(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 800 905**

(51) Int. CI.:

C07D 413/06 (2006.01)
C07D 295/215 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2015 PCT/US2015/021464**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015 WO15143154**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2015 E 15764259 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 3119771**

(54) Título: **Procedimiento para compuesto antifúngico**

(30) Prioridad:

19.03.2014 US 201461955532 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.01.2021

(73) Titular/es:

MYCOVIA PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
4505 Emperor Boulevard Suite 300
Durham NC 27703, US y
THE U.S.A. AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (50.0%)

(72) Inventor/es:

HOEKSTRA, WILLIAM, J.;
YATES, CHRISTOPHER, M.;
BEHNKE, MARK;
ALIMARDANOV, ASAF;
DAVID, SCOTT, A. y
FRY, DOUGLAS, FRANKLIN

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para compuesto antifúngico

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar el compuesto **1** que es útil como agente antifúngico. En particular, la invención busca proporcionar una nueva metodología para preparar el compuesto 1 y derivados sustituidos de los mismos.

DECLARACIÓN DE APOYO GUBERNAMENTAL

La presente invención fue creada en el desempeño de un Acuerdo Cooperativo de Investigación y Desarrollo con los Institutos Nacionales de Salud, una Agencia del Departamento de Salud y Servicios Humanos. El gobierno de los Estados Unidos tiene ciertos derechos en la presente invención.

Antecedentes

Los organismos vivos han desarrollado procedimientos estrictamente regulados que importan específicamente metales, los transportan a sitios de almacenamiento intracelular y finalmente los transportan a sitios de uso. Una de las funciones más importantes de los metales como el zinc y el hierro en los sistemas biológicos es permitir la actividad de las metaloenzimas. Las metaloenzimas son enzimas que incorporan iones metálicos en el sitio activo de la enzima y utilizan el metal como parte del procedimiento catalítico. Más de un tercio de todas las enzimas caracterizadas son metaloenzimas.

La función de las metaloenzimas depende en gran medida de la presencia del ion metálico en el sitio activo de la enzima. Es bien sabido que los agentes que se unen e inactivan al ion metálico del sitio activo disminuyen drásticamente la actividad de la enzima. La naturaleza emplea esta misma estrategia para disminuir la actividad de ciertas metaloenzimas durante los períodos en que la actividad enzimática es indeseable. Por ejemplo, la proteína TIMP (inhibidor tisular de metaloproteasas) se une al ion zinc en el sitio activo de varias enzimas metaloproteasas de matriz y, por lo tanto, detiene la actividad enzimática. La industria farmacéutica ha usado la misma estrategia en el diseño de agentes terapéuticos. Por ejemplo, los agentes antifúngicos azólicos fluconazol y voriconazol contienen un grupo 1-(1,2,4-triazol) que se une al hierro hemo presente en el sitio activo de la enzima diana lanosterol desmetilasa y por lo tanto inactiva la enzima.

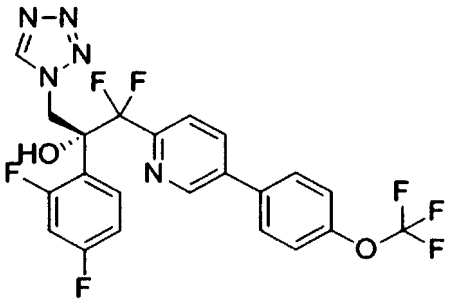
En el diseño de inhibidores de metaloenzima clínicamente seguros y efectivos, el uso del grupo de unión al metal más apropiado para el objetivo particular y la indicación clínica es crítico. Si se utiliza un grupo de unión a metales débilmente unido, la potencia puede ser subóptima. Por otro lado, si se utiliza un grupo de unión a metales muy fuertemente unido, la selectividad para la enzima diana frente a las metaloenzimas relacionadas puede ser subóptima. La falta de selectividad óptima puede ser una causa de toxicidad clínica debido a la inhibición involuntaria de estas metaloenzimas fuera del objetivo. Un ejemplo de dicha toxicidad clínica es la inhibición involuntaria de enzimas metabolizadoras de fármacos humanos como CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 por los agentes antimicóticos azoles actualmente disponibles, como fluconazol y voriconazol. Se cree que esta inhibición fuera del objetivo es causada principalmente por la unión indiscriminada del 1-(1,2,4-triazol) actualmente utilizado al hierro en el sitio activo de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Otro ejemplo de esto es el dolor en las articulaciones que se ha observado en muchos ensayos clínicos de inhibidores de metaloproteinasas de matriz. Se considera que esta toxicidad está relacionada con la inhibición de las metaloenzimas fuera del objetivo debido a la unión indiscriminada del grupo de ácido hidroxámico al zinc en los sitios activos fuera del objetivo.

Por lo tanto, la búsqueda de grupos de unión a metales que puedan lograr un mejor equilibrio de potencia y selectividad sigue siendo un objetivo importante y sería significativo en la realización de agentes terapéuticos y procedimientos para abordar las necesidades actualmente no satisfechas en el tratamiento y prevención de enfermedades, trastornos y síntomas de los mismos. De forma análoga, se necesitan procedimientos para sintetizar dichos agentes terapéuticos en el laboratorio y, en última instancia, a escala comercial. La adición de nucleófilos a base de metales (Zn, Zr, Ce, Ti, Mg, Mn, Li) a cetonas sustituidas con azol-metilo se ha efectuado en la síntesis de voriconazol (M. Butters, Org. Process Res. Dev. 2001, 5, 28-36). El nucleófilo en estos ejemplos fue un sustrato de etil-pirimidina. De forma análoga, el epóxido de azole-metilo ópticamente activo se ha preparado como electrófilo precursor hacia la síntesis de ravuconazol (A. Tsuruoka, Chem. Pharm. Bull. 1998, 46, 623-630). A pesar de esto, es deseable el desarrollo de una metodología con eficiencia y selectividad mejoradas.

Entre la técnica anterior, los documentos WO 2013/109998 A, WO 2013/110002 A y WO 2011/133875 A describen compuestos que tienen actividad moduladora de metaloenzimas y procedimientos para tratar enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos mediados por tales metaloenzimas.

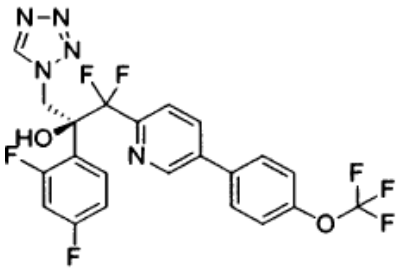
Breve sumario de la invención

La invención se refiere a procedimientos de síntesis de **1** o **1a**. Los procedimientos pueden comprender los compuestos en el presente documento. Un primer aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 1 o 1a, o una sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla del mismo.



1

o



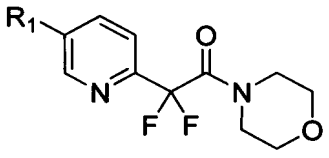
1a

Los compuestos del presente documento incluyen aquellos en los que el compuesto se identifica como afinidad, al menos en parte, para una metaloenzima mediante la formación de uno o más de los siguientes tipos de interacciones químicas o enlaces a un metal: enlaces sigma, enlaces covalentes, enlaces covalentes coordinados, enlaces iónicos, enlaces pi, enlaces delta o interacciones de retrodonación.

Los procedimientos para evaluar las interacciones de unión metal-ligando se conocen en la técnica como se ejemplifica en referencias que incluyen, por ejemplo, "Principles of Bioinorganic Chemistry" de Lippard and Berg, University Science Books, (1994); "Mechanisms of Inorganic Reactions" de Basolo and Pearson John Wiley & Sons Inc; 2º edición (septiembre 1967); "Biological Inorganic Chemistry" de Ivano Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books (2007); Xue y col. "Nature Chemical Biology", vol. 4, n.º 2, 107-109 (2008).

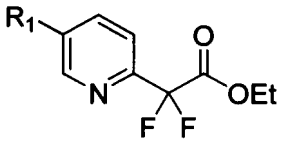
En los siguientes aspectos, se hace referencia a los esquemas y compuestos en el presente documento, que incluyen los reactivos y las condiciones de reacción delineados en el presente documento. Otros aspectos incluyen cualquiera de los compuestos, los reactivos, transformaciones o procedimientos de los mismos delineados en los ejemplos del presente documento (en su totalidad o en parte), que incluyen como realizaciones con elementos individuales (por ejemplo, compuestos o transformaciones) o realizaciones que incluyen elementos múltiples (por ejemplo, compuestos o transformaciones).

En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar la morfolin amida **2b**:



2b

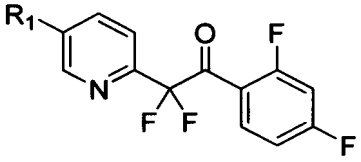
que comprende la amidación del éster **2**:



2;

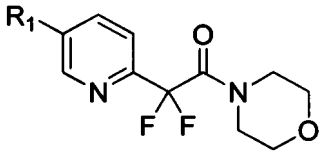
para proporcionar **2b**;
en la que R_1 es halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar la cetona **3**:



3

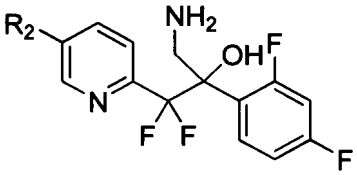
que comprende la sustitución arilo de la morfolin amida **2b**:



2b ;

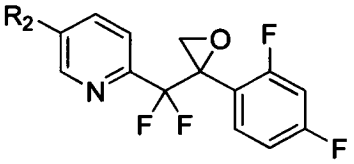
para proporcionar la cetona **3**;
en la que R_1 es halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

Se desvela un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula **II**:



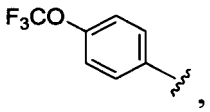
II

que comprende la apertura de epóxido de un compuesto de fórmula **I**:



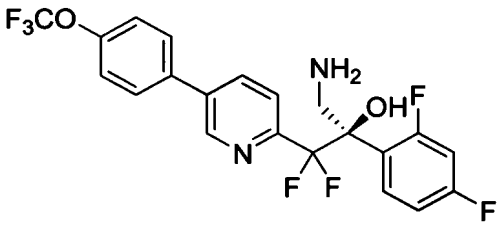
I ;

para proporcionar un compuesto de fórmula **II**;
en la que cada R_2 es independientemente



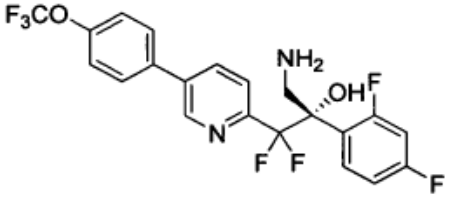
halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

Se desvela un procedimiento para preparar un aminoalcohol **1-6** o **1-7** o una mezcla de los mismos:



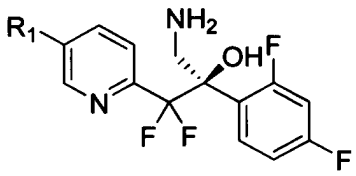
1-6

o



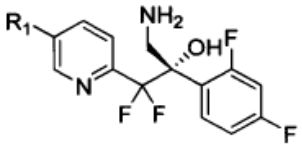
1-7

que comprende arilación de la piridina **4b** o **4c** o una mezcla de la misma:



4b

o



4c ;

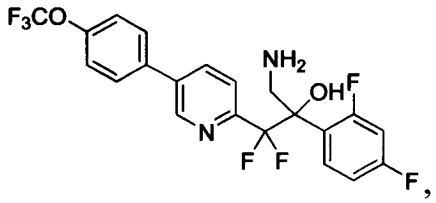
para proporcionar el compuesto **1-6** o **1-7** o una mezcla del mismo;
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -$O(SO_2)$-alquilo, -$O(SO_2)$-alquilo sustituido, -$O(SO_2)$-arilo u -$O(SO_2)$-arilo sustituido.

Se desvela un procedimiento para enriquecer la pureza enantiomérica de una mezcla de compuestos enantioméricos, que comprende:

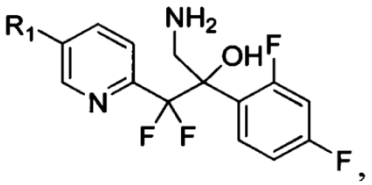
(i) cristalizar dicha mezcla de compuesto enantiomérico con un ácido quiral en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, en la que:

el disolvente adecuado o la mezcla de disolventes se selecciona entre acetonitrilo, isopropanol, etanol, agua, metanol o combinaciones de los mismos; y

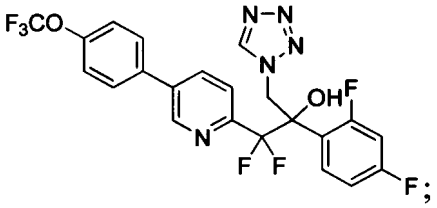
la mezcla de compuestos enantioméricos comprende



,



, o



;

R_1 es halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -$O(SO_2)$-alquilo, -$O(SO_2)$-alquilo sustituido, -$O(SO_2)$-arilo u -$O(SO_2)$-arilo sustituido;

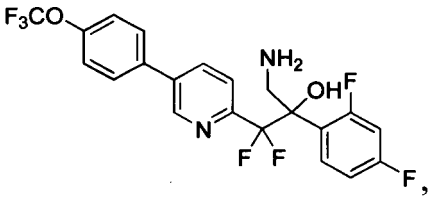
(ii) aislar la mezcla de sal quiral enantioenriquecida;
(iii) volver a suspender la mezcla de sal quiral enantioenriquecida en un disolvente de suspensión o mezcla de disolvente de suspensión; y
(iv) basar libremente la mezcla de sal quiral enantioenriquecida para proporcionar la mezcla de compuestos enantioenriquecidas.

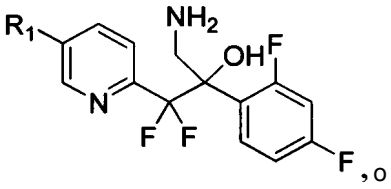
Además, se desvela en el presente documento un procedimiento de enriquecimiento de la pureza enantiomérica de una mezcla de compuestos enantioméricos, que comprende:

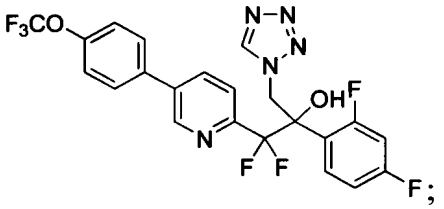
(i) cristalizar dicha mezcla de compuesto enantiomérico con un ácido quiral en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, en la que:

el disolvente adecuado o la mezcla de disolventes se selecciona entre acetonitrilo, isopropanol, etanol, agua, metanol o combinaciones de los mismos; y

la mezcla de compuestos enantioméricos comprende







R_1 es halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido;

(ii) aislar la mezcla de sal quiral enantioenriquecida; y
(iii) basar libremente la mezcla de sal quiral enantioenriquecida para proporcionar la mezcla de compuestos enantioenriquecidas.

El ácido quiral que puede usarse en el procedimiento anterior se selecciona entre el grupo que consiste en ácido tartárico, ácido di-benzoiltartárico, ácido málico, ácido alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido ascórbico y ácido di-p-toluoiltartárico.

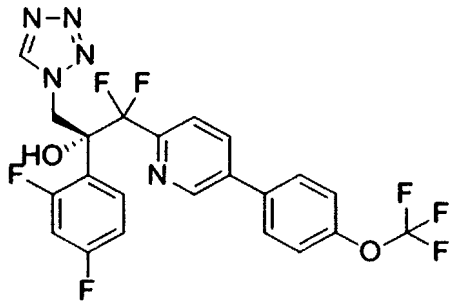
El disolvente adecuado o la mezcla de disolvente que se puede usar en el procedimiento anterior es 1-propanol, 1-butanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno, metil *terc*-butil éter, éter dietílico, diclorometano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de isopropilo, heptano, hexano, ciclohexano u octano o combinaciones de los mismos.

El disolvente de suspensión o la mezcla de disolvente de suspensión la cual se puede usar en el procedimiento anterior es 1-propanol, 1-butanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno, metil *terc*-butil éter, éter dietílico, diclorometano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de isopropilo, heptano, hexano, ciclohexano u octano o combinaciones de los mismos.

El disolvente o la mezcla de disolvente adecuados el cual se pueden usar en el procedimiento anterior es a) acetonitrilo o b) una mezcla de acetonitrilo y metanol. Como alternativa, otro aspecto es en el que la mezcla de acetonitrilo y metanol comprende acetonitilo al 80-90 % y metanol al 10-20 %.

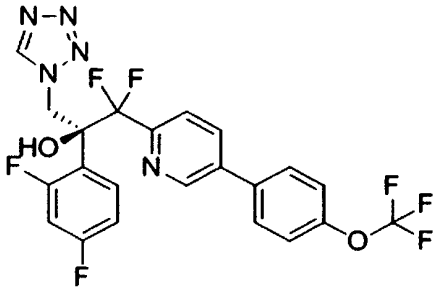
El disolvente de suspensión o la mezcla de disolvente de suspensión que se puede usar en el procedimiento anterior es a) acetonitrilo o b) una mezcla de acetonitrilo y metanol. Como alternativa, otro aspecto es en el que la mezcla de acetonitrilo y metanol comprende acetonitilo al 80-90 % y metanol al 10-20 %.

En otro aspecto, de acuerdo con la reivindicación 3 la invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto **1** o **1a** o sales de los mismos o una mezcla de los mismos:



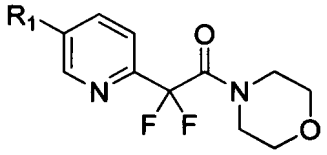
1

o



1a

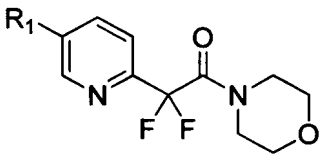
que comprende convertir morfolin amida **2b**:



2b ;

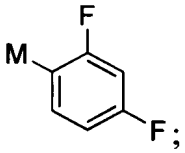
al compuesto **1** o **1a** o una mezcla del mismo;
en la que R_1 es halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento que comprende hacer reaccionar morfolin amida **2b**:

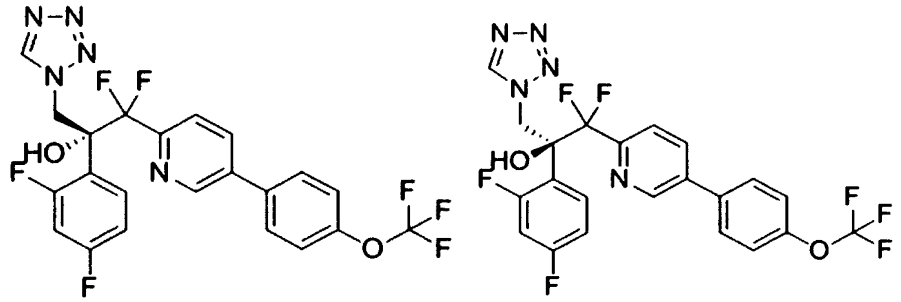


2b ;

con

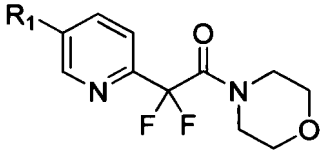


en la que M es Mg o MgX; y X es halógeno;
R_1 es halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido;
para proporcionar el compuesto **1** o **1a** o una mezcla del mismo:



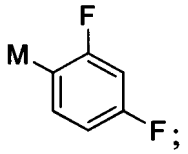
1 o **1a.**

En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento que comprende hacer reaccionar morfolin amida **2b**:

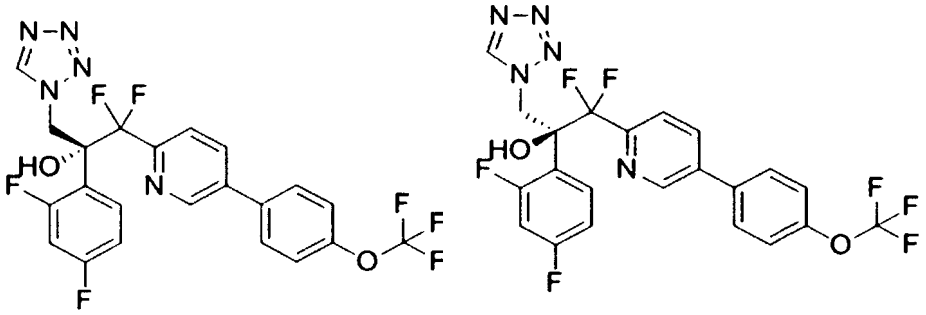


2b ;

con

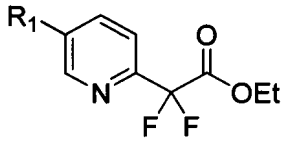


en la que M es Mg o MgX, Li, AlX_2; y X es halógeno, alquilo o arilo;
R_1 es halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -$O(SO_2)$-alquilo, -$O(SO_2)$-alquilo sustituido, -$O(SO_2)$-arilo u -$O(SO_2)$-arilo sustituido;
para proporcionar el compuesto **1** o **1a** o una mezcla del mismo:



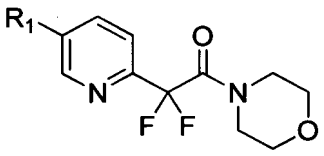
1 o **1a**,

en la que el procedimiento puede comprender la amidación del éster **2**:



2 ;

para proporcionar morfolin amida **2b**:

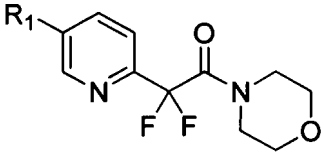


2b

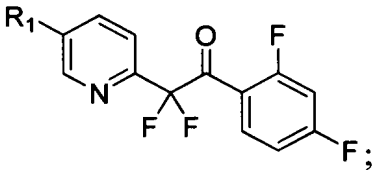
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -$O(SO_2)$-alquilo, -$O(SO_2)$-alquilo sustituido, -$O(SO_2)$-arilo u -$O(SO_2)$-arilo sustituido.

En otro aspecto, el procedimiento presentado anteriormente puede comprender, además:

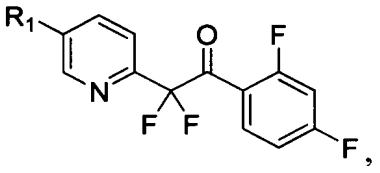
(i) desplazar la porción de morfolino de la morfolin amida **2b**,



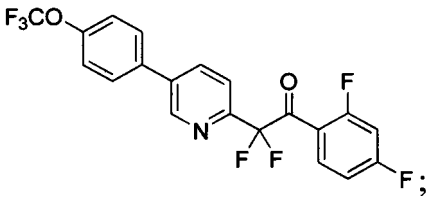
, para proporcionar la cetona **3**,



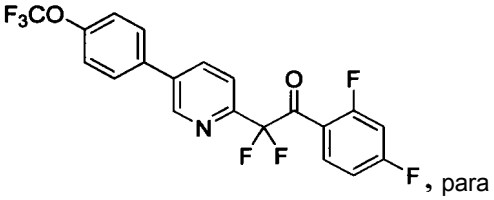
(ii) arilar la cetona **3**,



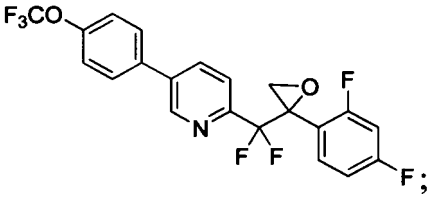
para proporcionar aril-piridina **1**-**4**,



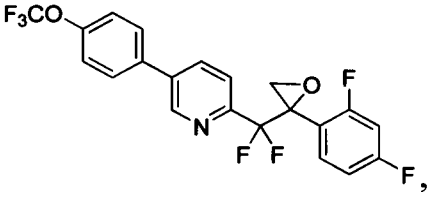
(iii) formar el epóxido de aril-piridina **1**-**4**,



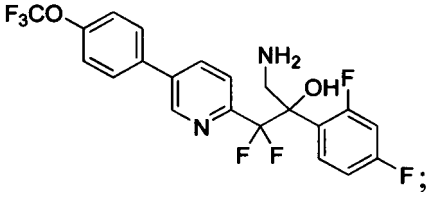
proporcionar el epóxido **5**,



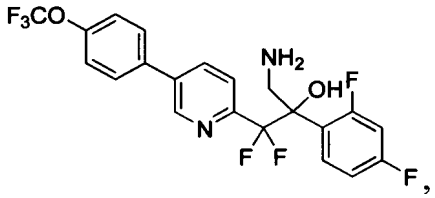
(iv) epóxido **5** de apertura de anillo,



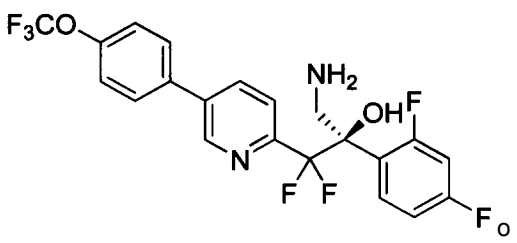
para proporcionar el aminoalcohol ± **1**-**6**,

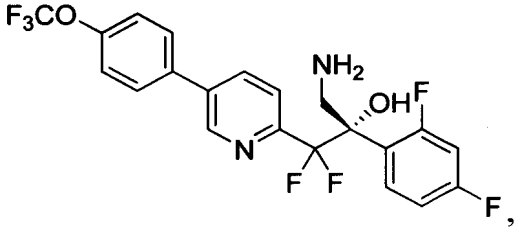


(v) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ±**1**-**6**,



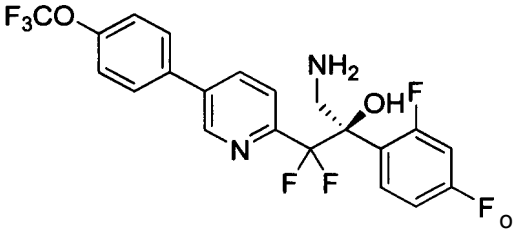
para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **1-6*** o **1-7***,

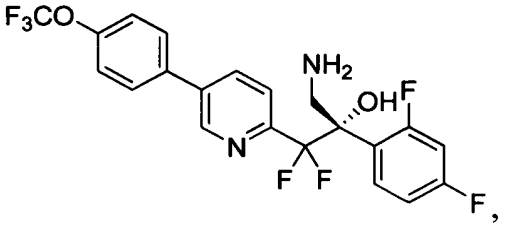




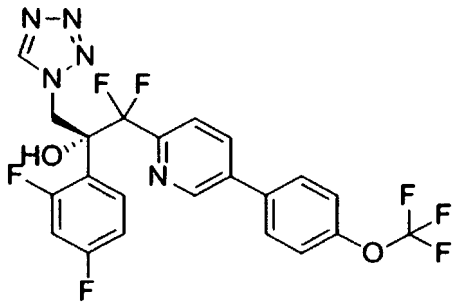
o una mezcla del mismo; y

(vi) formar el tetrazol del aminoalcohol enantioenriquecido **1-6*** o **1-7***,

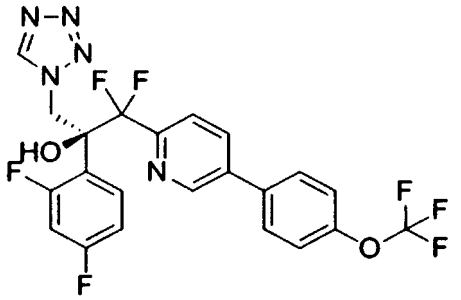




o una mezcla del mismo, para proporcionar el compuesto **1** o **1a**,



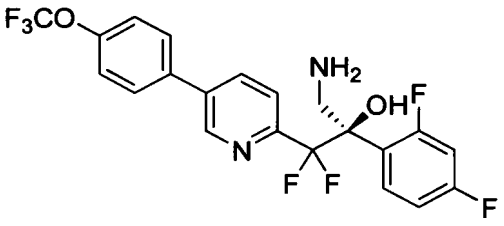
o



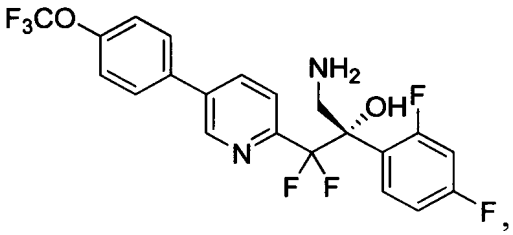
, o una mezcla del mismo;

en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar una aril-piridina enantioenriquecida **1-6*** o **1-7***,

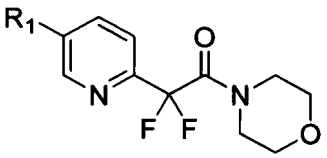


o

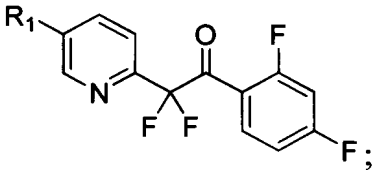


o una mezcla de la misma, comprendiendo el procedimiento:

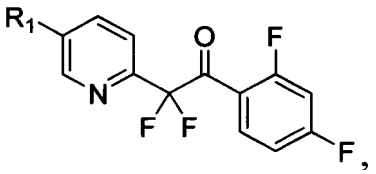
(i) desplazar la porción de morfolino de la morfolin amida **2b**,



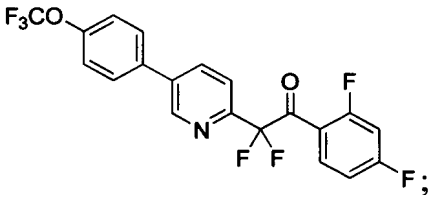
, para proporcionar la cetona **3**,



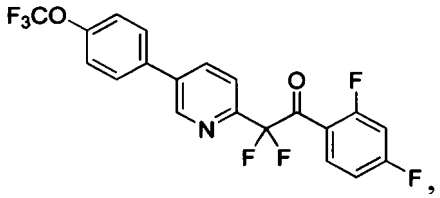
(ii) arilar la cetona **3**,



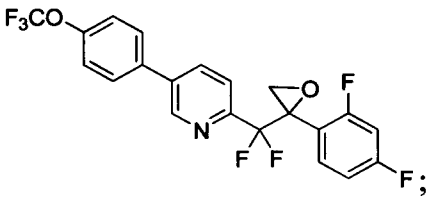
para proporcionar aril-piridina **1-4**,



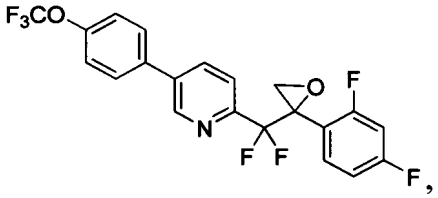
(iii) formar el epóxido de aril-piridina **1-4**,



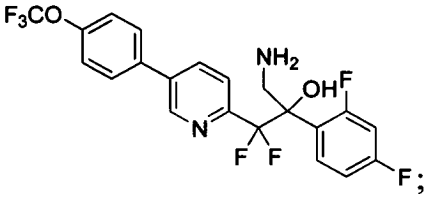
para proporcionar el epóxido **5**,



(iv) epóxido **5** de apertura de anillo,

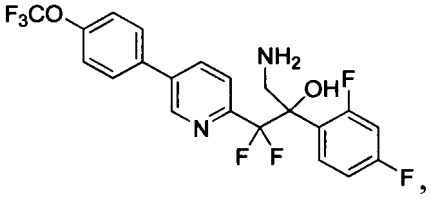


para proporcionar aminoalcohol

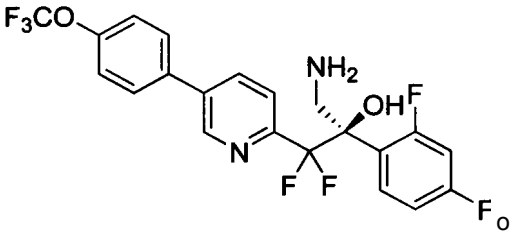


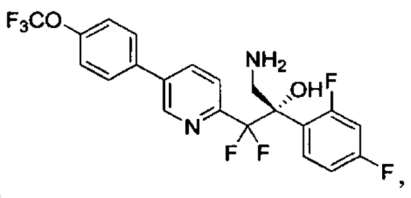
±1-6,

y
(v) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ±**1-6**,



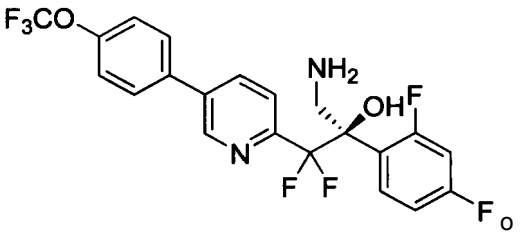
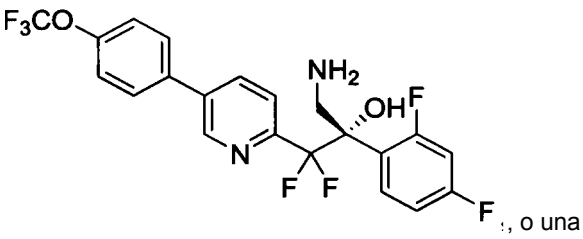
para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **1-6*** o **1-7***,





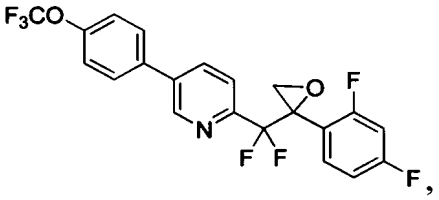
o una mezcla del mismo;
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

La presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar una aril-piridina enantioenriquecida **1-6*** o **1-7***,

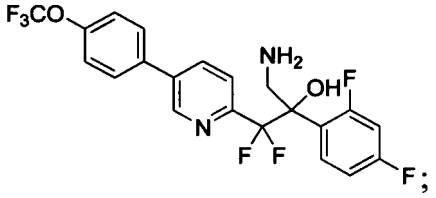



mezcla de los mismas, comprendiendo el procedimiento:

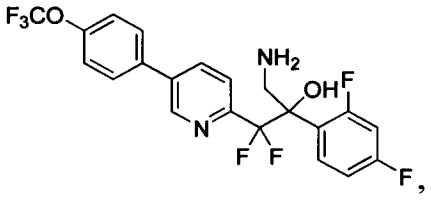
(i) epóxido **5** de apertura de anillo,



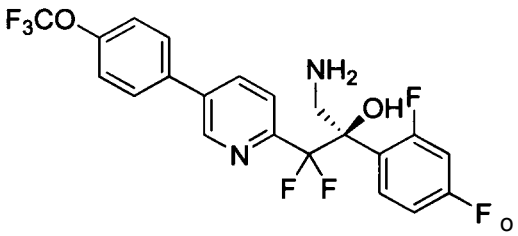
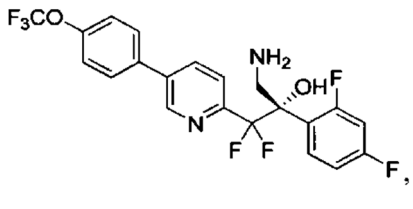
para proporcionar el aminoalcohol ± **1-6**,



y
(ii) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ±**1-6**,



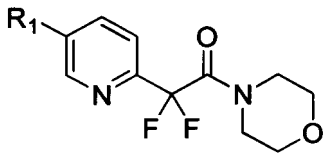
para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **1-6*** o **1-7***,

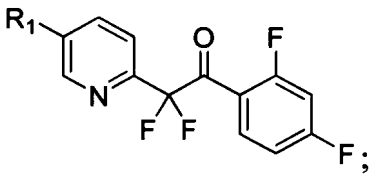
o una mezcla del mismo;
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar un epóxido 5, comprendiendo el procedimiento:

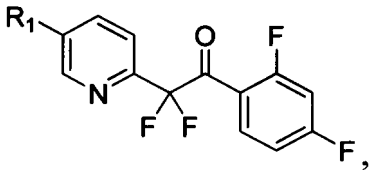
(i) desplazar la porción de morfolino de la morfolin amida **2b**,



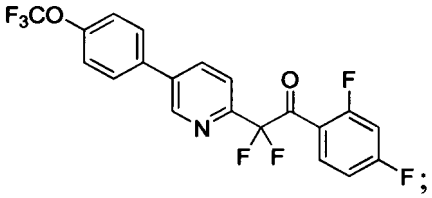
, para proporcionar la cetona **3**,



(ii) arilar la cetona **3**,

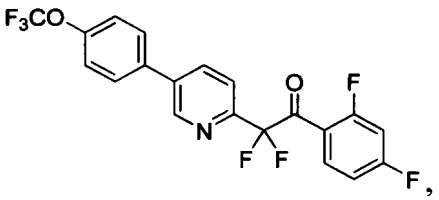


para proporcionar aril-piridina **1**-**4**,

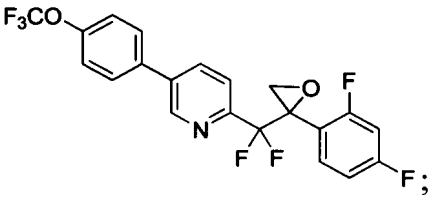


y

(iii) formar el epóxido de aril-piridina **1**-**4**,



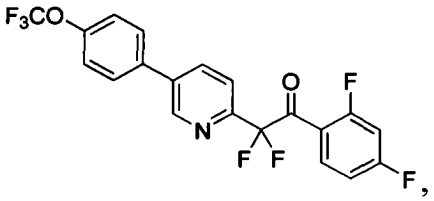
para proporcionar el epóxido **5**,



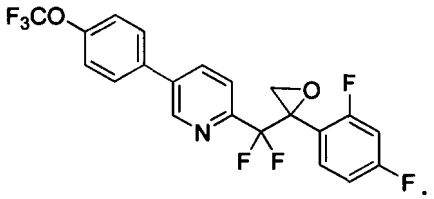
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar un epóxido 5, comprendiendo el procedimiento:

(i) formar el epóxido de aril-piridina **1-4**,

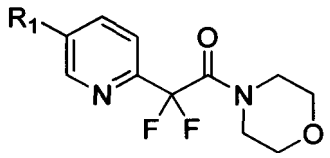


para proporcionar el epóxido **5**,

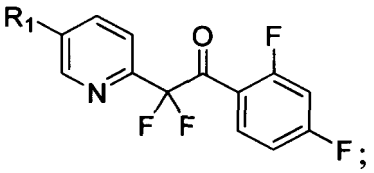


En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentes en el presente documento puede comprender:

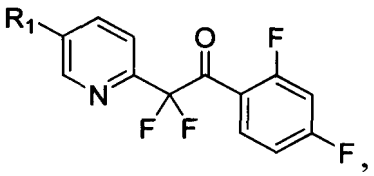
i) desplazar la porción de morfolino de la morfolin amida **2b**,



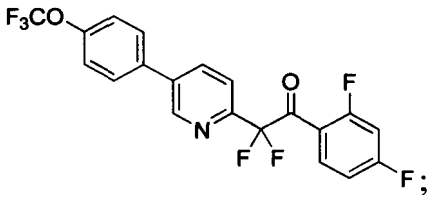
, para proporcionar la cetona **3**,



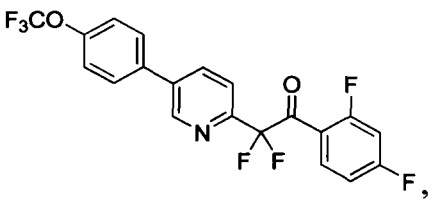
(ii) arilar la cetona **3**,



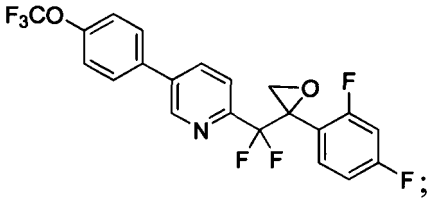
para proporcionar aril-piridina **1-4**,



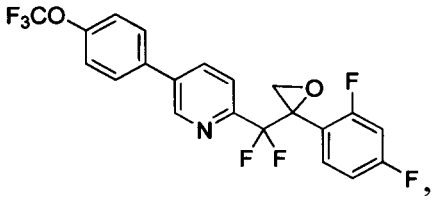
(iii) formar el epóxido de aril-piridina **1-4**,



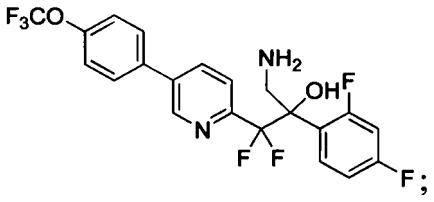
para proporcionar el epóxido **5**,



(iv) epóxido **5** de apertura de anillo,

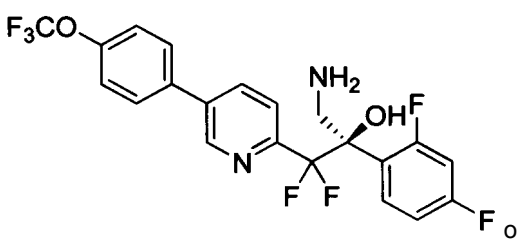


para proporcionar el aminoalcohol ±**1-6**,

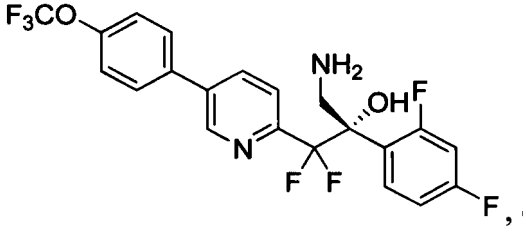


y

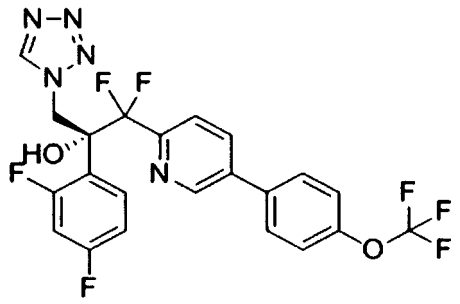
(v) formar el tetrazol del aminoalcohol enantioenriquecido **1-6*** o **1-7***,



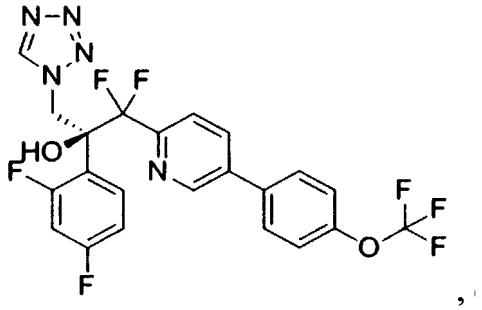
o



o una mezcla del mismo, para proporcionar el compuesto **1** o **1a**,



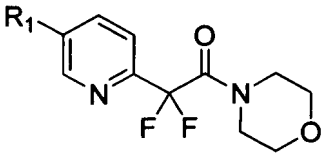
o



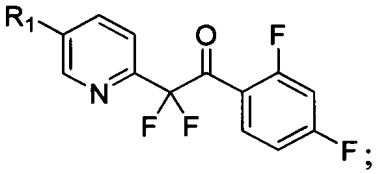
o una mezcla del mismo;
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

En otro aspecto, el procedimiento anterior puede comprender:

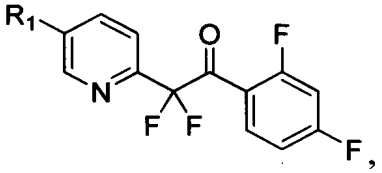
(i) desplazar la porción de morfolino de la morfolin amida **2b**,



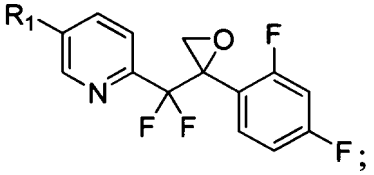
, para proporcionar la cetona **3**,



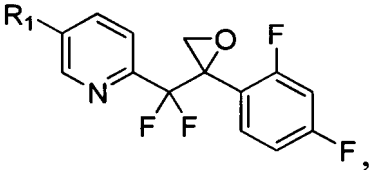
(ii) formar el epóxido de la cetona **3**,



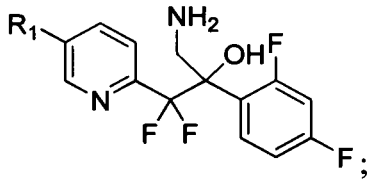
para proporcionar el epóxido **4**,



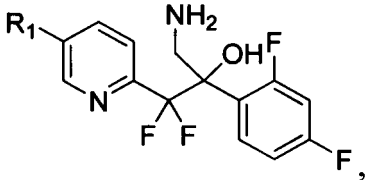
(iii) epóxido **4** de apertura de anillo,



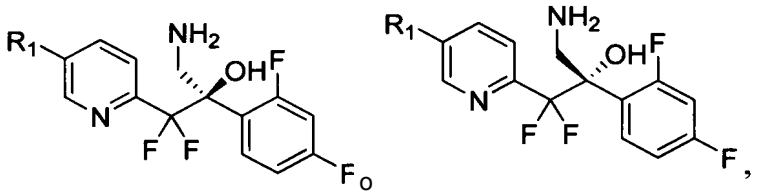
para proporcionar el aminoalcohol ±**4b**,



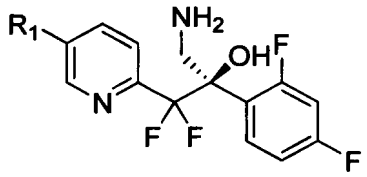
(iv) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ±**4b**,



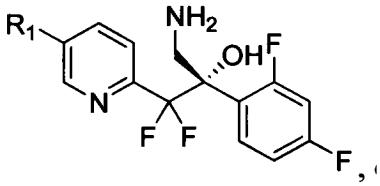
para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**:



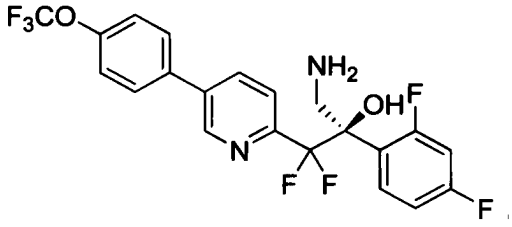
o una mezcla del mismo;
(v) arilar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**,



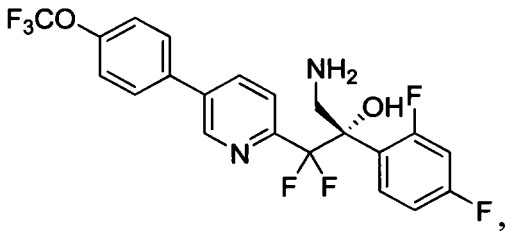
o



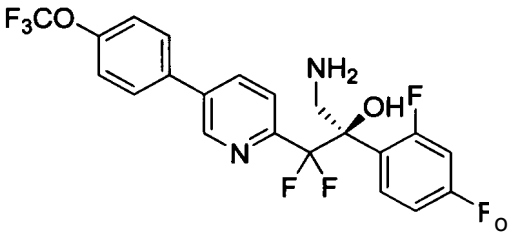
o una mezcla del mismo, para proporcionar la aril-piridina enantioenriquecida **1-6*** o **1-7***,

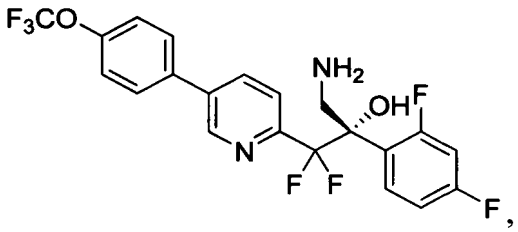


o

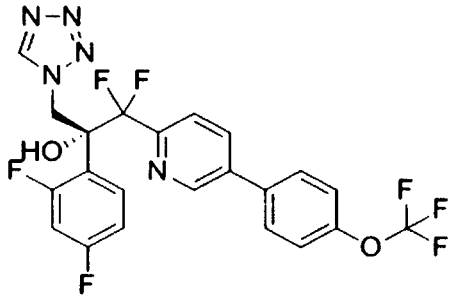


o una mezcla de la misma; y (vi) formar el tetrazol de la aril-piridina enantioenriquecida **1-6*** o **1-7***,

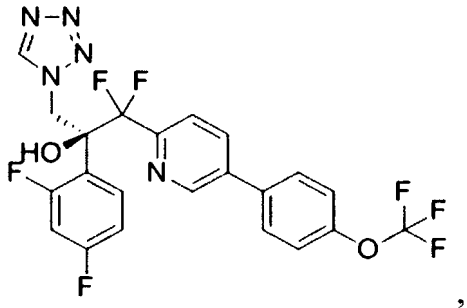




o una mezcla del mismo, para proporcionar el compuesto **1** o **1a**,

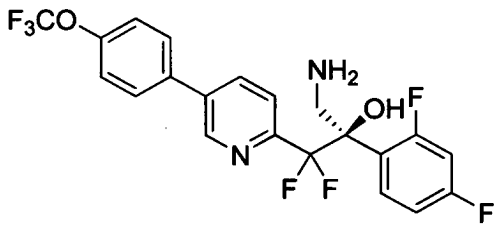


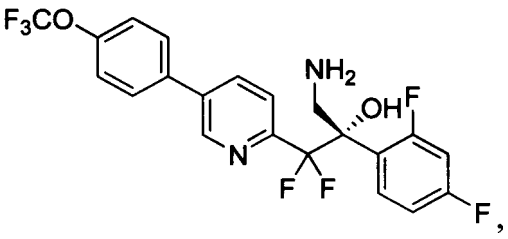
o



o una mezcla del mismo;
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

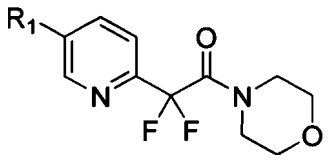
En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar la aril-piridina enantioenriquecida **1-6*** o **1-7***,



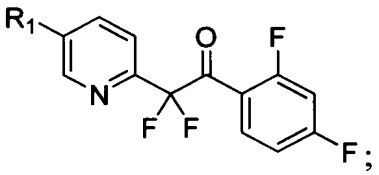


o una mezcla de la misma, comprendiendo el procedimiento:

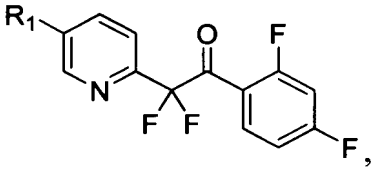
(i) desplazar la porción de morfolino de la morfolin amida **2b**,



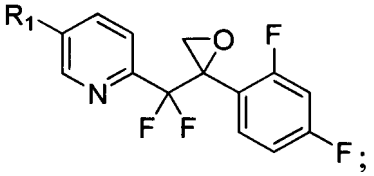
, para proporcionar la cetona **3**,



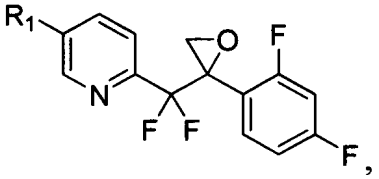
(ii) formar el epóxido de la cetona **3**,



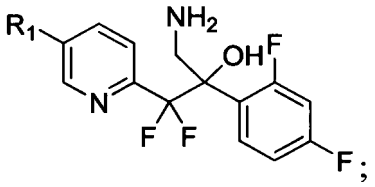
para proporcionar el epóxido **4**,



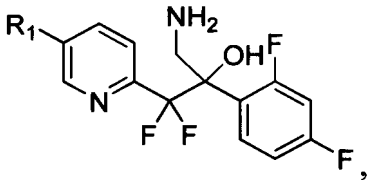
(iii) epóxido **4** de apertura de anillo,



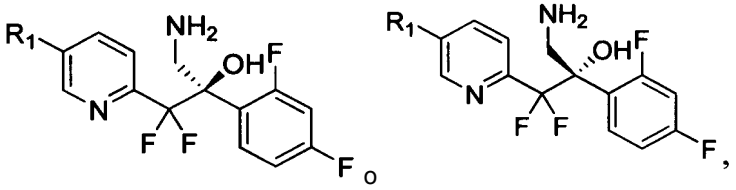
para proporcionar el aminoalcohol ±**4b**,



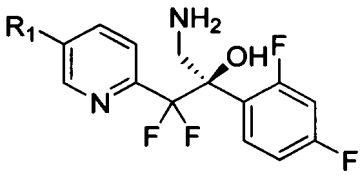
(iv) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ±**4b**,



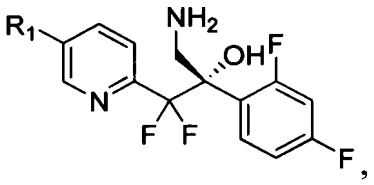
para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**:



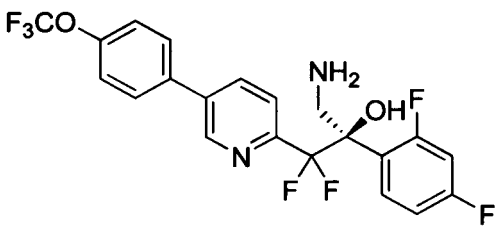
o una mezcla del mismo; y
(v) arilar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**,



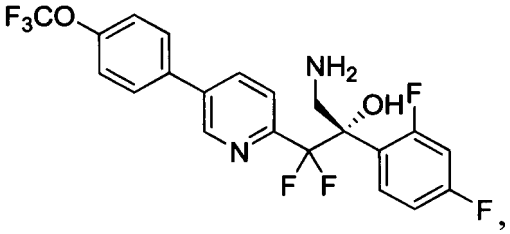
o



o una mezcla del mismo, para proporcionar la aril-piridina enantioenriquecida **1-6*** o **1-7***,

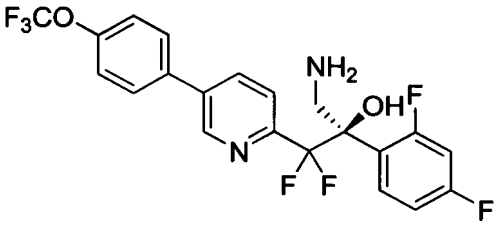


o

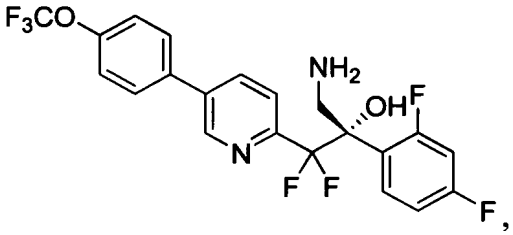


o una mezcla de la misma;
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar la aril-piridina enantioenriquecida 1-6* o 1-7*,

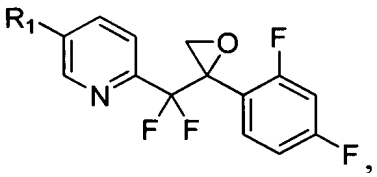


o

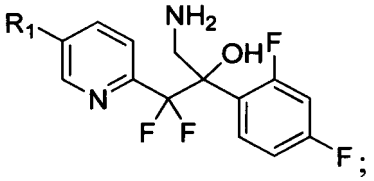


o una mezcla de la misma, comprendiendo el procedimiento:

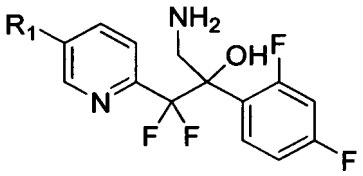
(i) epóxido **4** de apertura de anillo,



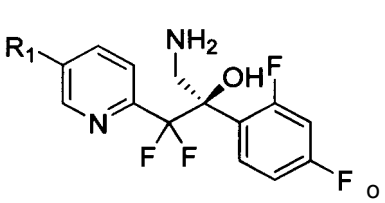
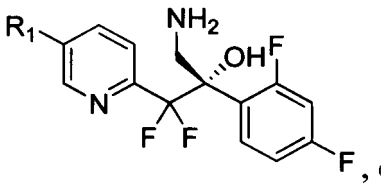
para proporcionar el aminoalcohol ±**4b**,



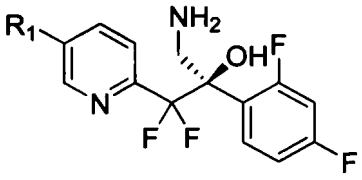
(ii) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ± **4b**,



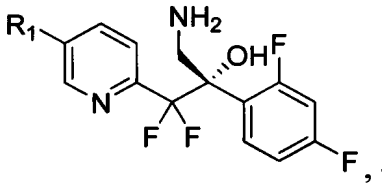
, para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**:

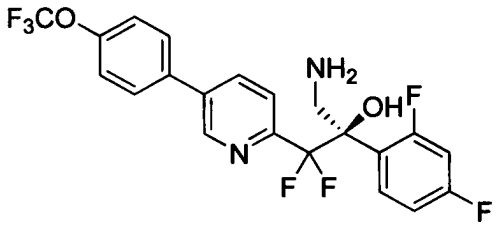
o una mezcla del mismo; y
(iii) arilar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**,



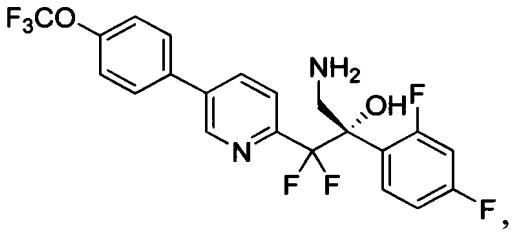
o



o una mezcla del mismo, para proporcionar la aril-piridina enantioenriquecida **1-6*** o **1-7***,

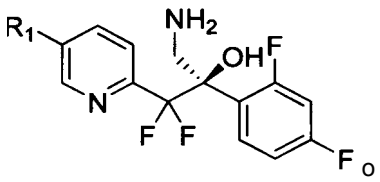
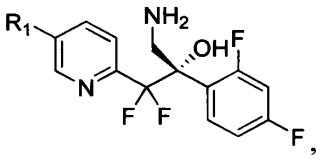


o



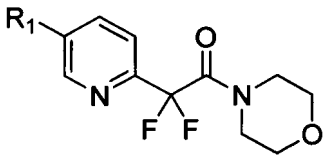
o una mezcla de la misma;
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**,

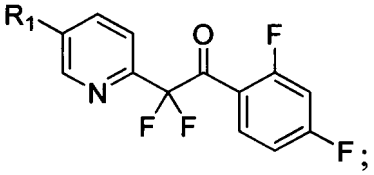



o una mezcla del mismo, comprendiendo el procedimiento:

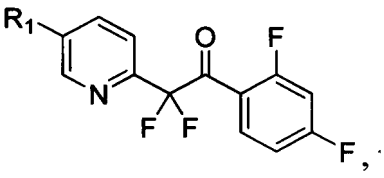
(i) desplazar la porción de morfolino de la morfolin amida **2b**,



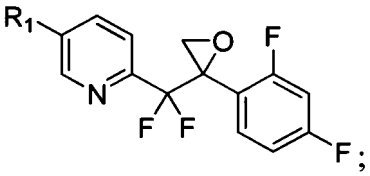
, para proporcionar la cetona **3**,



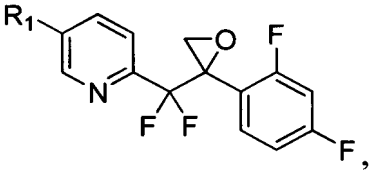
(ii) formar el epóxido de la cetona **3**,



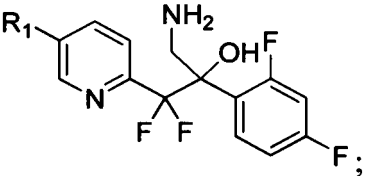
para proporcionar el epóxido **4**,



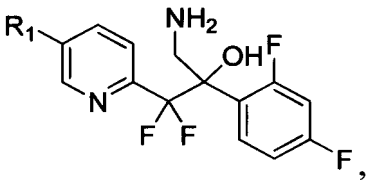
(iii) epóxido **4** de apertura de anillo,



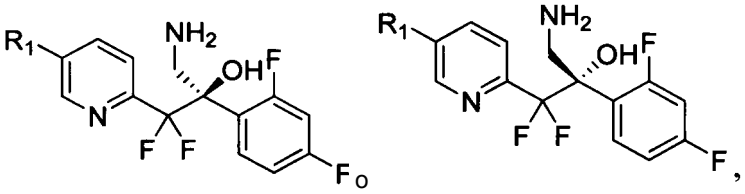
para proporcionar el aminoalcohol ±**4b**,



y
(iv) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ±**4b**,

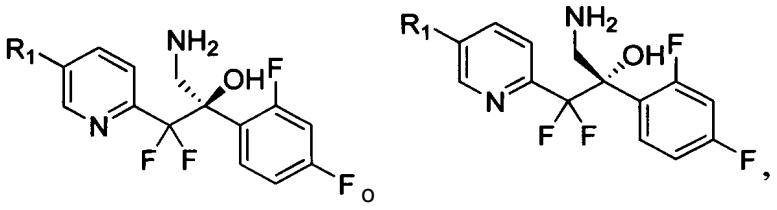


para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**:



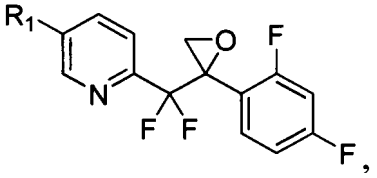
o una mezcla del mismo;
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**,

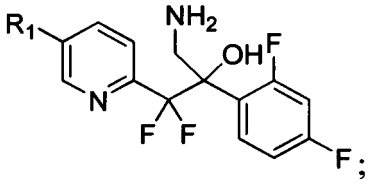


o una mezcla del mismo, comprendiendo el procedimiento:

(i) epóxido **4** de apertura de anillo,

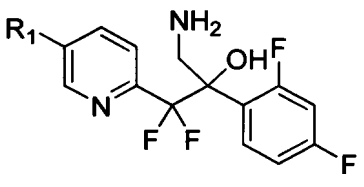


para proporcionar el aminoalcohol ±**4b**,

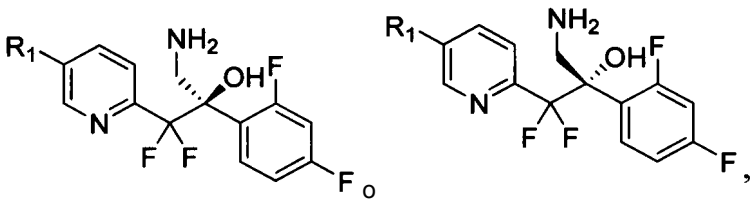


y

(iv) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ± **4b**,

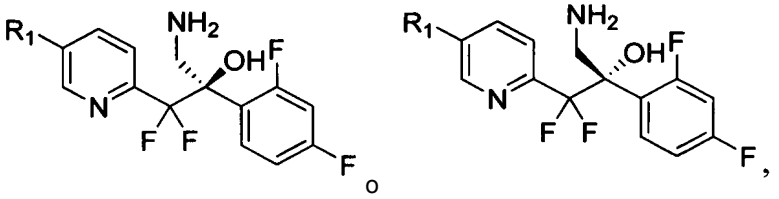


, para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**:



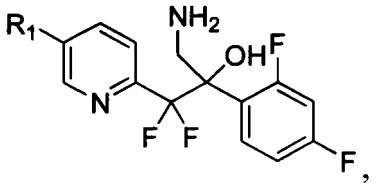
o una mezcla del mismo;
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**,

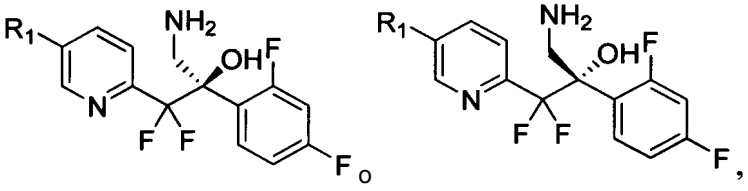


o una mezcla del mismo, comprendiendo el procedimiento:

(i) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ± **4b**,



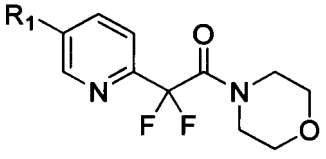
para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**:



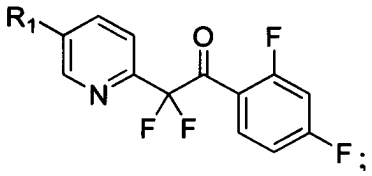
o una mezcla del mismo;
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentes en el presente documento puede comprender:

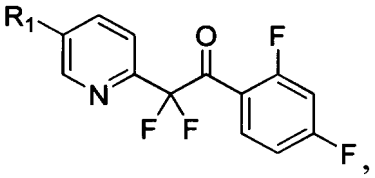
(i) desplazar la porción de morfolino de la morfolin amida **2b**,



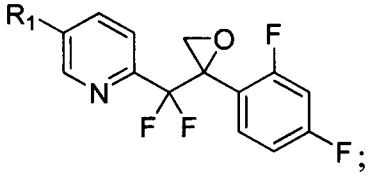
, para proporcionar la cetona **3**,



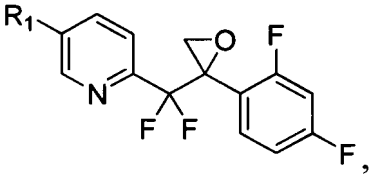
(ii) formar el epóxido de la cetona **3**,



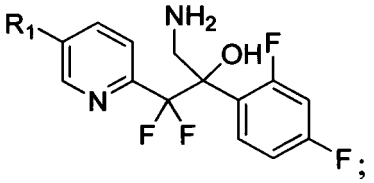
para proporcionar el epóxido **4**,



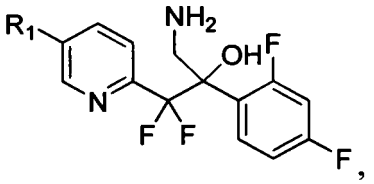
(iii) epóxido **4** de apertura de anillo,



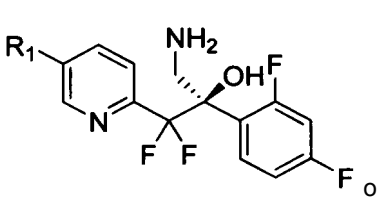
para proporcionar el aminoalcohol ±**4b**,



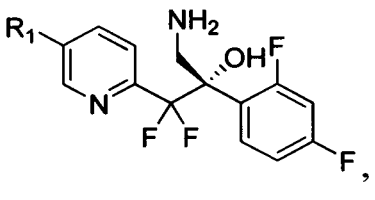
(iv) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ±**4b**,



para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**:

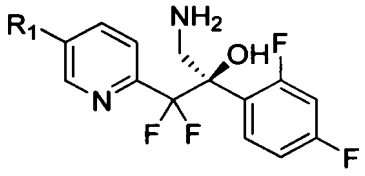


o

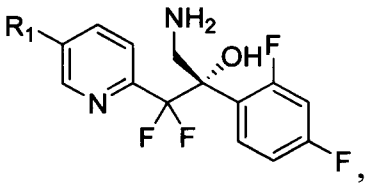


o una mezcla del mismo;

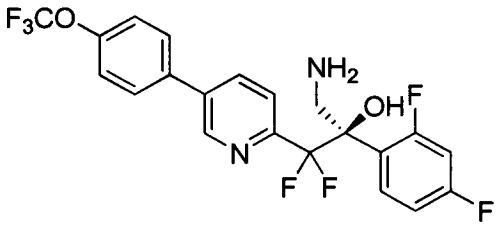
(v) arilar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**,



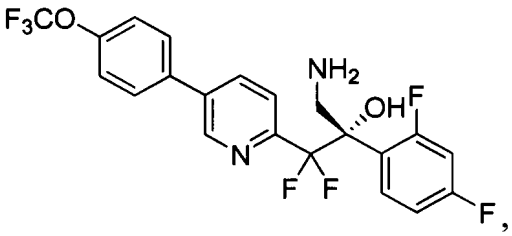
o



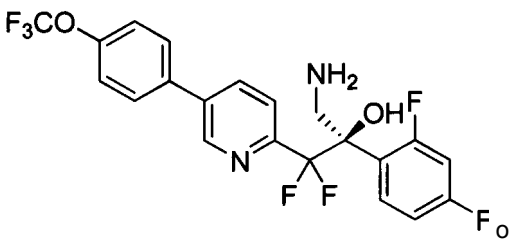
o una mezcla del mismo, para proporcionar la aril-piridina enantioenriquecida **1-6*** o **1-7***,

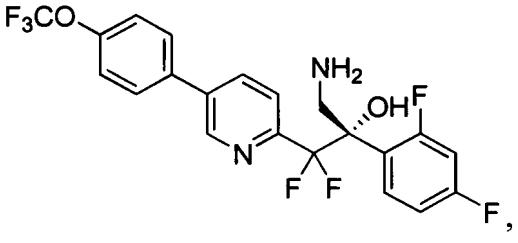


o

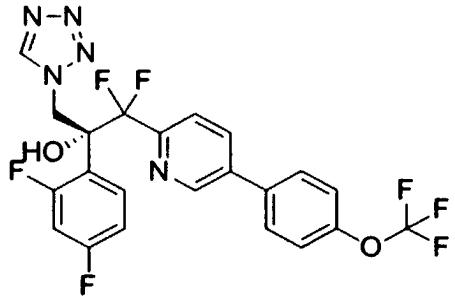


o una mezcla de la misma; y (vi) formar el tetrazol de la aril-piridina enantioenriquecida **1-6*** o **1-7***,

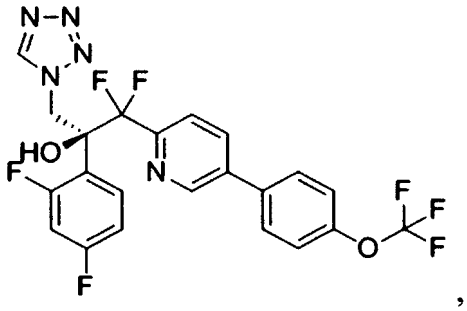




o una mezcla del mismo, para proporcionar el compuesto 1 o 1a,



o

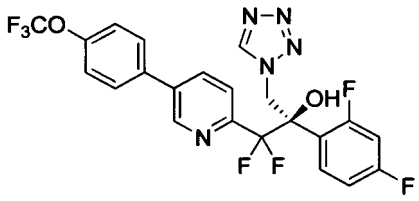


,

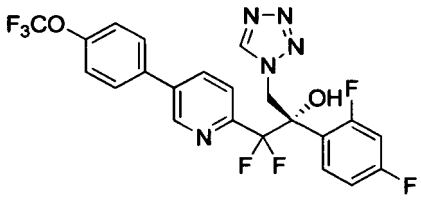
o una mezcla delo mismo;

en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

Preferentemente, el procedimiento anterior para preparar el compuesto **1** o **1a** o una mezcla del mismo, comprende los siguientes:

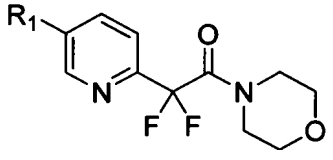


1

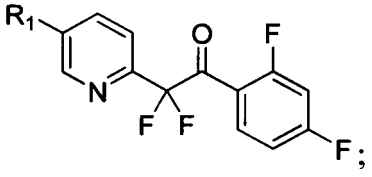


1a

(i) desplazar la porción de morfolino de la morfolin amida **2b**,

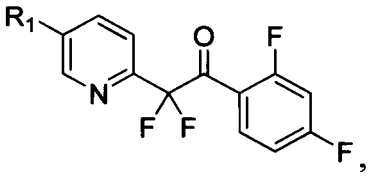


, para proporcionar la cetona **3**,

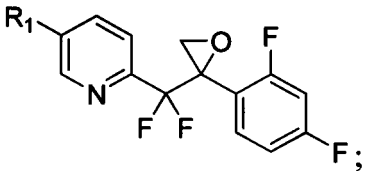


;

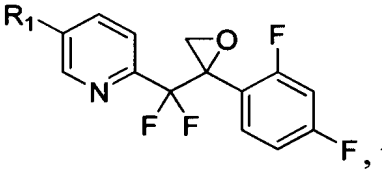
(ii) formar el epóxido de la cetona **3**,



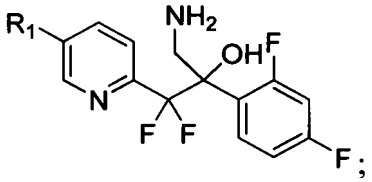
para proporcionar el epóxido **4**,



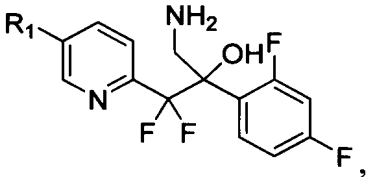
(iii) epóxido **4** de apertura de anillo,



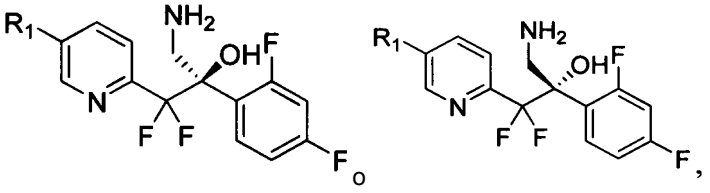
para proporcionar el aminoalcohol ±**4b**,



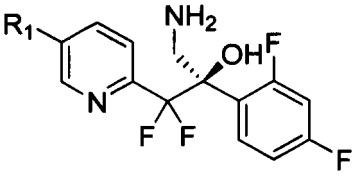
(iv) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ±**4b**,



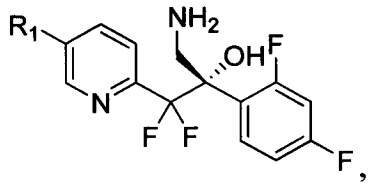
para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**:



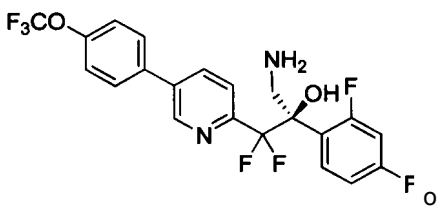
o una mezcla del mismo;
(v) arilar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**,

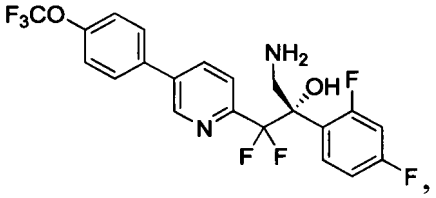


o



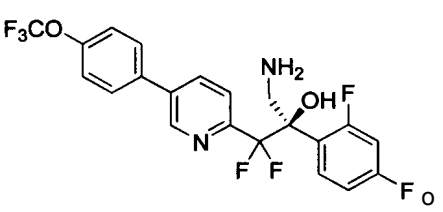
o una mezcla del mismo, para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **1-6*** o **1-7***,

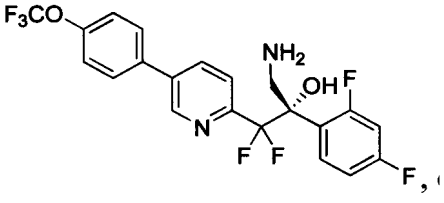




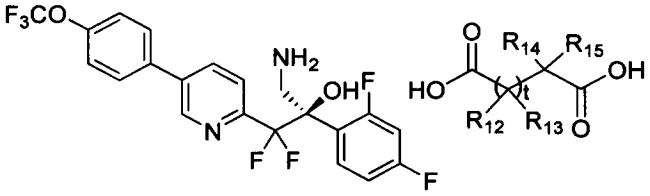
o una mezcla del mismo;

(vi) formar la sal del aminoalcohol enantioenriquecido **1-6*** o **1-7***,

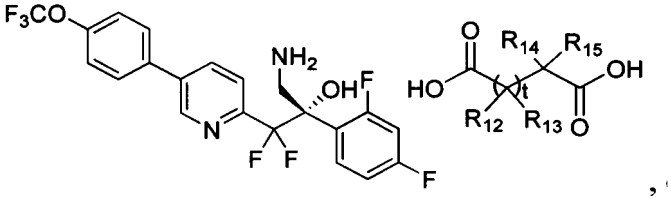




o una mezcla del mismo; para proporcionar **XXIV** o **XXIVa**,

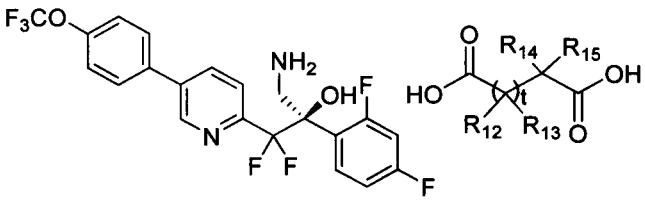


o

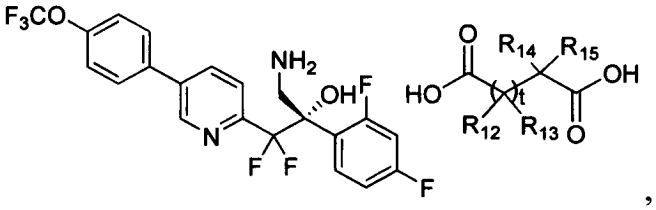


,

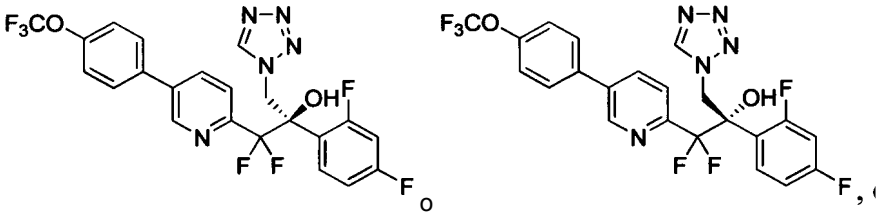
o una mezcla del mismo; y (vii) formar el tetrazol de la sal de **XXIV** o **XXIVa**,



o

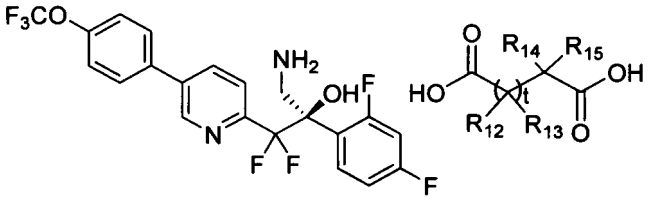


o una mezcla del mismo, para proporcionar el compuesto **1** o **1a**,

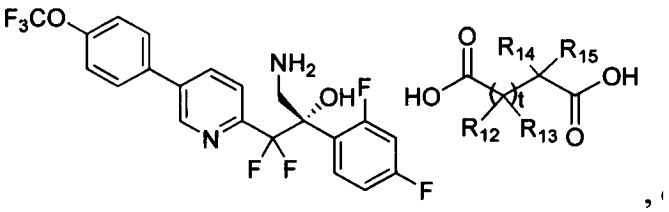


o una mezcla del mismo;

en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -$O(SO_2)$-alquilo, -$O(SO_2)$-alquilo sustituido, -$O(SO_2)$-arilo u -$O(SO_2)$-arilo sustituido;
cada R_{12} es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
cada R_{13} es independientemente H, OH, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido u $OC(O)R_{16}$;
cada R_{14} es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
cada R_{15} es independientemente H, OH, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido u $OC(O)R_{14}$;
cada R_{16} es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y
cada t es independientemente 0, 1, 2 o 3. En otro aspecto, la sal **XXIV** o **XXIVa**,



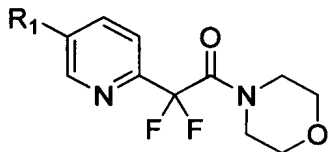
o



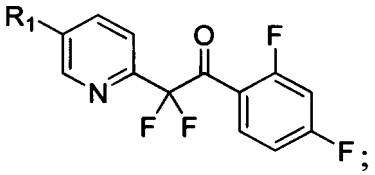
o una mezcla de las mismas, la sal de la etapa (vi) se selecciona entre el grupo que consiste en sal del ácido maleico, sal del ácido malónico, sal del ácido succínico, sal de ácido fumárico, sal del ácido málico, sal del ácido tartárico, sal del ácido dibenzoiltartárico, sal del ácido di-*p*-toluoiltartárico y sal del ácido mandélico. En un aspecto adicional, la sal es sal del ácido tartárico, sal del ácido di-p-toluoiltartárico o sal del ácido málico. En otro aspecto, la sal es sal del ácido L-tartárico, sal del ácido D-di-*p*-toluoiltartárico o sal del ácido D-málico. (preferentemente, sal del ácido L-tartárico o sal del ácido D-di-p-toluoiltartárico).

Preferentemente, el procedimiento presentado anteriormente puede comprender:

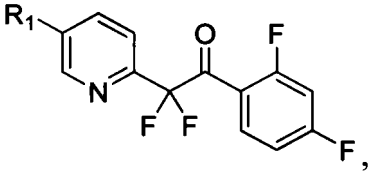
(i) desplazar la porción de morfolino de la morfolin amida **2b**,



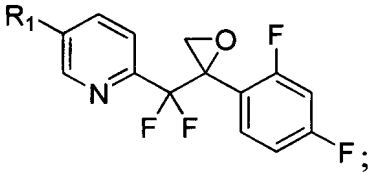
, para proporcionar la cetona **3**,



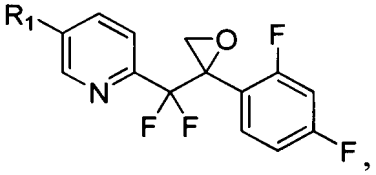
(ii) formar el epóxido de la cetona **3**,



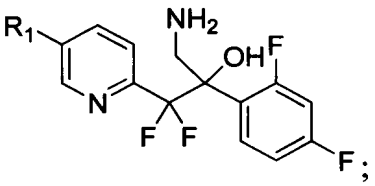
para proporcionar el epóxido **4**,



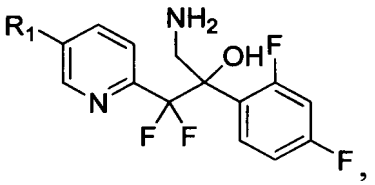
(iii) epóxido **4** de apertura de anillo,



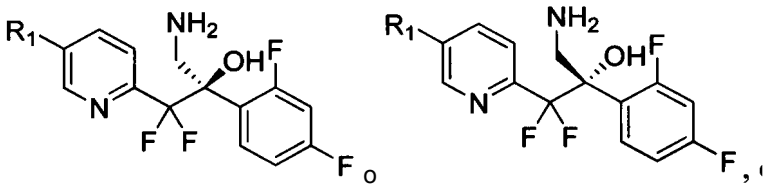
para proporcionar el aminoalcohol ±**4b**,



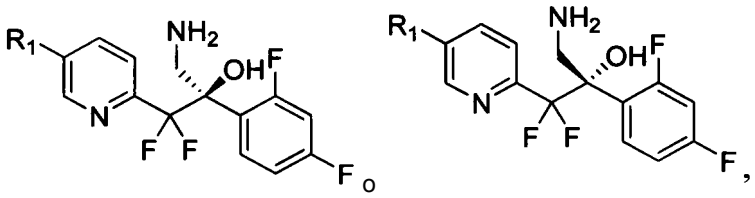
(iv) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ±**4b**,



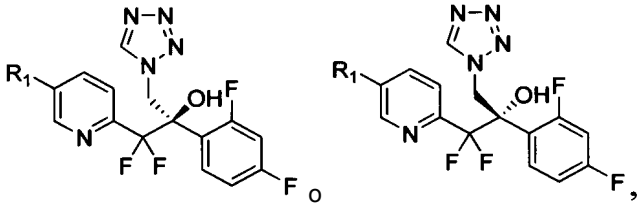
para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**:



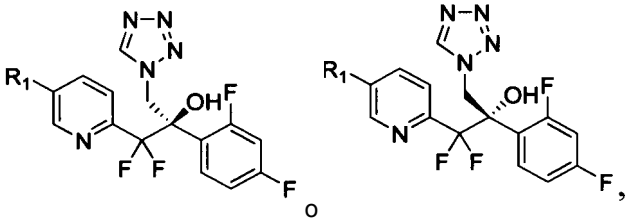
o una mezcla de los mismos;
(v) formar el tetrazol del aminoalcohol enantioenriquecido **4-b** o **4-c**:



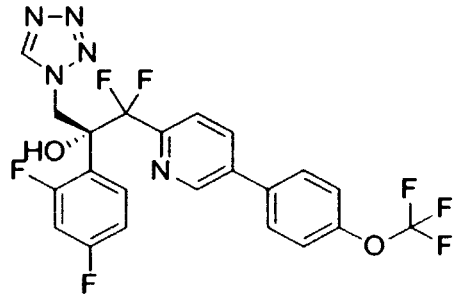
o una mezcla del mismo, para proporcionar el tetrazol **21** o **21a**,



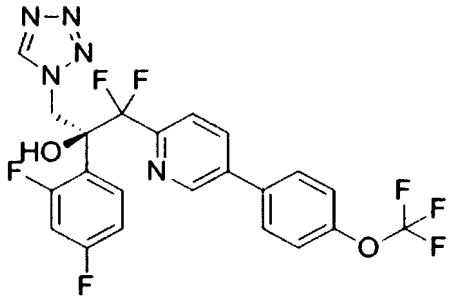
o una mezcla de los mismos; y
(vi) arilar el tetrazol **21** o **21a**,



o una mezcla del mismo, para proporcionar el compuesto **1** o **1a**,



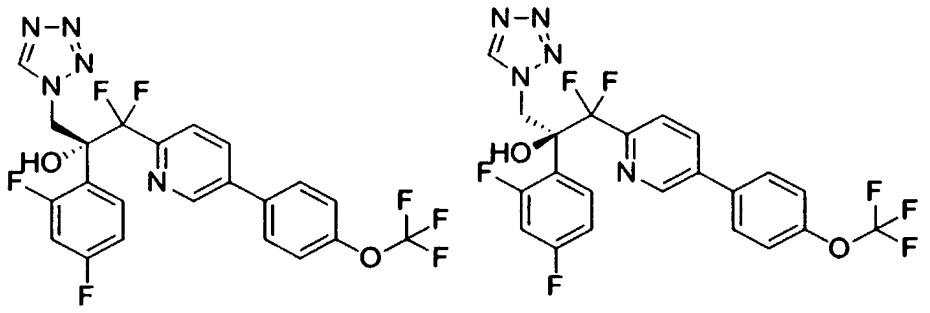
o



,

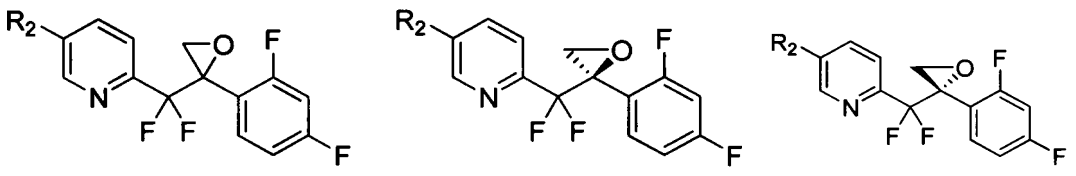
o una mezcla del mismo;
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto **1** o **1a** o una mezcla del mismo:



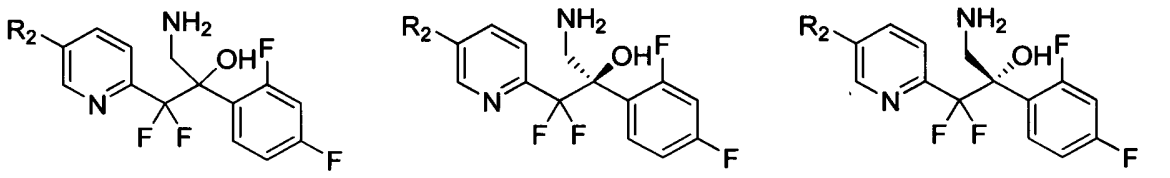
1 o **1a**

que comprende la apertura de epóxido de un compuesto de fórmula **I**, **VII** o **VIIa**:



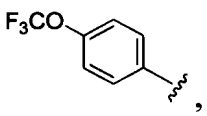
I o **VII** o **VIIa**;

para proporcionar un compuesto de fórmula **II, VIII** o **VIIIa**:



II **VIII** **VIIIa** ;

en la que cada R_2 es independientemente

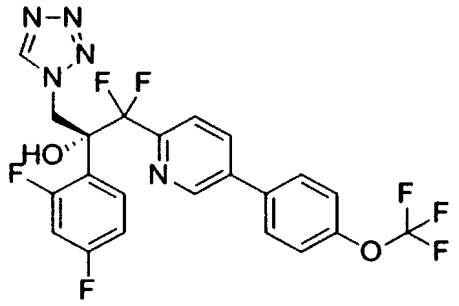


,

halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -

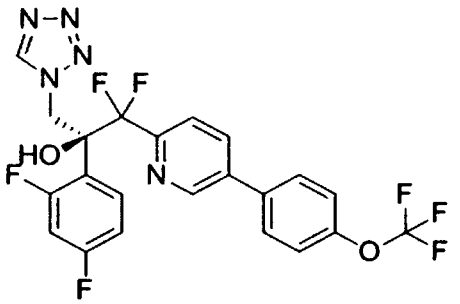
O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto **1** o **1a** o una mezcla del mismo:



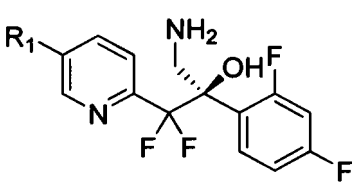
1

o



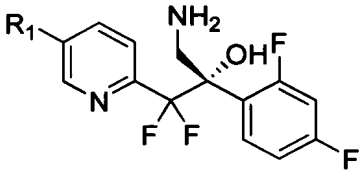
1a

que comprende arilación de la piridina sustituidas **4b** o **4c** o una mezcla de la misma:



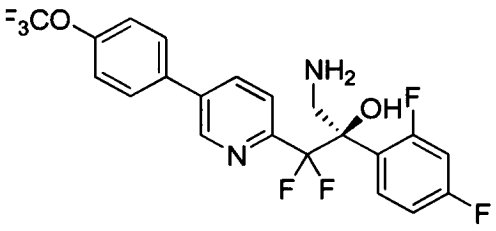
4b

o

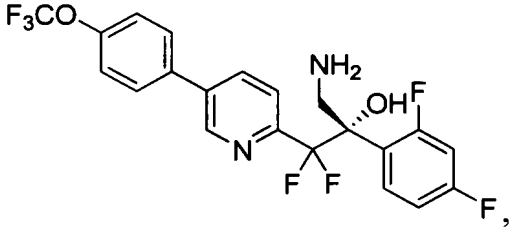


4c

al aminoalcohol **1-6*** o **1-7***,

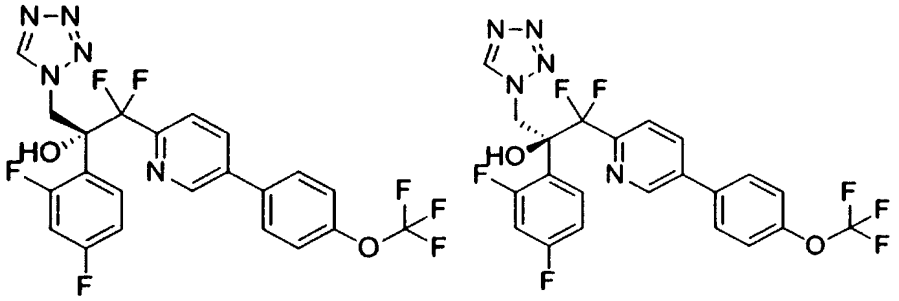


o



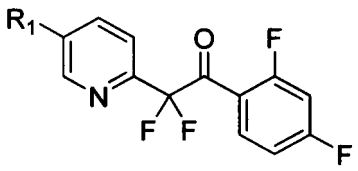
o una mezcla del mismo;
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar el compuesto **1** o **1a** o una mezcla del mismo:



1 o **1a;**

que comprende convertir un compuesto de fórmula **3**:

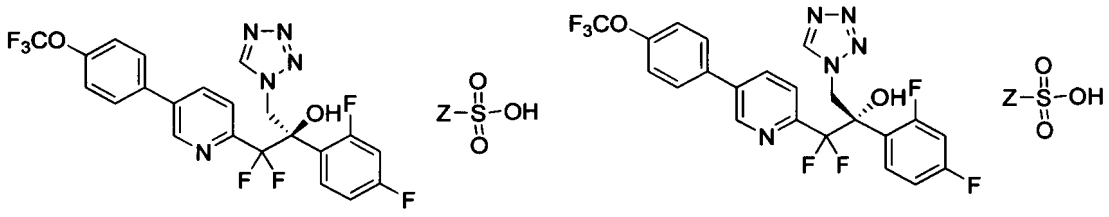


3;

al compuesto **1** o **1a**;
en la que R_1 es halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que es 2-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoro-1-morfolinoetanona (**2b**).

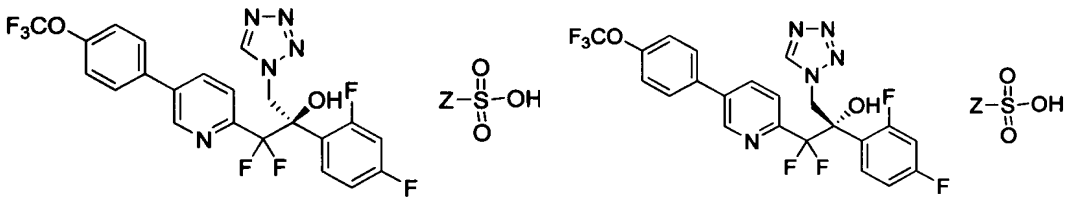
En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula **IX** o **IXa** o una mezcla del mismo:



IX o **IXa;**

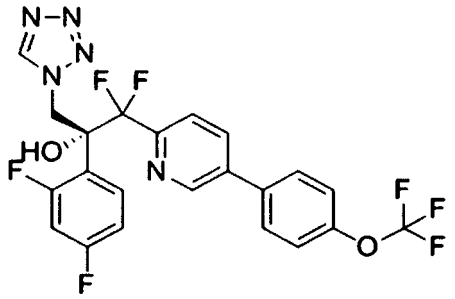
en la que Z es arilo, arilo sustituido, alquilo o alquilo sustituido.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula IX o IXa o una mezcla de los mismos, que comprende:



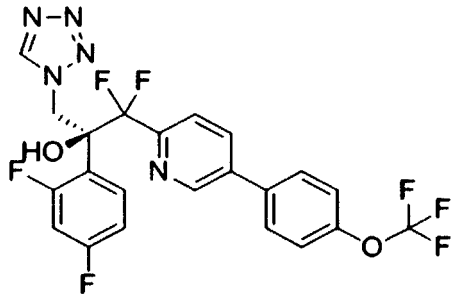
IX o **IXa;**

(i) combinar el compuesto **1** o **1a**,



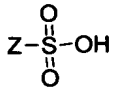
1

o



1a

ácido sulfónico

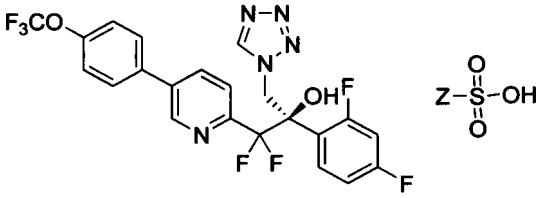


,

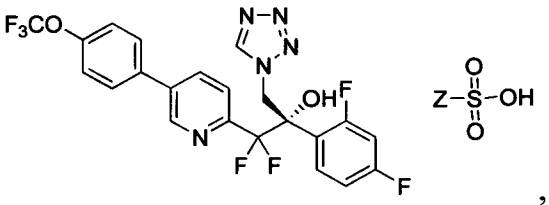
, o una mezcla del mismo, y un disolvente de cristalización o una mezcla de disolvente de cristalización;

(ii) diluir la mezcla a partir de la etapa (i) con un codisolvente de cristalización o una mezcla de codisolvente de cristalización; y

(iii) aislar un compuesto de fórmula **IX** o **IXa**,



o



,

o una mezcla del mismo;

en la que cada Z es independientemente arilo, arilo sustituido, alquilo o alquilo sustituido.

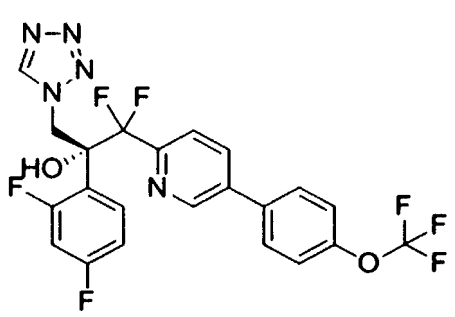
En otro aspecto, Z de cualquiera de las realizaciones presentes en el presente documento es fenilo, *p*-tolilo, metilo o etilo.

En otro aspecto, el disolvente de cristalización para la mezcla de disolventes de cristalización de cualquiera de las realizaciones presentadas en el presente documento es acetato de etilo, acetato de isopropilo, etanol, metanol o acetonitrilo o combinaciones de los mismos.

En otro aspecto, el codisolvente de cristalización o la mezcla de codisolvente de cristalización de cualquiera de las realizaciones presentadas en el presente documento es pentano, metil *t*-butil éter, hexano, heptano o tolueno o combinaciones de los mismos.

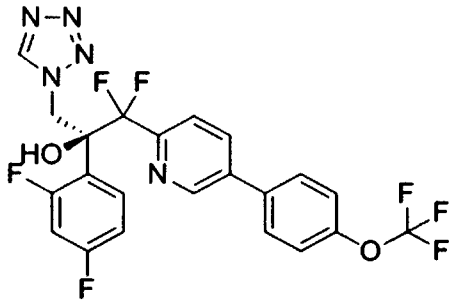
En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentes en el presente documento puede comprender un procedimiento que comprende:

(i) combinar el compuesto **1** o **1a**,



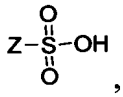
1

o



1a

ácido sulfónico

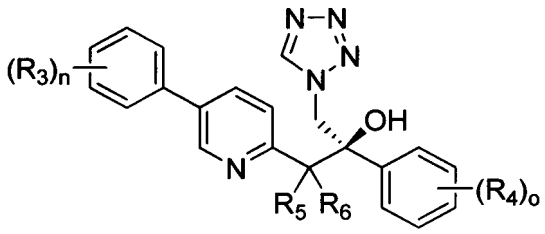


,

, o una mezcla del mismo, y un disolvente de cristalización o una mezcla de disolvente de cristalización;
(ii) diluir la mezcla a partir de la etapa (i) con un codisolvente de cristalización o una mezcla de codisolvente de cristalización; y
(iii) aislar un compuesto de fórmula **IX** o **IXa** o una mezcla del mismo;

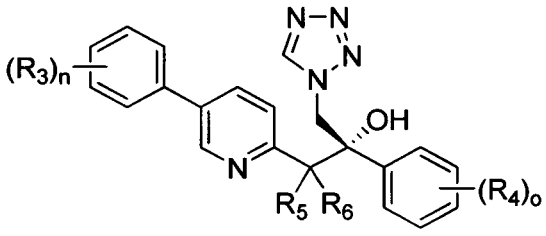
en la que Z es arilo, arilo sustituido, alquilo o alquilo sustituido.

La presente divulgación también proporciona un procedimiento para preparar el compuesto **13** o **13 a** o una mezcla del mismo, que comprende:



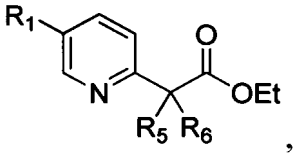
13

o



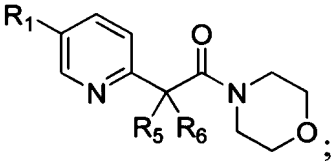
13a

(i) amidación del éster **6**,



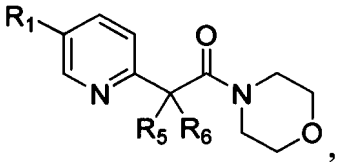
,

para proporcionar la morfolin amida **7**,

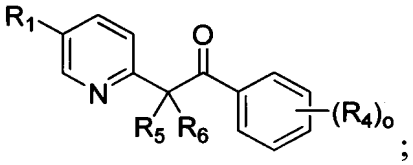


;

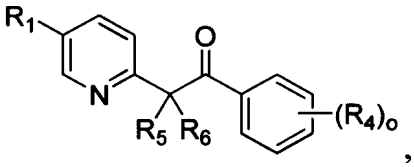
(ii) desplazar la porción de morfolino de la morfolin amida **7**,



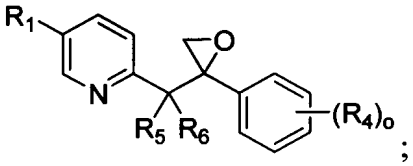
para proporcionar la cetona **8**,



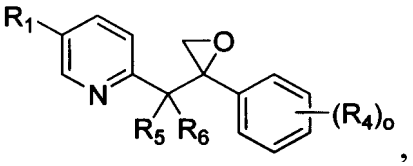
(iii) formar el epóxido de la cetona **8**,



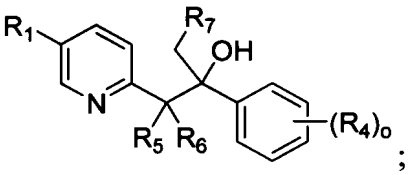
para proporcionar el epóxido **9**,



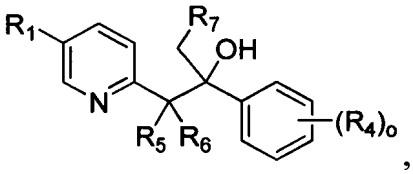
(iv) epóxido **9** de apertura de anillo,



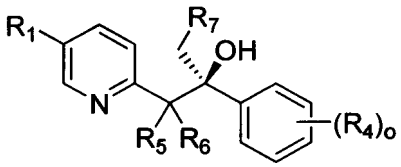
para proporcionar el alcohol **10**,



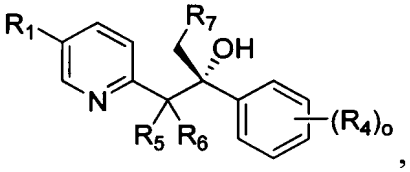
(v) enriquecer la pureza enantiomérica del alcohol **10**,



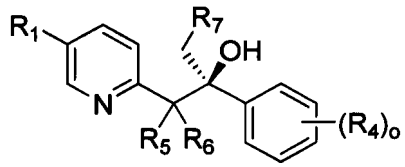
para proporcionar el alcohol enantioenriquecido **11** u **11a**,



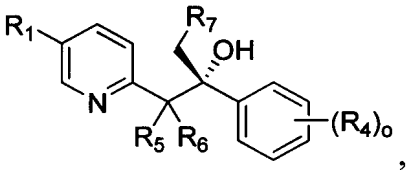
o



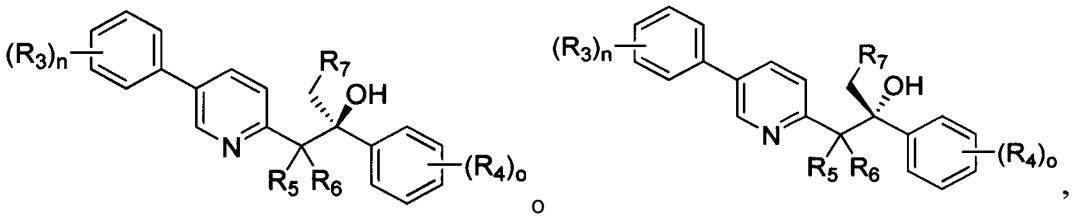
o una mezcla del mismo;
(vi) arilar el alcohol enantioenriquecido **11** u **11a**,



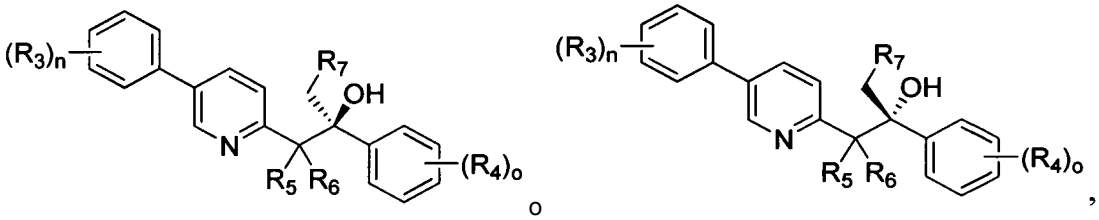
o



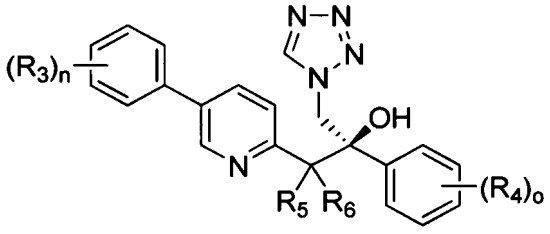
o una mezcla del mismo, para proporcionar la aril-piridina enantioenriquecida **12** o **12b**,



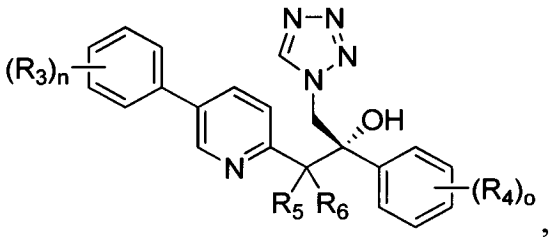
o una mezcla de la misma; y
(vii) formar el tetrazol de la aril-piridina enantioenriquecida **12** o **12b**,



o una mezcla del mismo, para proporcionar el compuesto **13** o **13 a**,



o



,

o una mezcla del mismo;
en la que cada n es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;
cada o es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;
cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido;
cada R_3 es independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, haloalquilo,
alcoxi, alcoxi sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido y haloalcoxi;
cada R_4 es independientemente H o halo;
cada R_5 es independientemente H o flúor;
cada R_6 es independientemente H o flúor;
cada R_7 es independientemente N_3, NHR_8 o NR_8R_9; y
cada R_8 y R_9 son cada uno independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

Breve descripción de los dibujos

La presente invención se describe adicionalmente a continuación con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes y con referencia a las siguientes figuras, en las cuales:

La FIG. 1. representa el rastro de HPLC aquiral del compuesto **1-BSA** preparado por el procedimiento de epoxidación TMSI.
La FIG. 2. representa la traza de HPLC quiral del compuesto **1-BSA** preparado por el procedimiento de epoxidación TMSI.

Descripción detallada

Definiciones

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no ser superponibles de la imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su compañero de imagen especular.

El término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros con dos o más centros de disimetría y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí.

El término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla equimolar de dos enantiómeros se denomina "mezcla racémica" o "racemato".

El término "isómeros" o "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

En el presente campo, el término "profármaco" incluye compuestos con restos que pueden metabolizarse *in vivo.* Generalmente, los profármacos se metabolizan *in vivo* por esterasas o por otros mecanismos a fármacos activos. Los ejemplos de profármacos y sus usos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo*,* Berge y col. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19). Los profármacos se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o hidroxilo con un agente esterificante adecuado. Los grupos hidroxilo se pueden convertir en ésteres a través del tratamiento con un ácido carboxílico. Los ejemplos de restos de profármacos incluyen sustituidos y no sustituidos, restos ramificados o no ramificados de éster de alquilo inferior, (por ejemplo, ésteres de ácido propiónico), ésteres de alquenilo inferior, diluyentes ésteres de alquilo inferior alquil-amino diinferiores (por ejemplo, éster de dimetilaminoetilo), ésteres de acilaminoalquilo inferior (por ejemplo, éster de acetiloximetilo), ésteres de alquilo inferior de aciloxi (por ejemplo, éster de pivaloiloximetilo), ésteres de arilo (éster de fenilo), ésteres de aril-alquilo inferior (por ejemplo, éster bencílico), sustituido (por ejemplo, con metilo, halo o metoxi sustituyentes) ésteres de arilo y aril-alquilo inferiores, amidas, amidas de alquilo inferior, amidas de alquilo diinferior e hidroxi amidas. Los restos de profármacos preferidos son los ésteres de ácido propionoico y los ésteres de acilo. También se incluyen los profármacos que se convierten en formas activas a través de otros mecanismos *in vivo*.

El término "sujeto" se refiere a animales, tales como mamíferos, incluidos primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Las expresiones "un/a/os/as" y "el/la/los/las" se refieren a "uno o más" cuando se usan en esta solicitud, incluyendo las reivindicaciones. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "una muestra" incluye una pluralidad de muestras, a menos que el contexto sea claramente contrario (por ejemplo, una pluralidad de muestras), y así sucesivamente.

A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, las palabras "comprender", "comprende" y "que comprende" se usan en un sentido no exclusivo, excepto cuando el contexto requiera lo contrario.

El uso de la palabra "inhibidor" en el presente documento significa una molécula que exhibe actividad para inhibir una metaloenzima. Por "inhibir" en el presente documento se entiende disminuir la actividad de la metaloenzima, en comparación con la actividad de la metaloenzima en ausencia del inhibidor. En algunas realizaciones, el término "inhibir" significa una disminución en la actividad de metaloenzima de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 % o al menos aproximadamente el 95 %. En otras realizaciones, inhibir significa una disminución en la actividad de metaloenzima de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 75 % o aproximadamente el 75 % al 100 %. En algunas realizaciones, inhibir significa una disminución en la actividad de metaloenzima de aproximadamente el 95 % al 100 %, por ejemplo, una disminución de la actividad del 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %. Tales disminuciones se pueden medir usando una variedad de técnicas que serían reconocibles por un experto en la materia. Se describen ensayos particulares para medir la actividad individual a continuación.

Además, los compuestos producidos según la invención incluyen olefinas que tienen cualquier geometría: "Z" se refiere a lo que se denomina configuración "cis" (mismo lado) mientras que "E" se refiere a lo que se denomina configuración "trans" (lado opuesto). Con respecto a la nomenclatura de un centro quiral, los términos "d" y "l" configuración son los definidos por las recomendaciones IUPAC. En cuanto al uso de los términos diastereómero, racemato, epímero y enantiómero, se usarán en su contexto normal para describir la estereoquímica de las preparaciones.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a una cadena alquilo C1-C6. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *terc*-butilo y n-pentilo. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

El término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

El término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Los carbonos sp^2 o sp de un grupo alquenilo y un grupo alquinilo, respectivamente, pueden ser opcionalmente el punto de unión de los grupos alquenilo o alquinilo.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo.

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno", "hal" o "halo" significa -F, -Cl, -Br o -I.

El término "haloalcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes halo. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 7-14 miembros que tiene al menos un anillo saturado o que tiene al menos un anillo no aromático, en el que el anillo no aromático puede tener algún grado de insaturación. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Los ejemplos representativos del grupo cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo o ciclohexadienilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de hidrocarburo. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de cada anillo de un grupo arilo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo y azulenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12

miembros o tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos de anillo si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados entre O, N o S, y los átomos del anillo restante son carbono (con átomos de hidrógeno apropiados a menos que se indique lo contrario). Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo de un grupo heteroarilo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolil tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, isoquinolinilo e indazolilo.

El término "heteroarilo que contiene nitrógeno" se refiere a un grupo heteroarilo que tiene 1-4 heteroátomos de nitrógeno en el anillo si es monocíclico, 1-6 heteroátomos de nitrógeno en el anillo si son bicíclicos, o 1-9 heteroátomos de nitrógeno en el anillo si son tricíclicos.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico no aromático de 3-8 miembros, bicíclico de 7-12 miembros o tricíclico de 10-14 miembros que comprende 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados entre O, N, S, B, P o Si, en el que el sistema de anillo no aromático está completamente saturado. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo de un grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,3-dioxolano, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo y tiirenilo.

El término "alquilamino" se refiere a un sustituyente amino que está sustituido adicionalmente con uno o dos grupos alquilo. El término "aminoalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo que está sustituido adicionalmente con uno o más grupos amino. El término "hidroxialquilo" o "hidroxialquilo" se refiere a un sustituyente alquilo que está sustituido adicionalmente con uno o más grupos hidroxilo. La porción alquilo o arilo de alquilamino, aminoalquilo, mercaptoalquilo, hidroxialquilo, mercaptoalcoxi, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, alquilcarbonilo y alquilcarbonilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ácidos y bases útiles en los procedimientos del presente documento son conocidos en la técnica. Los catalizadores ácidos son cualquier químico ácido, que puede ser inorgánico (por ejemplo, clorhídrico, sulfúrico, ácido nítrico, tricloruro de aluminio) u orgánico (por ejemplo, ácido alcanforsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, triflato de iterbio) en la naturaleza. Los ácidos son útiles en cantidades catalíticas o estequiométricas para facilitar las reacciones químicas. Las bases son cualquier químico básico, que puede ser inorgánico (por ejemplo, bicarbonato de sodio, hidróxido de potasio) u orgánico (por ejemplo, trietilamina, piridina) en la naturaleza. Las bases son útiles en cantidades catalíticas o estequiométricas para facilitar las reacciones químicas.

Los agentes alquilantes son cualquier reactivo que sea capaz de efectuar la alquilación del grupo funcional en cuestión (por ejemplo, un átomo de oxígeno de un alcohol, un átomo de nitrógeno de un grupo amino). Los agentes alquilantes son conocidos en la técnica, incluidas las referencias citadas en el presente documento, e incluyen haluros de alquilo (por ejemplo, yoduro de metilo, bromuro o cloruro de bencilo), sulfatos de alquilo (por ejemplo, sulfato de metilo) u otras combinaciones de grupos salientes de grupos alquilo conocidos en la técnica. Los grupos salientes son cualquier especie estable que puede desprenderse de una molécula durante una reacción (por ejemplo, reacción de eliminación, reacción de sustitución) y son conocidos en la técnica, incluidas en las referencias citadas en el presente documento, e incluyen haluros (por ejemplo, I-, Cl-, Br-, F-), hidroxi, alcoxi (por ejemplo, -OMe, -O-t-Bu), aniones aciloxi (por ejemplo, -OAc, $-OC(O)CF_3$), sulfonatos (por ejemplo, mesilo, tosilo), acetamidas (por ejemplo,-NHC(O)Me), carbamatos (por ejemplo, N(Me)C(O)Ot-Bu), fosfonatos (por ejemplo, $-OP(O)(OEt)_2$) y agua o alcoholes (condiciones próticas).

En determinadas realizaciones, los sustituyentes en cualquier grupo (tales como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo) pueden estar en cualquier átomo de ese grupo, en el que cualquier grupo que pueda estar sustituido (tal como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (los cuales pueden ser iguales o diferentes), cada uno reemplazado con un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero sin limitación alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, alcoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxilalquilo, oxo (es decir, carbonilo), carboxilo, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, ariloxicarbonilo, heteroariloxi, heteroariloxicarbonilo, tio, mercapto, mercaptoalquilo, arilsulfonilo, amino, aminoalquilo, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, alquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarbonilo o arilamino-arilo sustituido; arilalquilamino, aralquilaminocarbonilo, amido, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, imino, carbamido, carbamilo, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, mercaptoalcoxi, N-hidroxiamidinilo o N'-arilo, N"-hidroxiamidinilo.

Los compuestos de la invención pueden prepararse por medios conocidos en la técnica de síntesis orgánica. Los procedimientos para optimizar las condiciones de reacción, si es necesario para minimizar los subproductos competidores, son conocidos en la técnica. La optimización de la reacción y el escalado pueden utilizar ventajosamente equipos de síntesis paralela de alta velocidad y microrreactores controlados por computadora (por ejemplo, Design

And Optimization in Organic Synthesis, 2ª edición, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jahnisch, K y col., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004 43: 406; y referencias en el mismo). Los expertos pueden determinar esquemas y protocolos de reacción adicionales mediante el uso de software de base de datos de búsqueda de estructuras disponible comercialmente, por ejemplo, SciFinder® (división CAS de la American Chemical Society) y CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), o mediante la palabra clave apropiada búsqueda usando un motor de búsqueda en Internet como Google® o bases de datos de palabras clave como la base de datos de texto de la Oficina de Patentes y Marcas de los EE. UU. La invención incluye los compuestos intermedios usados en la fabricación de los compuestos de las fórmulas del presente documento, así como los procedimientos de fabricación de tales compuestos e intermedios, que incluyen, entre otros, los descritos específicamente en los ejemplos del presente documento.

Los compuestos en el presente documento también pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) en los que la rotación de enlaces está restringida respecto a ese enlace particular, por ejemplo, restricción resultante de la presencia de un anillo o doble enlace. Por consiguiente, todos los isómeros *cis/trans* y *E/Z* se incluyen expresamente en la presente invención. Los compuestos en el presente documento también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento, aunque solo pueda representarse una única forma tautomérica. Todas estas formas isoméricas de tales compuestos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas y polimorfos de los compuestos descritos en el presente documento están expresamente incluidos en la presente invención. También se incorporan extractos y fracciones que comprenden compuestos de la invención. El término isómeros pretende incluir diaestereoisómeros, enantiómeros, regioisómeros, isómeros estructurales, isómeros rotacionales, tautómeros y similares. Para los compuestos los cuales contienen uno o más centros estereogénicos, por ejemplo, compuestos quirales, los procedimientos de la invención pueden llevarse a cabo con un compuesto enriquecido enantioméricamente, un racemato o una mezcla de diastereómeros.

Los compuestos enriquecidos enantioméricamente preferidos tienen un exceso enantiomérico del 50 % o más, más preferentemente el compuesto tiene un exceso enantiomérico del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 % o 99 % o más. En realizaciones preferidas, solo se administra un enantiómero o diastereómero de un compuesto quiral de la invención a células o a un sujeto.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecuado. Entre los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se incluyen los derivados de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbonico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrógenos sulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como el acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónicos o galactunóricos y similares (véase, por ejemplo, Berge y col., Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido. Otros portadores farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la técnica son adecuados para la presente invención.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente invención.

Además de las formas de sal, los procedimientos de la presente invención pueden proporcionar compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención por procedimientos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

Determinados compuestos pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluidas las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están destinadas a ser abarcadas dentro del ámbito de la presente invención. Determinados compuestos pueden existir en múltiples

formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente divulgación y están destinados a estar dentro del ámbito de la presente invención.

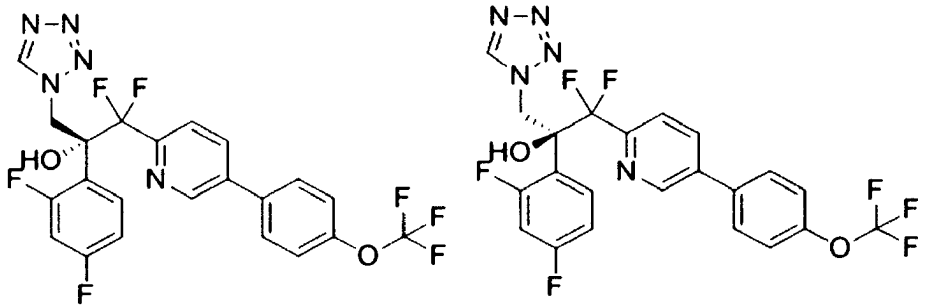
Ejemplos

La presente invención se demostrará ahora usando ejemplos específicos.

Procedimientos experimentales generales

Las definiciones de variables en las estructuras en los esquemas de este documento son proporcionales a las de las posiciones correspondientes en las fórmulas delineadas en el presente documento.

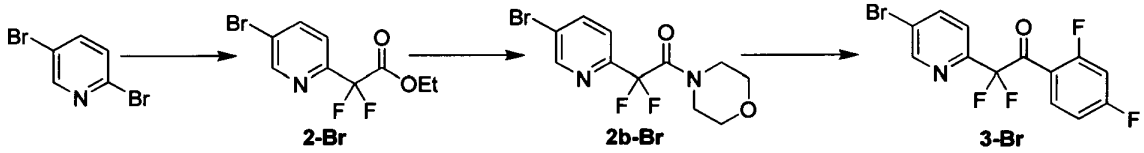
Síntesis de 1 o 1a



1 o **1a**

Se desvela un procedimiento para preparar el compuesto enantiopuro **1** o **1a**. Las síntesis de **1** o **1a** se pueden lograr utilizando las síntesis de ejemplo que se muestran a continuación (Esquemas 1-4). La preparación del precursor cetona **3-Br** se realiza comenzando con la reacción de 2,5-dibromopiridina con 2-bromo-difluoroacetato de etilo para producir el éster **2-Br**. Este éster se hace reaccionar con morfolina para proporcionar la morfolin amida **2b-Br**, seguido de arilación para proporcionar cetona **3-Br**.

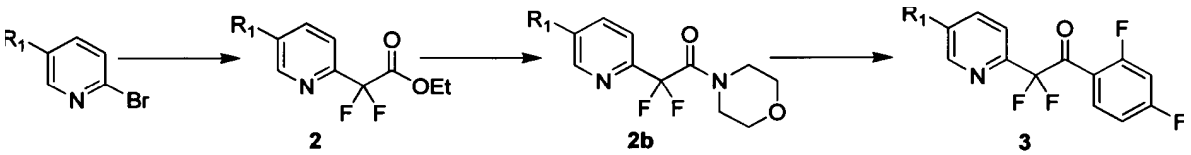
Esquema 1. Síntesis de cetona 3-Br



2-Br **2b-Br** **3-Br**

La cetona **3** puede prepararse de manera análoga a la descrita en el Esquema 1 a partir de las 2-bromopiridinas sustituidas correspondientes, que pueden prepararse usando transformaciones sintéticas conocidas en la técnica y contenidas en las referencias citadas en el presente documento (Esquema 2).

Esquema 2. Síntesis de cetona 3



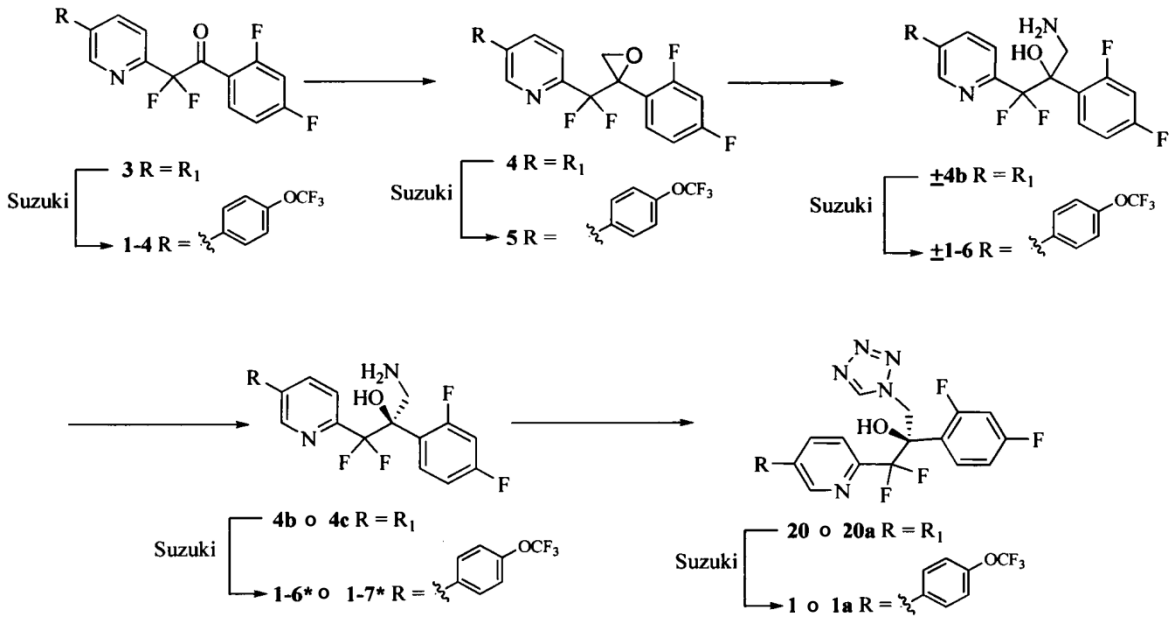
2 **2b** **3**

R_1 = halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

Como alternativa, el compuesto **1** (o **1a**, el enantiómero de **1**, o mezclas de los mismos) se puede preparar de acuerdo con el Esquema **3** utilizando aminoalcoholes ±**4b** o ±**1**-**6**. Los epóxidos **4** y **5** se pueden preparar haciendo reaccionar las cetonas **3** y **1**-**4** con yoduro de trimetilsulfoxonio (TMSI) en presencia de una base (por ejemplo, *t*-butóxido de potasio) en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes (por ejemplo, DMSO o THF). También, como se indica en el Esquema **3**, cualquiera de los compuestos de piridina, **3**, **4**, ±**4b**, **4b** o **6**, se puede convertir a los correspondientes análogos 4-CF_3O-Ph (por ejemplo, **1**-**4**, **5**, ±**1**-**6**, **1**-**6*** o **1** o los enantiómeros correspondientes, o mezclas de los mismos) mediante acoplamiento cruzado con ácido (4-trifluorometoxifenil)borónico (o los

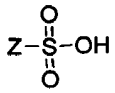
correspondientes alquil boronatos o pinacol boronatos o similares), en un sistema disolvente adecuado (por ejemplo, una mezcla disolvente orgánica-acuosa), en presencia de un catalizador de metal de transición (por ejemplo, (dppf)$PdCl_2$; dppf = **1**,**1**'-(difenilfosfino)ferroceno) y en presencia de una base (por ejemplo, $KHCO_3$, K_2CO_3, Cs_2CO_3 o Na_2CO_3 o similares). Después, los epóxidos **4** y **5** se pueden convertir en aminoalcoholes ±**4b** y ±**1-6** a través de una apertura de epóxido mediada por amoniaco usando amoniaco en un disolvente adecuado (por ejemplo, MeOH, EtOH o agua). Los aminoalcoholes racémicos ±**4b** y ±**1-6** se pueden enantioenriquecer por exposición a un ácido quiral (por ejemplo, ácido tartárico, ácido di-benzoiltartárico o ácido di-p-toluoiltartárico o similares) en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, isopropanol, EtOH o mezclas de los mismos, o una mezcla de cualquiera de estos con agua o MeOH; preferentemente acetonitrilo o una mezcla de acetonitrilo y MeOH, tal como una mezcla 90:10, 85:15 u 80:20) para proporcionar los compuestos **4b** (o **4c**, el enantiómero de **4b** o mezclas de los mismos) o **1**-**6*** (o **1**-**7***, el enantiómero de **1**-**6*** o mezclas de los mismos). El tratamiento posterior con TMS-azida en presencia de trimetilortoformato y acetato sódico en ácido acético produciría los compuestos **20** (o **20a**, el enantiómero de **20** o mezclas de los mismos) o **1** (o **1a**, el enantiómero de **1** o mezclas de los mismos) (US 4,426,531).

Esquema 3. Síntesis de 1 o a través del Procedimiento de epoxidación TMSI



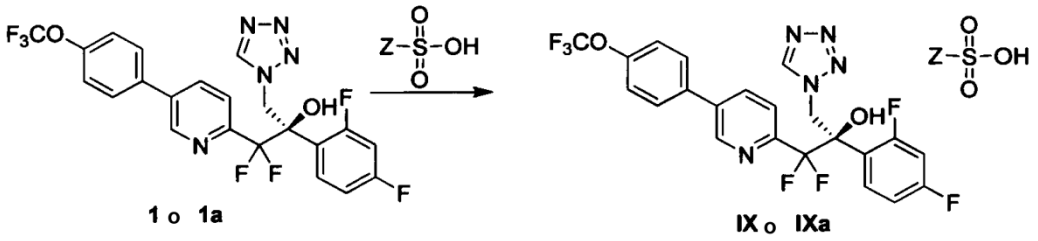
R_1 = halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

El compuesto **1** (o **1a**, el enantiómero de **1**, o mezclas de los mismos) preparado por cualquiera de los procedimientos presentados en el presente documento puede convertirse en una sal sulfónica de fórmula **IX** (o **IXa**, el enantiómero de **IX**, o mezclas de los mismos), como se muestra en el Esquema **4**. Esto se puede lograr a) combinando el compuesto **1** (o **1a**, el enantiómero de **1**, o mezclas de los mismos), un disolvente de cristalización o una mezcla del disolvente de cristalización (por ejemplo, EtOAc, *i*PrOAc, EtOH, MeOH o acetonitrilo, o combinaciones de los mismos), y un ácido sulfónico



(por ejemplo, Z = Ph, *p*-tolilo, Me o Et), a) diluyendo la mezcla con un codisolvente de cristalización apropiado o una mezcla codisolvente de cristalización (por ejemplo, pentano, metil *t*-butil éter, hexano, heptano o tolueno, o combinaciones de los mismos), y c) filtrando la mezcla para obtener una sal de ácido sulfónico de fórmula **IX** (o **IXa**, el enantiómero de **IX**, o mezclas de los mismos).

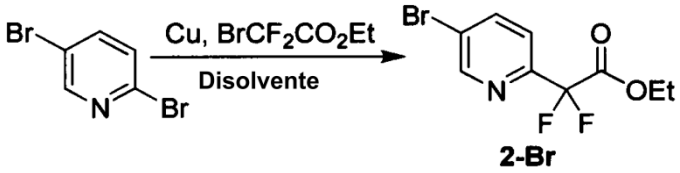
Esquema 4. Síntesis de una sal de ácido sulfónico del compuesto 1 o 1a



EJEMPLO 1: Preparación de 1-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoro-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)etanona (1-4).

1a. 2-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (2)

Desarrollo del procedimiento



La Tabla 1 ilustra los efectos de las proporciones relativas de cada uno de los reactivos y reactivos, el efecto de la temperatura y el efecto de variar el disolvente tuvo sobre el rendimiento global de la transformación, medido por el rendimiento global y la pureza de la reacción.

Tabla 1. Desarrollo del procedimiento para la preparación del compuesto 2-Br

Entrada	Br-éster (equiv.[1])	Cu (tamaño/equiv.[1])	Disolvente (vol)[2]	Temp. (°C)	Tiempo (h)	2 Br (%)	1 (%)	Br éster (%)	Otro (%)
1	1,04	3 µm/2,5	DMF (4)	51	84	76	3		11
2	1,04	3 µm/2,5	NMP (4)	51	84	19	66		6
3	1,04	Cu bronce	DMF (4)	51	72	0	7		83
4	1,04	Cu bronce	NMP (4)	51	72	12	83	3	
5	1,04	3 µm/2,5	DMF (4)	51	48	80	4		7
6	1,02	3 µm/2,4	DMF (4)	75	20	74	1,5		9
7	1,02	3 µm/1,0	DMF (4)	75	17	75	9		4
8	1,02	3 µm/1,5	DMF (4)	75	17	84	6	3	6
9	1,02	3 µm/2,0	DMF (4)	75	17	85			6
10	0,9	3 µm/2,16	DMF (4)	75	17	80	11	1	6
11	0,79	3 µm/1,98	DMF (4)	75	17	88	4	1	6
12	0,67	3 µm/1,67	DMF (4)	75	17	86	7		5
13	0,8	3 µm/0,8	DMF (4)	75	16	65	20		5
14	0,8	3 µm/1,2	DMF (4)	75	16	83	6	3	6
15	0,77	3 µm/2,0	DMF (3.2)	75	18	79	13	<1	7
16	1,03	3 µm/2,5	DMSO (7)	35	69	75	5	8	12
17	0,79	3 µm/2,0	DMF (3.9)	75	16	90	3		6
18	1,25	3 µm/2,5	DMF (3.9)	75	23	83	6		8
19	1,25	3 µm/1,5	DMSO (3.9)	35	17	76	14		7
20	1,25	3 µm/1,25	DMSO (3.9)	70	17	62	30		2
21	0,79	3 µm/1,2	DMF (3.9)	70	17	78	7		12
22	0,79	3 µm/1,6	DMSO (4.3)	35	41	77	6		8

(continuación)

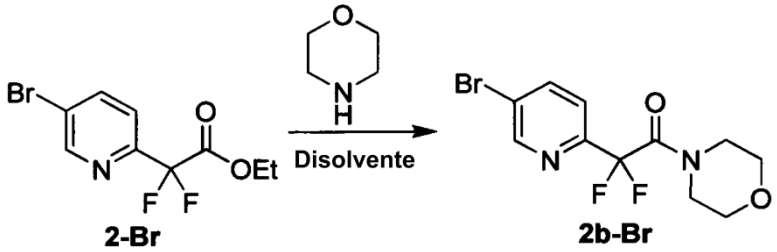
Entrada	Br-éster (equiv.[1])	Cu (tamaño/equiv.[1])	Disolvente (vol)[2]	Temp. (°C)	Tiempo (h)	2 Br (%)	1 (%)	Br éster (%)	Otro (%)
23	0,79	3 µm/2,0	DMSO (4.3)	35	41	81	4		9
24	0,67	3 µm/1,3	DMSO (4.3)	35	41	76	13		8
25	0,67	3 µm/1,67	DMSO (4.3)	35	41	89	4		7
26	0,67	3 µm/1,67	DMSO (3.6)	35	18	75	3		14
[1]Basado en el Compuesto 1 [2]Basado en gramos del Compuesto 1									

Procedimiento típico para preparar **2-Br**

Se puso cobre (45 µm, 149 g, 0,198 moles, 2,5 equiv.) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 3 l equipado con un condensador, termopar y un agitador superior. Se añadieron DMSO (890 ml, 4,7 vol. en base de 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo) y 14 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se autocalentó a aproximadamente 31 ºC durante el tiempo de agitación. Después de enfriar los contenidos a 23 ºC, se añadió 2,5-dibromopiridina 1 (277 g, 1,17 moles, 1,5 equiv.) a la mezcla de reacción. La temperatura de los contenidos decreció a 16 ºC durante un tiempo de agitación de 10 minutos. Se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato (190 g, 0,936 moles, 1,0 equiv.) en una porción y la mezcla se agitó durante 10 min. Los contenidos del matraz se calentaron a 35 ºC y la temperatura interna se mantuvo entre 35-38º durante 18 h. La HPLC en procedimiento mostró un 72 % del 2-Br deseado. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de papel de filtro y los sólidos recogidos se lavaron con 300 ml de DMSO a 35 ºC. Después, los sólidos se lavaron con 450 ml de n-heptano y 450 ml de MTBE. El filtrado recogido se enfrió a aproximadamente 10 ºC y se añadieron lentamente 900 ml de una solución acuosa de NH4Cl al 20 %, fría, manteniendo una temperatura interna de <16 ºC durante la adición. Después de agitar durante 15 minutos, las capas se asentaron y se separaron. La capa acuosa se extrajo 2 X 450 ml de una mezcla 1:1 de MTBE:n-heptano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2 X 450 ml de NH_4Cl acuoso al 20 % y con 200 ml de NaCl acuoso al 20 %. La capa orgánica se secó con 50 g de $MgSO_4$ y el disolvente se retiró para producir **2-Br** en forma de un aceite de color oscuro. Peso del aceite = 183 g (rendimiento del 70 % por peso) pureza HPLC (por % de área) = 85 %. RMN ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ 8,86 (m, 1H), 8,35 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,3, 0,6 Hz, 1H), 4,34 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM m/z 280 ($M+H^+$), 282 ($M+2+H^+$).

1b. 2-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoro-1-morfolinoetanona (**2b-Br**)

Desarrollo del procedimiento



La Tabla 2 ilustra los efectos de las proporciones relativas de cada uno de los reactivos y reactivos, y el efecto de variar el disolvente tuvo sobre el rendimiento general de la transformación medido por el rendimiento global y la pureza de la reacción.

Tabla 2. Desarrollo del procedimiento para la preparación del compuesto 2b-Br

Experimento	Éster en bruto 2-Br(g)	Morfolina (equiv.)	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	pureza HPLC (%)
1	0,75	2	MeOH	16	N/A	92
2	1,00	0,8	MeOH	>200	N/A	74
3	1,8	1	MeOH	40	N/A	85
4	1,7	0,8	MeOH	40	N/A	75
5	1,15	3	puro	2	82	88
6	1,4	6,6	puro	2	66	95
7	4,0	6,5	puro	2,5	87	92
8	7,3	6,7	puro	1,5	84	90

(continuación)

Experimento	Éster en bruto 2-Br(g)	Morfolina (equiv.)	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	pureza HPLC (%)
9	11,6	6,5	puro	16	N/A	96
10	11,5	6,5	puro	2	65	99
11	27	7,3	puro	2,5	72	97
12	22,7	6,3	puro	2,5	75	97
Nota: Todas las reacciones se realizaron a 22-25 ºC						

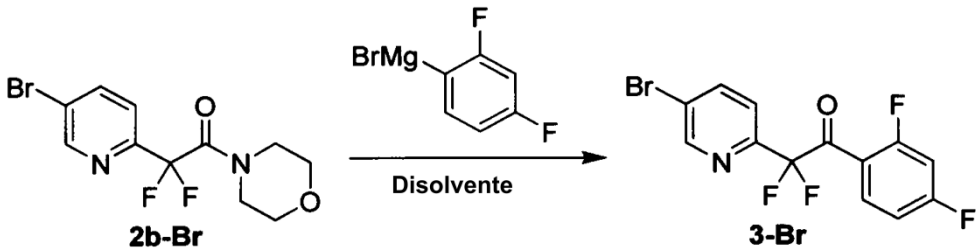
Procedimiento típico para convertir 2-Br a **2b-Br**

El éster en bruto **2-Br** (183 g, 0,65 moles) se disolvió en 1,5 l de n-heptano y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l con un condensador, un agitador superior y un termopar. Se cargó morfolina (248 g, 2,85 moles, 4,4 equiv.) al matraz y la mezcla se calentó a 60 ºC y se agitó durante 16 horas. La HPLC en procedimiento mostró <1 % de éster 2-Br. La mezcla de reacción se enfrió a 22-25 ºC y se añadieron 1,5 l de MTBE con enfriamiento continuo de la mezcla a 4 ºC y se añadieron lentamente 700 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 30 % en peso. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo <15 ºC durante la adición. La reacción se agitó a aproximadamente 14 ºC durante una hora y luego las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con 400 ml de solución acuosa de ácido cítrico al 30 % en peso y después con 400 ml de $NaHCO_3$ acuoso al 9 %. El disolvente se retiró lentamente hasta que quedaron 565 g de la mezcla de reacción. Esta mezcla se agitó con agitación superior durante aproximadamente 16 horas. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con 250 ml de n-heptano. Peso de **2b-Br** = 133 g. Pureza por HPLC (por % de área) 98 %.

Este es un rendimiento general del 44 % de 2,5-dibromopiridina.
RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ 8,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,5, 0,5 Hz, 1H), 3,63-3,54 (m, 4H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 2H). EM *m/z* 321 ($M+H^+$), 323 ($M+2+H^+$).

1c. 2-(5-bromopiridin-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoroetanona (**3-Br**)

Desarrollo del procedimiento



La Tabla 3 ilustra los efectos de las proporciones relativas de cada uno de los reactivos y reactivos, y el efecto de variar la temperatura tuvo sobre el rendimiento general de la transformación medido por el rendimiento global y la pureza de la reacción.

Tabla 3. Desarrollo de procedimiento para la preparación de bromo-piridina 3-Br

Experimento	Amida (2b-Br) (g)	Reactivo de Grignard (Equiv.)	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento en peso (%)	pureza HPLC (%)
1	0,83	1	-20 a +22	10 días	N/A	16
2	0,45	1,2	0 a 22	24	N/A	16
3	0,45	1,2	0	3	109	55
4	4,0	1,25	0	1,5	N/A	11
5	0,7	1,4	0 a 22	24	N/A	17
6	0,5	1,2	0 a 22	24	N/A	10
7	0,51	1,25	0	2,5	111	91
8	2,0	1,6	0	1,5	54	94
9	1,0	3,8	0	0,5	N/A	87
10	10	1,4	0	2	82	94
11	1,9	1,2	0 a 22	24	N/A	21
12	7,6	1,5	0	1,5	75	94
13	17,2	1,5	0	1,5	68	92

Procedimiento típico para convertir **2b-Br** a **3-Br**

Formación de Grignard:

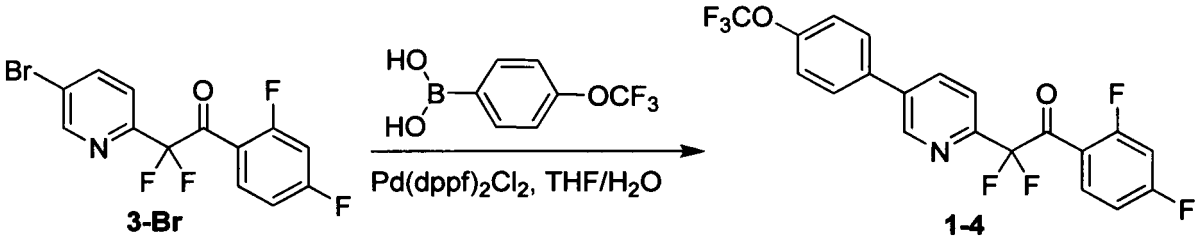
Las virutas de magnesio (13,63 g, 0,56 moles) se cargaron en un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con un condensador, un termopar, embudo de adición y una barra de agitación. Se añadieron 540 ml de tetrahidrofurano anhidro seguido de 1-bromo-2,4-difluorobenceno (16,3 ml, 0,144 moles). Los contenidos se agitaron a 22-25 ºC y se dejaron calentar a 44 ºC. Se añadió 1-bromo-2,4-difluorobenceno (47 ml, 0,416 moles) a la mezcla de reacción a una velocidad que mantuvo la temperatura interna entre 40-44 ºC durante la adición. Una vez que se completó la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas y se dejó enfriar a aproximadamente 25 º durante el tiempo de agitación.

Esta mezcla se mantuvo a 22-25 ºC y se usó dentro de 3-4 horas después de que se completara la adición de 1-bromo-2,4-difluorobenceno.

Reacción de acoplamiento

El compuesto **2b-Br** (120 g, 0,0374 moles) se cargó en un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con un condensador, termopar y un agitador superior. Se añadieron 600 ml de tetrahidrofurano anhidro. El contenido del matraz se agitó a 22 ºC hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se enfrió a 0-5 ºC. La solución preparada previamente del reactivo de Grignard se añadió luego lentamente mientras se mantenía la temperatura de reacción a 0-2 ºC. El progreso de la reacción se controló por HPLC. La verificación en el procedimiento después de 45 minutos mostró <1 % de amida **2b-Br** restante. Se añadió HCl acuoso 2 N (600 ml, 3 vol) lentamente manteniendo la temperatura por debajo de 18 ºC durante la adición. La reacción se agitó durante 30 minutos y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 240 ml de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 240 ml de $NAHCO_3$ acuoso al 9 % y 240 ml de NaCl acuoso al 20 %. La capa orgánica se secó sobre 28 g de MgSO4 y se retiró el disolvente para producir **3-Br** (137 g) en forma de un aceite de color ámbar.
Pureza por HPLC (por % de área) = ~90 %; RMN ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ 8,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (m, 1H). EM m/z 348 ($M+H^+$), 350 ($M+2+H^+$).

1d. 1-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoro-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)etanona (**1-4**)



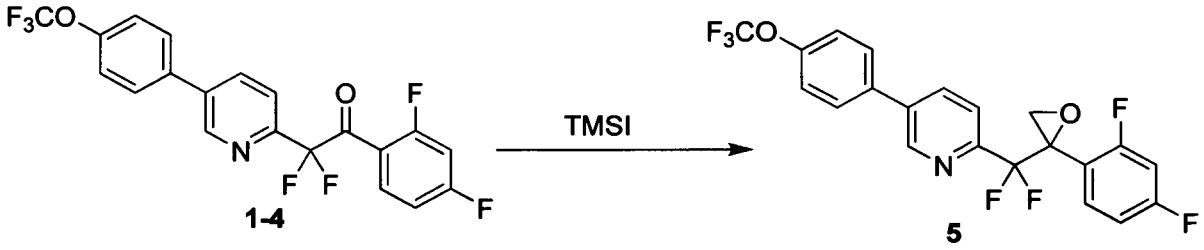
3-Br **1-4**

Procedimiento típico para convertir **3-Br** a **1-4**

En un reactor de 250 ml se cargaron THF (45 ml), agua (9,8 ml), bromo-piridina 3-Br (6,0 g, 17,2 mmoles), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (3,57 g, 17,3 mmoles) y Na_2CO_3 (4,55 g, 42,9 mmoles). La mezcla agitada se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió el catalizador ($Pd(dppf)Cl_2$ como un aducto CH_2Cl_2, 0,72 g, 0,88 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 65 ºC y se mantuvo durante 2,5 h. El calor se apagó y la mezcla de reacción se dejó enfriar a 20-25 ºC y se agitó durante la noche. El análisis por HPLC mostró ~ 90 % de cetona **1-4**/hidrato y no bromo-piridina **3-Br** sin reaccionar. Se añadieron MTBE (45 ml) y DI H_2O (20 ml), y la reacción interrumpida se agitó durante 45 min. La mezcla se pasó a través de un tapón de Celite (3 g) para retirar los sólidos y se enjuagó con MTBE (25 ml). El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y se drenó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera al 20 % (25 ml) y se dividió en dos porciones. Ambos se concentraron por rotovap para dar aceites (7,05 g y 1,84 g, 8,89 g en total, >100 % de rendimiento, pureza por HPLC ~90 %). La alícuota más grande se usó para generar cetona **1-4** tal como está. La alícuota más pequeña se disolvió en DCM (3,7 g, 2 partes) y se colocó en una almohadilla de SiO_2 (5,5 g, 3 partes). El matraz se aclaró con DCM (1,8 g) y el aclarado se añadió a la almohadilla. La almohadilla se eluyó con DCM (90 ml) y el filtrado recogido se concentró para dar un aceite (1,52 g). A esto se le añadió heptanos (6 g, 4 partes) y la mezcla se agitó. El aceite cristalizó, dando como resultado una suspensión. La suspensión se agitó a 20-25 ºC durante una noche. El sólido se aisló por filtración al vacío y la torta se lavó con heptanos (~1,5 ml). La torta se secó en el horno de vacío (40-45 ºC) con un barrido de N_2. Se obtuvieron 0,92 g de cetona **1-4**, rendimiento del 60,1 % (corregido por tamaño de alícuota), pureza por HPLC = 99,9 %.

Procedimiento de epoxidación TMSI

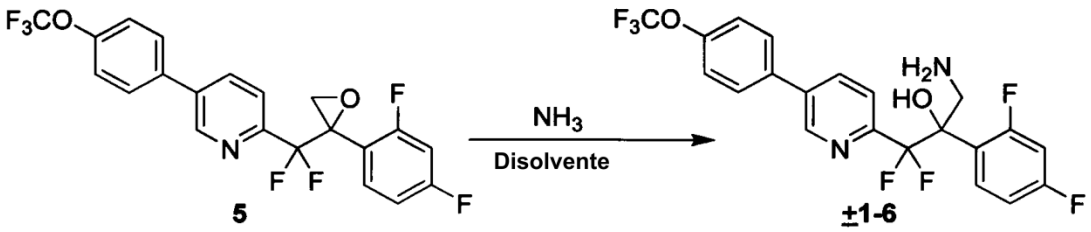
3d. 2-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridina (**5**)



Procedimiento típico para convertir **1-4** a **5**

Se cargaron *t*-BuOK (2,22 g, 19,9 mmoles), TMSI (4,41 g, 20,0 mmoles) y THF (58,5 ml) en un matraz de reacción y la mezcla turbia se agitó. Se añadió DMSO (35,2 ml) y la mezcla de limpieza se agitó a 20-25 ºC durante 30 min antes de enfriarse a 1-2 ºC. La cetona **1-4** (en bruto, 5,85 g, 13,6 mmoles) se disolvió en THF (7,8 ml) y la solución **1-4** se añadió a la mezcla TMSI durante 12,75 min, manteniendo la temperatura entre 1,5 y 2,0 ºC. La reacción se mantuvo a 0-2 ºC. Después de 1 h se cogió una muestra para análisis HPLC, la cual mostró epóxido 5 al 77,6 %, y no cetona **1-4** sin reaccionar. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de HCl 1 N (17,6 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 5 ºC. Después de 5 min, se añadió $NaHCO_3$ al 8 % (11,8 ml) lentamente por debajo de 5 ºC para proporcionar un pH de 8. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con MTBE (78 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl al 20 % (2 x 20 ml). Después de la concentración, se obtuvieron 7,36 g de un aceite de color oscuro. La HPLC del petróleo en bruto mostró que contenía epóxido 5 al 75 %. El aceite se disolvió en DCM (14,7 g, 2 partes) y la solución se puso en una almohadilla de SiO_2 (22 g, 3 partes). El matraz se aclaró con DCM (7,4 g, 1 parte) y el aclarado se puso en la almohadilla. La almohadilla se eluyó con DCM (350 ml) para dar un filtrado de color ámbar. El filtrado se concentró por rotovap y cuando se permitió espacio en el matraz, se añadió heptano (100 ml). La mezcla se concentró hasta que quedaron 39,4 g en el matraz, haciendo que se formara un sólido. La suspensión se agitó durante 70 min a 20-25 ºC. El sólido se aisló por filtración al vacío, y la torta se lavó con heptano (10 ml) y se secó sobre el embudo. Después de secar en un horno de vacío (40-45 ºC) con un barrido de N2, se obtuvieron 3,33 g de un sólido, rendimiento del 55,1 % de bromo-piridina 3, pureza por HPLC = 99,8 %.

3e. 3-amino-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (±**1-6**)



Desarrollo del procedimiento

La Tabla 8 ilustra los efectos de las proporciones relativas de cada uno de los reactivos y reactivos, el efecto de variar el disolvente y el efecto de variar la temperatura tuvo sobre el rendimiento global de la transformación, medido por el rendimiento global y la pureza de la reacción.

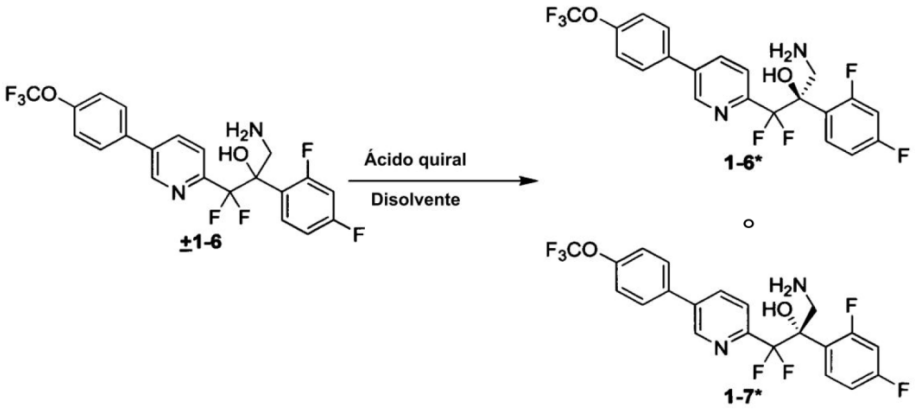
Tabla 8. Desarrollo del procedimiento para la preparación de ±1-6

Entrada	NH_3 (equiv.)	Disolvente(s) (vol)	Temp. (°C)	Tiempo (h)	% ±1-6 (HPLC)	Rendimiento (%)
1	7 + 7	MeOH (6,8)	20-25 → 60	19	75,7	-
2	15,5	MeOH (5)	61	18	74,1	61
3	20	MeOH (6,5)	50	19	81,8	-
4	40	MeOH (13)	50	19	84,3	-
5	20	IPA (22)	50	19	81,8	-
6	20	MeOH (6,5)	40	15	81,6	-
7	40	MeOH (13)	40	22	90,4	-
8	61	MeOH (19,5)	50	21	92,6	-
9	61	MeOH/H_2O (20)	50	21	81,1	-
10	61	MeOH/H_2O (20)	20-25	6	-	-
11	61	MeOH/H_2O (31)	50	14,5	93,9	-
12	61[1]	MeOH (20)	50	19	93,4	-
13	61	dioxano/H_2O	50	20	93,8	-
14	59	MeOH/H_2O (31)	50	15	93,6	60,8

Procedimiento típico para convertir **5** a ± **1-6**

El epóxido 5 (2,17 g, 4,89 mmoles) se combinó en un tubo de presión de vidrio con metanol (48 ml) y amoniaco acuoso (19,5 ml). El tubo se cerró herméticamente y se puso en un baño de aceite mantenido a 54 ºC, con agitación. Después de 15 h, el tubo se retiró del baño, se enfrió, y se muestreó la reacción para HPLC, que mostró 93,6 % de aminoalcohol **±1-6** y 6,0 % de aductos. A la reacción se le añadieron MTBE (48 ml) y NaCl al 20 % (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (20 ml) y se transfirieron a un matraz rotovap. Se añadió heptano (20 ml) y la solución se concentró hasta que quedaron 16,9 g en el matraz. Una capa de H_2O apareció en el matraz, y se pipeteó, dejando 12,8 g. Se añadieron semillas del compuesto **1-6**, y la mezcla de cristalización se agitó a 20-25 ºC durante una noche. El matraz se enfrió en un baño de hielo durante 2 h, antes de la filtración, y el sólido aislado se lavó con heptano frío (5 ml) y se secó sobre el embudo. Después de secar en un horno de vacío (40-45 ºC) durante varias horas, se obtuvieron 1,37 g del aminoalcohol ±**1-6**, rendimiento del 60,8 %, pureza por HPLC = 98,0 %.

3f. 3-amino-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (**1-6*** o **1-7***)



Desarrollo del procedimiento

La Tabla 9 ilustra la pantalla inicial realizada examinando varias combinaciones de ácido quiral/disolvente. Todas las entradas en la Tabla 9 se generaron usando 0,1 mmoles del aminoalcohol **±1-6**, **1** equivalente del ácido quiral y 1 ml de disolvente.

Tabla 9. Resolución de ±1-6 (Pantalla inicial)

	Resultado (ee sobrenadante)			
	MeOH	**EtOH**	**IPA**	**ACN**
Tartárico	solución	sólido (63,7)	sólido (36,3)	gel (87,1)
Dibenzoil TA	solución	solución	sólido (8,0)	gel (24,5)
Di-p-toluoil TA	solución	sólido (64,9)	sólido (89,6)	gel (82,4)
Málico	solución	solución	solución	sólido (30,7)
Mandélico	solución	solución	solución	solución
CSA	solución	sólido (0,5)	sólido (5,1)	sólido (12,8)
Ascórbico	solución	solución	solución	solución
Alcanfórico	solución	solución	solución	sólido (57,2)

Dado que los mejores resultados de la Tabla 9 se generaron usando ácido tartárico y ácido di-p-toluoiltartárico, la Tabla 10 captura los resultados de una pantalla enfocada usando estos dos ácidos quirales y varias combinaciones de disolventes. Todas las entradas en la Tabla 10 se realizaron con 0,2 mmoles de aminoalcohol ±1-6, 87 volúmenes de disolvente, y cada entrada se expuso a calentamiento a 51 ºC durante 1 h, se enfrió a TA y se agitó a TA durante 24 h.

Tabla 10. Resolución de ±1-6 (Pantalla enfocada)

Condiciones	**Masa (g)**	**ee**
77 mg (1 equiv.) de Di-p-toluoil ácido tartárico/ACN	0,08	88,6
77 mg (1 equiv.) de Di-p-toluoil ácido tartárico/IPA	0,08	79,1
42 mg (0,55 equiv.) de Di-p-toluoil ácido tartárico/IPA	0,04	92,7
16,5 mg (0,55 equiv.) de ácido tartárico/ACN	0,07	29,9

Cada una de las tres entradas que usan ácido di-p-toluoiltartárico en la Tabla 10 dio como resultado niveles más altos de enantioenriquecimiento en comparación con el ácido tartárico. Como tal, los esfuerzos para optimizar aún más el enantioenriquecimiento se centraron en las condiciones que usan ácido di-p-toluoiltartárico (Tabla 11).

Tabla 11. Resolución de ± 1-6 usando DPPTA

Entrada	(D)-o (L)-DPTTA	Disolvente	Vol. de disolvente	Rendimiento (%)	ee
1	L	ACN	86	83	86,5
2	D	ACN	91	108	49,6
3	D	ACN	86	86	84,5
4	D	ACN	22	161	16,0
5	D	ACN/MeOH (9:1)	20	97	75,2
6	D	ACN/MeOH (8:2)	20	54	96,3
7	D*	ACN/MeOH (8:2)	15	40	18,2†
8	D*	etanol	20	21	93,2
9	D	ACN/MeOH (8:2)	15	80	74,0
10	D	ACN/MeOH (8:2)	14	60	96,1
*0,6 equivalentes usados †ee el sentido era opuesto a las otras entradas en la tabla (es decir, enantiómero de **1-6***)					

La Tabla 12 demuestra que el exceso enantiomérico obtenido de la resolución DPPTA (Tabla 11) se puede aumentar aún más mediante la suspensión en ACN/MeOH.

Tabla 12. Aumentos en ee de productos de resolución D-DPPTA mediante resuspensión

Entrada	Disolvente	Volúmenes	ee inicial	Pureza inicial (%)	Pureza final (%)	ee final
1	8:2 de ACN/MeOH	11	91,4	99,7	95,6	99,5
2	8:2 de ACN/MeOH	13	78,1	98,6	-	97,3
3	8:2 de ACN/MeOH	15	81,3	85,4	-	83,9
4	8:2 de ACN/MeOH	13	74	99,0	-	97,5
5	8:2 de ACN/MeOH	13	96,1	-	99,0	99,2
6	8:2 de ACN/MeOH	12,7	91,5	95,7	96,2	93,5
7	8:2 de ACN/MeOH	12,9	93,5	96,2	NA	94,7

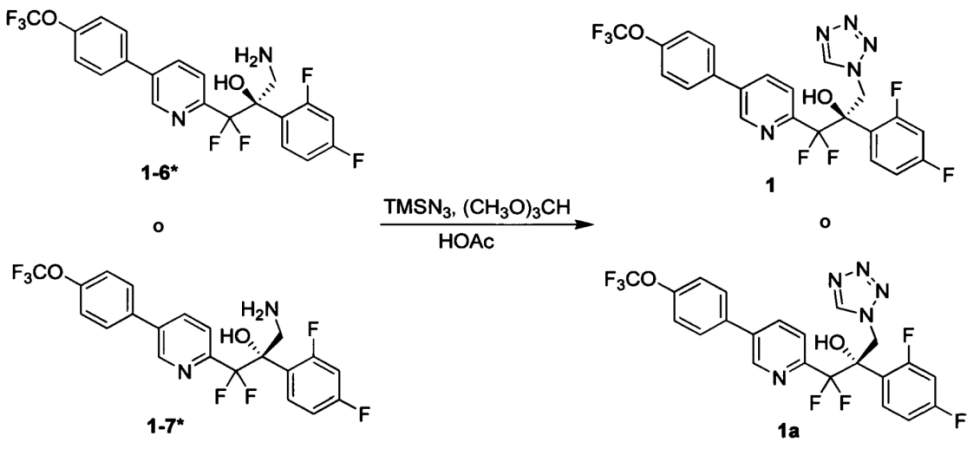
Procedimiento típico para convertir ± **1-6** a **1-6*** o **1-7***

(Este procedimiento experimental describe una resolución de **±1-6**, pero las condiciones utilizadas para la resolución DPPTA de **1-6** o **1-7** son esencialmente las mismas)

Se disolvió el aminoalcohol ±**1-6** (7,0 g, 15 mmoles) en una mezcla de acetonitrilo (84 ml) y metanol (21 ml). Se añadió (D)-DPTTA (5,89 g, 15 mmoles), y la reacción se calentó a 50 ºC y se mantuvo durante 2,5 h. Después, se retiró el calor y la suspensión se dejó enfriar y agitar a 20-25 ºC durante 65 h. La suspensión se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 2 h adicionales. El sólido se aisló por filtración al vacío y la torta se lavó con 8:2 de ACN/MeOH frío (35 ml). Después de secar a 50 ºC, se aislaron 5,18 g de **1-6*** o **1-7***/**sal DPPTA**, pureza por HPLC = 99,0, ee = 74.

El **1-6*** o **1-7*/sal DPPTA** (5,18 g) se combinó con 8:2 de ACN/MeOH (68 ml) y la suspensión se calentó a 50 ºC y se mantuvo durante 20 min. Después de enfriar a 20-25 ºC, la mezcla se agitó durante 16 h. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y la torta se lavó con 8:2 de ACN/MeOH frío (30 ml) y se secó sobre el embudo. Se obtuvieron 2,82 g de **1-6*** o **1-7***/**sal DPPTA**, rendimiento del 44,4 % (de ±**1-6** en bruto), ee = 97,5. Los sólidos resultantes fueron de base libre para proporcionar **1-6*** o **1-7*** con la misma pureza aquiral y quiral que la sal DPPTA.

EJEMPLO 4: Preparación de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (1 o 1a).

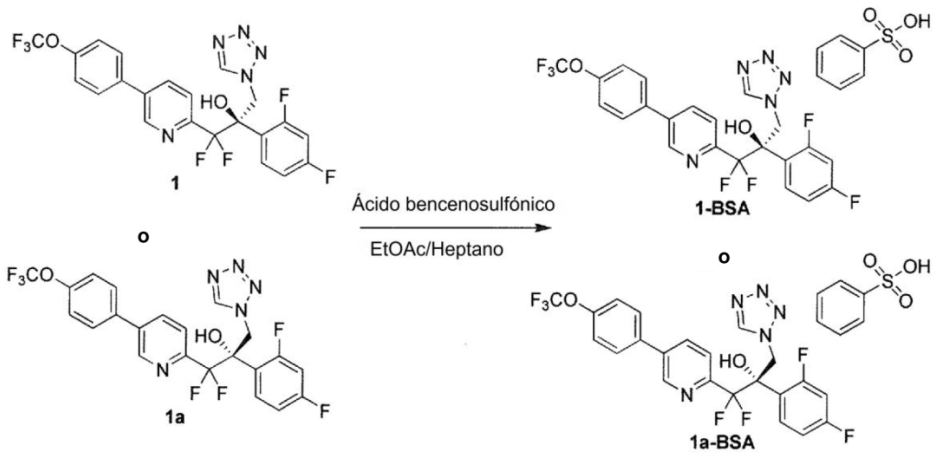


El procedimiento utilizado para generar el compuesto **1** o **1a** es como se describe en el documento US 4.426.531. La Tabla 13 ilustra la naturaleza eficiente y cuantitativa de este procedimiento realizado en aminoalcohol **1-6*** o **1-7*** producido a partir del procedimiento TMS-cianohidrina y procedimiento de epoxidación TMSI.

Tabla 13. Formación del Compuesto 1 o 1a

Entrada	1-6* o 1-7* Origen	1-6* o 1-7* Cant (g)	1-6* o 1-7* Pureza (% HPLC)	Pureza Comp. 1 o 1a (% HPLC)	Rendimiento (%)
1	epoxidación de TMSI Procedimiento	1	99,0	97,4	96,5
2	TMS-cianohidrina Procedimiento	1	98,0	97,9	99,2

EJEMPLO 5: bencenosulfonato de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (1 o 1a-BSA).



Procedimiento típico para convertir **1** o **1a** a **1** o **1a-BSA**

Se disolvieron 46,6 g del compuesto **1** o **1a** en acetato de etilo (360 ml). La solución se filtró a través de un filtro de microfibra de vidrio y se colocó en un matraz de reacción de 2 l equipado con un agitador superior, condensador y un termopar J-Kem. Se disolvió ácido bencenosulfónico de grado farmacéutico (BSA, 14,39 g, 1 equiv.) en acetato de etilo (100 ml). La solución de BSA se filtró a través de un filtro de microfibra de vidrio y se añadió a la solución agitada **1** o **1a** en una porción. La mezcla se calentó a 60-65 ºC; la precipitación del 1 o **1a**/sal BSA se produjo durante el periodo de calentamiento. La suspensión se mantuvo durante 60 minutos a 60-65 ºC. La suspensión se dejó enfriar lentamente a 22 ºC y se agitó a 20-25 ºC durante 16 horas. Se cargó *n*-Heptano (920 ml) en una porción y la suspensión se agitó a 22 ºC durante un adicional de 90 minutos. La suspensión se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con *n*-heptano (250 ml). Los sólidos aislados se pusieron en un horno de vacío a 50 ºC durante 16 horas. Se obtuvieron 52,26 g (rendimiento del 86 %) de bencenosulfonato **1** o **1a**.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6 + $D_2$0): 89,16 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 8,3, 0,4 Hz, 1H), 7,53 (d a, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38-7,15 (m, 5H), 6,90 (dt, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 15,2 Hz, 1H).

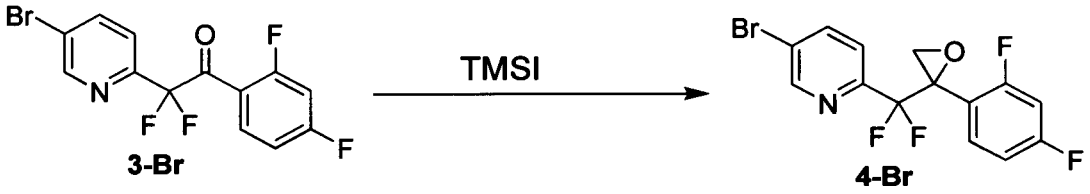
Otros resultados se encuentran en la Tabla 14.

Tabla 14. Formación de 1 o 1a-BSA

Pureza 1 o 1a (%)	1 o 1a (%ee)	Rendimiento 1 o 1a-BSA	Pureza 1 o 1a-BSA (%)	ee 1 o 1a-BSA
97,9	95,9	84 %	98,2	97,1

Las Figuras 1-2 contienen los datos analíticos para **1** o **1a-BSA** preparados por el procedimiento de epoxidación TMSI.

EJEMPLO 6: 5-bromo-2-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)piridina (4-Br).

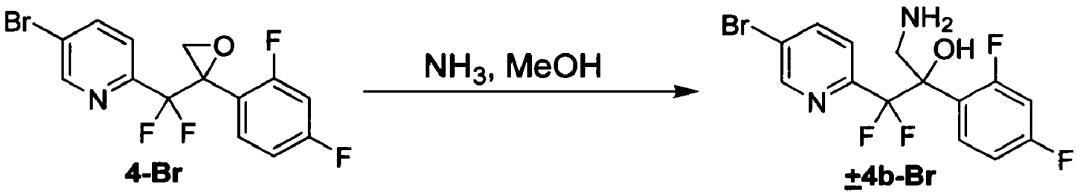


Procedimiento típico para convertir **3-Br** a **4-Br**

Se cargaron KOtBu (41,7 g, 0,372 moles, 1,05 equiv.) y yoduro de trimetilsulfoxonio (85,7 g, 0,389 moles, 1,1 equiv.) a un matraz de fondo redondo de 3 bocas, 3 l equipado con un agitador superior, un termopar y un embudo de adición. Se añadieron 1,2 l de THF anhidro y 740 ml de DMSO al matraz y se agitó a 22-25 ºC durante 70 minutos. Los contenidos se enfriaron a 0 ºC. La cetona 3 en bruto se disolvió en 250 ml de THF anhidro y se añadió lentamente la solución de cetona **3-Br** a la mezcla de reacción durante 20 minutos mientras se mantenía una temperatura de reacción a <3 ºC durante la adición y se agitó a 0 ºC durante una hora. La HPLC en procedimiento mostró <1% de cetona **3-Br** restante. Se añadieron lentamente 200 ml de HCl 1 N manteniendo una temperatura de reacción de <6 ºC durante la adición. Después de agitar durante 30 minutos, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 375 ml de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 375 ml de $NaHCO_3$ acuoso al 9 % y con 375 ml de NaCl acuoso al 20 %. El disolvente se retiró para producir **4-Br** en forma de un sólido ceroso de color pardo.

Peso del epóxido en bruto **4-Br** = 124,6 g; RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ 8,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,3, 0,5 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 3,40 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,14 (m, 1H). EM m/z 362 ($M+H^+$), 364 ($M+2+H^+$).

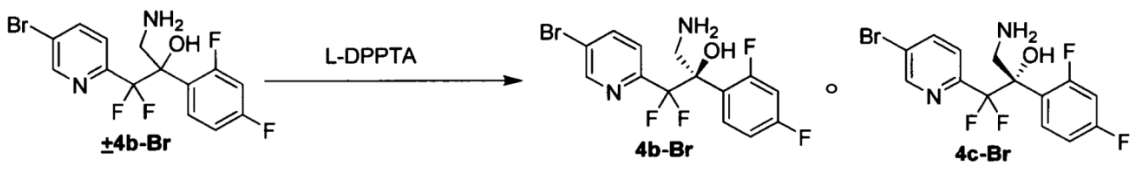
EJEMPLO 7: 3-amino-1-(5-bromopiridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (4b-Br).



Procedimiento típico para convertir **4-Br** a **4b-Br**

Se colocó epóxido en bruto **4-Br** (54,4 g, 0,15 moles) en una botella de autoclave Schott equipada con una barra de agitación. Se añadieron 550 ml de MeOH a la botella y se agitó durante 90 minutos a 22-25 ºC. Se añadió NH_4OH concentrado (550 ml, 7,98 moles, 53 equiv.) a la solución de **4-Br** de epóxido. La botella se selló y se colocó en un baño de aceite a 55 ºC. La mezcla se agitó a 55 ºC durante 17 horas. La botella se retiró del baño de aceite y se enfrió a 22-25 ºC. La HPLC en procedimiento mostró <1 % de epóxido **4-Br** restante. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria hasta que quedaron 362 g (37 %) de la masa de reacción. Se añadieron 500 ml de MTBE y se enfrió la mezcla a 8 ºC. Se añadieron 500 ml de HCl 6 N lentamente manteniendo la temperatura de reacción entre 8 - 12 ºC durante la adición. Después de agitar durante 10 minutos, las capas se separaron. La capa de MTBE se extrajo con 350 ml de HCl 6 N. Las capas acuosas combinadas se lavaron con 250 ml de MTBE y 2 X 250 ml de heptano. MTBE, 250 ml, se añadió a la capa acuosa y la mezcla se enfrió a 2 ºC. Se disolvieron 344 g de KOH en 500 ml de agua. La solución de KOH se añadió lentamente a la mezcla de reacción durante una hora mientras que se mantenía la temperatura a <19 ºC. Después de agitar durante 15 minutos, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 250 ml de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 250 ml de NaCl acuoso al 20 % y el disolvente se retiró para producir ±4b-Br en forma de un aceite de color oscuro. Peso del aminoalcohol en bruto ±4b-Br = 46,0 g. Pureza por HPLC (mediante % de área) = 92 %; RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,00 (m,1H), 3,37 (dd, J = 13,7, 2,1 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 13,7, 2,7, 1H). EM *m/z* 379 ($M+H^+$), 381 ($M+2+H^+$).

EJEMPLO 8: 3-amino-1-(5-bromopiridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (4b-Br o 4c-Br).

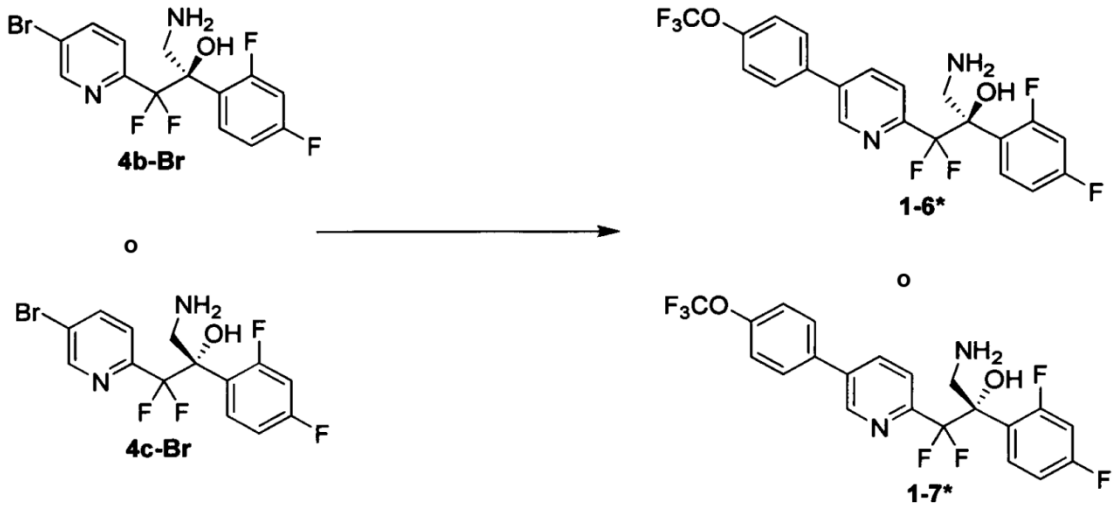


Procedimiento típico para convertir **4-Br** a **4b-Br** o **4c-Br**

El aminoalcohol en bruto **±4b-Br** (42,4, 0,11 moles) se disolvió en 425 ml de 8:2 de IPA:CH_3CN. La solución se cargó en un matraz de fondo redondo de 3 bocas, 1 l equipado con un condensador, agitador superior y un termopar. Se cargó ácido di-p-toluoil-L-tartárico (21,6 g, 0,056 moles, 0,5 equiv.) al matraz y se calentó el contenido a 52 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 52 ºC durante 5 horas, se enfrió a 22-25 ºC y se agitó durante 12 horas. La suspensión se enfrió a 5-10 ºC y se agitó durante 90 minutos. La mezcla se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con 80 ml de CH_3CN frío. Los sólidos se secaron en un horno de vacío 45-50 ºC. Peso de aminoalcohol/sal DPTTA = 17,4 g Pureza química por HPLC (% de área) = 98,5 %; HPLC quiral = 98,0 % ee.

Se colocaron 13,60 g de aminoalcohol/sal DPTTA en un matraz de 250 ml con una barra de agitación y se añadieron a esto, 100 ml de MTBE y 100 ml de solución acuosa de K_2CO_3 al 10 %. La reacción se agitó hasta que se observó la disolución completa. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 50 ml de MTBE. Las capas de MTBE combinadas se lavaron con 50 ml de NaCl acuosa al 20 % y el disolvente se retiró para producir 8,84 (98 %) de **4b-Br** o **4c-Br** en forma de un aceite de color amarillo claro.

EJEMPLO 9: 3-amino-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan2-ol (1-6* o 1-7*).

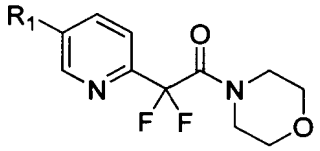


Procedimiento típico para convertir **4b-Br** o **4c-Br** a **1-6*** o **1-7***

Se disolvió aminoalcohol **4b-Br** o **4c-Br** (8,84 g, 0,023 moles, 1 equiv.) en 73 ml de n-propanol. La solución se transfirió a un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 250 ml equipado con un condensador, un termopar, barra de agitación y septum. se añadieron 17 ml de agua y se agitó a 22-25 ºC durante 5 minutos. A la reacción, se le añadieron K_2CO_3 (9,67 g, 0,07 moles, 3 equiv.), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (5,76 g, 0,028 moles, 1,2 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ como un aducto de CH_2Cl_2 (0,38 g, 0,47 mmoles, 0,02 equiv.) al matraz. Después de la mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, después, la reacción se calentó a 85-87 °C y se agitó a 85-87 ºC durante 16 horas. El análisis HPLC mostró < 1 % del aminoalcohol **4b-Br** o **4c-Br** restante. La mezcla se enfrió a 22-25 ºC, después, se añadieron 115 ml de MTBE y 115 ml de agua y se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 2 X 60 ml de NaCl acuoso al 20 %. El disolvente se retiró para producir 12,96 g (rendimiento del 121 %) de **1-6*** o **1-7*** en forma de un aceite en bruto de color oscuro. Cabe señalar que el aceite contiene disolvente residual, Pd e impureza de ácido borónico.
RMN ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): 88,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 7,02 (m,1H), 3,41 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 14,0, 2,7, 1H). EM m/z 461 ($M+H^+$)

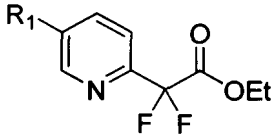
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar la morfolin amida **2b**:



2b

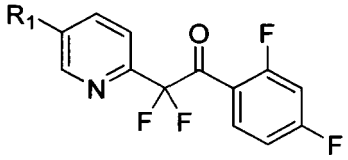
que comprende la amidación del éster 2:



2;

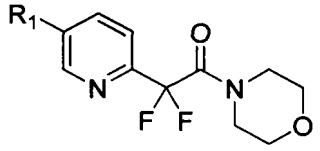
para proporcionar **2b**;
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -$O(SO_2)$-alquilo, -$O(SO_2)$-alquilo sustituido, -$O(SO_2)$-arilo u -$O(SO_2)$-arilo sustituido.

2. Un procedimiento para preparar la cetona **3**:



3

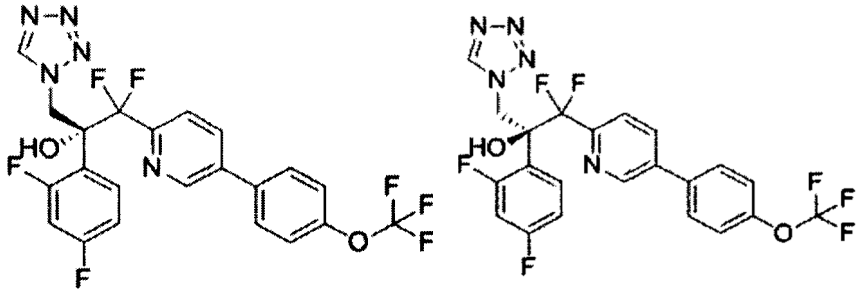
que comprende la sustitución arilo de la morfolin amida **2b**:



2b;

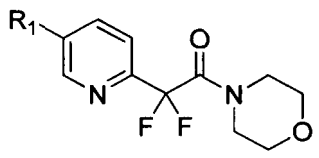
para proporcionar la cetona **3**;
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -$O(SO_2)$-alquilo, -$O(SO_2)$-alquilo sustituido, -$O(SO_2)$-arilo u -$O(SO_2)$-arilo sustituido.

3. Un procedimiento para preparar el compuesto **1** o **1a** o sales del mismo o una mezcla del mismo:



1 o **1a**

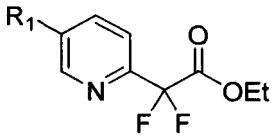
que comprende convertir morfolin amida **2b**:



2b;

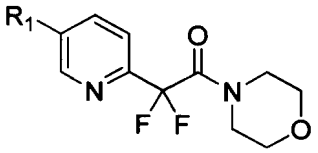
al compuesto **1** o **1a** o una mezcla del mismo;
en la que R_1 es halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido;

(a) en el que el procedimiento comprende opcionalmente, además, amidación del éster **2**:



2;

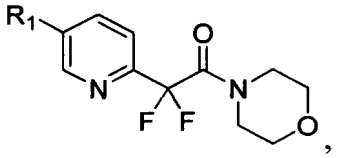
para proporcionar morfolin amida **2b**:



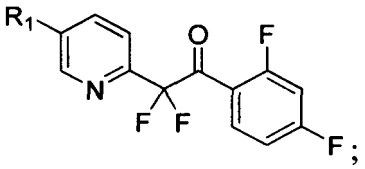
2b

en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido;
(b) en el que el procedimiento comprende opcionalmente, además:

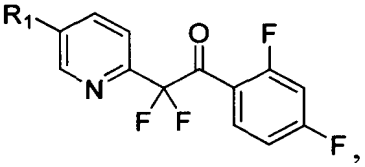
(i) desplazar la porción de morfolino de la morfolin amida **2b**,



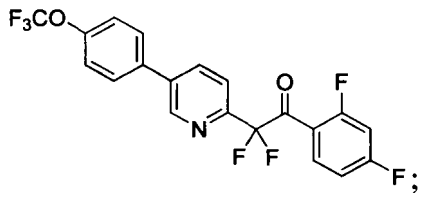
para proporcionar la cetona **3**,



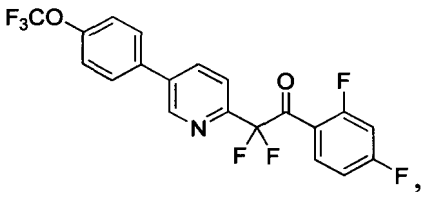
(ii) arilar la cetona **3**,



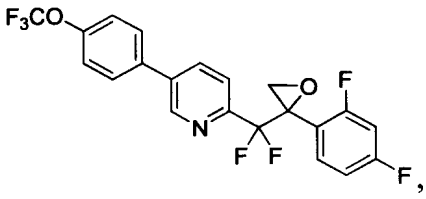
para proporcionar aril-piridina **1-4**,



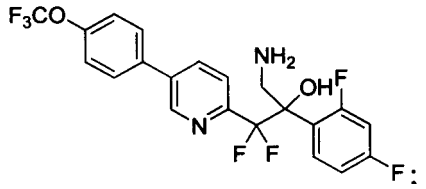
(iii) convertir aril-piridina **1-4**,



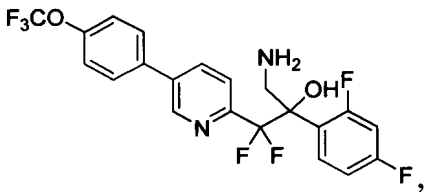
a epóxido **5**,
(iv) epóxido **5** de apertura de anillo,



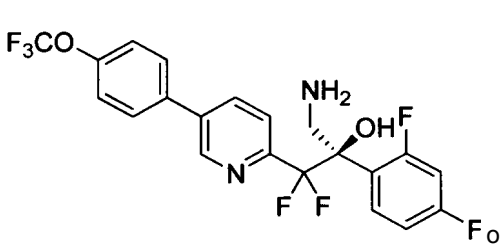
para proporcionar el aminoalcohol ±**1-6**,

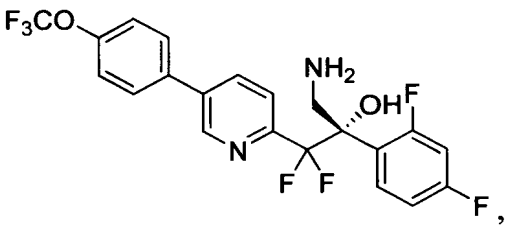


(v) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ±**1-6**,

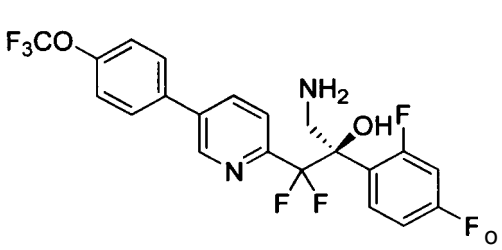
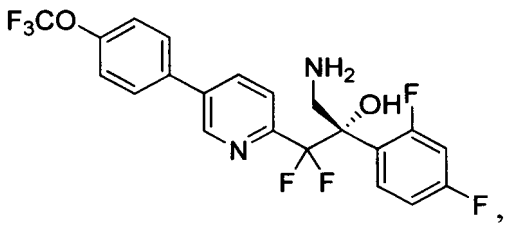


para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido 1-6* o 1-7*,

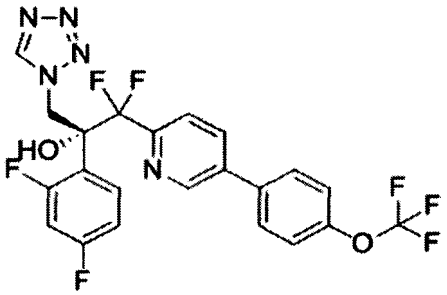




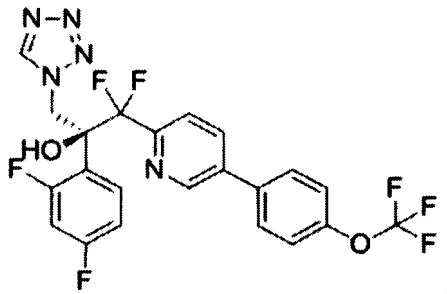
o una mezcla del mismo; y
(vi) hacer reaccionar aminoalcohol enantioenriquecido **1-6*** o **1-7***,

o una mezcla del mismo con TMS-azida en presencia de trimetilortoformiato y acetato sódico en ácido acético para proporcionar el compuesto **1** o **1a**,



o

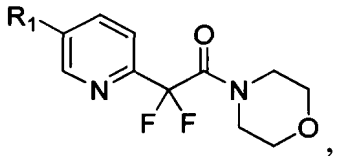


,

o una mezcla del mismo;

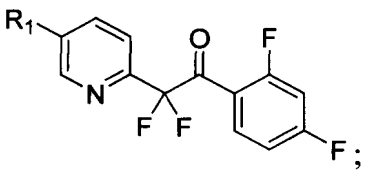
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido;
(c) en el que el procedimiento comprende opcionalmente, además:

(i) desplazar la porción de morfolino de la morfolin amida **2b**,



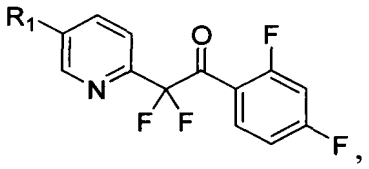
,

para proporcionar la cetona **3**,

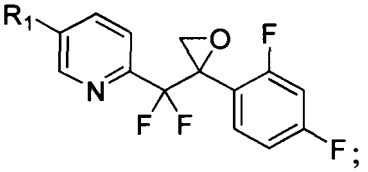


;

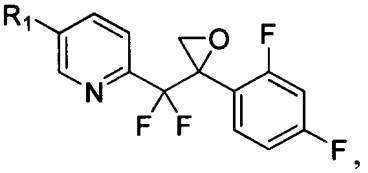
(ii) convertir la cetona **3**,



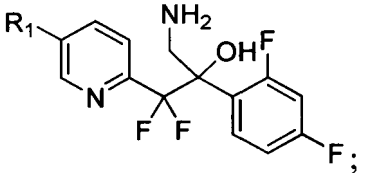
a epóxido 4,



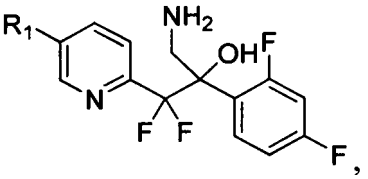
(iii) epóxido **4** de apertura de anillo,



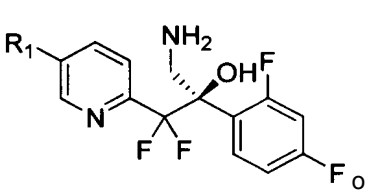
para proporcionar el aminoalcohol ±**4b**,

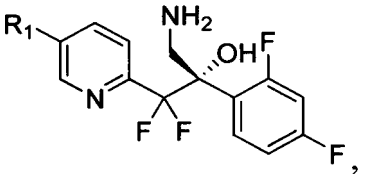


(iv) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ±**4b**,

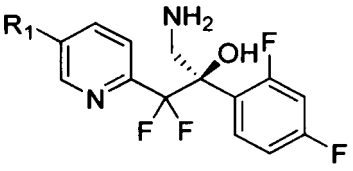


para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**:

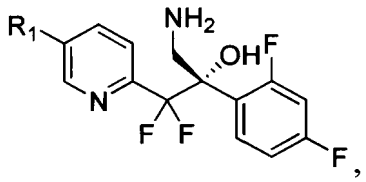




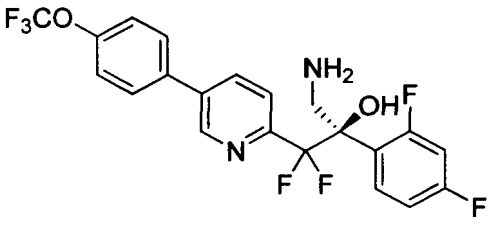
o una mezcla del mismo;
(v) arilar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**,



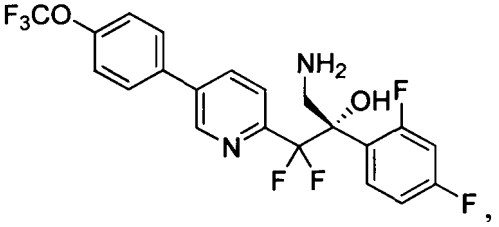
o



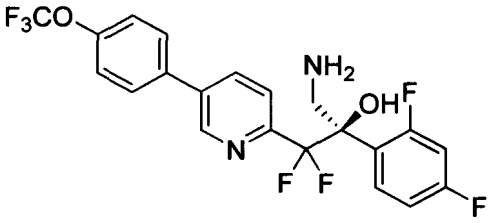
o una mezcla del mismo, para proporcionar la aril-piridina enantioenriquecida **1-6*** o **1-7***,



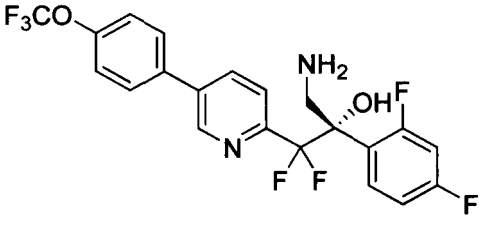
o



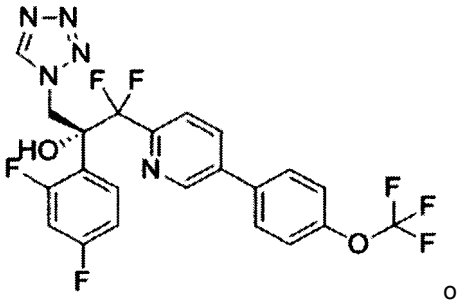
o una mezcla de la misma; y
(vi) hacer reaccionar la aril-piridina enantioenriquecida **1-6*** o **1-7***,



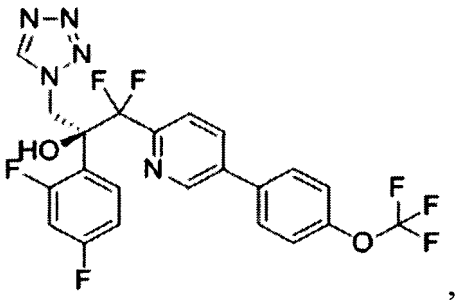
o



o una mezcla de la misma con TMS-azida en presencia de trimetilortoformiato y acetato sódico en ácido acético para proporcionar el compuesto **1** o **1a**,



o

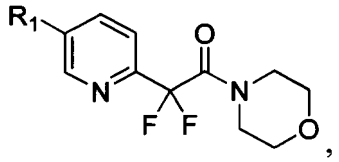


o una
mezcla del mismo;

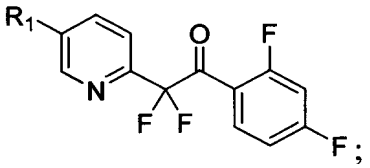
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido; o

(d) en el que el procedimiento comprende opcionalmente, además:

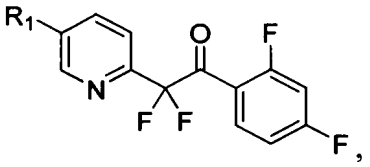
(i) desplazar la porción de morfolino de la morfolin amida **2b**,



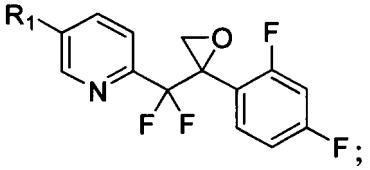
para proporcionar la cetona **3**,



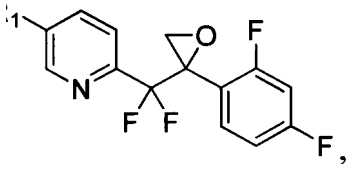
(ii) convertir la cetona **3**,



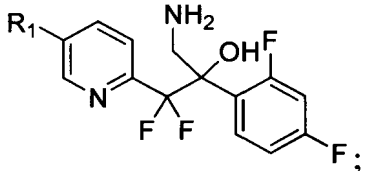
a epóxido **4**,



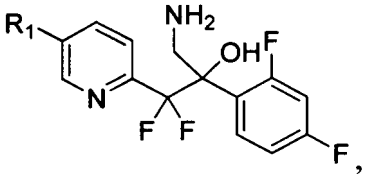
(iii) epóxido **4** de apertura de anillo,



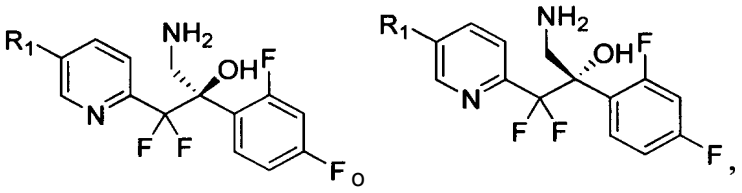
para proporcionar el aminoalcohol ±**4b**,



(iv) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ±**4b**,

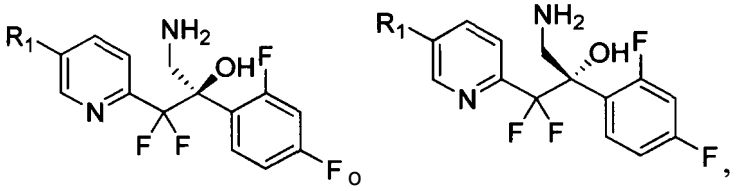


para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**:

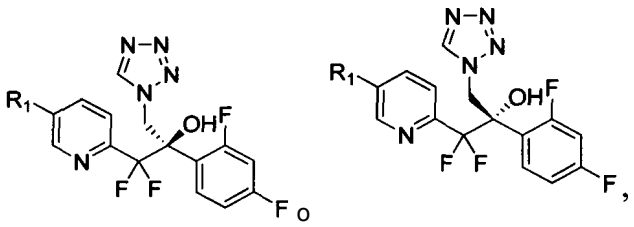


o una mezcla del mismo;

(v) hacer reaccionar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**:

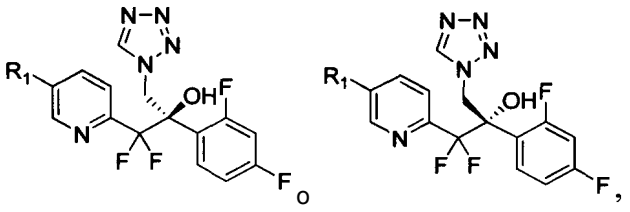


o una mezcla del mismo con TMS-azida en presencia de trimetilortoformiato y acetato sódico en ácido acético para proporcionar el tetrazol **21** o **21 a**,

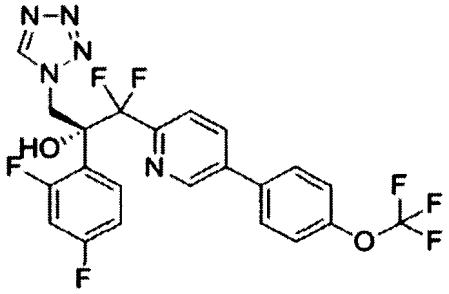


o una mezcla del mismo; y

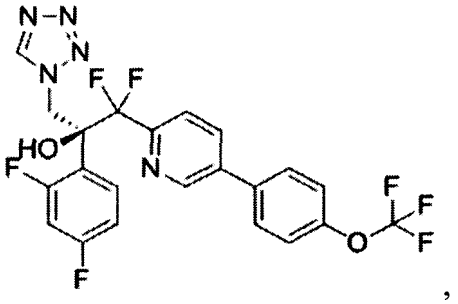
(vi) arilar el tetrazol **21** o **21a**,



o una mezcla del mismo, para proporcionar el compuesto **1** o **1a**,



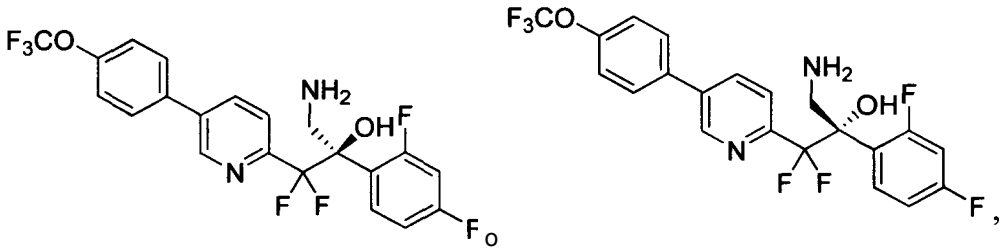
o



,

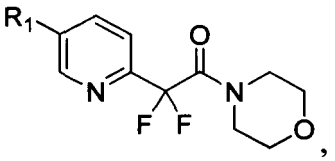
o una mezcla del mismo;
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

4. Un procedimiento para preparar la aril-piridina enantioenriquecida **1-6*** o **1-7***,

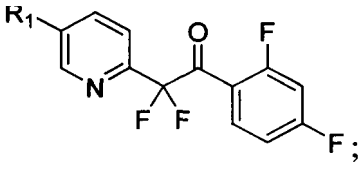


o una mezcla de la misma, comprendiendo el procedimiento:

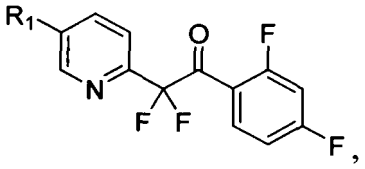
(i) desplazar la porción de morfolino de la morfolin amida **2b**,



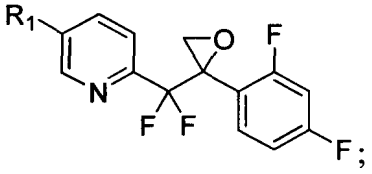
para proporcionar la cetona **3**,



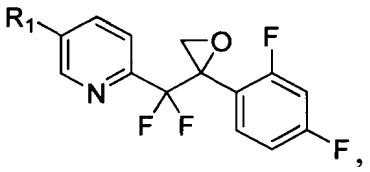
(ii) convertir la cetona **3**,



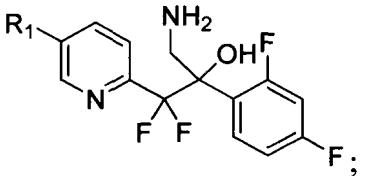
a epóxido **4**,



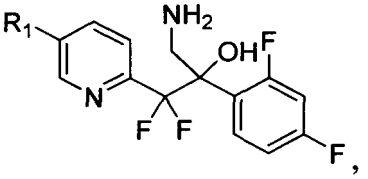
(iii) epóxido **4** de apertura de anillo,



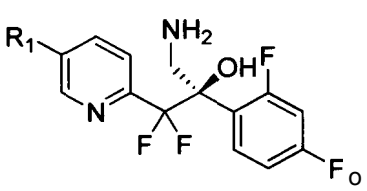
para proporcionar el aminoalcohol ±**4b**,

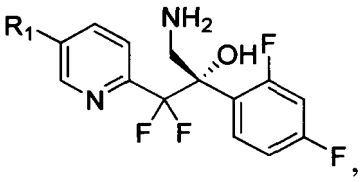


(iv) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ±**4b**,



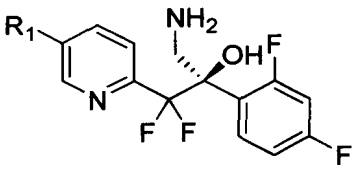
para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**:



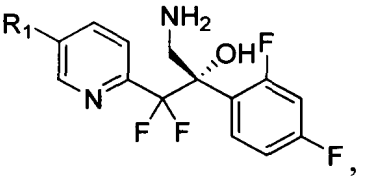


o una mezcla del mismo; y

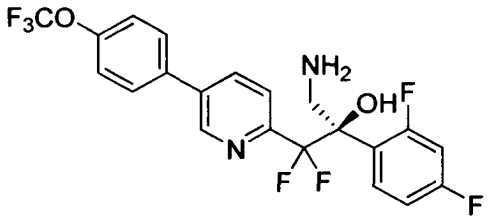
(v) arilar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**,



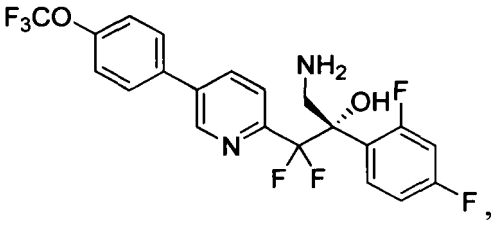
o



o una mezcla del mismo, para proporcionar la aril-piridina enantioenriquecida **1-6*** o **1-7***,



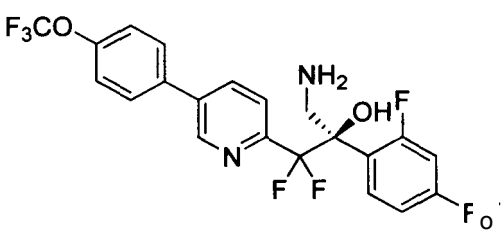
o

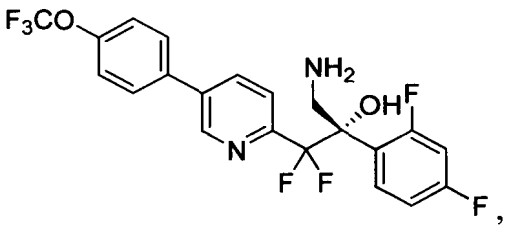


o una mezcla de la misma;

en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

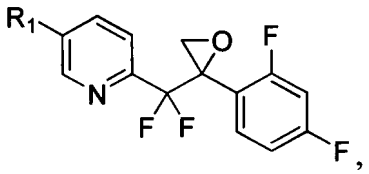
5. Un procedimiento para preparar la aril-piridina enantioenriquecida **1-6*** o **1-7***,



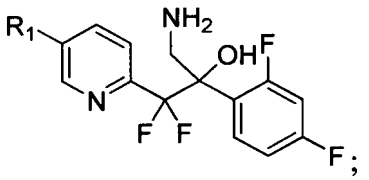


o una mezcla de la misma, comprendiendo el procedimiento:

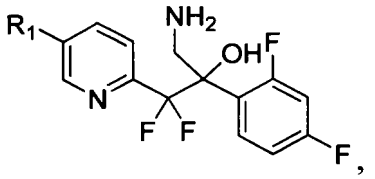
(i) epóxido **4** de apertura de anillo,



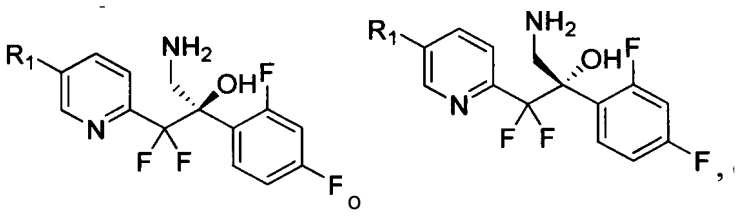
para proporcionar el aminoalcohol ±**4b**,



(iv) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ± **4b**,

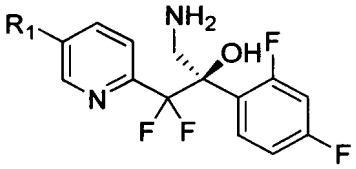


para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**:

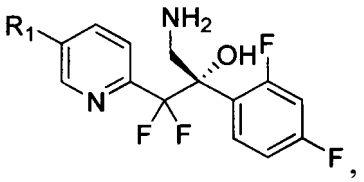


o una mezcla del mismo; y

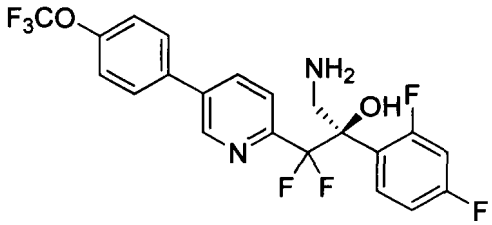
(iii) arilar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**,



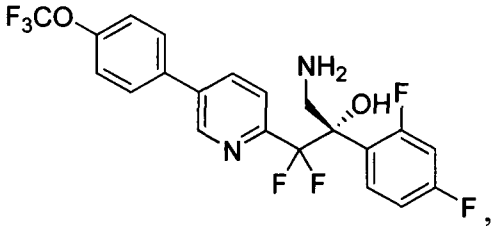
o



o una mezcla del mismo, para proporcionar la aril-piridina enantioenriquecida **1-6*** o **1-7***,



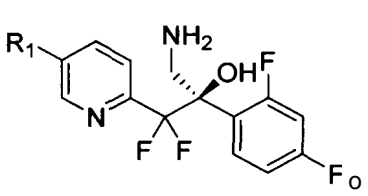
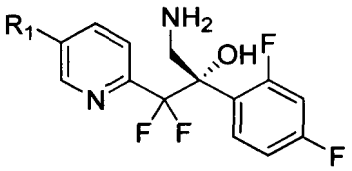
o



o una mezcla de la misma;

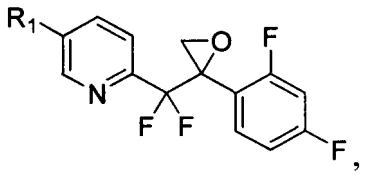
en la que cada R_1 es independientemente halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

6. Un procedimiento para preparar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**,

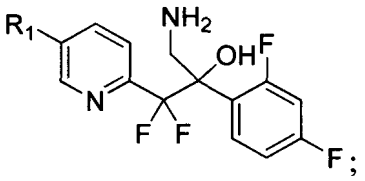



o una mezcla del mismo, comprendiendo el procedimiento:

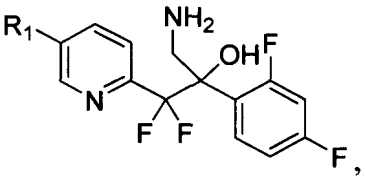
(i) epóxido **4** de apertura de anillo,



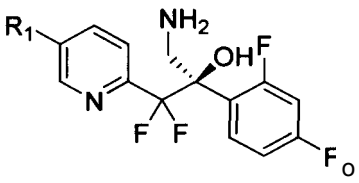
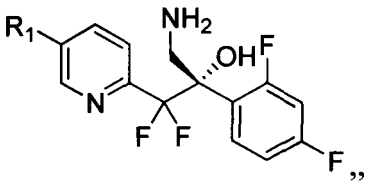
para proporcionar el aminoalcohol ±**4b**,



y
(ii) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ± **4b**,

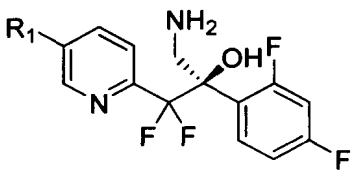


para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**:

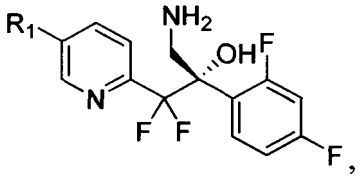



o una mezcla del mismo;
en el que cada R_1 es independientemente, halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

7. Un procedimiento para preparar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**,

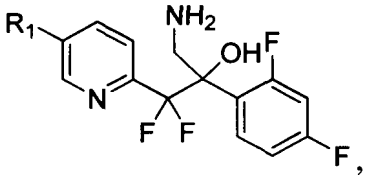


o

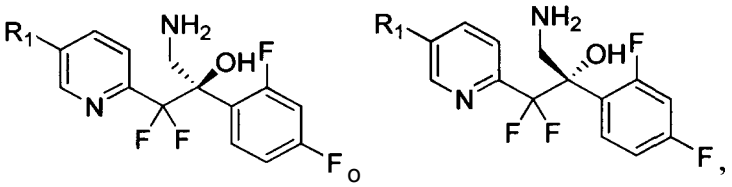


o una mezcla del mismo, comprendiendo el procedimiento:

(i) enriquecer la pureza enantiomérica del aminoalcohol ± **4b**,



para proporcionar el aminoalcohol enantioenriquecido **4b** o **4c**:



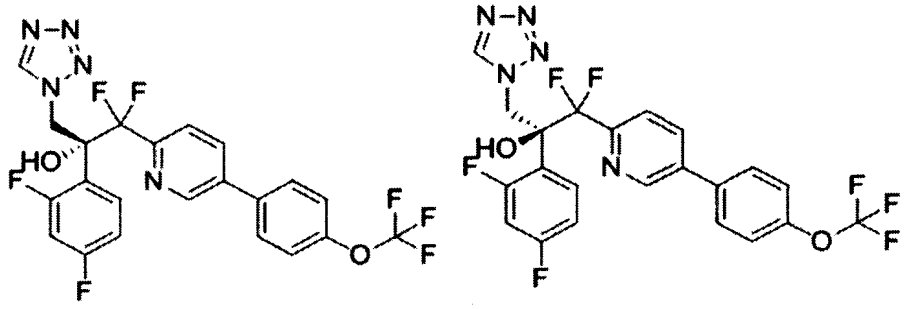
o una mezcla del mismo;
en el que cada R_1 es independientemente, halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO_2)-alquilo, -O(SO_2)-alquilo sustituido, -O(SO_2)-arilo u -O(SO_2)-arilo sustituido.

8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 6-7, en el que R_1 es halo o 4-(trifluorometoxi)fenilo; o en el que R_1 es bromo o 4-(trifluorometoxi)fenilo.

9. Un compuesto que es 2-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoro-1-morfolinoetanona (**2b**).

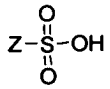
10. El procedimiento de la reivindicación **3**, que comprende, además:

(i) combinar el compuesto **1** o **1a**,



1 **1a**,

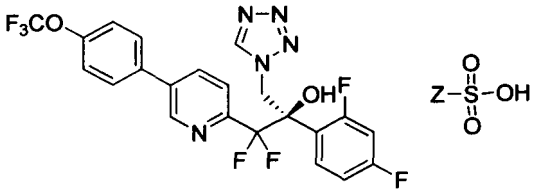
o



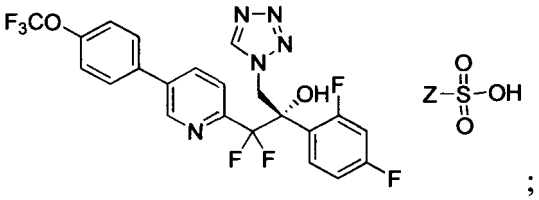
,

o una mezcla del mismo, un ácido sulfónico y un disolvente de cristalización o una mezcla de disolvente de

cristalización;
(ii) diluir la mezcla a partir de la etapa (i) con un codisolvente de cristalización o una mezcla de codisolvente de cristalización; y
(iii) aislar un compuesto de fórmula **IX** o **IXa**,



o



;

o una mezcla del mismo;
en la que Z es arilo, arilo sustituido, alquilo o alquilo sustituido.

11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que Z es fenilo, p-tolilo, metilo o etilo.

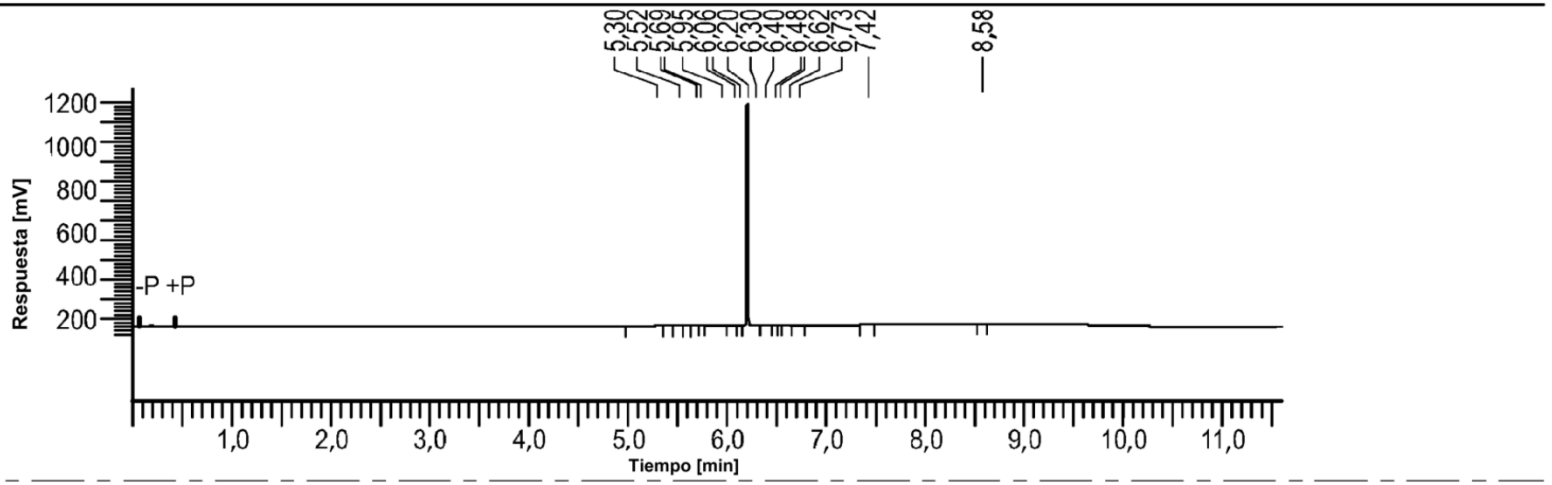
12. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11, en el que el disolvente de cristalización o mezcla de disolvente de cristalización es acetato de etilo, acetato de isopropilo, etanol, metanol o acetonitrilo o combinaciones de los mismos.

13. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, en el que el codisolvente de cristalización o mezcla de codisolvente de cristalización es pentano, metil *terc*-butil éter, hexano, heptano o tolueno o combinaciones de los mismos.

FIG. 1A

Versión del software	: 6.3.1.0504	Fecha	: 2/8/2012 7:57:39 AM
Operador	: david_s	Nombre de la muestra	: 22277-135-31
Número de muestra	: 009	Estudio	: 29142
Automuestreador	: SER200	Vial rack	: 0/42
Nombre del instrumento	: HPLC-PE-95	Canal	: A
Instrumento n.º de serie	: Ninguno	A/D mV Intervalo	: 1000
Tiempo de retardo	: 0,00 min	Tiempo final	: 11,60 min
Tasa de muestreo	: 10,0000 pts/s		
Volumen de la muestra	: 1,000000 ul		
Cantidad de muestra	: 1,0000	Área rechazada	: 0,000000
Tiempo de adquisición de datos	: 1/8/2012 9:21:21 AM	Factor de dilución	: 1,00
		Ciclo	: 6

Archivo de fecha sin procesar : \\TC\tcdata\CPS\Proj029142\01aug12\029142 01aug12 006.raw
Archivo de resultados : \\TC\tcdata\CPS\Proj029142\01aug12\029142 01aiq12 006.rst [Edición en progreso]
Procedimiento Inst. : \\TC\tcdata\cps\proj029142\pe95 sal 0.8ml min from \\TC\tcdata\CPS\Proj029142\01aug12\029142 01aug12 006.raw
Procedimiento Proc: \\TC\tcdata\cps\proj029142\pe95 sal_0.8ml_min from \\TC\tcdata\CPS\Proj029142\01aug12\029142_01aug12_006.rst [Edición en progreso]
Procedimiento Calib. : \\TC\tcdata\cps\proj029142\pe95 sal 0.8ml min from \\TC\tcdata\CPS\Proj029142\01aug12\029142_01aug12_006.rst [Edición en progreso]
Archivo de formato de informe : \\TC\tcdata\cps\proj029142\pe95 sal.rpt
Archivo de secuencia : \\TC\tcdata\CPS\Proj029142\01aug12\01aug12\01aug12(pe95).seq



INFORME

N.º de Pico	Tiempo [min]	Área [µV-6]	Altura [µV]	Área [%]	BL
1	5,301	3371,06	382,57	0,31	BB
2	5,518	1519,15	630,95	0,14	BB
3	5,688	532,01	224,06	0,05	BV
4	5,730	793,00	697,27	0,07	VB
5	5,950	1945,77	352,12	0,18	BV
6	6,061	3393,04	1829,66	0,31	VV
7	6,133	2236,34	1398,57	0,21	VV
8	6,203	1048616,89	1,13e+06	95,54	VE
9	6,297	5438,96	1317,81	0,50	EV
10	6,395	8055,47	2056,93	0,74	VV
11	6,481	2083,15	1252,13	0,19	VV
12	6,523	604,97	415,81	0,06	VV
13	6,621	2434,45	924,85	0,22	VV
14	6,731	3206,30	1625,03	0,30	VB
15	7,424	1447,69	476,47	0,13	BB
16	8,578	538,57	230,33	0,05	BB
		1035216,81	1,14e+06	100,00	

Informe de componente desaparecido

Componente retención esperada (archivo de calibración)

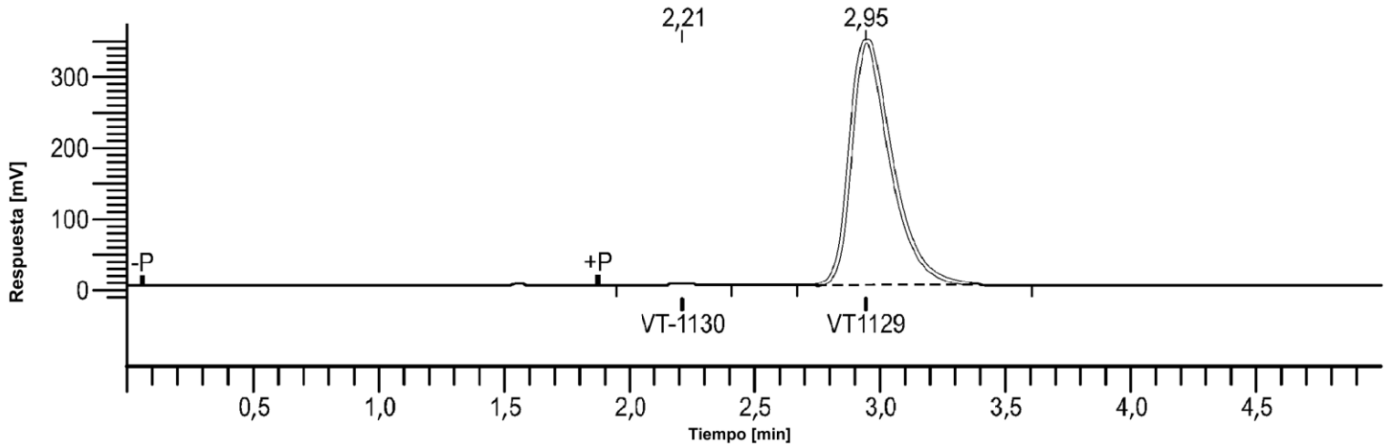
Todos los componentes fueron encontrados

FIG. 1B

FIG. 2A

Versión de software	: 6.3.1.0504	Fecha	: 2/8/2012 7:59:04 AM
Operador	: huff_r	Nombre de la muestra	: 22277-135-33
Número de muestra	: 5	Estudio	: 29142
Automuestreador	: SER200	Vial rack	: 0/5
Nombre de instrumento	: HPLC-PE-95	Canal	: A
Instrumento n.º de serie	: Ninguno	A/D mV Intervalo	: 1000
Tiempo de retardo	: 0,00 min	Tiempo final	: 4,99 min
Tasa de muestreo	: 2,5000 pts/s		
Volumen de la muestra	: 1,000000 ul		
Cantidad de muestra	: 1,0000	Área rechazada	: 0,000000
Tiempo de adquisición de datos	: 1/8/2012 2:06:24 AM	Factor de dilución	: 1,00
		Ciclo	: 8

Archivo de fecha sin procesar : \\TC\tcdata\cps\proj029142\120801\pe59 120801 008.raw
Archivo de resultados: \\TC\tcdata\CPS\Proj029142\120801\pe59 120801 008.rst [Edición en progreso]
Procedimiento Inst. : \\TC\tcdata\CPS\Proj029142\120801\PE59 VT1129Chiral from \\TC\tcdata\cps\proj029142\120801\pe59 120801 008.raw
Procedimiento Proc. : \\TC\tcdata\CPS\Proj029142\120801\PE59_VT1129Chiral.mth from \\TC\tcdata\CPS\Proj029142\120801\pe59_120801_008.rst [Edición en progreso]
Procedimiento Calib. : \\TC\tcdata\CPS\Proj029142\120801\PE59 VT1129Chiral.mth from \\TC\tcdata\CPS\Proj029142\120801\pe59_120801_008.rst [Edición en progreso]
Archivo de formato de informe : \\TC\tcdata\CPS\Proj029142\120801\PE59 VT1129Chiral.rpt
Archivo de secuencia : \\TC\tcdata\CPS\Proj029142\120801\PE59_120801.seq



ES 2 800 905 T3

INFORME

N.º de Pico	Nombre del componente	Tiempo [min]	Área [µV*sec]	Altura [µV]	Área [%]	BL
1	VT-1130	2,210	20337,40	2334,92	0,51	BB
2	VT1129	2,949	3957519,40	346081,99	99,49	BB
			3977856,80	348456,92	100,00	

Informe de componente desaparecido

Componente retención esperada (archivo de calibración)

Todos los componentes fueron encontrados

FIG. 2B