mol) seguido de un 3% de IPA acuoso (265 mL). La temperatura se fijó en 65°C, se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, HCl en IPA (~5.5 N, 185 mL) a temperatura ambiente. Tras 7 min, se añadió un porcentaje adicional de HCl-IPA (90 mL), siendo la temperatura interior de 50°C. La adicción de éste se realizó en 18 min, siendo la temperatura interior de 65°C. Se incrementó la temperatura hasta los 70°C. La desprotección se controló mediante HPLC. Tras 1.5 horas, el manto calefactor fue retirado y la mezcla se sumergió en un baño de acetona / hielo seco, se enfrió la reacción a -18°C. Después de reposar en el baño a -10°C y -18°C durante 30 minutos, el precipitado sólido resultante fue aislado por filtración. Los sólidos fueron lavados con IPA frío (60 mL) y fueron secados obteniéndose el compuesto buscado en forma de sólido (29 g). EL licor madre se diluyó en dietil éter (20 mL) y se

dejó en el congelador toda la noche. Después la mezcla resultante fue concentrada a un volumen @, se añadió dietil éter (6 mL) y la mezcla obtenida se enfrió en hielo seco durante 30 min. La mezcla resultante se filtró obteniéndose un compuesto en forma de sólido (7.1 g). Los sólidos mezclados fueron secados a 140°C durante 1.5 días en un horno de vacío obteniéndose el compuesto buscado. Rendimiento: 36.1 g, 73%

Ejemplo 8 comparativo: 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il 1,1,2,2,3,3,4,4,4,4-nonafluorobutano-1-sul-fonato

[0129]



[0130] Un matraz de destilación 2L sometido a un leve flujo de nitrógeno fue cargado con 2,2,6,6-tetrametildihidro-2H-piran-4(3H)-uno (1.00 equiv; 49.10 mL; 43.45 g), (un compuesto conocido que puede prepararse tal y como se describe aquí, por ejemplo, MAGNUS, P., et al., "Synthesis of the ABCD-rings of the insecticidal indole alkaloid nodulisporic acid", Tet. Lett., 1999, pp6909-6912, Vol. 40) 2-metil-THF (375.00 mL; 322.05 g) y DBU (76.67 mL; 77.67 g). La mezcla resultante se agitó y se enfrió a 2°C aproximadamente con un baño de agua y hielo. Se introdujo NfsulfF (1.20 equiv; 56.07 mL; 94.20 g) en un embudo de decantación y después se añadió el NfsulfF a la mezcla de reacción durante algo más de 20 minutos, observándose una leve exotermia. Tras completarse la adicción, se retiró el baño de agua y hielo y se dejó que la temperatura subiera hasta la temperatura ambiente. Se observó que se producía precipitación, dándose lugar a una suspensión amarilla. La suspensión amarilla fue agitada toda la noche a temperatura ambiente obteniéndose una suspensión marrón.

[0131] A esta suspensión marrón se le añadió agua lentamente (1.12 L; 1.12 kg), observándose exotermia. La mezcla resultante se templó 44°C, dándose lugar a una mezcla multifásica perfectamente separada (siendo la fase orgánica la capa superior). La mezcla se agitó durante 20 minutos y las fases fueron separadas a 44°C aproximadamente. La fase acuosa (color naranja) se llevó de nuevo al matraz de destilación, y después se extrajo con 2-metil-THF (185.00 mL; 158.88 g) mediante agitación durante 20 minutos a una temperatura de 44°C, después las fases obtenidas se separaron. Después las fases orgánicas se mezclaron. Se añadió agua (190.00 mL; 190.00 g) y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, las fases obtenidas se separaron a 44°C. La fase orgánica se lavó por segunda vez con agua (190.00 mL; 190.00 g), observándose un precipitado de aspecto esponjoso en la capa acuosa. Después la fase orgánica se evaporó en un evaporador rotativo a 45°C. El residuo bifásico obtenido presentaba una capa inferior gruesa y marrón (129.17 g) y otra superior de color claro. Al residuo se le añadió HEPTANO 50% (una mezcla de 50% n-heptano, 20% otros isómeros del heptano y un 30% de metil ciclohexano; 250.00 mL; 176.75 g), después se añadió acetonitrilo (19.00 mL; 14.88 g). La mezcla resultante se agitó enérgicamente, observándose que el acetonitrilo ocupaba la fase oleosa, dándose lugar a un sistema bifásico. Se agitó después la mezcla durante 1 hora, obteniéndose la separación de las fases. La fase del heptano se evaporó en un evaporador rotativo a 42°C, obteniéndose el compuesto buscado en forma de residuo (102.60 g)

Rendimiento real:	93.52%	102.60 g, 234.08 mmol
Rendimiento teórico:	100%	109.58 g, 250.00 mmol

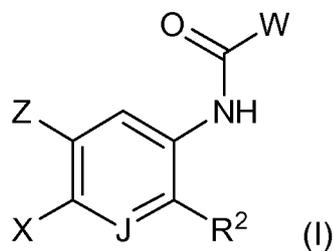
Reivindicaciones

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

5

10

15

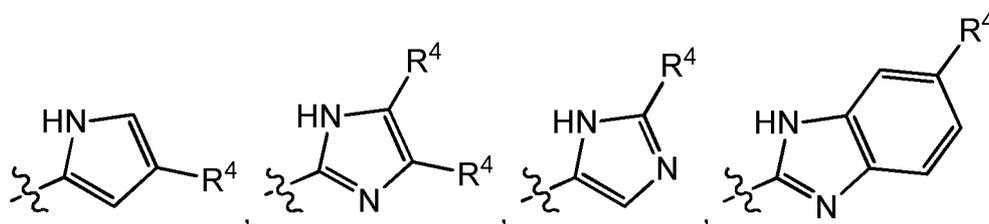


en donde

20

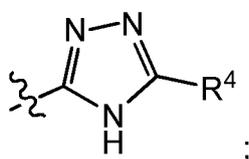
W se selecciona del grupo que consta de

25



30 y

35



40 Cada R₄ se selecciona de manera independiente del grupo que consta de hidrógeno, F, Cl, Br, I, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -SC(1-4)alquilo, -SOC(1-4)alquilo, -SO₂C(1-4)alquilo, -C(1-3)alquilo, -CO₂R_d, -CONReR_f, -CCR_g y -CN; En donde R_d se selecciona del grupo que consta de H y -C(1-3)alquilo; R_e se selecciona del grupo que consta de H y -C(1-3)alquilo; R_f se selecciona del grupo que consta de H y -C(1-3)alquilo; y R_g se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, -CH₂OH y -CH₂CH₂OH;

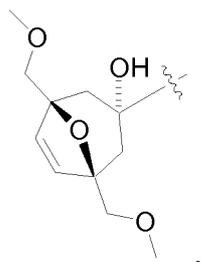
45 J se selecciona del grupo que consta de CH y N;

R² se selecciona del grupo que consta de un cicloalquilo, cicloalqueno espiro-sustituido, tiofenil, dihidrosulfonopiranyl, fenil, furanil, tetrahidropiridil y dihidropiranyl; cualquiera de ellos puede ser sustituido de forma independiente por uno o dos de los siguientes: cloro, fluoro, hidroxilo, y C(1-4)alquilo;

Z se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, F, Cl y CH₃;

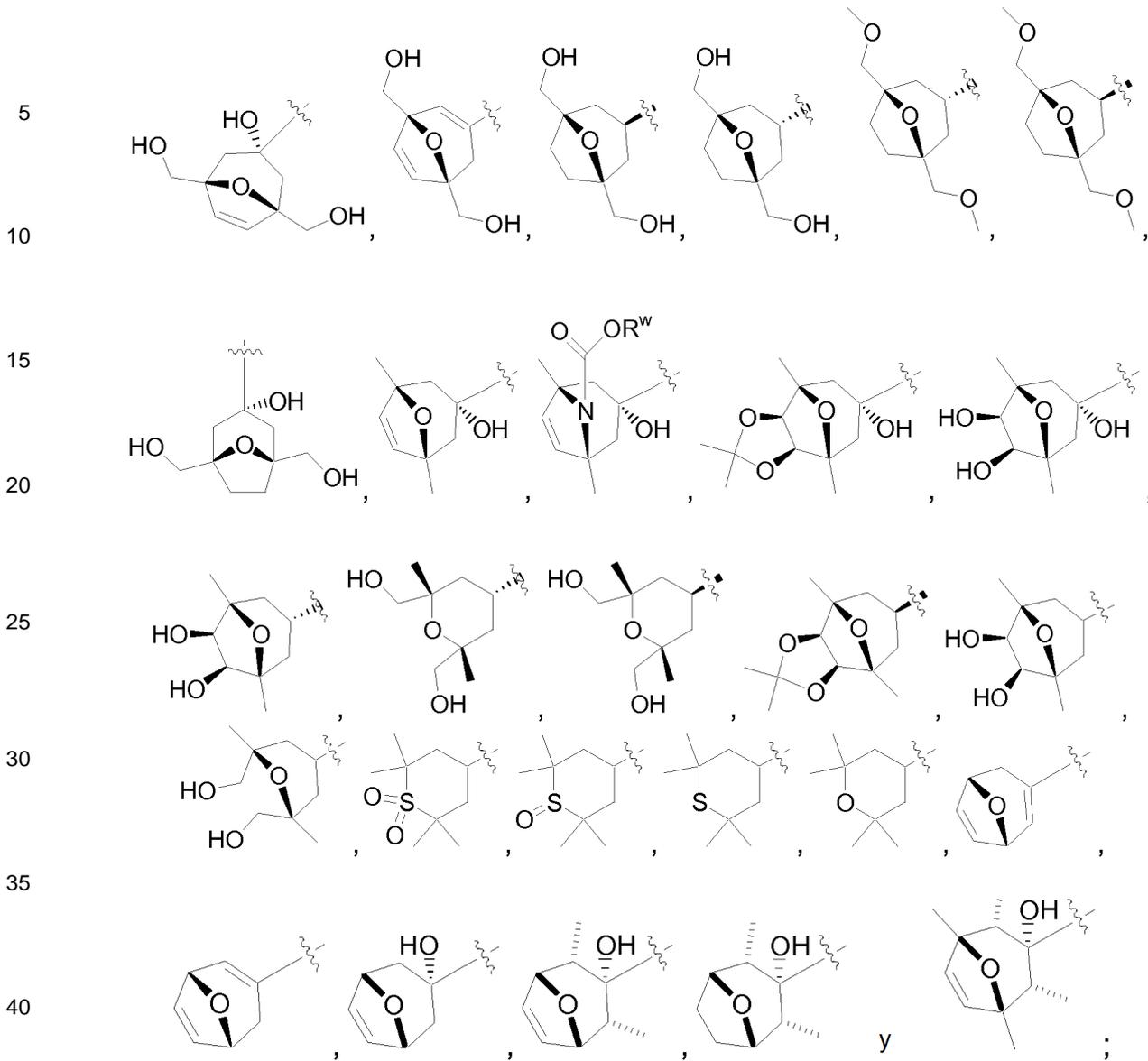
50 X se selecciona del grupo que consta de

55

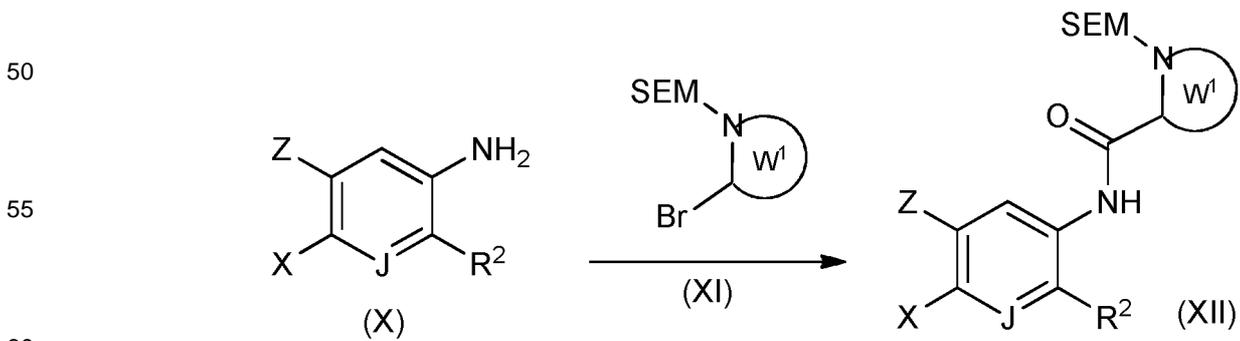


60

65

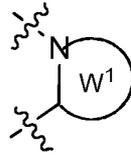


45 en donde R^W se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, $-C(1-4)$ alquilo, $-CO_2C(1-4)$ alquilo, $-CONH_2$, $-CONHC(1-4)$ alquilo, $-CON(C(1-4)$ alquilo) $_2$ y $-COC(1-4)$ alquilo; o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de ese tipo; que consta de



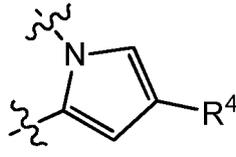
la reacción de un compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XI) o una mezcla de regioisómeros protegidos del SEM de ese tipo, en donde

5



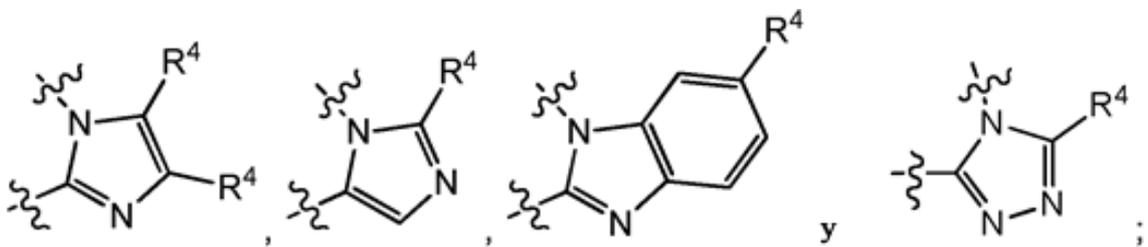
10 se selecciona del grupo que consta de

15



20

25

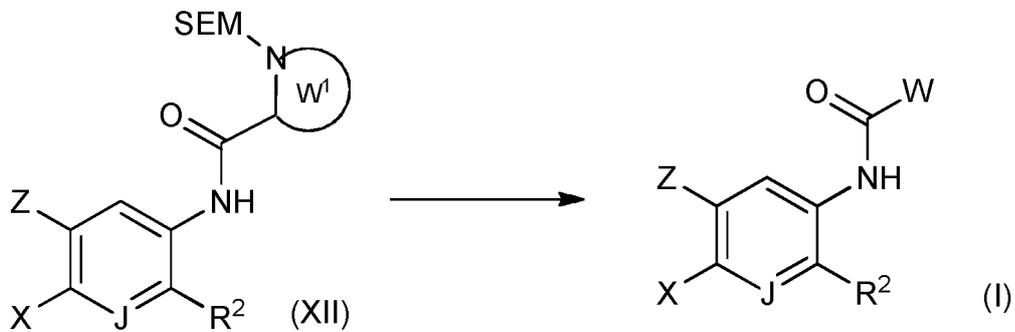


30

en presencia de gas monóxido de carbono o una fuente de monóxido de carbono;
 en presencia de una base orgánica e inorgánica;
 en presencia de un sistema de acoplamiento adecuadamente seleccionado que consta de un compuesto de paladio y un ligando; en un disolvente orgánico;
 a una temperatura comprendida entre 60°C y 120°C aproximadamente obteniéndose el correspondiente compuesto de fórmula (XII);

35

40



45

50

desprotegiendo el compuesto de fórmula (XII), obteniéndose el correspondiente compuesto de fórmula (I), en donde el ligando es el XantPhos.

55

2. El procedimiento según el supuesto 1 para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S)

60

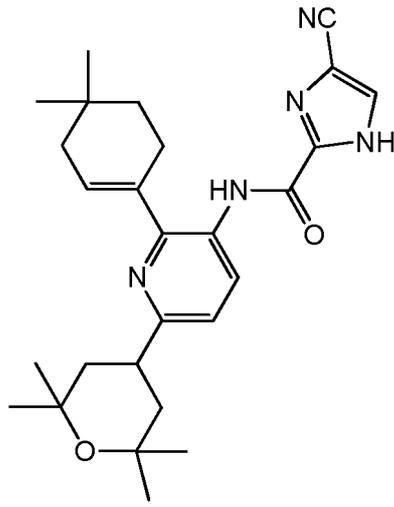
65

5

10

15

20

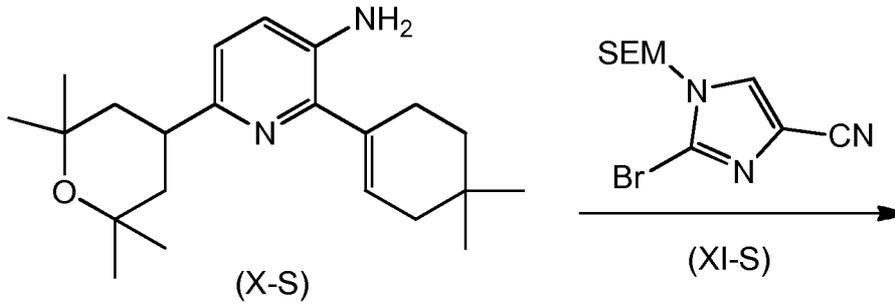


(I-S)

o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de ese tipo; que consta de

25

30



(X-S)

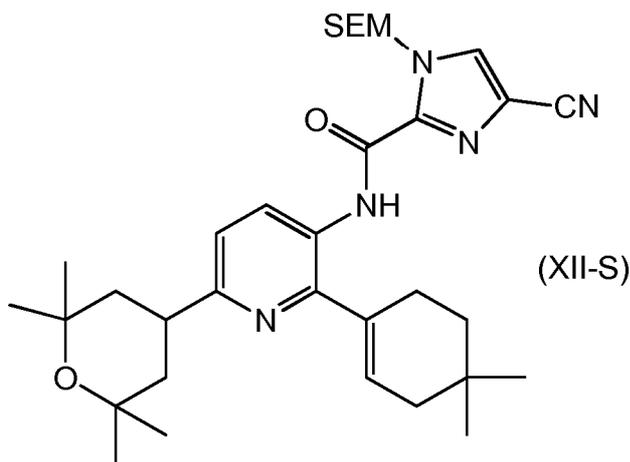
(XI-S)

35

40

45

50



(XII-S)

55

la reacción entre un compuesto de fórmula (X-S), con un compuesto de fórmula (XI-S);
en presencia de un gas monóxido de carbono o una fuente de monóxido; en presencia de una base orgánica e inorgánica;

en presencia de un sistema de acoplamiento adecuadamente seleccionado que consta de un compuesto de paladio y un ligando;

60

en un disolvente orgánico; a una temperatura comprendida entre 60°C y 120°C obteniéndose el correspondiente compuesto de fórmula (XII-S);

65

19. El procedimiento según el supuesto 18, en donde el Pd (OAc)₂ está presente en una cantidad comprendida entre 2.0 mol% y 40 3.0mol% aproximadamente.
- 5 20. El procedimiento según el supuesto 1, en donde el XantPhos está presente en una cantidad comprendida entre 1.0 mol% y 4.0 mol% aproximadamente.
21. El procedimiento según el supuesto 20, en donde el XantPhos está presente en una cantidad comprendida entre 2.0 mol % y 3.0 mol% aproximadamente.
- 10 22. El procedimiento según los supuestos 1 o 2, en donde el compuesto de paladio es Pd (OAc)₂ y el ligando el XantPhos.
- 15 23. El procedimiento según el supuesto 22, en donde el Pd (OAc)₂ está presente en una cantidad comprendida entre 2.0 mol% y 3.0 mol%; en donde el Xantphos está presente en una cantidad comprendida entre 2.0 mol% y 3.0 mol% aproximadamente.
- 20 24. El procedimiento según los supuestos 1 o 2, en donde el sistema de acoplamiento es una 1:1 mezcla del compuesto de paladio y un ligando.
- 25 25. El procedimiento según los supuestos 1 o 2, en donde el sistema de acoplamiento es una 1:1 mezcla de un compuesto de paladio y un ligando; en donde el compuesto de paladio es Pd (OAc)₂; en donde el compuesto de paladio está presente en una cantidad comprendida entre 2.0 mol% y 3.0 mol% aproximadamente; en donde el ligando es el Xantphos; y en donde el ligando está presente en una cantidad comprendida entre 2.0 mol% y 3.0 mol% aproximadamente.
- 30 26. El procedimiento según los supuestos 1 o 2, en donde el disolvente orgánico es el tolueno.
27. El procedimiento según los supuestos 1 o 2, en donde el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XI) a una temperatura comprendida entre 60°C y 120°C aproximadamente.
- 35 28. El procedimiento según el supuesto 27, en donde el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XI) a una temperatura comprendida entre 75°C y 100°C aproximadamente.
29. El procedimiento según el supuesto 28, en donde el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula 15(XI) a una temperatura de 90°C aproximadamente.
- 40 30. El procedimiento según los supuestos 1 o 2, en donde el compuesto de fórmula (XI) es desprotegido por la reacción entre el compuesto de fórmula (XII) con HCl en isopropanol.
- 45 31. El procedimiento según los supuestos 1 o 2, en donde el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XI); En presencia de gas monóxido de carbono; en donde el gas monóxido de carbono está presente a una presión de 4.0 bar aproximadamente; En donde la base orgánica o inorgánica es el K₃PO₄; en donde el K₃PO₄ está presente en una cantidad comprendida entre 2.0 equivalentes molares y 3.0 equivalentes molares aproximadamente; En donde el sistema de acoplamiento es una 1:1 mezcla de un compuesto de paladio y un ligando; en donde el compuesto de paladio es Pd(OAc)₂; en donde el Pd(OAc)₂ está presente en una cantidad comprendida entre 2.0 mol% y 3.0 mol%; en donde el ligando es el Xantphos; en donde el Xantphos está presente en una cantidad comprendida 2.0 mol% y 3.0 mol%; en donde el disolvente orgánico es el tolueno; y en donde el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XI) a una temperatura de 90°C aproximadamente.
- 50 32. El procedimiento según los supuestos 1 o 31, en donde J es N; Z es hidrógeno; X es 2, 2, 6, 6-tetramiltetrahidro-2H- piran-4-il; R₂ es 1-(4,4-dimetil-ciclohex-1-eno); W es 4-cinao-1H-imidazol-2-il y

