

NUEVO PROCESO QUÍMICO PARA LA ELABORACIÓN DE 6-CLORO-4-(4-FLUORO-2-METILFENIL)PIRIDIN-3-AMINA, UN INTERMEDIARIO CLAVE DE NT-814

Campo de la invención.

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para producir el Compuesto IX que es útil en la fabricación del Compuesto A. La presente invención también se refiere a la preparación del Compuesto IX mediante el proceso, y a usos de dicho compuesto en la fabricación del Compuesto A. La presente invención también se refiere a nuevos intermediarios preparados mediante el proceso, que incluyen el Compuesto III, el Compuesto IV, las sales del Compuesto V, el Compuesto VII y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus usos en la fabricación del Compuesto IX o el Compuesto A.

Antecedentes de la invención.

El compuesto A o sus sales farmacéuticamente aceptables se describieron por primera vez en el documento WO 2007/028654.

El compuesto A también se conoce en forma cristalina anhidra. Por tanto, el Compuesto A como forma cristalina anhidra (por ejemplo, Forma 1 cristalina anhidra) se describe en el documento WO2011/023733.

El compuesto A o sus sales farmacéuticamente aceptables, incluida su Forma 1 cristalina anhidra, son útiles, *inter alia*, en el tratamiento de enfermedades de hormonas sexuales, que incluyen sofocos, síndrome de ovario poliquístico (PCOS, conforme a sus siglas en inglés), endometriosis, sangrado menstrual abundante, fibromas uterinos o adenomiosis. Ver Publicación de Patente Internacional Nro. WO2016/184829.

Los métodos para preparar el Compuesto A o sus sales farmacéuticamente aceptables, y su Forma 1 cristalina anhidra se describen en las Publicaciones de Patentes Internacionales Nros.

WO2007/028654 y WO2011/023733 respectivamente. Los métodos producen el Compuesto A o su Forma 1 cristalina anhidra por reacción del Compuesto XI.

Los métodos para preparar el Compuesto IX se describen en las Publicaciones de Patente Internacional Nros. WO2005/002577, WO2006/013050 y WO2002/016324, y en las Patentes Europeas Nros. EP3067349 y EP3141541. Sin embargo, estos métodos generalmente tiene bajo rendimiento y alto costo, o utilizan materiales que no están disponibles comercialmente, con un impacto consiguiente en el costo general de la síntesis del Compuesto A.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un proceso mejorado para preparar el Compuesto IX, que sea útil para producir el Compuesto A. La presente invención aborda esta necesidad.

Síntesis de la invención.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto IX,
5 que comprende uno o más de los siguientes pasos:

(i) hacer reaccionar Compuesto I con Compuesto II para formar Compuesto III;

(ii) hacer reaccionar Compuesto III para formar Compuesto IV;

(iii) hacer reaccionar Compuesto IV para formar Compuesto V o una de sus sales farmacéu-
ticamente aceptables;

10 (iv) hacer reaccionar Compuesto V o su sal farmacéuticamente aceptable con Compuesto VI
para formar Compuesto VII; y

(v) hacer reaccionar Compuesto VII con Compuesto VIII para formar Compuesto IX.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso de Compuesto I, Compuesto III, Com-
puesto IV, Compuesto V, Compuesto VII, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la
15 elaboración de Compuesto IX.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un intermediario seleccionado de Compuesto
III, Compuesto IV, Compuesto VII, o sus sales.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona sales de Compuesto V.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona Compuesto IX, preparado por un método
20 descrito en esta memoria.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un método para preparar Compuesto A, que
comprende uno o más de los siguientes pasos:

(vi) hacer reaccionar Compuesto IX, preparado por un método descrito en esta memoria,
con Compuesto X para formar Compuesto XI o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

25 (vii) hacer reaccionar Compuesto XI o su sal farmacéuticamente aceptable para formar una
sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptables de Compuesto A;

(viii) hacer reaccionar la sal y/o el solvato farmacéuticamente aceptables de Compuesto A
para formar Compuesto A (por ejemplo, Forma 1).

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un método para preparar Compuesto A, que
30 comprende uno o más de los pasos (i)–(viii).

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso de Compuesto III, Compuesto IV, Compuesto V, Compuesto VII, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la elaboración de Compuesto A.

5 En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso de Compuesto IX preparado por un método descrito en esta memoria, en la elaboración de Compuesto A.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona Compuesto A preparado por un método descrito en esta memoria.

10 En algunos aspectos, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende Compuesto A preparado por un método descrito en esta memoria y uno o más de un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptables.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad de las hormonas sexuales, que comprende administrar al sujeto que lo necesita Compuesto A preparado por un método descrito en esta memoria o una composición farmacéutica de dicho compuesto.

15 En algunos aspectos, la presente invención proporciona Compuesto A preparado por un método descrito en esta memoria, o una composición farmacéutica de dicho compuesto, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad de las hormonas sexuales.

20 En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso de Compuesto A preparado por un método descrito en esta memoria en la elaboración de un medicamento para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad de las hormonas sexuales.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de una afección, que comprende administrar al sujeto que lo necesita Compuesto A preparado por un método descrito en esta memoria o una composición farmacéutica de dicho compuesto.

25 En algunos aspectos, la presente invención proporciona Compuesto A preparado por un método descrito en esta memoria, o una composición farmacéutica de dicho compuesto, para el uso como un medicamento.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso de Compuesto A preparado por un método descrito en esta memoria en la elaboración de un medicamento para el uso en terapia.

30 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. En la memoria descriptiva, las formas singulares también incluyen el plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Aunque se pueden usar métodos y

materiales similares o equivalentes a los descriptos aquí en la puesta en práctica o el ensayo de la presente invención, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan como referencia. Las referencias citadas en este documento no se admiten como técnica anterior a la invención reivindicada. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo

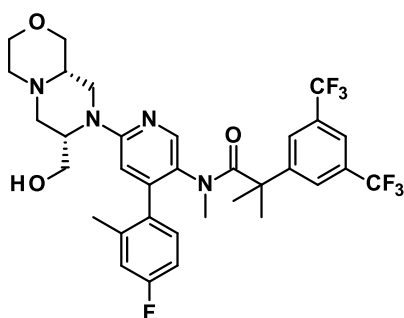
Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención.

La presente invención se sustenta, *inter alia*, en el descubrimiento de un proceso novedoso y eficaz para la preparación del Compuesto IX. El proceso puede producir el Compuesto IX con una calidad adecuada para la producción del Compuesto A (por ejemplo, con alta pureza), y puede ser fácilmente

Definiciones.

Como se usa aquí, "Compuesto A" se refiere a 2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida, y tiene la estructura química representada a continuación.

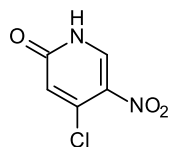


(Compuesto A).

Como se usa en esta memoria descriptiva, "Forma 1" de Compuesto A se refiere a Forma cristalina anhidra de Compuesto A ("Forma 1") que tiene ángulos 2 theta que se producen a $4,3 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $15,1 \pm 0,1$ grados, que corresponden respectivamente a espaciamiento d a 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,6, 6,3 y 5,9 Angstroms (Å).

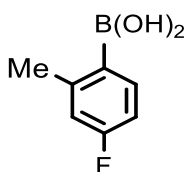
Como se usa en esta memoria descriptiva, "Compuesto I" se refiere a 4-cloro-5-nitropiridin-2(1H)-ona, y tiene la estructura química representada a continuación. Se entiende que el Compuesto I está

comercialmente disponible, por ejemplo, de Leapchem, RennoTech Co., Ltd., Chemieliva Pharmaceutical Co., Ltd., o Alchem Pharmtech, Inc.



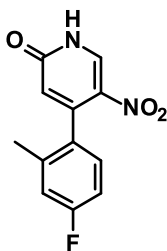
(Compuesto I).

5 Como se usa en esta memoria descriptiva, “Compuesto II” se refiere a ácido 4-fluoro-2-metilfenil bórico, y tiene la estructura química representada a continuación:



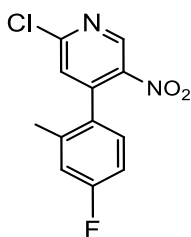
(Compuesto II).

Como se usa en esta memoria descriptiva, “Compuesto III” se refiere a 4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridin-2(1H)-ona y tiene la estructura química representada a continuación:



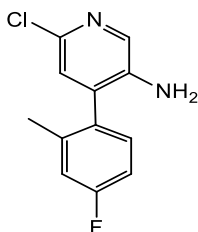
(Compuesto III).

10 Como se usa en esta memoria descriptiva, “Compuesto IV” se refiere a 2-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridina, y tiene la estructura química representada a continuación:



(Compuesto IV).

Como se usa en esta memoria descriptiva, “Compuesto V” se refiere a 6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-amina y tiene la estructura química representada a continuación:

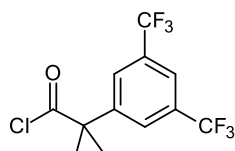


(Compuesto V).

15

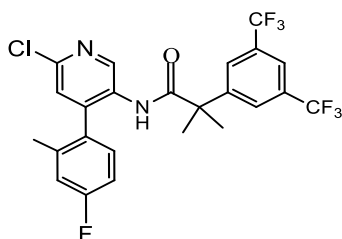
Como se usa en esta memoria descriptiva, “Compuesto VI” se refiere a cloruro de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoílo, y tiene la estructura química representada a continuación. El Compuesto VI y los métodos para su preparación se describen en la Publicación de Solicitud de los Estados Unidos Nro. 2015/0011510, y en Journal of Organic Chemistry, 71(5), 2000–2008 (2006).

5



(Compuesto VI).

Como se usa en esta memoria descriptiva, “Compuesto VII” se refiere a 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-metil-propanamida y tiene la estructura química representada a continuación:

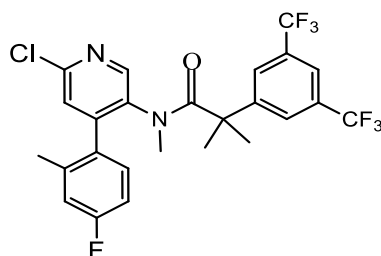


10

(Compuesto VII).

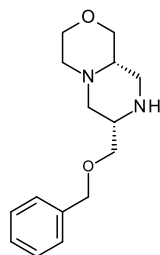
Como se usa en esta memoria descriptiva, “Compuesto VIII” se refiere a haluro de metilo, y tiene la estructura química de CH_3X , en donde X es un halógeno. En algunas formas de realización, X es Cl, I, Br, o I. En algunas formas de realización, X es Cl, Br, o I. En algunas formas de realización, Compuesto VIII es CH_3Cl , CH_3Br , o CH_3I . En algunas formas de realización, Compuesto VIII es CH_3Cl , CH_3Br , o CH_3I .

15 Como se usa en esta memoria descriptiva, “Compuesto IX” se refiere a 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-N,2-dimetilpropanamida y tiene la estructura química representada a continuación:



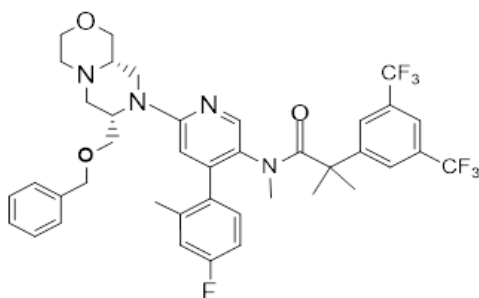
(Compuesto IX).

20 Como se usa en esta memoria descriptiva, “Compuesto X” se refiere a (7S,9aS)-7-((benciloxi)metil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina], un compuesto que tiene la estructura química representada a continuación:



(Compuesto X).

Como se usa en esta memoria descriptiva, "Compuesto XI" se refiere a N-(6-((7S,9aS)-7-((benci-
loxi)metil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-
(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida, un compuesto que tiene la estructura química
5 representada a continuación:



(Compuesto XI).

Debe entenderse que la presente divulgación incluye los compuestos de la presente invención y cua-
lesquiera sales y solvatos farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos, e incluye estereoisó-
meros, mezclas de estereoisómeros, polimorfos de todas las formas isoméricas de dichos compues-
tos.
10

Como se usa en este documento, el término "sal" o "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a
cualquier sal de un compuesto de acuerdo con la presente invención preparada a partir de un ácido
orgánico o inorgánico. Las sales adecuadas o las sales farmacéuticamente aceptables de los compues-
tos de la presente invención incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales
15 como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y
con ácidos orgánicos, tales como ácidos tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fu-
márico, benzoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, canforsulfúrico, isotió-
nico, mícico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico,
salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoté-
20 nico, esteárico, sulfinílico, algínico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo, bencenosulfónico y p-
toluenosulfónico.

Como se usa en este documento, el término "solvato" se refiere a formas de adición de solvente que
contienen o bien cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compues-

tos tienden a atrapar una proporción molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, de modo de formar un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato; y si el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una molécula de la sustancia en la que el agua retiene su estado molecular como H₂O.

Como se usa en este documento, el término "Compuesto A" pretende incluir, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, cualquier forma del Compuesto A, tal como la base libre y las sales farmacéuticamente aceptables. La base libre y las sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas anhidras y formas solvatadas tales como hidratos. Las formas anhidras y los solvatos incluyen formas amorfas y cristalinas.

Como se usa en este documento, el término "sal" del Compuesto V pretende incluir sales, solvatos e hidratos del Compuesto V.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" está destinado a indicar el abordaje y el cuidado de un paciente con el propósito de aliviar, detener, detener parcialmente o retrasar el progreso de la manifestación clínica de la enfermedad, o curar la enfermedad. El paciente por ser tratado es preferentemente un mamífero, en particular, un ser humano.

Como se usa en este documento, el término "prevenir" o "prevención", describe la reducción o eliminación de la aparición de los síntomas o complicaciones de dicha enfermedad, afección o trastorno.

Como se usa en este documento, el término "sofocos" se usa indistintamente con el término "calores" y con el término "síntomas vasomotores", y pretende tener el mismo significado.

Como se usa en este documento, el término "que comprende" incluye el caso de "que consiste solo en".

La descripción en el presente documento de cualquier aspecto o aspecto de la invención utilizando términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene" con referencia a uno o más elementos está destinada a proporcionar apoyo para un aspecto o aspecto de la invención similar que "consiste en", "consiste esencialmente en" o "comprende sustancialmente" esos uno o más elementos particulares, a menos que se indique lo contrario o se contradiga claramente en el contexto (por ejemplo, una composición descrita en el presente documento que comprende un elemento particular debe entenderse también como la descripción de una composición que consiste en ese elemento, a menos que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente).

Como se usa en este documento, el término "temperatura ambiente" se refiere a un rango de temperaturas de alrededor de 15°C a alrededor de 25°C.

El uso de los términos "un" y "una" y "el/la" y referencias similares en el contexto de la descripción de la invención debe interpretarse de manera de cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. Por ejemplo, la frase "el compuesto" debe entenderse como una referencia a diversos "compuestos" de la invención o aspecto particular descripto, a menos que se indique lo contrario.

En el presente contexto, el término "pureza" indica el porcentaje por área del producto determinado por un método cromatográfico, tal como HPLC-MS o por 1H RMN cuantitativa (medido frente a un patrón de referencia interno).

En el presente contexto, el término "conversión" indica el grado de transformación de un sustrato en una reacción determinada.

Como se usa en este documento, el término "composición farmacéutica" es una formulación que contiene los compuestos de la presente invención en una forma adecuada para la administración a un sujeto. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica está a granel o en forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una diversidad de formas, que incluyen, por ejemplo, una cápsula, una bolsa intravenosa, un comprimido, una sola bomba en un inhalador de aerosol, o un vial. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación del compuesto descripto o sal, hidrato, solvato o isómero del mismo) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz, y varía de acuerdo con el tratamiento particular involucrado. Un experto en la técnica apreciará que a veces es necesario realizar variaciones de rutina de la dosificación, de acuerdo con la edad y el estado del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Se contemplan una cantidad de vías, que incluyen oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalatoria, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizaciones, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En una forma de realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propulsor que se requiera.

Como se usa en este documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, aniones, cationes, materiales, composiciones, portadores y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del sólido criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en este documento, el término "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no

tóxica y ni biológica ni de otra manera indeseable, e incluye excipiente que es aceptable para uso veterinario al igual que para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes.

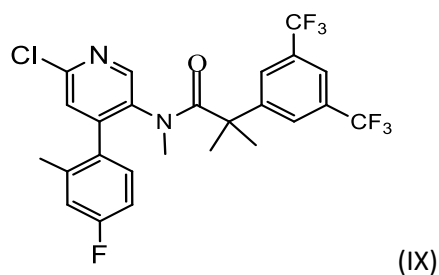
- 5 Como se usa en este documento, el término "sujeto" es intercambiable con el término "sujeto que lo necesita", los cuales se refieren a un sujeto que tiene una enfermedad o que tiene un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Un "sujeto" incluye un mamífero. El mamífero puede ser, por ejemplo, un ser humano o un mamífero no humano apropiado, tal como primate, ratón, rata, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camello, oveja o cerdo. El sujeto también puede ser un pájaro o un ave. En una forma
- 10 de realización, el mamífero es un ser humano. Un sujeto que lo necesita puede ser aquel que ha sido previamente diagnosticado o identificado con un trastorno de impronta. Un sujeto que lo necesita también puede ser aquel que tiene (por ejemplo, sufre) un trastorno de impronta. Alternativamente, un sujeto que lo necesita puede ser aquel que tiene mayor riesgo de desarrollar tal trastorno en relación con la población en general (es decir, un sujeto que está predispuesto a desarrollar tal trastorno en relación con la población en general). Un sujeto que lo necesita puede tener un trastorno de im-
- 15 pronta resistente o refractario (es decir, un trastorno de impronta que no responde o aún no ha respondido al tratamiento). El sujeto puede ser resistente al inicio del tratamiento, o puede volverse resistente durante el tratamiento.

- Como se usa en el presente documento, las expresiones "uno o más de A, B o C", "uno o más A, B o C", "uno o más de A, B y C", "uno o más A, B, y C", "seleccionados del grupo que consiste en A, B y C", "seleccionados de A, B y C", y similares se usan indistintamente, y todos se refieren a una selección de un grupo que consiste en de A, B y/o C, es decir, uno o más A, uno o más B, uno o más C, o cualquier combinación de los mismos, a menos que se indique lo contrario.
- 20

- Todas las publicaciones y documentos de patente citados en el presente documento se incorporan en el presente documento como referencia, como si cada publicación o documento de este tipo se indicara específica e individualmente para ser incorporados en el presente documento por referencia. La citación de publicaciones y documentos de patente no pretende ser una admisión de que alguno de ellos sea técnica anterior pertinente, ni constituye una admisión en cuanto al contenido o la fecha de los mismos. Habiendo sido descrita ahora la invención por medio de una descripción por escrito, los
- 25 expertos en la técnica reconocerán que la invención se puede poner en práctica en una diversidad de formas de realización, y que la descripción anterior y los ejemplos a continuación tienen el propósito de ilustrar y no de limitar las reivindicaciones que siguen.
- 30

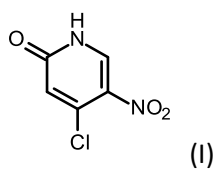
Métodos de preparación del compuesto IX.

Los inventores de la presente invención han encontrado un proceso nuevo y eficaz para preparar el Compuesto IX:

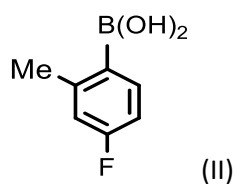


5 que comprende uno o más de los siguientes pasos:

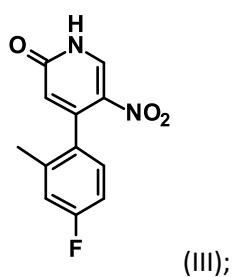
(i) hacer reaccionar Compuesto I:



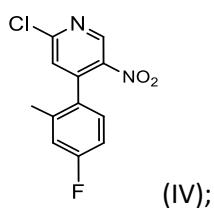
con Compuesto II:



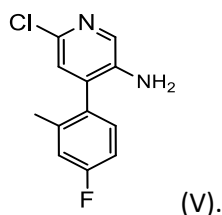
10 en presencia de un catalizador de paladio y una base para formar Compuesto III:



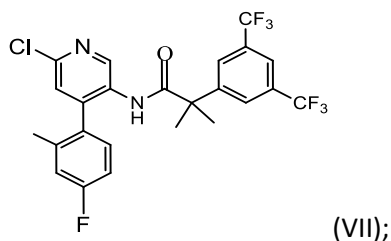
(ii) hacer reaccionar Compuesto III con un agente de cloración para formar Compuesto IV:



- (iii) reducción de Compuesto IV por hidrogenación catalítica para formar Compuesto V o una de sus sales



- (iv) hacer reaccionar Compuesto V o una de sus sales con cloruro de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoílo (Compuesto VI) para formar Compuesto VII:



y

- (v) hacer reaccionar Compuesto VII con un agente metilante (por ejemplo, Compuesto VIII (por ejemplo, CH_3Cl , CH_3Br , o CH_3I)) para formar Compuesto IX.

10 En algunas formas de realización, el método comprende el paso (i).

En algunas formas de realización, el método comprende el paso (ii).

En algunas formas de realización, el método comprende el paso (iii).

En algunas formas de realización, el método comprende el paso (iv).

En algunas formas de realización, el método comprende el paso (v).

15 En algunas formas de realización, el método comprende dos o más de los pasos (i)–(v).

En algunas formas de realización, el método comprende tres o más de los pasos (i)–(v).

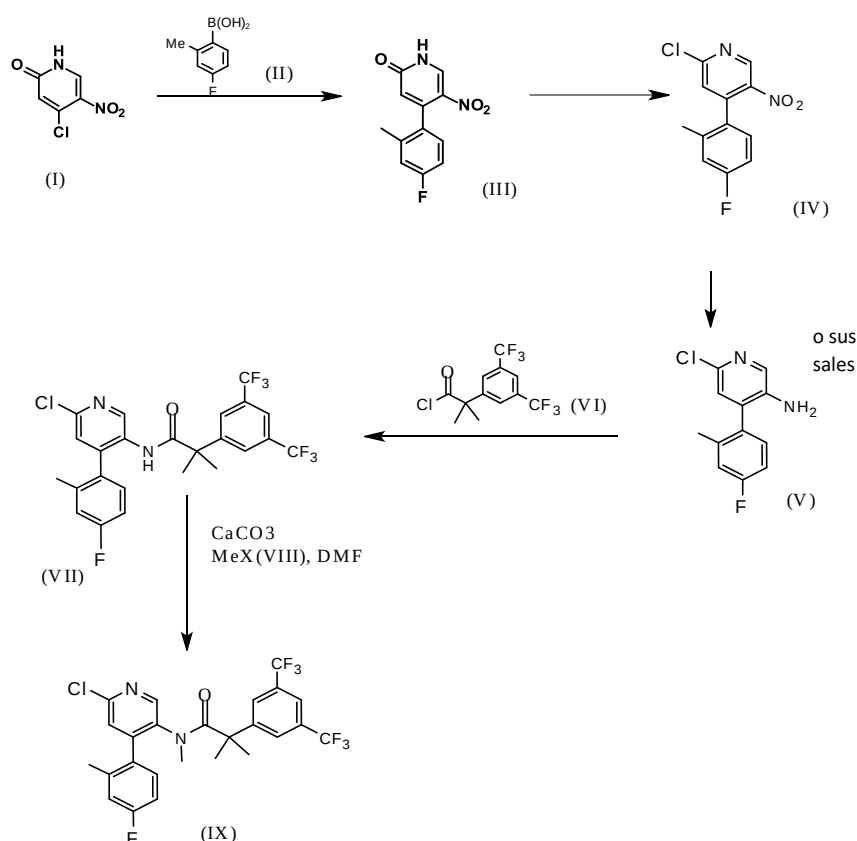
En algunas formas de realización, el método comprende cuatro o más de los pasos (i)–(v).

En algunas formas de realización, el método comprende los pasos (i)–(v).

En algunas formas de realización, el método comprende uno o más de los pasos que se muestran en

20 el

Esquema A.



Esquema A

en donde X es halógeno seleccionado de cloro, bromo o yodo.

En algunas formas de realización, el Compuesto IX se forma con un rendimiento comparable o superior en comparación con los métodos conocidos (por ejemplo, los métodos que se describen en los documentos WO2005/002577 y U. S. 2002/0022624), y con un alto grado de pureza.

Se entiende que el método descrito en este documento proporciona, entre otras ventajas, el acoplamiento de arilo de Suzuki en el Compuesto I disponible comercialmente, en donde el grupo activado para el acoplamiento de arilo (por ejemplo, Cl) ya está presente en el Compuesto I, de modo de aliviar así la necesidad de reacción de yodación en los métodos previamente descritos.

10 Paso (i).

Los catalizadores de paladio adecuados para el acoplamiento de Suzuki incluyen acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina) paladio, bis(trifenilfosfina)paladio dicloruro, o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio dicloruro.

En algunas formas de realización, el catalizador de paladio es un complejo de paladio(0), por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina) paladio.

En algunas formas de realización, en el paso (i), la relación molar entre el catalizador de paladio (por ejemplo, el complejo de paladio (0) y Compuesto I varía de alrededor de 0,05 a alrededor de 0,20 (por ejemplo, de alrededor de 0,05 a alrededor de 0,10).

Las bases adecuadas en el paso (i) incluyen carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina, fosfato de potasio, t-butoxido de sodio o t-butoxido de potasio.

En algunas formas de realización, en el paso (i), la base es carbonato de potasio.

En algunas formas de realización, el paso (i) se realiza en presencia de un solvente (por ejemplo, un solvente orgánico).

Los solventes adecuados incluyen un éter cíclico (por ejemplo, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano o 1,4-dioxano), tolueno, dimetilformamida, NMP, acetonitrilo o cualquiera de sus mezclas.

En algunas formas de realización, en el paso (i), el solvente es 1,4-dioxano.

En algunas formas de realización, el paso (i) se realiza a una temperatura que varía de alrededor de 20°C a alrededor de 100°C.

En algunas formas de realización, el paso (i) se realiza en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis (trifenilfosfina) paladio), una base (por ejemplo, carbonato de potasio) y un solvente (por ejemplo, 1,4-dioxano), y a una temperatura que varía de alrededor de 88°C a alrededor de 100°C.

Paso (ii).

En algunas formas de realización, el agente clorante es POCl_3 .

En algunas formas de realización, el paso (ii) se realiza en presencia de un solvente (por ejemplo, un solvente orgánico).

En algunas formas de realización, en el paso (ii), el solvente es un solvente aprótico.

En algunas formas de realización, en el paso (ii), el solvente es un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano), un halohidrocarburo (por ejemplo, diclorometano), N, N-dimetilformamida o dimetoxietano, o cualquier mezcla de los anteriores.

En algunas formas de realización, en el paso (ii), el solvente es N, N-dimetilformamida, dimetoxietano o una mezcla de los anteriores.

En algunas formas de realización, el paso (ii) se realiza a una temperatura que varía de alrededor de 20°C a alrededor de 75°C.

Paso (iii).

Los catalizadores de hidrogenación adecuados incluyen paladio o platino sobre carbono.

En algunas formas de realización, en el paso (iii), el catalizador de hidrogenación es preferentemente platino sobre carbono.

- 5 En algunas formas de realización, en el paso (iii), la relación en peso entre el catalizador de hidrogenación y el Compuesto IV varía de alrededor de 0,05 a alrededor de 0,5 (por ejemplo, de alrededor de 0,2 a alrededor de 0,3).

En algunas formas de realización, el paso (iii) se realiza en presencia de un solvente.

- 10 En algunas formas de realización, en el paso (iii), el solvente es un alcohol, un éter, un éster, un hidrocarburo o cualquier mezcla de los anteriores.

En algunas formas de realización, en el paso (iii), el solvente es un éster (por ejemplo, acetato de etilo).

En algunas formas de realización, el paso (iii) se realiza a alrededor de temperatura ambiente.

En algunas formas de realización, en el paso (iii), se aísla el Compuesto V.

- 15 Los inventores han encontrado un método muy conveniente para aislar el Compuesto (V) con buena pureza y rendimiento por reacción de (V) con un ácido para formar una sal del Compuesto (V) directamente a partir de la mezcla de reacción.

- 20 Las sales adecuadas del Compuesto V incluyen una sal maleica, una sal clorhídrica, una sal bromhídrica, una sal fosfórica, una sal acética, una sal fumárica, una sal salicílica, una sal de sulfato, una sal cítrica, una sal láctica, una sal mandélica, una sal tartárica o una sal metanosulfónica.

En algunas formas de realización, en el paso (iii), se aísla una sal de clorhidrato del Compuesto V.

En algunas formas de realización, en el paso (iii), la sal de clorhidrato del Compuesto V se aísla con una pureza de por lo menos alrededor del 97,5% y con un rendimiento de por lo menos alrededor del 72%.

- 25 Los ácidos adecuados incluyen ácido halogenhídrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido fumárico, ácido salicílico, ácido de sulfato, ácido cítrico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido tartárico o ácido metanosulfónico.

En algunas formas de realización, en el paso (iii), el ácido es ácido halogenadohídrico (por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno).

- 30 En algunas formas de realización, en el paso (iii), el ácido es cloruro de hidrógeno.

En algunas formas de realización, en el paso (iii), el cloruro de hidrógeno se agrega como gas cloruro de hidrógeno.

En algunas formas de realización, en el paso (iii), el cloruro de hidrógeno se disuelve en un solvente orgánico (por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol) o
5 un éter (por ejemplo, 1,4–dioxano)), o el cloruro de hidrógeno es disuelto en una solución acuosa.

En algunas formas de realización, en el paso (iii), la sal de clorhidrato del Compuesto V se obtiene añadiendo a la mezcla de reacción una solución acuosa de cloruro de hidrógeno, seguido de la adición de un solvente aprótico (por ejemplo, acetonitrilo).

En algunas formas de realización, en el paso (iii), la sal de clorhidrato del Compuesto V se obtiene
10 añadiendo a la mezcla de reacción cloruro de hidrógeno en 1,4–dioxano.

Paso (iv).

En algunas formas de realización, el paso (iv) se realiza en presencia de una base orgánica (por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropilamina, N, N–diisopropiletilamina o 2,6–lutidina).

En algunas formas de realización, el paso (iv) se realiza en presencia de un solvente (por ejemplo, di-
15 clorometano).

En algunas formas de realización, el paso (iv) se realiza a una temperatura que varía de alrededor de 0°C a alrededor de 5°C.

En algunas formas de realización, en el paso (iv), el Compuesto VI se agrega a la mezcla del Compuesto V o su sal farmacéuticamente aceptable y la base orgánica en el solvente.

20 En algunas formas de realización, en el paso (iv), el Compuesto V, el Compuesto VI y el orgánico se mezclan simultáneamente en el solvente.

En algunas formas de realización, en el paso (iv), el Compuesto VII se forma con un alto grado de pureza y se usa en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

En algunas formas de realización, en el paso (iv), el Compuesto VI se agrega a una mezcla de la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto V (por ejemplo, la sal de clorhidrato del Compuesto V) y la
25 base orgánica (por ejemplo, piridina) en el solvente (por ejemplo, diclorometano).

Paso (v).

En algunas formas de realización, el Compuesto VIII es CH_3Cl , CH_3Br , o CH_3I .

En algunas formas de realización, en el paso (v), el agente metilante es dimetilsulfato.

30 En algunas formas de realización, el paso (v) se realiza en presencia de una base.

En algunas formas de realización, en el paso (v), la base es una base orgánica (por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropil-amina, N, N-diisopropiletilamina o 2,6-lutidina).

En algunas formas de realización, en el paso (v), la base es una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, t-butóxido de sodio o t-butóxido de potasio).

- 5 En algunas formas de realización, en el paso (v), la base es carbonato de cesio.

En algunas formas de realización, el paso (v) se realiza en presencia de un solvente (por ejemplo, DMF, acetonitrilo o un éter).

Métodos de preparación del compuesto A.

- 10 En algunos aspectos, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto A, que comprende uno o más de los siguientes pasos:

(vi) hacer reaccionar Compuesto IX, preparado por un método descrito en esta memoria, con Compuesto X o sus sales farmacéuticamente aceptables para formar Compuesto XI o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

- 15 (vii) hacer reaccionar Compuesto XI o su sal farmacéuticamente aceptable para formar una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptables de Compuesto A;

(viii) hacer reaccionar la sal y/o el solvato farmacéuticamente aceptables de Compuesto A para formar Compuesto A (por ejemplo, Forma 1).

En algunas formas de realización, el método comprende el paso (vi).

En algunas formas de realización, el método comprende el paso (vii).

- 20 En algunas formas de realización, el método comprende el paso (viii).

En algunas formas de realización, el método comprende dos o más de los pasos (vi)–(viii).

En algunas formas de realización, el método comprende los pasos (vi)–(viii).

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un método para preparar Compuesto A, que comprende uno o más de los pasos (i)–(viii).

- 25 En algunas formas de realización, el método comprende el paso (i).

En algunas formas de realización, el método comprende el paso (ii).

En algunas formas de realización, el método comprende el paso (iii).

En algunas formas de realización, el método comprende el paso (iv).

En algunas formas de realización, el método comprende el paso (v).

En algunas formas de realización, el método comprende el paso (vi).

En algunas formas de realización, el método comprende el paso (vii).

En algunas formas de realización, el método comprende el paso (viii).

En algunas formas de realización, el método comprende dos o más de los pasos (i)–(viii).

5 En algunas formas de realización, el método comprende tres o más de los pasos (i)–(viii).

En algunas formas de realización, el método comprende cuatro o más de los pasos (i)–(viii).

En algunas formas de realización, el método comprende cinco o más de los pasos (i)–(viii).

En algunas formas de realización, el método comprende seis o más de los pasos (i)–(viii).

En algunas formas de realización, el método comprende siete o más de los pasos (i)–(viii).

10 En algunas formas de realización, el método comprende los pasos (i)–(viii).

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso de Compuesto III, Compuesto IV, Compuesto V, Compuesto VII, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la elaboración de Compuesto A.

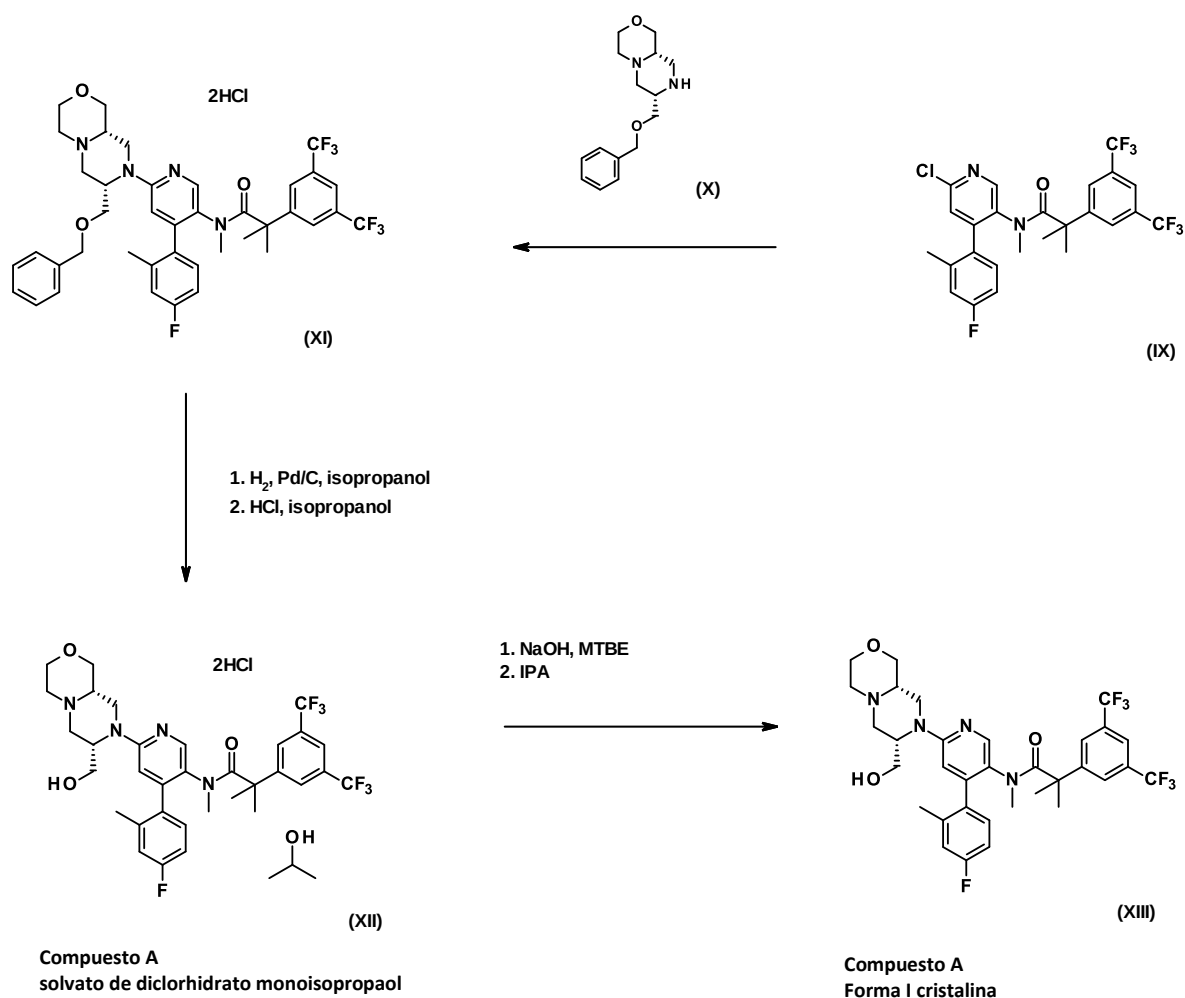
15 En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso de Compuesto IX preparado por un método descrito en esta memoria en la elaboración de Compuesto A.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona Compuesto A preparado por un método descrito en esta memoria.

En algunas formas de realización, el método comprende uno o más de los pasos que se muestran en el Esquema B.

20 En algunas formas de realización, el método comprende uno o más de los pasos que se muestran en el Esquema A o el Esquema B.

Esquema B



Intermediarios preparados y Compuestos.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un intermediario seleccionado de Compuesto I, Compuesto III, Compuesto IV, Compuesto VII, o sus sales, y una sal de Compuesto V.

En algunas formas de realización, el intermediario se prepara por un método descrito en la presente memoria.

En algunas formas de realización, el intermediario es Compuesto III o una de sus sales.

En algunas formas de realización, el intermediario es Compuesto III.

En algunas formas de realización, el intermediario es Compuesto IV o una de sus sales.

En algunas formas de realización, el intermediario es Compuesto IV.

En algunas formas de realización, el intermediario es una sal del Compuesto V, preferentemente una sal seleccionada del grupo que consiste en maleato, malato, clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, salicilato, sulfato, hidrogeno sulfato, citrato, lactato, mandelato, tartrato, tosilato, besilato y metanosulfonato. En alguna forma de realización, la sal del Compuesto V es el clorhidrato.

En algunas formas de realización, el intermediario es el Compuesto VII o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el intermediario es el Compuesto VII.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el Compuesto IX preparado mediante un método descrito en el presente documento.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el Compuesto A preparado mediante un método descrito en el presente documento.

Composiciones farmacéuticas.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto A preparado mediante un método descrito en el presente documento y uno o más excipientes, portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto A se describen en los documentos WO2016/184829, WO2011/023733 y WO2007/028654, y la Publicación de Patente Internacional WO2019/175253.

Debe entenderse que las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un recipiente, paquete o dosificador, junto con las instrucciones para la administración.

Usos del Compuesto A preparado.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad de las hormonas sexuales, que comprende administrar al sujeto que lo necesita Compuesto A preparado por un método descrito en esta memoria o una composición farmacéutica de dicho compuesto.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona Compuesto A preparado por un método descrito en esta memoria, o una composición farmacéutica de dicho compuesto, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad de las hormonas sexuales en un sujeto que lo necesita.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso de Compuesto A preparado por un método descrito en esta memoria en la elaboración de un medicamento para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad de las hormonas sexuales en un sujeto que lo necesita.

En algunas formas de realización, la enfermedad de hormonas sexuales es hiperplasia prostática benigna (BPH, conforme a sus siglas en inglés), carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, acné dependiente de andrógenos, seborrea, hipertrichosis, calvicie de patrón masculino o pubertad precoz en niños.

En algunas formas de realización, el sujeto que lo necesita es un hombre.

En algunas formas de realización, el sujeto que lo necesita es una mujer.

En algunas formas de realización, la enfermedad de hormonas sexuales es endometriosis, pubertad anormal, fibromas uterinos, tumor fibroide uterino, sangrado menstrual abundante, sangrado uterino disfuncional, cánceres dependientes de hormonas, por ejemplo (mama, endometrio, ovario o útero),
5 sofocos, hiperandrogenismo, hirsutismo, hipertrichosis, alopecia androgénica femenina, acné dependiente de andrógenos, seborrea, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS, conforme a sus siglas en inglés), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD, conforme a sus siglas en inglés), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestacio-
10 nes de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad) y tumor productor de andrógenos (tumor virilizante de ovario o suprarrenal) u osteoporosis.

En algunas formas de realización, la enfermedad de hormonas sexuales es hidradenitis supurativa o sofocos. En algunos aspectos, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir
15 una afección, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita el Compuesto A preparado mediante un método descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el Compuesto A preparado mediante un método descrito en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, para el uso en el tratamiento o la prevención de una afección en un sujeto que lo necesita.

20 En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso del Compuesto A preparado mediante un método descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento o la prevención de una afección sexual en un sujeto que lo necesita.

En algunas formas de realización, la afección es un síntoma de la perimenopausia, la menopausia o la posmenopausia seleccionado de una ganancia patológica de exceso de grasa corporal y/o exceso de
25 peso corporal, diabetes, fatiga, irritabilidad, deterioro cognitivo, caída del cabello, sequedad de la piel, insomnio, trastornos del sueño y despertares nocturnos, ansiedad y depresión, disminución del deseo sexual, sequedad y dolor vaginal, pérdida de tejido conectivo y reducción de la masa muscular, pérdida de masa ósea, síntomas urinarios de urgencia y disuria, sofocos y sudores nocturnos .

En algunas formas de realización, un síntoma de la menopausia en mujeres puede ser causado por
30 ciertos tipos de quimioterapia, por ejemplo, inhibidores de la aromatasa tales como anastrozol, exemestano, letrozol y testolactona; agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina tales como leuprolida, buserelina, histrelina, goserelina, deslorelina, nafarelina y triptorelina; antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina tales como ASP1701, elagolix, relugolix y linzagolix (OBE2109); moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM, conforme a sus

siglas en inglés) tales como bazedoxifeno, clomifeno, ciclofenilo, tamoxifeno, ormeloxifeno, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno y ospemifeno; degradadores selectivos del receptor de estrógenos (SERD, conforme a sus siglas en inglés) tales como fulvestrant, brilanestrant y elacestrant; inhibidores de CYP17A1 tales como abiraterona, ketoconazol y seviteronel; y bloqueadores de los receptores de andrógenos e inhibidores de CYP17A1 combinados, como la galeterona.

En algunas formas de realización, un síntoma asociado con la andropausia se selecciona de un aumento patológico de exceso de grasa corporal y/o exceso de peso corporal, diabetes, fatiga, irritabilidad, deterioro cognitivo, caída del cabello, piel seca, insomnio, alteraciones del sueño, despertares nocturnos, ansiedad y depresión, disminución del deseo sexual, pérdida de tejido conectivo y reducción de la masa muscular, síntomas urinarios de urgencia y disuria, sofocos y sudores nocturnos.

En algunas formas de realización, un síntoma de la andropausia puede ser causado por ciertas terapias de privación de andrógenos, p. ej., agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina tales como leuprolida, buserelina, histrelina, goserelina, deslorelina, nafarelina y triptorelina; antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina tales como ASP1701, elagolix, relugolix y linzagolix (OBE2109); antiandrógenos (bloqueadores de los receptores de andrógenos) tales como acetato de ciproterona, apalutamida, bicalutamida, darolutamida, enzalutamida, flutamida, nilutamida; inhibidores de CYP17A1 tales como abiraterona, ketoconazol y seviteronel; y bloqueadores del receptor de andrógenos e inhibidores de CYP17A1 combinados, como galeterona.

En algunas formas de realización, la enfermedad es una "enfermedad relacionada con la leptina" seleccionada de trastornos metabólicos tales como diabetes, enfermedad cardiovascular, obesidad, alimentación excesiva, hipertensión, síndrome metabólico y trastornos inflamatorios.

En algunas formas de realización, la enfermedad es una "enfermedad relacionada con el peso" seleccionada de una sensibilidad genética al exceso de peso corporal, obesidad asociada con trastornos metabólicos o una afección para la que una disminución del peso corporal sería de beneficio terapéutico.

En algunas formas de realización, la enfermedad es un "trastorno del embarazo" seleccionado de eclampsia, preeclampsia, diabetes mellitus gestacional, hipertensión arterial, náuseas matutinas, hiperémesis gravídica, aborto espontáneo, dolor en la cintura pélvica y parto prematuro.

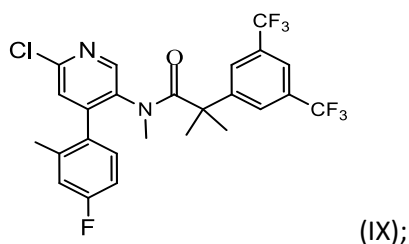
Todas las referencias, incluidas las publicaciones, las solicitudes de patente y las patentes, citadas en este documento se incorporan en la presente solicitud como referencia en su totalidad y en la misma medida que si cada referencia se indicara individual y específicamente para ser incorporada como referencia y se expusiera en su totalidad en este documento (en la medida máxima permitida por la ley), independientemente de cualquier incorporación proporcionada por separado de documentos particulares realizada en otra parte de la presente memoria.

Debe entenderse que los diversos aspectos, formas de realización, implementaciones y características de la divulgación mencionados en este documento pueden reivindicarse por separado, o en cualquier combinación.

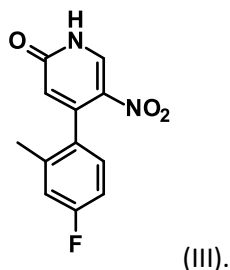
Formas de realización de acuerdo con la invención.

- 5 A continuación, se describen formas de realización de la invención. La primera forma de realización se indica con E1, la segunda forma de realización se indica con E2, y así sucesivamente.

E1 Un proceso para la preparación de Compuesto IX:



- 10 donde dicho proceso comprende el siguiente paso i) reacción de 4-cloro-5-nitropiridin-2(1H)-ona (Compuesto I) con ácido 4-fluoro-2-metilfenil borónico (Compuesto II) catalizada por un complejo de paladio en presencia de una base para obtener 4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridin-2(1H)-ona de la estructura (III):



- 15 E2 El proceso de acuerdo con la forma de realización 1, en donde dicho complejo de paladio se selecciona de acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina) paladio, bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro, y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) dicloruro, complejo de fosfina paladio, preferentemente, tetrakis(trifenilfosfina)paladio.

E3 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-2, en donde la relación entre dicho complejo de paladio y Compuesto I varía de alrededor de 0,05 a 0,10.

- 20 E4 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-3, en donde dicha base se selecciona de carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina, fosfato de potasio, t-butoxido de sodio, t-butoxido de potasio, o una de sus mezclas, preferentemente, carbonato de potasio.

E5 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-4, en donde el paso i) tiene lugar a una temperatura en el rango de 20° a 100°C, preferentemente en el rango de 88-100°C.

E6 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–5, en donde el paso i) tiene lugar en un solvente orgánico seleccionado de éteres acíclicos y cíclicos, tolueno, dimetilformamida, NMP, acetonitrilo o sus mezclas; preferentemente, en dioxano.

E7 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–6, en donde el paso i) comprende la reacción de 4–cloro–5–nitropiridin–2(1H)–ona (Compuesto I) con ácido 4–fluoro–2–metilfenil borónico (Compuesto II) para obtener 4–(4–fluoro–2–metilfenil)–5–nitropiridin–2(1H)–ona (Compuesto III); catalizada por tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en presencia de carbonato de potasio, en donde el paso i) tiene lugar en un solvente que comprende 1,4–dioxano y a una temperatura de 88–100°C.

E8 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–7, en donde el paso i) es seguido de:

i) la reacción de 4–(4–fluoro–2–metilfenil)–5–nitropiridin–2(1H)–ona (Compuesto III) obtenida en el paso i) con POCl_3 para obtener 2–cloro–4–(4–fluoro–2–metilfenil)–5–nitropiridina (Compuesto IV).

E9 Un proceso para la preparación de Compuesto IX, donde dicho proceso comprende el siguiente paso: ii) la reacción de 4–(4–fluoro–2–metilfenil)–5–nitropiridin–2(1H)–ona (Compuesto III) obtenida en el paso i) con POCl_3 para obtener 2–cloro–4–(4–fluoro–2–metilfenil)–5–nitropiridina (Compuesto IV).

E10 Un proceso para la preparación de Compuesto IX, donde dicho proceso comprende el siguiente paso: ii) la reacción de 4–(4–fluoro–2–metilfenil)–5–nitropiridin–2(1H)–ona (Compuesto III) con POCl_3 para obtener 2–cloro–4–(4–fluoro–2–metilfenil)–5–nitropiridina (Compuesto IV).

E11 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 8–10, en donde el paso ii) tiene lugar en un solvente que comprende tetrahidrofurano, un halohidrocarburo, por ejemplo, diclorometano, N,N–dimetilformamida o dimetoxietano, preferentemente, en N,N–dimetilformamida o dimetoxietano o sus mezclas.

E12 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 8–11, en donde el paso ii) tiene lugar a una temperatura en el rango de 20° a 75°C.

E13 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 8–12, en donde el paso ii) es seguido del paso iii) que comprende la reducción de dicha 2–cloro–4–(4–fluoro–2–metilfenil)–5–nitropiridina Compuesto (IV) por hidrogenación catalítica para obtener 6–cloro–4–(4–fluoro–2–metilfenil) piridin–3–amina de fórmula (Compuesto V) o sus sales.

E14 Un proceso para la preparación de Compuesto IX, donde dicho proceso comprende el siguiente paso iii), la reducción de 2–cloro–4–(4–fluoro–2–metilfenil)–5–nitropiridina (Compuesto IV)

obtenida en el paso (iii) por hidrogenación catalítica para obtener 6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-amina de fórmula (Compuesto V) o sus sales.

E15 Un proceso para la preparación de Compuesto IX, donde dicho proceso comprende el siguiente paso iii), la reducción de 2-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridina (Compuesto IV) por hidrogenación catalítica para obtener 6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-amina (Compuesto V) o sus sales.

E16 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 13-15, en donde dicha hidrogenación catalítica se lleva a cabo en presencia de catalizador seleccionado de paladio o platino sobre carbono, preferentemente, platino sobre carbono.

E17 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 13-16, en donde el platino está presente en una cantidad de 0,05 a 0,5 en peso en relación con el Compuesto IV; preferentemente, de 0,2 a 0,3 en peso en relación con el Compuesto IV.

E18 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 13-17, en donde el paso (iii) tiene lugar en alcoholes, éteres, ésteres, hidrocarburos o sus mezclas, preferentemente, en ésteres, y aún más preferentemente, etil acetato.

E19 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 13-18, en donde el paso (iii) tiene lugar a temperatura ambiente.

E20 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 13-19, en donde las sales de Compuesto V son seleccionadas de maleato, clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, salicilato, sulfato, citrato, lactato, mandelato, tartrato o metanosulfonato, preferentemente, clorhidrato.

E21 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 13-20, en donde una solución de Compuesto V es la reacción de con gas cloruro de hidrógeno en solución acuosa o en dioxano, seguido del tratamiento con acetonitrilo para obtener Compuesto V como sal de clorhidrato.

E22 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 13-21, en donde el paso iii) es seguido de iv): la reacción de 6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-amina o una de sus sales Compuesto V obtenida en el paso iii) con cloruro de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoilo (Compuesto VI) para obtener 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-metil-propanamida de fórmula (Compuesto VII).

E23 Un proceso para la preparación de intermediario (IX), donde dicho proceso comprende el siguiente paso: iv): la reacción de 6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-amina o una de sus sales

(Compuesto V) obtenida en el paso iii) con cloruro de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoílo (Compuesto VI) para obtener 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-metilpropanamida de fórmula (Compuesto VII).

E24 Un proceso para la preparación de intermediario (IX), donde dicho proceso comprende el siguiente paso: iv): la reacción de 6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-amina o una de sus sales (Compuesto V) con cloruro de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoílo (Compuesto VI) para obtener 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-metilpropanamida de fórmula (Compuesto VII).

E25 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 22-24, en donde el paso iv) tiene lugar en diclorometano en presencia de una base orgánica.

E26 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 22-25, en donde el paso iv) tiene lugar en presencia de una base orgánica seleccionada de piridina, trietilamina, diisopropilamina, N,N-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina o una de sus mezclas.

E27 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 22-26, en donde el paso iv) tiene lugar a una temperatura de 0-5°C.

E28 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 22-27, en donde el paso iv) es seguido de v): la reacción de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-metilpropanamida (VII) obtenida por el paso iv) con un haluro de metilo de fórmula CH₃X (VIII) en presencia de carbonato de cesio, para obtener Compuesto IX); en donde X es un halógeno seleccionado de cloro, bromo o yodo.

E29 Un proceso que comprende el siguiente paso v): la reacción de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-metilpropanamida (Compuesto VII) obtenida por el paso iv) con un haluro de metilo de fórmula CH₃X (VIII) en presencia de carbonato de cesio para obtener 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-N,2-dimetilpropanamida de fórmula (IX); en donde X es un halógeno seleccionado de cloro, bromo o yodo.

E30 Un proceso que comprende el siguiente paso v): la reacción de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-metilpropanamida (Compuesto VII) con un haluro de metilo de fórmula CH₃X (VIII) en presencia de carbonato de cesio para obtener 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-N,2-dimetilpropanamida de fórmula (IX); en donde X es un halógeno seleccionado de cloro, bromo o yodo.

- E31 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 28–30, en donde el paso v) tiene lugar en una base orgánica seleccionada de piridina, trietilamina, diisopropilamina, N,N-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, o en una base orgánica seleccionada de carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, t-butoxido de sodio, t-butoxido de potasio o una de sus mezclas.
- 5 E32 El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 28–31, en donde el paso v) tiene lugar en un solvente seleccionado de DMF, acetonitrilo o éteres.
- E33 Proceso para la elaboración de Compuesto IX, donde dicho proceso comprende:
- realizar el paso i) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–7, seguido de
- realizar el paso ii) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 8–12, seguido de
- 10 realizar el paso iii) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 13–21, seguido de
- realizar el paso iv) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 22–27, seguido de
- realizar el paso v) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 28–32.
- E34 Compuesto IX obtenido a partir del proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–33.
- 15 E35 El uso de Compuesto IX obtenido a partir del proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–33 para la elaboración de Compuesto A.
- E36 Compuesto A obtenido a partir de Compuesto IX, en donde dicho Compuesto IX se prepara de acuerdo con el proceso de cualquiera de las formas de realización 1–33.
- E37 Una composición farmacéutica que comprende Compuesto A obtenido a partir de Compuesto
- 20 IX, en donde dicho Compuesto IX se prepara de acuerdo con el proceso de cualquiera de las formas de realización 1–33.
- E38 Compuesto A obtenido a partir de Compuesto IX, en donde dicho Compuesto IX se prepara de acuerdo con el proceso de cualquiera de las formas de realización 1–33, para el uso en el tratamiento de enfermedades de las hormonas sexuales o en el tratamiento o la prevención de una afección o un
- 25 síntoma asociado con la perimenopausia, la menopausia, o la posmenopausia.
- E39 Compuesto A obtenido a partir de Compuesto IX, en donde dicho Compuesto IX se prepara de acuerdo con el proceso de cualquiera de las formas de realización 1–33, para el uso en el tratamiento de enfermedades de las hormonas sexuales seleccionadas de sofocos, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), endometriosis, sangrado menstrual abundante, adenomiosis o fibromas uterinos.
- 30 E40 Compuesto A obtenido a partir de Compuesto IX, en donde dicho Compuesto IX se prepara de acuerdo con el proceso de cualquiera de las formas de realización 1–33, para el uso en el tratamiento

de una afección o un síntoma asociados con la perimenopausia, la menopausia o la posmenopausia seleccionados de un aumento patológico de exceso de grasa corporal y/o exceso de peso corporal, diabetes, fatiga, irritabilidad, deterioro cognitivo, caída del cabello, piel seca, insomnio, trastornos del sueño y despertares nocturnos, ansiedad y depresión, disminución del deseo sexual, sequedad y dolor vaginales, pérdida de tejido conectivo y reducción de masa muscular, pérdida de masa ósea, síntomas urinarios de urgencia y disuria, sofocos y sudores nocturnos.

E41 Compuesto A obtenido a partir de Compuesto IX, en donde dicho Compuesto IX se prepara de acuerdo con el proceso de cualquiera de las formas de realización 1–33, para el uso en el tratamiento de una afección o un síntoma asociados con la menopausia causados por ciertos tipos de quimioterapia, por ejemplo, inhibidores de la aromatasa como anastrozol, exemestano, letrozol y testolactona; agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina tales como leuprolida, buserelina, histrelina, goserelina, deslorelina, nafarelina y triptorelina; antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina tales como ASP1701, elagolix, relugolix y linzagolix (OBE2109); moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) tales como bazedoxifeno, clomifeno, ciclofenilo, tamoxifeno, ormeloxifeno, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno y ospemifeno; degradadores selectivos del receptor de estrógeno (SERD) tales como fulvestrant, brilanestrant y elacestrant; inhibidores de CYP17A1 tales como abiraterona, ketoconazol y seviteronel; y bloqueadores de los receptores de andrógenos e inhibidores de CYP17A1 combinados, tales como galeterona.

E42 Compuesto A obtenido a partir de Compuesto IX, en donde dicho Compuesto IX se prepara de acuerdo con el proceso de cualquiera de las formas de realización 1–33, para el uso en el tratamiento de una afección o un síntoma asociados con la andropausia seleccionados de un aumento patológico de exceso de grasa corporal y/o exceso de peso corporal, diabetes, fatiga, irritabilidad, deterioro cognitivo, caída del cabello, piel seca, insomnio, trastornos del sueño y despertares nocturnos, ansiedad y depresión, disminución del deseo sexual, pérdida del tejido conectivo y reducción de la masa muscular, síntomas urinarios de urgencia y disuria, sofocos y sudores nocturnos.

E43 Compuesto A obtenido a partir de Compuesto IX, en donde dicho Compuesto IX se prepara de acuerdo con el proceso de cualquiera de las formas de realización 1–33, para el uso en el tratamiento de una afección o un síntoma asociados con la andropausia causada por ciertas terapias de privación de andrógenos, por ejemplo, agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina tales como leuprolida, buserelina, histrelina, goserelina, deslorelina, nafarelina y triptorelina; antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina tales como ASP1701, elagolix, relugolix y linzagolix (OBE2109); antiandrógenos (bloqueadores del receptor de andrógenos) tales como acetato de ciproterona, apalutamida, bicalutamida, darolutamida, enzalutamida, flutamida, nilutamida; inhibidores de CYP17A1 tales como abiraterona, ketoconazol y seviteronel; y bloqueadores de los receptores de andrógenos e inhibidores de CYP17A1 combinados, tales como galeterona.

E44 Compuesto A obtenido a partir de Compuesto IX, en donde dicho Compuesto IX se prepara de acuerdo con el proceso de cualquiera de las formas de realización 1–33, para el uso en el tratamiento de una “enfermedad relacionada con la leptina” seleccionada de trastornos metabólicos tales como diabetes, enfermedad cardiovascular, obesidad, alimentación excesiva, hipertensión, síndrome metabólico, y trastornos inflamatorios.

E45. Compuesto A obtenido a partir de Compuesto IX, en donde dicho Compuesto IX se prepara de acuerdo con el proceso de cualquiera de las formas de realización 1–33, para el uso en el tratamiento de una ‘enfermedad relacionada con el peso’ seleccionada de una sensibilidad genética al exceso de peso corporal, obesidad asociada con trastornos metabólicos, o una afección para la cual una disminución del peso corporal sería de beneficio terapéutico.

E46 Compuesto A obtenido a partir de Compuesto IX, en donde dicho Compuesto IX se prepara de acuerdo con el proceso de cualquiera de las formas de realización 1–33, para el uso en el tratamiento de un “trastorno del embarazo” seleccionado de eclampsia, preeclampsia, diabetes mellitus gestacional, hipertensión arterial, náuseas matutinas, hiperémesis gravídica, aborto espontáneo, dolor en la cintura pélvica y parto prematuro.

E47 Una composición farmacéutica que comprende Compuesto A obtenido a partir de intermedio (IX), en donde dicho Compuesto IX se prepara de acuerdo con el proceso de cualquiera de las formas de realización 1–33, para el uso en el tratamiento de enfermedades de las hormonas sexuales o en el tratamiento o la prevención de una afección o un síntoma asociado con la perimenopausia, la menopausia, o la posmenopausia.

E48 Una composición farmacéutica que comprende Compuesto A obtenido a partir de Compuesto IX, en donde dicho Compuesto IX se prepara de acuerdo con el proceso de cualquiera de las formas de realización 1–33, para el uso en el tratamiento de enfermedades de las hormonas sexuales.

E49 Una composición farmacéutica que comprende Compuesto A obtenido a partir de Compuesto IX, en donde dicho Compuesto IX se prepara de acuerdo con el proceso de cualquiera de las formas de realización 1–33, para el uso en el tratamiento de una afección o un síntoma asociados con la perimenopausia, la menopausia o la posmenopausia.

E50 Una composición farmacéutica que comprende Compuesto A obtenido a partir de Compuesto IX, en donde dicho Compuesto IX se prepara de acuerdo con el proceso de cualquiera de las formas de realización 1–33, para el uso en el tratamiento de enfermedades de las hormonas sexuales seleccionadas de sofocos, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), endometriosis, sangrado menstrual abundante, adenomiosis o fibromas uterinos.

E51 Una composición farmacéutica que comprende Compuesto A obtenido a partir de Compuesto IX, en donde dicho Compuesto IX se prepara de acuerdo con el proceso de cualquiera de las formas de realización 1–33 y uno o más de un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptables.

5 E52 Compuesto III.

E53 Compuesto IV.

E54 Sales de Compuesto V.

E55 Compuesto VII.

E56 Uso de un compuesto de fórmula (III), (IV), (V) o (VII) en la preparación de Compuesto A.

10

Ejemplos.

La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Los siguientes ejemplos están destinados únicamente a la ilustración, y no tienen el propósito de limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

15 En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se proporciona típicamente una referencia a una descripción. Esto se proporciona simplemente como una ayuda para el químico experto. Es posible que el material de partida no se haya preparado necesariamente a partir del lote mencionado.

Como se usan en este documento, los símbolos y las convenciones usados en estos procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*.

20 Específicamente, se pueden utilizar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y en toda la memoria descriptiva:

25	g (gramos);	mg (miligramos);
	L (litros);	mL (mililitros);
	M (molar);	mM (milimolar);
	kg (kilogramo)	mol (moles)
	p/p (peso/peso)	MS (espectrometría de masas);
30	mmol (milimoles);	TA o t. a. (temperatura ambiente);
	min (minutos);	h o hrs (horas);

NMP (N-metil-2-pirrolidona) THF (tetrahidrofurano);

DMSO (dimetil sulfóxido); EtOAc (etil acetato);

DME (1,2-dimetoxietano); DCM (diclorometano);

5 DMF (N,N-dimetilformamida) MS (espectrometría de masas);

HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento).

A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados Centígrados).

Todas las reacciones son conducidas bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a menos que se observe lo contrario.

10 En los Ejemplos, a menos que se establezca lo contrario:

1H-QRMN.

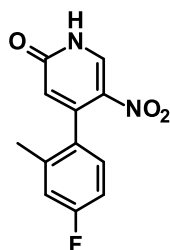
La RMN cuantitativa se condujo conforme a la 1H RMN estándar, pero utilizando un estándar interno para permitir la estimación de ensayo de producto.

HPLC.

15 La pureza se determina mediante HPLC de fase inversa. Se emplea una fase estacionaria C18 usando una fase móvil acuosa acidificada con un modificador orgánico de acetonitrilo. La elución se realiza en modo de gradiente.

Ejemplo 1.

Preparación de 4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridin-2(1H)-ona (Compuesto III).



20

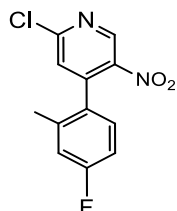
Un matraz de tres cuellos, conectado a un condensador y una línea de vacío/nitrógeno, se cargó con 4-cloro-5-nitropiridin-2(1H)-ona (39,0 g, 223 mmol, comercial de Leapchem), ácido (4-fluoro-2-metilfenil)borónico (39,6 g, 257 mmol; comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma Aldrich), carbonato de potasio (92,6 g, 670 mmol) y 1,4-dioxano (480 mL). Después de evacuar y llenar nueva-

25 mente con nitrógeno tres veces, se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (12,9 g, 11,2 mmol) bajo una corriente de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a reflujo leve (99 °C temperatura interna) durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El precipitado se lavó con dioxano (300 mL), y se descartó el filtrado. El precipitado luego se lavó con MeOH (2 x 200 mL), el filtrado se recogió, se concentró *in vacuo* y se secó para obtener **el compuesto del título** en

forma de un sólido de color amarillo oscuro (78,0 g, 314 mmol. Rendimiento 141% p/p) con una pureza del 60% de acuerdo con ^1H -QRMN. El compuesto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (d-DMSO) δ / ppm 8,88 (s, 1 H), 6,96~7,06 (m, 3 H), ,44 (s, 1 H), 2,03 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$).

Ejemplo 2.

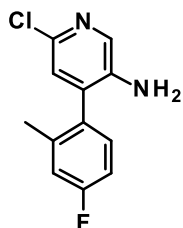
5 Preparación de 2-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridina (Compuesto IV).



Se suspendió 4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridin-2(1H)-ona (78,0 g, 60% p/p, 0,19 mol) en DME (600 mL) en un matraz de tres cuellos, bajo nitrógeno. Se agregó POCl_3 (0,10 kg, 61 mL, 0,65 mol) por goteo (reacción levemente exotérmica, la temperatura se elevó hasta 40 °C), seguido de DMF (14 g, 15 mL, 0,19 mol). La mezcla resultante se agitó at 70 °C (temperatura interna) durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió lentamente en agua (600 mL) (pico exotérmico, enfriado con un baño de hielo/agua). El pH se neutralizó con Na_2CO_3 sólido, la mezcla se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con EtOAc (2 x 600 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *in vacuo* para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón (46,2 g, 173 mmol, rendimiento 91% p/p) con 86% de pureza (HPLC). ^1H RMN (CDCl_3) δ / ppm 9,05 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,97~7,08 (m, 3 H), 2,13 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$).

Ejemplo 3.

20 Preparación de clorhidrato de 6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-amina (Compuesto V).

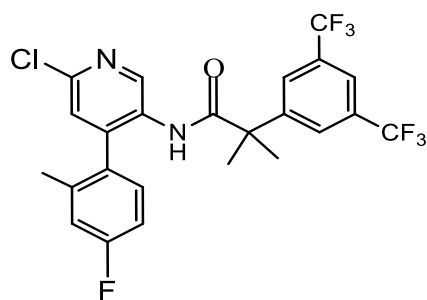


Un matraz para el aparato de hidrogenación Parr se cargó con platino sobre carbono (5,4 g, 5% p/p, 1,4 mmol). Se agregó EtOAc (400 mL) bajo una corriente de N_2 , seguido de 2-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridina (23,0 g, 80% p/p, 69 mmol). El matraz se transfirió al aparato Parr y se agitó mecánicamente a temperatura ambiente bajo 300 kPa (3 bar) de hidrógeno. Después de 48 h, se agregó más platino sobre carbono (2,7 g, 5% p/p, 0,7 mmol) debido a que HPLC-MS mostró que la reacción no estaba procediendo más. La mezcla se agitó bajo 300 kPa (3 bar) de H_2 durante 96 h

cuando la HPLC–MS mostró que no había progreso en esta conversión. Se agregó una cantidad adicional de platino sobre carbono (2,7 g, 5% p/p, 0,7 mmol), y la reacción se agitó bajo 350 kPa (3,5 bar) de H₂ durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró *in vacuo*. El producto
bruto se disolvió en EtOAc (200 mL), y la solución resultante se enfrió hasta 0°C. Se agregó una solu-
ción 4 N de HCl en dioxano (55 mL, 220 mmol) lentamente, y la solución se agitó a temperatura am-
biente durante 18 h. La mezcla se concentró *in vacuo*, y el sólido marrón resultante se suspendió en
acetonitrilo (220 mL). La suspensión se calentó hasta reflujo con agitación. Después de enfriar hasta
temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración y se secó para obtener **el compuesto del tí-
tulo** en forma de un sólido blanquecino (13,6 g, 49,7 mmol, Rendimiento 72% p/p) con 95,7% de pu-
reza (HPLC). ¹H RMN (d-DMSO) δ/ ppm 9,95 (s, 2 H, –NH₂), 8,54 (s, 1 H), 7,23~7,43 (m, 3 H), 7,13 (s, 1
H), 2,15 (s, 3 H, –CH₃).

Ejemplo 4.

Preparación de 2–(3,5–bis(trifluorometil)fenil)–N–(6–cloro–4–(4–fluoro–2–metilfenil)piridin–3–il)–2–metil–propanamida (Compuesto VII).



Preparación 1.

Un matraz de tres cuellos, conectado a una línea de nitrógeno, se cargó con ácido 2–(3,5–bis(trifluorometil)fenil)–2–metilpropanoico o (30,56 g, 95% p/p, 96,7 mmol) y DCM (400 mL). La solución se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo/agua. Se agregó cloruro de oxalilo lentamente (13,5 g, 9,31 mL, 106 mmol), seguido de DMF (1,41 g, 1,5 mL, 19,3 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío a fin de obtener cloruro de 2–(3,5–bis(trifluorometil)fenil)–2–metilpropanoilo en forma de un aceite amarillo pálido que contenía algunas partículas sólidas (34,5 g, 106 mmol, Rendimiento 110% p/p). Este material se usó directamente en el siguiente paso.

El Ejemplo 3, clorhidrato de 6–cloro–4–(4–fluoro–2–metilfenil)piridin–3–amina (Compuesto V) (27,0 g, 97,9 mmol) se agregó en porciones (ligeramente exotérmico) a un matraz de tres cuellos que contenía piridina (139 g, 0,14 L, 1,76 mol) a 0 °C y bajo N₂. Una suspensión de cloruro de 2–(3,5–bis(trifluorometil)fenil)–2–metilpropanoilo (34,5 g, 95%, 103 mmol) en DCM (20 mL) se agregó por goteo a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con

EtOAc/agua (700 mL de cada uno) y se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener **el producto del título** en forma de un aceite anaranjado, que se solidificó con el reposo (52,5 g, 100 mmol, Rendimiento 102% p/p) con 93% de pureza (HPLC). El compuesto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación 2.

Se cargaron ácido 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico o (15,3 kg) y DCM (11,0 L/kg de ácido 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico o). Después de enfriar hasta -5/5°C, se cargó DMF (0,01 L/kg de ácido 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico), y se agregó cloruro de oxalilo (1,02 mol/mol) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. El recipiente de adición empleado se enjuagó con DCM (1,0 L/kg de ácido 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico), y la mezcla de reacción se entibió hasta 20/25°C y se agitó durante por lo menos 2 h.

Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a 2,0 L/Kg de ácido 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico. Luego, se agregó DCM (2,0 L/kg de ácido 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico), y la solución de cloruro de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoílo almacenada bajo N₂ se empleó en la siguiente etapa.

Se cargaron el Ejemplo 3, clorhidrato de (6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-amina (Compuesto V)) (11,9 kg) y DCM (2,7 L/kg de Ejemplo 3). Después de enfriar hasta -5/5°C, se agregó piridina (3,00 mol/mol de Ejemplo 3) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. A continuación, se agregó solución de cloruro de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoílo en DCM, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. El recipiente de adición se enjuagó con DCM (0,3 L/kg de Ejemplo 3). La mezcla de reacción se entibió hasta 20/25°C y se agitó durante no menos de 18 h.

Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta 10°C, y se agregó agua (8,0 L/kg de Ejemplo 3) manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Después de agitar durante 30 min adicionales a 20/25°C, se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (4,0 L/kg de Ejemplo 3).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 5,0 L/kg de Ejemplo 3 y se concentraron al vacío a 2,7 L/kg de Ejemplo 3. Luego, se agregó heptano (8,5 L/kg de Ejemplo 3) manteniendo la temperatura a 35-45°C, y se cargó 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-metilpropanamida (0,005 p/p de Ejemplo 3) para la siembra.

La mezcla sembrada se envejeció durante no menos de 1 h a 40°C, y la suspensión resultante se concentró al vacío hasta 10,0 L/kg de Ejemplo 3. Se agregó cantidad adicional de heptano (2,0 L/kg de Ejemplo 3) a 35/45°C. La suspensión se enfrió hasta 10/20°C en no menos de 2 h y se mantuvo a 10/20°C durante no menos de 2 h antes de proceder con la etapa de centrifugación.

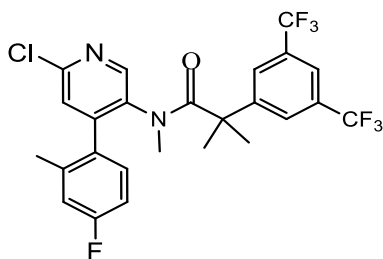
La suspensión se centrifugó, y la torta se lavó con heptano (2,0 L/kg de Ejemplo 3).

El producto húmedo se secó al vacío a no más de 45°C para obtener 19,9 kg del **compuesto del título** (Rendimiento = 88,1%) con 99,87% de pureza en forma de un sólido blanquecino.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8,99 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,74 (s, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,00–6,95 (m, 2H), 6,90–6,85 (m, 1 H), 1,98 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).

Ejemplo 5.

Preparación de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-N,2-dimetilpropanamida (Compuesto IX).



10 Preparación 1.

Un matraz de tres cuellos, conectado a una línea de nitrógeno, se cargó con Ejemplo 4, preparación 1 (52,0 g, 95%, 95 mmol), DMF (300 mL) y carbonato de cesio (62 g, 0,19 mol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C antes de agregar yoduro de metilo (14,3 g, 6,3 mL, 0,10 mol) por goteo durante 5 minutos. La mezcla resultante se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas.

15 La mezcla de reacción se vertió en agua (600 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 600 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. El solvente se evaporó al vacío, y el residuo se secó para obtener un sólido marrón oscuro. El sólido se suspendió en heptano (500 mL) y se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró, el sólido marrón pálido se recogió y se secó al vacío. El color marrón se eliminó disolviendo el producto en EtOAc (200 mL) y
20 filtrando sobre una almohadilla corta de sílice. El filtrado se recogió y se concentró al vacío para obtener **el producto del título** en forma de un sólido amarillo pálido (34,1 g, 64 mmol, Rendimiento 67% p/p) con 96,7% de pureza (HPLC).

Preparación 2.

25 Se cargaron el Ejemplo 4, (2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-metilpropanamida (Compuesto VII)) de la preparación 2 (19,9 kg), Cs₂CO₃ (1,19 kg/kg de Ejemplo 4) y DMF (5,0 L/kg de Ejemplo 4). Después de enfriar hasta -5/5°C, se agregó yoduro de metilo (1,10 mol/mol de Ejemplo 4) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. El recipiente de adición se enjuagó con DMF (0,8 L/kg de Ejemplo 4). La mezcla de reacción se calentó hasta 20/25°C y se agitó durante no menos de 18 h.

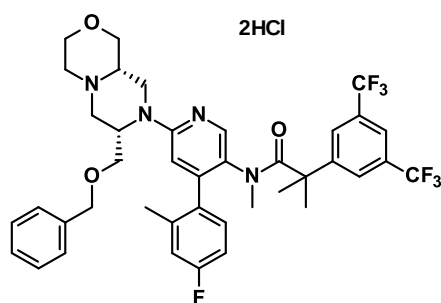
Después de terminar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta 10°C, y se agregaron agua (12,0 L/kg de Ejemplo 4) y etil acetato (12,0 L/kg de Ejemplo 4) manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Después de agitar durante 15 min más a 20/25°C, se separaron las capas, y la capa acuosa se reextrajo con etil acetato (12,0 L/kg de Ejemplo 4).

- 5 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (12,0 L/kg de Ejemplo 4) y NaCl solución al 20 % en peso (5,0 kg/kg de Ejemplo 4). Después de destilar al vacío (2,0 L/kg de Ejemplo 4), se agregó heptano (9,0 L/kg de Ejemplo 4) a 35/45°C. La suspensión se agitó a 40°C durante no menos de 2 h, se enfrió hasta 10/20°C en no menos de 2 h y se envejeció a 10/20°C durante no menos de 2 h antes de proceder con la centrifugación.
- 10 Se centrifugó la suspensión, y la torta se lavó con heptano (2,0 L/kg de Ejemplo 4). El producto húmedo se secó al vacío a NMT 45°C para obtener 14,2 kg de **compuesto del título** como un sólido blanco (rendimiento = 69,4%) con 99,99% de pureza. ¹H RMN (DMSO-*d*₆ δ 8,32 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,74 (amplio s, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,30–7,00 (amplio + d, 3 H), 2,90–2,40 (amplio m, 3 H), 2,15 (amplio m, 3 H), 1,70–1,20 (amplio m, 6 H).

15

Ejemplo 6.

Método de preparación de N-(6-((7S,9aS)-7-((benciloxi)metil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida (Compuesto XI).



20

Preparación 1.

Un matraz de tres cuellos conectado a un termómetro, un condensador y a nitrógeno, se cargó con Ejemplo 5, (2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-N,2-dimetilpropanamida (Compuesto IX)) (643 mg, 1,21 mmol), *ter*-butóxido de sodio (218 mg, 2,66 mmol) y Bis(tri-*ter*-butilfosfina)paladio(0) (0,16 mmol, 62 mg). Se agregó una solución de (7S,9aS)-7-((benciloxi)metil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (380 mg, 1,45 mmol) en tolueno, y la mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 18 h. La mezcla se enfrió y se filtró sobre Celite. El filtrado se recogió, se transfirió a un embudo de separación, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y

25

se concentró. El residuo se purificó mediante la cromatografía de columna en gel de sílice para obtener **el compuesto del título** como sólido marrón (610 mg, 0,8 mmol, Rendimiento 67% p/p).

Preparación 2,

(7S,9aS)-7-((benciloxi)metil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina.

- 5 Se cargaron una solución de sal de dioxalato de (7S,9aS)-7-((benciloxi)metil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (1,26 mol/mol de Ejemplo 5 de la Preparación 2), tolueno (20,0 L/kg de Ejemplo 5) y NaOH 1N (20,0 L/kg de Ejemplo 5). La mezcla se calentó hasta 75°C y se agitó durante no menos de 5 min. Las capas se asentaron durante no menos de 30 min, y la capa acuosa inferior se descartó. La capa orgánica se enfrió hasta 25°C, y se agregó agua (10,0 L/kg de Ejemplo 5). La mezcla se agitó durante no menos de 10 min, las capas se asentaron durante no menos de 15 min, y la capa acuosa inferior se descartó.

- La capa orgánica se concentró a 8,0 L/kg de Ejemplo 5 al vacío, se agregó tolueno (4,0 L/kg de Ejemplo 5) y se destiló nuevamente al vacío a 8,0 L/kg de Ejemplo 5. Se tomó una muestra para la determinación de Karl-Fischer (KF). Si KF pasó, se agregó tolueno adicional (8,0 L/kg de Ejemplo 5). De lo contrario, se agregó tolueno otra vez (4,0 L/kg de Ejemplo 5), y se repitió el paso de destilación a 8,0 L/kg de Ejemplo 5.

- En otro reactor, el Ejemplo 5, (2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-N,2-dimetilpropanamida (Compuesto IX)) de la Preparación 2 (3,2 kg), ter-butóxido de sodio (1,75 mol/mol de Ejemplo 5) y paladio bis(tri-t-butilfosfina) (0,10 mol/mol de Ejemplo 5) fueron cargados. Se cargó (7S,9aS)-7-((benciloxi)metil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina base libre/tolueno en solución, y la línea de transferencia se enjuagó con tolueno (2,0 L/kg de Ejemplo 5)). La mezcla de reacción se calentó hasta 85°C y se agitó durante no menos de 4 h antes de muestrear para la terminación de la reacción.

- La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C, y se cargó NaHSO₃ solución al 20 % en peso (8,7 L/kg de Ejemplo 5). La mezcla se calentó hasta 60°C durante no menos de 1 h y se enfrió otra vez a 25°C. Después de filtrar el lote a través de papel K100, lavar el filtro y la línea de transferencia con tolueno (1,0 L/kg de Ejemplo 5), las capas se asentaron durante no menos de 30 min a 25°C, y la capa acuosa inferior se descartó. Se cargó solución al 5% en peso de L-Cisteína (10,0 kg/kg de Ejemplo 5) sobre la capa orgánica. La mezcla se calentó hasta 60°C durante no menos de 1 h y se enfrió nuevamente hasta 25°C. Después de filtrar el lote a través de papel K100 y lavar el filtro y la línea de transferencia con tolueno (1,0 L/kg de Ejemplo 5), se agregó una solución al 10% en peso de NaCl, las capas se agitaron durante no menos de 15 min y se asentaron durante no menos de 30 min a 25°C. Finalmente, la capa acuosa inferior se descartó. Se cargó solución al 5% en peso de L-Cisteína (10,0 kg/kg de Ejemplo 5)

sobre la capa orgánica. La mezcla se calentó hasta 60°C durante no menos de 1 h y se enfrió nuevamente hasta 25°C. Después de filtrar el lote a través de papel K100 y lavar el filtro y la línea de transferencia con tolueno (1,0 L/kg de Ejemplo 5), se agregó solución al 10% en peso de NaCl, las capa se agitaron durante no menos de 15 min y se asentaron durante no menos de 30 min a 25°C. Finalmente, la capa acuosa inferior se descartó. La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO₃ 5% en peso y dos veces con solución de NaCl 2% en peso.

La capa orgánica resultante se concentró a 4,0 L/kg de Ejemplo 5 al vacío. Se cargó tolueno (7,0 L/kg de Ejemplo 5), y la solución se muestreó para el análisis KF.

Después de calentar el lote a 40°C, se agregaron una solución 4M de HCl/dioxano (1,03 kg/kg de Ejemplo 5) y tolueno (9,0 L/kg de Ejemplo 5) a 35/45°C. La solución se mantuvo a 40°C durante no menos de 30 min y se concentró a 10,0 L/kg de Ejemplo 5 al vacío. Se cargó tolueno (9,0 L/kg de Ejemplo 5) y se destiló nuevamente a 10,0 L/kg de Ejemplo 5. La última operación se repitió una vez más, y la solución obtenida se muestreó para el análisis de cromatografía de gas.

La temperatura del lote se ajustó a 25°C, y se agregó n-heptano (7,0 L/kg de Ejemplo 5) manteniendo la temperatura interna a 20/30°C. La suspensión se mantuvo a 20/30°C durante no menos de 4 h antes de proceder con la etapa de centrifugación.

La suspensión se centrifugó, y la torta se lavó con n-heptano (4,0 L/kg de Ejemplo 5).

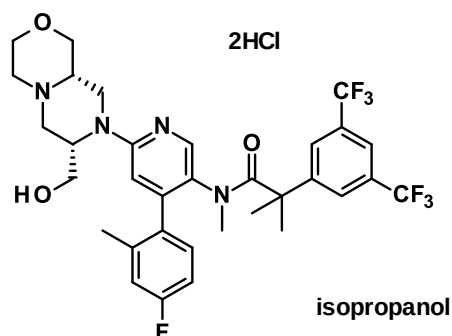
El producto húmedo se secó al vacío a 35°C para obtener 4,4 kg de **compuesto del título** (rendimiento = 88,2%) con 97,4% de pureza en forma de un sólido de color marrón claro.

Espectrómetro de RMN: Varian Agilent Mercury Vx 400 (16 barridos, sw 6400 Hz, 25 °C).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,66 (bd, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,74 (bd, 2 H), 7,36–6,93 (m, 8 H), 6,83 (s, 1 H), 4,97 (bd, 1 H), 4,62 (m, 1 H), 4,50 (d, 11,8 Hz, 1 H), 4,44–4,10 (m, 7 H), 4,08–3,69 (m, 3 H), 3,60 (d, 12,8 Hz, 1 H), 3,45 (d, 11,8 Hz, 1 H), 3,30 (d, 9,7 Hz, 1 H), 3,19 (t, 10,7 Hz, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,30–1,90 (m, 4 H), 1,57–1,12 (m, 6 H).

Ejemplo 7.

2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-[4-fluoro-2-metilfenil]-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida, sal de diclorhidrato, solvato de mono-isopropanol (Compuesto XII).



El Ejemplo 6, (N-(6-((7S,9aS)-7-((benciloxi)metil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N,2-dimetilpropanamida (Com-
 5 puesto XI)) (4,4 kg), carbón activado Norit DARCO G60 (0,10 kg/kg de Ejemplo 6, isopropanol (22,9 L/kg de Ejemplo 6), agua (2,5 L/kg de Ejemplo 6) y HCl 35% en peso (4,0 mol/mol de Ejemplo 6) se car-
 garon en el hidrogenador. La mezcla se calentó hasta 50°C y se agitó durante no menos de 30 min.
 Luego, se suspendió Pd/C 10% (0,20 kg/kg de Ejemplo 6) en isopropanol (20,4 L/kg de Ejemplo 6), se
 cargó en el hidrogenador y se enjuagó con más isopropanol (8,9 L/kg de Ejemplo 6). Las condiciones
 10 de hidrogenación se establecieron (2,00 BarG, 50°C) y se mantuvieron hasta que no se observó con-
 sumo de hidrógeno.

Una vez completada la reacción, el lote se filtró a través de un caja de filtro Veladisc® equipado con
 un cartucho SUPRadisc™ y se lavó con una mezcla de isopropanol (9,0 L/kg de Ejemplo 6) y agua (1,0
 L/kg de Ejemplo 6).

15 El filtrado se concentró al vacío hasta 3,5 L/kg de Ejemplo 6. Se agregó isopropanol (10,0 L/kg de
 Ejemplo 6) y se destiló nuevamente hasta 3,5 L/kg de Ejemplo 6. Se agregó isopropanol (10,0 L/kg de
 Ejemplo 6) y se destiló nuevamente hasta 3,5 L/kg de Ejemplo 6. Se agregó isopropanol (8,5 L/kg de
 Ejemplo 6, y se tomó una muestra para el análisis KF.

Si el análisis KF pasó los criterios de especificación, se agregó dioxano/HCl 4M (2,00 mol/mol de Ejem-
 20 plo 6) a 20/30°C, y la mezcla se calentó hasta 65°C durante no menos de 30 min. Luego, el lote se en-
 frió hasta 25°C en no menos de 60 min, y se agregó isooctano (5,0 L/kg de Ejemplo 6) a 20/30°C en no
 menos de 30 min. La suspensión se mantuvo a 25°C durante no menos de 5 h antes de proceder con
 la etapa de centrifugación.

La suspensión se centrifugó, y la torta se lavó con una mezcla de isopropanol (2,0 L/kg Ejemplo 6) e
 25 isooctano (2,0 L/kg de Ejemplo 6).

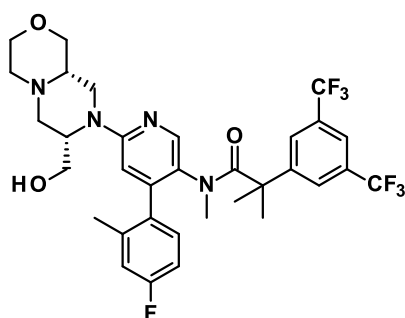
El producto húmedo se secó al vacío a 35°C para obtener 3,5 kg del compuesto del título (rendi-
 miento = 82,1%) con 99,3% de pureza en forma de un sólido de color *beige*.

Espectrómetro de RMN: Varian Agilent Mercury Vx 400 (16 barridos, sw 6400 Hz, 25°C).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,34 (bd, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,96 (bd s, 1 H), 7,22–7,00 (m, 3 H), 6,91 (s, 1 H), 4,68 (bd s, 1 H), 4,49 (bd, 1 H), 4,20 (t, 12,2 Hz, 1 H), 4,07–3,90 (m, 3 H), 3,84 (m, 1 H), 3,77 (hept., 6,1 Hz, 1 H), 3,64 (d, 12,6 Hz, 1 H), 3,43 (m, 2 H), 3,28 (m, 1 H), 3,16 (m, 2 H), ca, 2,58 (bd, 2 H), 2,41–2,00 (m, 5 H), 1,60–1,10 (m, 6 H), 1,03 (d, 6,1 Hz, 6 H).

5 Ejemplo 8.

2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida como Forma cristalina anhidra (Compuesto A).



- 10 Se cargaron el Ejemplo 7, (2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida, sal de diclorhidrato, solvato de monoisopropanol (Compuesto XII)) (3,4 kg), metil-*t*-butil éter (en adelante, MTBE) (15,0 L/kg de Ejemplo 7) y NaOH 2,5N (4,9 L/kg de Ejemplo 7), se calentaron hasta 40°C y se agitaron durante 10 a 30 min. Las capas se asentaron durante no menos de 30 min a 40°C, y la
- 15 capa acuosa inferior se descartó.

Se agregó una solución acuosa de L-cisteína al 9% en peso (5,0 L de agua por kg de Ejemplo 7+ 0,5 p/p de L-cisteína por Ejemplo 7) sobre la capa orgánica y se agitó a 40°C durante no menos de 60 min. Las capas se asentaron durante no menos de 30 min a 40°C, y la capa acuosa inferior se descartó.

- 20 Se agregó agua (5,0 L/kg de Ejemplo 7) sobre la capa orgánica y se agitó a 40°C durante no menos de 15 min. Las capas se asentaron durante no menos de 60 min a 40°C, y la capa acuosa inferior se descartó.

Se agregó agua (5,0 L/kg de Ejemplo 7) sobre la capa orgánica y se agitó a 40°C durante no menos de 15 min. Las capas se asentaron durante no menos de 60 min a 40°C, y la capa acuosa inferior se descartó.

- 25

La capa orgánica se concentró a presión atmosférica hasta 2,5 L/kg de Ejemplo 7. Se agregó isooctano (8,3 L/kg de Ejemplo 7) a 50/55°C en no menos de 1 h, y la solución se destiló bajo vacío ligero hasta 4,0 L/kg de Ejemplo 7. Se tomó una muestra para el control de la eliminación de MTBE y agua.

Se agregó isopropanol (0,8 L/kg de Ejemplo 7) y se agitó a 65/75°C hasta la disolución total. La solución se enfrió hasta 45/55°C y se filtró para eliminar cualquier material extraño. Se agregó isooctano (4,5 L/kg de Ejemplo 7), y el lote se calentó hasta 70°C durante no menos de 30 min. La solución se enfrió hasta 50°C y se sembró con una suspensión de 2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida (0,008% p/p de Ejemplo 7) en isooctano (0,07 L/kg de Ejemplo 7) e isopropanol (0,01 L/kg de Ejemplo 7). Las semillas se envejecieron a 50°C durante no menos de 3 h, y se agregó isooctano adicional (4,2 L/kg de Ejemplo 7) en no menos de 3 h, manteniendo la temperatura a 50/55°C. La suspensión se mantuvo a 50°C durante no menos de 8 h, se enfrió hasta 0°C en no menos de 5 h y se envejeció durante no menos de 3 h antes de proceder con al etapa de centrifugación.

La suspensión se centrifugó, y la torta se lavó con isooctano (2 x 3,3 L/kg de Ejemplo 7).

El producto húmedo se secó al vacío a 50°C para obtener 2,34 kg de **compuesto del título** (rendimiento = 82,7%). Este producto se tamizó para eliminar grumos a fin de obtener 2,26 kg de **compuesto del título** con 99,8% de pureza en forma de un polvo de color blanco.

Espectrómetro de RMN: Varian Agilent Mercury Vx 400 (16 barridos, sw 6400 Hz, 25°C).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,02 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,74 (bd, 2 H), 7,22–6,92 (m, 3 H), 6,61 (s, 1 H), 4,70 (m, 1 H), 4,21 (bd, 1 H), 4,09 (bd, 1 H), 3,75 (m, 3 H), 3,55 (td, 11,3 Hz, 2,2 Hz, 1 H), 3,40 (bd, 1 H), 3,15 (t, 10,5 Hz, 1 H), 3,02 (d, 11,3 Hz, 1 H), 2,63 (d, 11,3 Hz, 1 H), ca, 2,5 (bd, 2 H), 2,31–2,00 (m, 7 H), 1,58–1,10 (m, 6 H).