

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 877 583**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/22** (2006.01)  
**C07C 317/32** (2006.01)  
**A61K 31/513** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 17/02** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2016** **PCT/EP2016/055498**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2016** **WO16146607**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2016** **E 16713747 (0)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.03.2021** **EP 3271337**

54 Título: **Procedimiento para producir (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo**

30 Prioridad:

**18.03.2015 EP 15159570**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.11.2021**

73 Titular/es:

**PH PHARMA CO., LTD. (100.0%)**  
**B-804, U-Space 2, 670 Daewangpangyo-ro,**  
**Bundang-gu**  
**Seongnam-si, Gyeonggi-do 13494, KR**

72 Inventor/es:

**SCHIRMER, HEIKO;**  
**RUBENBAUER, PHILIPP;**  
**KEIL, BIRGIT y**  
**OLENIK, BRITTA**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 877 583 T3

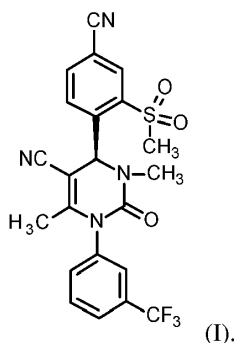
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo

5 La presente solicitud se refiere a procedimientos mejorados para producir (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo y su forma cristalina (A), que sirve para la producción de fármacos.

El compuesto (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo se conoce por el documento WO 2009/080199 A1 y corresponde a la fórmula (I)



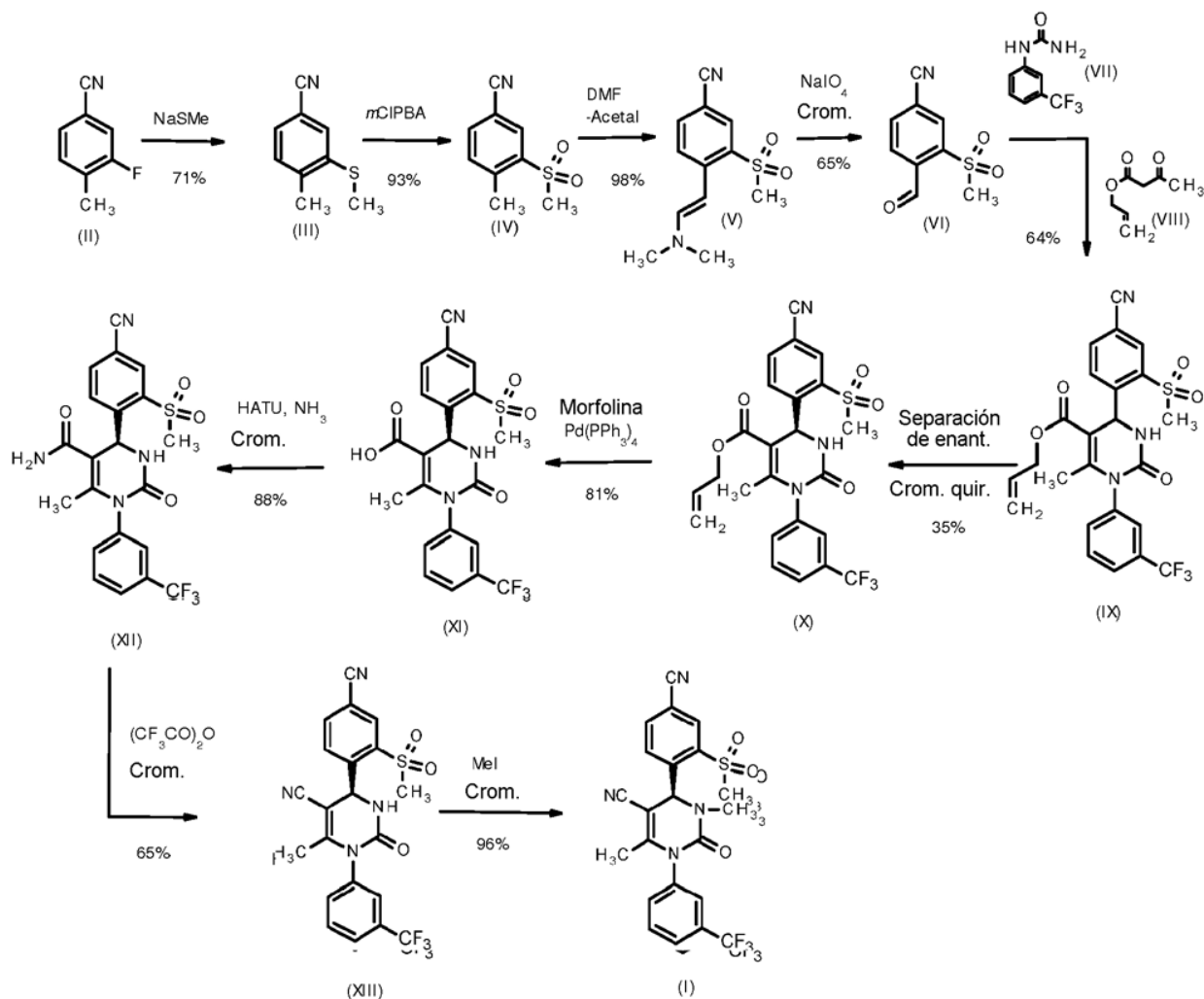
10 El compuesto de fórmula (I) es un inhibidor de la elastasa leucocitaria humana (HLE, EC 3.4.21.37), también denominada elastasa de neutrófilos humana (HNE, hNE). La elastasa leucocitaria humana pertenece a la familia de las serina proteasas. La enzima proteolítica se encuentra en los gránulos azurófilos de los leucocitos polimorfonucleares (del inglés *polymorphonuclear leukocytes*, *leucocitos PMN*). La elastasa intracelular asume una importante función en la defensa contra agentes patógenos al descomponer las partículas extrañas que se han absorbido por fagocitosis. Las células de neutrófilos activadas liberan la HNE de los gránulos en el espacio extracelular (HNE extracelular), y parte de la HNE liberada permanece en la superficie externa de la membrana celular de los neutrófilos (HNE que permanece en la membrana). La enzima altamente activa puede descomponer una gran cantidad de proteínas del tejido conjuntivo, por ejemplo, las proteínas elastina, colágeno y fibronectina. La elastina se encuentra en altas concentraciones en todos los tipos de tejidos que muestran una gran elasticidad, por ejemplo, en los pulmones y las arterias. En un gran número de procesos patológicos (por ejemplo, lesiones tisulares), la HNE desempeña un papel en la degradación y remodelación de los tejidos (en inglés, *tissue remodeling*). Además, la HNE es un modulador importante en los procesos inflamatorios. Por ejemplo, la HNE induce un aumento de la expresión génica de interleucina 8 (IL-8).

25 Por tanto se asume que la HNE desempeña un papel importante en muchas enfermedades, lesiones y trastornos patológicos, cuya formación y/o progresión está relacionada con un proceso inflamatorio y/o la remodelación vascular y de tejidos proliferativa e hipertrófica. En particular, pueden ser enfermedades y/o daños de los pulmones o el aparato cardiovascular, o pueden ser septicemia, cáncer u otras enfermedades inflamatorias. En particular, los inhibidores de HNE se usan para tratar y/o prevenir enfermedades de los pulmones y del aparato cardiovascular.

30 En el documento WO 2009/080199 A1 se describe también un método para producir el compuesto de fórmula (I), que se considera el estado de la técnica más cercana. A este respecto, se produce el compuesto objetivo (I) partiendo de 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo en 10 fases con un rendimiento total del 4,45% del valor teórico. El compuesto se obtiene mediante evaporación de las fracciones cromatográficas como productos sólidos amorfos, hasta ahora no se ha descrito un procedimiento de cristalización definido de la fase final para establecer una forma cristalina definida.

35 El siguiente esquema muestra en detalle las etapas intermedias realizadas en el documento WO 2009/080199 A1.

## Esquema 1



El esquema de reacción esbozado anteriormente se describe en el documento WO 2009/080199 A1 de la siguiente manera: la secuencia de reacción de un compuesto de fórmula (II) a través de los compuestos de fórmulas (III), (IV) y (V) para dar un compuesto de fórmula (VI) en el esquema 6 y los ejemplos 1A, 2A, método B, método B 3A y método B 4A; la secuencia de reacción de un compuesto de fórmula (VI) a través de un compuesto de fórmula (IX) para dar un compuesto de fórmula (X) en el esquema 1 y los ejemplos 3 y 4; y la secuencia de reacción de un compuesto de fórmula (X) a través de los compuestos de fórmulas (XI) y (XII) para dar un compuesto de fórmula (XIII) en el esquema 2 y los ejemplos 5A, 5 y 6. La síntesis del compuesto de fórmula (I) se describe en el método B, ejemplo 33.

- 5 Se utilizan 4 purificaciones cromatográficas, así como una fase de cromatografía quiral para separar los enantiómeros (IX).

Esto se conoce por los procedimientos del documento WO 2009/080199 A1 que presentan varias desventajas en el control de la reacción, que tienen un efecto particularmente desfavorable sobre la producción del compuesto de fórmula (I) a escala industrial.

- 15 El rendimiento total es muy bajo, aproximadamente el 4,45% del valor teórico. Muchas etapas transcurren en una dilución muy alta y con un exceso muy alto de reactivo. En particular, la secuencia para producir la fase intermedia de nitrilo-aldehído 4-formil-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (VI), que desempeña un papel central en esta síntesis, es inaceptable desde un punto de vista económico atómico.

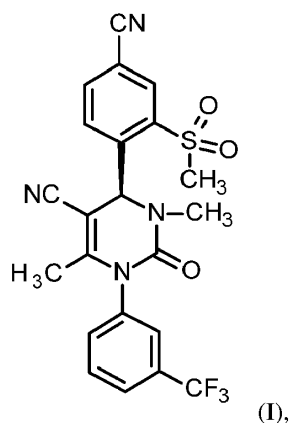
- 20 En la síntesis según el documento WO 2009/080199 A1 el éster alílico racémico de fórmula (IX) se separó en los enantiómeros mediante cromatografía quiral y a este respecto, el enantiómero S (X) se aisló con un rendimiento del 35%. Una separación cromatográfica de este tipo de los racematos es muy costosa y requiere mucho tiempo y, por tanto, es desventajosa para una síntesis a escala industrial.

Por lo demás, el procedimiento descrito en el documento WO 2009/080199 no puede trasladarse a escala industrial

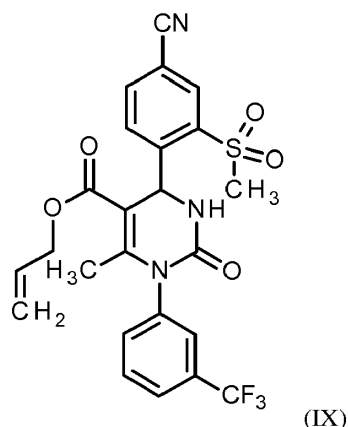
ya que se utilizan reactivos muy costosos como anhídrido trifluoroacético y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (HATU). El anhídrido trifluoroacético se usa para la reacción del compuesto de fórmula (XII) para dar el compuesto de fórmula (XIII), el HATU se usa para la reacción del compuesto de fórmula (XI) para dar el compuesto de fórmula (XII). Una realización a escala industrial tampoco permite reactivos tóxicos. Esto es *per se* una desventaja, además estas sustancias tóxicas deben eliminarse del producto final (I) por debajo del límite máximo permisible en cada caso en el producto por razones reglamentarias, lo que significa un gasto adicional. Esto se refiere sobre todo a la alquilación con yoduro de metilo en un exceso de cinco veces como última etapa de la secuencia de síntesis, ya que debe asegurarse que el reactivo de alquilación yoduro de metilo, que está clasificado como cancerígeno, esté completamente purificado. La utilización de benzotriazoles, por ejemplo, HATU, también está prohibido a escala industrial por razones de toxicidad. Por lo demás, según el procedimiento descrito en el documento WO 2009/080199 se llevan a cabo muchas purificaciones cromatográficas intermedias, que suelen ser muy costosas. Por tanto, existía la necesidad de una síntesis industrialmente viable que proporcionara el compuesto de fórmula (I) de manera reproducible con un alto rendimiento total, bajos costes de producción y alta pureza y que cumpliera con todos los requisitos reglamentarios que deben cumplirse para que el principio activo pueda utilizarse en ensayos clínicos y para que puede usarse posteriormente ante una institución oficial. También sería ventajoso si el enantiómero no deseado pudiera isomerizarse y el racemato obtenido pudiera volver a alimentarse al proceso.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora un procedimiento muy eficaz para producir el compuesto de fórmula (I) que cumple los requisitos mencionados anteriormente. El nuevo procedimiento según la invención (variante de procedimiento (A) proporciona el compuesto objetivo (I) en 8 fases (véanse los esquemas 7, 2 y 3, a continuación) en más del 17% del rendimiento total teórico sin una purificación cromatográfica de las fases intermedias. Una variante del procedimiento alternativa (B) (véanse los esquemas 7, 4, 5 y 6, a continuación) del procedimiento según la invención proporciona el compuesto objetivo (I) en 9 fases, igualmente sin una purificación cromatográfica de las fases intermedias, dependiendo el rendimiento total del control de la reacción tal como se describe a continuación.

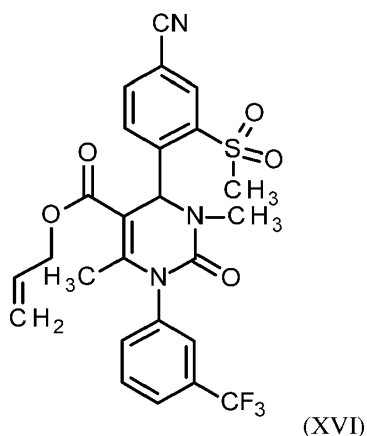
El objeto de la presente invención es un procedimiento para producir los compuestos de fórmula (I)



caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)

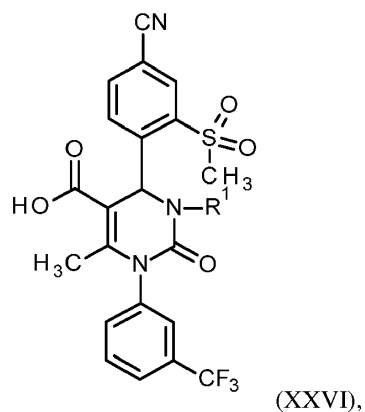


a-1) en presencia de un agente de metilación y una base para dar un compuesto de fórmula (XVI)



posteriormente

a-2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) en presencia de un catalizador de paladio y una base de amina secundaria para dar un compuesto de fórmula (XXVI)



5

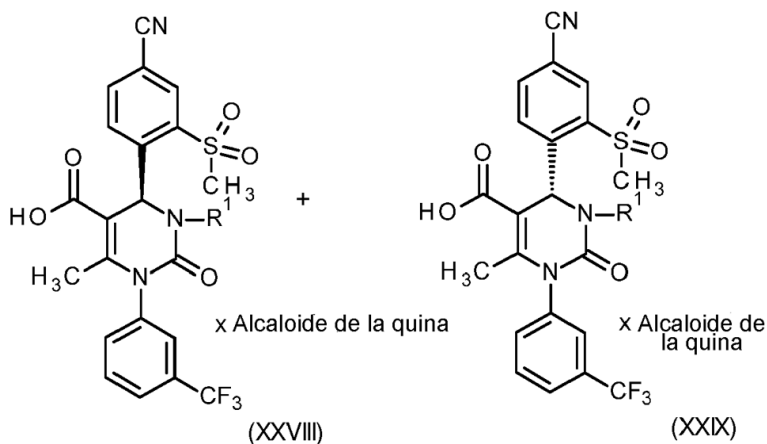
en la que R<sup>1</sup> es metilo,

o

b-1) hacer reaccionar en presencia de un catalizador de paladio y una base de amina secundaria para dar un compuesto de fórmula (XXVI), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno;

10 posteriormente

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXVI), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo, en presencia de un alcaloide de la quina y un disolvente para dar compuestos de las fórmulas (XXVIII) y (XXIX)

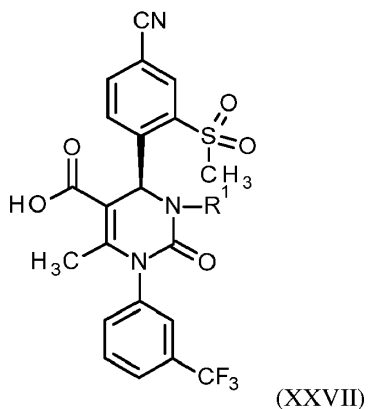


15

en las que R<sup>1</sup> en la fórmula (XXVIII) y en la fórmula (XXIX) es hidrógeno o en las que R<sup>1</sup> en la fórmula (XXVIII) y en la fórmula (XXIX) es metilo; posteriormente

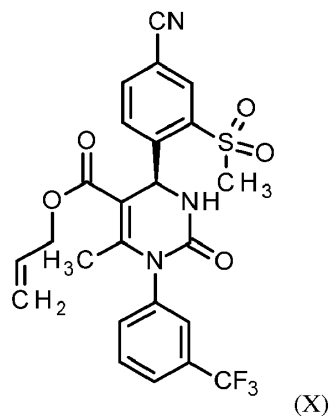
d) aislar un compuesto de fórmula (XXVIII); posteriormente

e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXVIII) en presencia de un ácido fuerte para dar un compuesto de fórmula (XXVII)



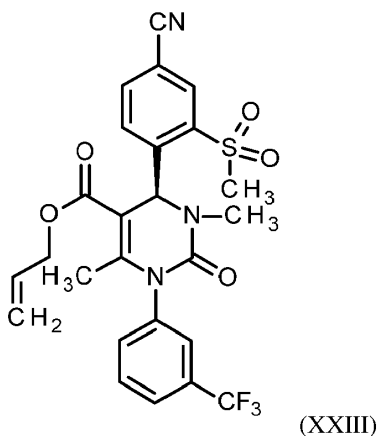
5 en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo; posteriormente

b-2) para el caso en el que R<sup>1</sup> en el compuesto de fórmula (XXVII) es hidrógeno, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII) en presencia de un haluro o sulfonato de alilo y una base para dar un compuesto de fórmula (X)



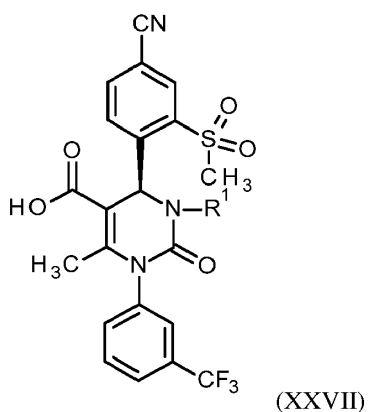
posteriormente

10 b-3) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) en presencia de un agente de metilación y una base para dar un compuesto de fórmula (XXIII)



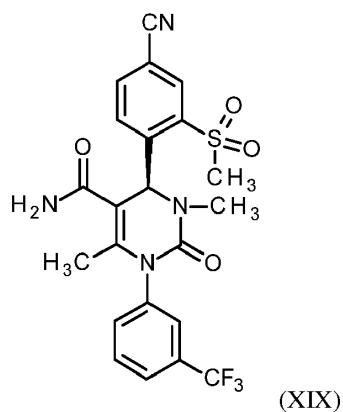
posteriormente

15 b-4) un compuesto de fórmula (XXIII) en presencia de un catalizador de paladio y una base para dar un compuesto de fórmula (XXVII)



en la que R<sup>1</sup> es metilo; posteriormente

f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII), en la que R<sup>1</sup> es metilo, en presencia de un reactivo de activación para dar un compuesto de fórmula (XIX)

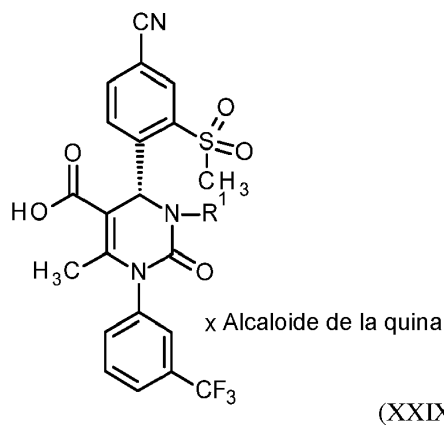


5

posteriormente

g) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIX) en presencia de un agente de deshidratación para dar un compuesto de fórmula (I);

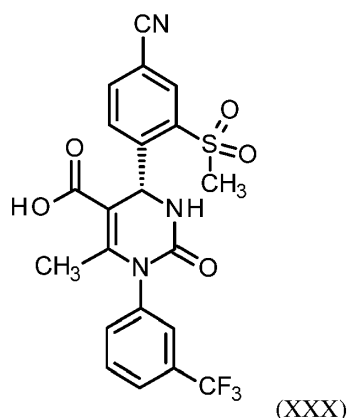
y dado el caso a continuación de la etapa de reacción c) aislar un compuesto de fórmula (XXIX)



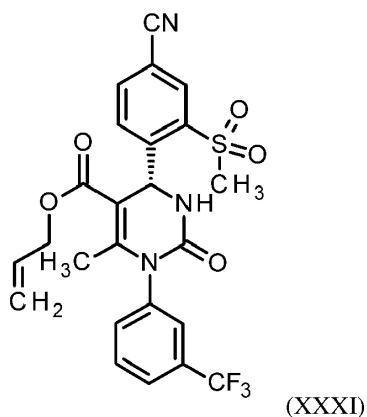
10

(XXIX),

en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, se hace reaccionar este según la etapa de reacción e) en presencia de un ácido fuerte para dar un compuesto de fórmula (XXX)

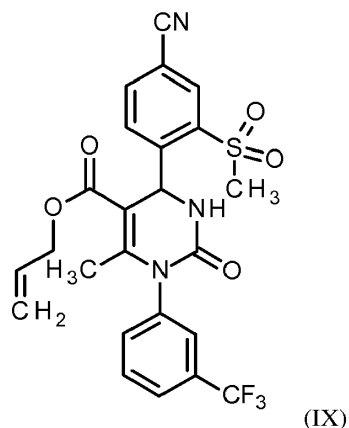


posteriormente se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XXX) según la etapa de reacción b-2) en presencia de un haluro o sulfonato de alilo y una base para dar un compuesto de fórmula (XXXI)



5 posteriormente

h) se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XXXI) en presencia de una base fuerte no nucleófila en un disolvente y bajo calentamiento simultáneo para dar el racemato de fórmula (IX)



10 posteriormente se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IX) según las etapas de reacción descritas anteriormente b-1), c), d), e), b-2), b-3), b-4), f) y g) para dar un compuesto de fórmula (I);

y dado el caso repetir una o varias veces las etapas de reacción del aislamiento de un compuesto de fórmula (XXIX), su reacción según la etapa de reacción e) en presencia de un ácido fuerte para dar un compuesto de fórmula (XXX), la reacción posterior de un compuesto de fórmula (XXX) según la etapa de reacción b-2) en presencia de un haluro o sulfonato de alilo y una base para dar un compuesto de fórmula (XXXI), y posteriormente la realización de las etapas de reacción h), b-1), c), d), e), b-2), b-3), b-4), f) y g).

El procedimiento según la invención se describe en dos variantes del procedimiento. La variante de procedimiento (A) comprende las etapas descritas anteriormente a-1), a-2), c), d), e), f) y g). La resolución del racemato, una etapa



clave de la síntesis, tiene lugar en la variante de procedimiento (A) en la fase del compuesto de fórmula (XXVI), en la que R<sup>1</sup> es metilo. La variante de procedimiento (B) comprende las etapas descritas anteriormente b-1), c), d), e), b-2), b-3), b-4), f) y g). La resolución del racemato, una etapa clave de la síntesis, tiene lugar en la variante de procedimiento (B) en la fase del compuesto de fórmula (XXVI), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno.

- 5 Según una forma de realización de la presente invención, en las fórmulas (XXVI), (XXVII), (XXVIII) y (XXIX) R<sup>1</sup> es metilo y el procedimiento comprende las etapas de reacción descritas anteriormente a-1), a-2), c), d), e), f) y g).

Según una forma de realización de la presente invención, en las fórmulas (XXVI), (XXVII), (XXVIII) y (XXIX) R<sup>1</sup> es hidrógeno y el procedimiento comprende las etapas de reacción descritas anteriormente b-1), c), d), e), b-2), b-3), b-4), f) y g).

- 10 Según una forma de realización de la presente invención, en las fórmulas (XXVI), (XXVII), (XXVIII) y (XXIX) R<sup>1</sup> es hidrógeno y el procedimiento comprende las etapas de reacción descritas anteriormente b-1), c), d), e), b-2), b-3), b-4), f) y g) y a continuación de la etapa de reacción c) se aísla un compuesto de fórmula (XXIX), este se hace reaccionar según la etapa de reacción e) en presencia de un ácido fuerte para dar un compuesto de fórmula (XXX); posteriormente se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XXX) según la etapa de reacción b-2) en presencia de un haluro o sulfonato de alilo y una base para dar un compuesto de fórmula (XXXI); posteriormente
- 15

h) se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XXXI) en presencia de una base fuerte no nucleófila en un disolvente y bajo calentamiento simultáneo para dar el racemato de fórmula (IX); posteriormente

se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IX) según las etapas de reacción descritas anteriormente b-1), c), d), e), b-2), b-3), b-4), f) y g) para dar un compuesto de fórmula (I);

- 20 y dado el caso repetir una o varias veces las etapas del aislamiento de un compuesto de fórmula (XXIX), su reacción según la etapa de reacción e) en presencia de un ácido fuerte para dar un compuesto de fórmula (XXX), la reacción posterior de un compuesto de fórmula (XXX) según la etapa de reacción b-2) en presencia de un haluro o sulfonato de alilo y una base para dar un compuesto de fórmula (XXXI), y posteriormente la realización de las etapas de reacción descritas anteriormente h), b-1), c), d), e), b-2), b-3), b-4), f) y g).

- 25 Los agentes de metilación que pueden usarse para las etapas de reacción a-1) y b-3) son, por ejemplo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, carbonato de dimetilo, éster metílico del ácido toluenosulfónico o éster metílico del ácido metanosulfónico, se prefieren yoduro de metilo y sulfato de dimetilo. Las bases que pueden usarse para las etapas de reacción a-1) y b-3) son, por ejemplo, hidruro de sodio, hexametildisilazano de sodio o hexametildisilazano de litio, se prefieren hexametildisilazano de sodio y hexametildisilazano de litio. Como disolvente se usa para la etapa de
- 30 reacción a-1), por ejemplo, tetrahidrofurano (THF) en un exceso de 4-6 veces referido al peso del compuesto de fórmula (IX). La temperatura de reacción asciende a de -70 a 40°C, preferiblemente 0 bis 30°C.

Según una forma de realización de la presente invención se usan en las etapas de reacción a-1) y b-3) como agente de metilación 2 eq. de sulfato de dimetilo (Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y como base bis(trimetilsilil)amida de sodio (NaHMDS).

- 35 En el documento WO 2009/080199 A1 también se describe una ruta de síntesis que permite introducir el grupo metilo en la fase del éster alílico (X). Utilizando LiHMDS, se llevó a cabo la desprotonación a una temperatura de -78°C y posteriormente mediante la adición de 5 eq. de yoduro de metilo se introduce el grupo metilo. El éster S-alílico metilado se obtuvo después de tratamiento y purificación cromatográfica con un rendimiento del 59% (ejemplo 122). Se describe igualmente la saponificación para dar el ácido correspondiente (XVIII) (ejemplo 35A). Sin embargo, no se describe en el presente documento una reacción adicional para dar el producto final de fórmula (I) a través de la amida (XIX).
- 40

Con el fin de evitar una alquilación con yoduro de metilo en la fase final, se metila según una forma de realización del procedimiento según la invención del éster alílico racémico de fórmula (IX) en analogía con la síntesis descrita en el documento WO 2009/080199 A1 (ejemplo 122). A diferencia de la síntesis descrita en el documento WO 2009/080199 A1 tiene lugar la metilación del éster alílico en el procedimiento según la invención en la fase del

45 racemato. La reacción según la invención presenta con respecto al estado de la técnica mejoras significativas. Mediante el uso de NaHMDS como base puede realizarse la reacción a una temperatura de 20°C en un exceso de 4 a 6 veces de THF, referido al peso del compuesto de fórmula (IX). Esto es importante para una síntesis a escala industrial ya que ahora no se requiere un reactor de baja temperatura costoso. Además el reactivo de alquilación bastante costoso yoduro de metilo puede reemplazarse por el reactivo de alquilación económico sulfato de dimetilo.

50 Se utilizan 2 eq. de sulfato de dimetilo. Una vez acabada la reacción, el exceso de agente de metilación se elimina mediante la adición de una disolución acuosa de amoníaco. El producto (XVI) puede aislarse directamente a partir de la mezcla de reacción mediante precipitación con agua. Después del aislamiento, se seca a vacío. Por regla general, los rendimientos de esta reacción son > 80% d. Th.

- 55 Los catalizadores de paladio que pueden usarse para la saponificación de éster alílico de fórmulas (XVI), (IX) o (XXIII) según las etapas de reacción a-2), b-1) y b-4) son, por ejemplo, complejos de paladio(0)-fosfina tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) o acetato de paladio/trifenilfosfina (PdOAc<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>), preferiblemente es acetato de Pd/tripenilfosfina. Las bases de amina secundaria que puede usarse para la etapa de reacción a-2) son,

por ejemplo, morfolina, piperidina, diisopropilamina o N-metil-piperazina, se prefieren morfolina y N-metil-piperazina. Como disolvente se usa para las etapas de reacción a-2), b-1) y b-4), por ejemplo, tetrahidrofurano (THF) en un exceso de 3-5 veces, referido al peso del compuesto de fórmula (XVI), (IX) o (XXIII).

- 5 Según una forma de realización de la presente invención se usa como catalizador de paladio en las etapas de reacción a-2), b-1) y b-4) acetato de paladio ( $\text{PdOAc}_2$ ) con trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) como ligandos y como base morfolina.

La saponificación del éster alílico racémico (XVI) para dar el ácido libre (XVII) tiene lugar según las instrucciones publicadas en el documento WO 2009/080199 A1 (ejemplo 5A, en este caso en la fase del enantiómero S). La reacción según la invención presenta con respecto al estado de la técnica ventajas significativas.

- 10 Así el catalizador relativamente caro así como sensible al aire paladio/tetrakis(trifenilfosfina) se reemplaza por el acetato de paladio estable añadiendo trifenilfosfina como ligando. Además, también puede reducirse la cantidad de catalizador de 0,05 eq. a 0,003 eq. La resolución del éster alílico catalizada por paladio se lleva a cabo en un exceso de 3 a 5 veces en THF, referido al peso del compuesto de fórmula (XVI), a temperaturas de 40 a 60°C en de 1 a 3 h añadiendo morfolina como base. El producto (XVII), que se obtiene como un solvato de THF, puede aislarse directamente a partir de la mezcla de reacción mediante precipitación con agua. Después del aislamiento se seca a vacío. Por regla general, los rendimientos de esta reacción son > 95% d. Th.
- 15

La resolución del racemato de los ácidos de fórmula (XXVI), en la que  $\text{R}^1$  es hidrógeno o metilo, según la etapa de reacción c) de la presente invención en una etapa clave del procedimiento según la invención para producir el compuesto de fórmula (I). Los alcaloides de quina que pueden usarse para la etapa de reacción c) (resolución del racemato) se eligen del grupo que consiste en quinina, quinidina, cincolina y cincolidina. Se prefieren quinina y quinidina. Los disolventes que pueden usarse para la etapa de reacción c) son, por ejemplo, sistemas alcohólicos acuoso, preferiblemente isopropanol/agua, especialmente preferiblemente isopropanol/agua en una razón de 9:1. Como disolventes pueden usarse para la etapa de reacción c) además de éster del ácido acético, preferiblemente el éster alquílico de  $\text{C}_2$  a  $\text{C}_5$  del ácido acético, de manera especialmente preferible acetato de n-butilo.

- 25 Según una forma de realización de la presente invención, el alcaloide de quina para la etapa de reacción c) del grupo que consiste en quinina y quinidina.

Según una forma de realización de la presente invención, el disolvente para la etapa de reacción c) se elige de éster alquílico  $\text{C}_2$ - $\text{C}_5$  del ácido acético, alcoholes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  y mezclas de alcoholes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  y agua.

- 30 Según una forma de realización de la presente invención, se usa para la etapa de reacción c) en el caso de la reacción de un compuesto de fórmula (XXVI), en la que  $\text{R}^1$  es metilo, una combinación de quinidina como alcaloide de quina y acetato de n-butilo como disolvente. Las sales de quinidina diastereoméricas del compuesto de fórmula (XXVI), en la que  $\text{R}^1$  es metilo, pueden separarse entre sí según el procedimiento según la invención en disolventes tal como los ésteres del ácido acético, preferiblemente los ésteres sustituidos en de  $\text{C}_2$  a  $\text{C}_5$ , de manera especialmente preferible acetato de n-butilo. Así se hace reaccionar el compuesto racémico de fórmula (XXVI), en la que  $\text{R}^1$  es metilo, por ejemplo un exceso de 4 a 6 veces en acetato de butilo, referido al peso del compuesto de fórmula (XXVI con  $\text{R}^1$ =metilo), añadiendo 1,0 a 1,1 eq. de quinidina a de 40°C a 60°C. A este respecto la sal de quinidina diastereomérica del ácido S cristaliza de manera predominante (compuesto de fórmula (XX)), mientras que la forma R (compuesto de fórmula (XXI)) permanece en disolución.
- 35

- 40 Para aislar el compuesto de fórmula (XXVIII), en la que  $\text{R}^1$  es hidrógeno o metilo, en la etapa de reacción d) se separa por filtración el producto sólido, se lava con el disolvente usado en la etapa de reacción c) y se seca a vacío.

Los ácidos fuertes que pueden usarse para la etapa de reacción e) son, por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso, ácido bromhídrico acuoso o ácido sulfúrico acuoso.

Según una forma de realización de la presente invención, se acidifica en la etapa de reacción e) con ácido clorhídrico acuoso hasta pH 1.

- 45 Según una forma de realización de la presente invención, en la etapa de reacción e) se suspende en agua la sal de quinidina diastereoméricamente pura (compuesto de fórmula (XX)) para liberar el ácido. Después de acidificar con ácido clorhídrico acuoso (hasta pH = 1) la base auxiliar quinidina permanece como clorhidrato en la disolución, mientras que el ácido enantioméricamente puro (compuesto de fórmula (XXVII), en la que  $\text{R}^1$  es metilo) precipita. Después del aislamiento se seca a vacío. Por regla general, los rendimientos de esta resolución del racemato y la liberación para dar el ácido S (Compuesto de fórmula (XXVII), en la que  $\text{R}^1$  es metilo) son >40% d. Th. con un exceso enantiomérico de >98%.
- 50

El otro isómero puede obtenerse igualmente de las aguas madre de la resolución del racemato mediante concentración y tratamiento ácido acuoso posterior.

- 55 Según otra forma de realización de la presente invención, se usa para la etapa de reacción c) para el caso de la reacción de un compuesto de fórmula (XXVI), en la que  $\text{R}^1$  es hidrógeno, una combinación de quinina como

- alcaloide de quina y una mezcla de isopropanol y agua como disolvente. Las sales de quinina diastereoméricas del ácido de fórmula (XXVI), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, pueden separarse entre sí en sistemas alcohólicos acuosos, preferiblemente isopropanol/agua, de manera especialmente preferible isopropanol/agua en una razón 9:1. Según esta forma de realización, se hace reaccionar el ácido racémico de fórmula (XXVI), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, en un exceso de 6 a 10 veces en isopropanol/agua, referido al peso del compuesto de fórmula (XXVI), añadiendo 1,0 a 1,1 eq. de quinina a de 40°C a 60°C. A este respecto la sal de quinina diastereomérica del ácido S cristaliza de manera predominante (compuesto de fórmula (XXIV)), mientras que la forma R (Compuesto de fórmula (XXV)) permanece en disolución.
- Para aislar el compuesto de fórmula (XXIV), según la etapa de reacción d) se separa por filtración el producto sólido, se lava con isopropanol/agua y se seca a vacío.
- Según la etapa e) se suspende en agua la sal de quinina diastereoméricamente pura (XXIV) para liberar el ácido de fórmula (XXVII), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno. Después de acidificar con ácido clorhídrico acuoso (hasta pH = 1) la base auxiliar quinina permanece como clorhidrato en la disolución, mientras que el ácido enantioméricamente puro precipita. Después del aislamiento se seca a vacío. Por regla general, los rendimientos de esta resolución del racemato y la liberación para dar el ácido S de fórmula (XXVII), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno son >45% d. Th. con un exceso enantiomérico de >98%. El rendimiento total de esta secuencia de reacciones asciende a 18%.
- El otro isómero puede obtenerse igualmente de las aguas madre de la resolución del racemato mediante concentración y tratamiento ácido acuoso posterior.
- El éxito de una resolución del racemato de este tipo depende en gran medida de la sustancia y no puede preverse. Por tanto, el procedimiento según la invención descrito en la etapa de reacción c) para la resolución del racemato es sorprendente.
- La metilación del compuesto de fórmula (XXVII), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, no puede llevarse a cabo directamente con el ácido carboxílico libre de fórmula (XXVII, R<sup>1</sup>=hidrógeno). Por tanto, en primer lugar el ácido carboxílico de fórmula (XXVII, R<sup>1</sup>=hidrógeno) debe convertirse en un éster correspondiente, preferiblemente de nuevo en un éster alílico de fórmula (X). En principio, esto se realiza según los métodos conocidos por el experto en la técnica según la etapa de reacción b-2) de la presente invención mediante alquilación con un haluro o sulfonato de alquilo, por ejemplo, bromuro de alilo, cloruro de alilo, yoduro de alilo, metanosulfonato de alilo o toluenosulfonato de alilo en presencia de bases, por ejemplo, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o hidruro de sodio en disolventes, por ejemplo, acetona. El ácido carboxílico (XI) puede convertirse así en el éster alílico correspondiente (X) con un rendimiento del 95%. Las siguientes fases para dar el compuesto objetivo (I), se llevarán a cabo de manera análoga al procedimiento descrito en la variante (A).
- Según una forma de realización, se usa para la etapa de reacción b-2) bromuro de alilo en presencia de carbonato de potasio.
- La formación de la amida a partir del ácido se llevó a cabo en la síntesis según el documento WO 2009/080199 A1 con la ayuda de reactivo de acoplamiento de amidas bastante costoso hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU). La amida sólo pudo obtenerse después de la purificación cromatográfica. Es obvio que un procedimiento de este tipo no puede realizarse a escala industrial y que, por tanto, existía una gran necesidad de un método alternativo.
- Se encontró sorprendentemente que en la reacción del ácido carboxílico de fórmula (XXVII, R<sup>1</sup>= metilo) en THF, la amida de fórmula (XIX) cristaliza en la disolución de reacción directamente después de la precipitación con agua y puede obtenerse con alto rendimiento y pureza. Para ello, en primer lugar se hace reaccionar en la etapa de reacción f) según la presente invención, el ácido carboxílico de fórmula (XXVII, R<sup>1</sup>= metilo) con un reactivo de activación para dar imidazolida. Como reactivo de activación, puede utilizarse por ejemplo 1,1'-carbonildiimidazol junto con amoníaco o 1,1'-carbonildiimidazol junto con hexametildisilazano.
- Según una forma de realización de la presente invención, en primer lugar se hace reaccionar el ácido carboxílico de fórmula (XXVII, R<sup>1</sup>= metilo) con de 1,2 a 1,7 eq., preferiblemente 1,4 - 1,5 eq. de 1,1'-carbonildiimidazol en THF a temperaturas de entre 20 - 50°C para dar imidazolida. Se ha demostrado la manera de proceder preferida, en primer lugar agitar de 1 a 2 horas a 20°C y después agitar de 2 a 3 horas a 50°C. Después de finalizar la activación se añaden 5 - 20 eq., preferiblemente 10 eq. de disolución acuosa de amoníaco y se agita 16-24 horas, preferiblemente 16 horas a temperatura ambiente. Mediante un calentamiento corto puede desgasificarse el amoníaco sobrante de la mezcla de reacción. Para el tratamiento se dosifica la disolución de reacción lentamente en agua. Así precipita el producto y puede aislarse mediante filtración o centrifugación. Se lava con agua y se seca a vacío a una temperatura elevada (a de 30 a 100°C, preferiblemente a de 40°C a 70°C). Por regla general, los rendimientos son muy altos y son > 90% del valor teórico.
- La formación de nitrilo a partir de la amida se lleva a cabo en la síntesis según el documento WO 2009/080199 A1 mediante deshidratación con 2 eq. de anhídrido trifluoroacético en THF. El nitrilo sólo pudo obtenerse después de la purificación cromatográfica. Es obvio que un procedimiento de este tipo no puede realizarse a escala industrial y que, por tanto, existía una gran necesidad de un método alternativo.

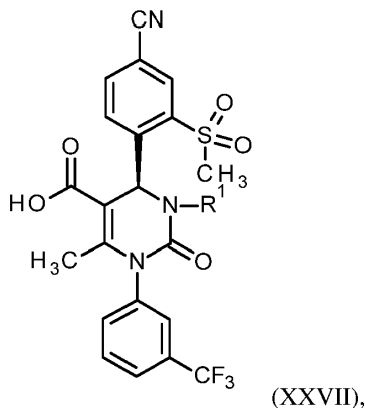
- Los agentes de deshidratación adecuados para deshidratar las amidas para dar nitrilos según la etapa de reacción g) del procedimiento según la invención son, por ejemplo, anhídrido 1-propanofosfónico (T3P) o anhídrido trifluoroacético. En particular, se ha acreditado el anhídrido 1-propanofosfónico (T3P) para esta etapa de reacción. Este reactivo puede referirse como una disolución al 50% en acetato de etilo. Es mucho más fácil de manipular que el anhídrido trifluoroacético, que es extremadamente sensible a la hidrólisis. A este respecto, en primer lugar se mezcla la amida de fórmula (XIX) en acetato de etilo con diisopropiletilamina (base de Hünig) y luego con anhídrido 1-propanofosfónico (T3P). Para completar la reacción, se calienta brevemente la mezcla a reflujo. Una vez finalizada la reacción, se añade agua y se extrae. A continuación, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se separa la fase orgánica que contiene el compuesto de fórmula (I).
- Dado que el compuesto de fórmula (I) se desarrolla en forma de comprimido, existe una gran necesidad de aislar de manera reproducible el compuesto aislado de fórmula (I) en una forma cristalina definida, de modo que pueda garantizarse una biodisponibilidad reproducible.
- Una forma de realización de la invención es también el Compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A), caracterizado porque el diagrama de difracción de rayos X del compuesto muestra máximos de pico del ángulo 2 Theta a 7,5, 12,4, 15,1, 18,5, 18,7, 22,9, 24,7 y 26,5.
- Según una forma de realización de la invención, el procedimiento según la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A), caracterizado porque el diagrama de difracción de rayos X del compuesto de fórmula (I) muestra máximos de pico del ángulo 2 Theta a 7,5, 12,4, 15,1, 18,5, 18,7, 22,9, 24,7 y 26,5.
- Una forma de realización de la invención es también el compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A), caracterizado porque el espectro de Raman del compuesto muestra máximos de banda a 3075, 2928, 2918, 2236, 2216, 1646, 1605, 1195 y 1004  $\text{cm}^{-1}$ .
- Según una forma de realización de la invención, el procedimiento según la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A), caracterizado porque el espectro de Raman del compuesto muestra máximos de banda a 3075, 2928, 2918, 2236, 2216, 1646, 1605, 1195 y 1004  $\text{cm}^{-1}$ .
- Una forma de realización de la invención es un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A), caracterizado porque se cristaliza un compuesto de fórmula (I), presente en una o varias formas cristalinas o como solvato, en un alcohol, preferiblemente etanol, posteriormente se calienta la pasta cristalina así formada hasta 50-80°C y se agita durante 2-5 h a esta temperatura.
- Una forma de realización de la invención es el compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A) para tratar enfermedades.
- Una forma de realización de la invención es el compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A) para su uso en un procedimiento para tratar y/o prevenir enfermedades de los pulmones y del aparato cardiovascular y para promover la cicatrización, en particular en heridas crónicas.
- Una forma de realización de la invención es el compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A) para su uso en un procedimiento para tratar y/o prevenir la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), enfisema pulmonar, deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT), fibrosis quística (FQ), bronquiectasia y para promover la cicatrización, en particular en heridas crónicas.
- Una forma de realización de la invención es un fármaco que contiene el compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A) en más del 90% en peso referido a la cantidad total del compuesto de fórmula (I) contenido.
- Una forma de realización de la invención es el uso del compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A) para producir un fármaco para tratar enfermedades de los pulmones y del aparato cardiovascular y para promover la cicatrización, en particular en heridas crónicas.
- Una forma de realización de la invención es un procedimiento para tratar enfermedades de los pulmones y del aparato cardiovascular y para promover la cicatrización, en particular en heridas crónicas mediante la administración de una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A).
- Otra forma de realización de la invención es un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A), caracterizado porque se produce un compuesto de fórmula (I) según el procedimiento según la invención, el compuesto de fórmula (I) se cristaliza a partir de la fase orgánica de la etapa de reacción g) del procedimiento según la invención en un alcohol, preferiblemente etanol, posteriormente se calienta la pasta cristalina así obtenida hasta 50-80°C y se agita durante 2-5 h a esta temperatura.
- Para el procedimiento de cristalización final, por motivos técnicos de las BPF, en primer lugar se somete la disolución de producto en éster etílico a una filtración de partículas y posteriormente se mezcla a temperatura de reflujo (60°C - 80°C) con etanol, se utiliza preferiblemente etanol desnaturalizado con tolueno. Bajo adición continua

de etanol (desnaturalizado con tolueno) se elimina por destilación el éster etílico. Así se cristaliza el compuesto de fórmula (I). Para garantizar una mejor capacidad de filtración, se calienta la pasta cristalina hasta 60°C - 80°C y se agita durante 4 h a esta temperatura. Se enfría hasta 20°C, posteriormente se aíslan los cristales y se secan a vacío a 40 - 50°C. Por regla general, los rendimientos son > 80% del valor teórico. La pureza química conseguida de > 99,2% y el contenido de aproximadamente el 100% corresponden a los criterios para productos comerciales según la directriz ICH. La cantidad de disolvente residual, en este caso etanol, es < 0,1%. La pureza óptica es un e.e. >> 99%.

El procedimiento de cristalización es muy robusto y proporciona de una forma reproducible la forma cristalina (A) deseada (pf 232°C). Por regla general, el compuesto de fórmula (I) se microniza y se formula en comprimidos en la farmacia. Se encuentra que la forma cristalina (A) tiene buenas propiedades de estabilidad, también a alta humedad del aire, y puede almacenarse durante más de 3 años sin pérdidas de estabilidad.

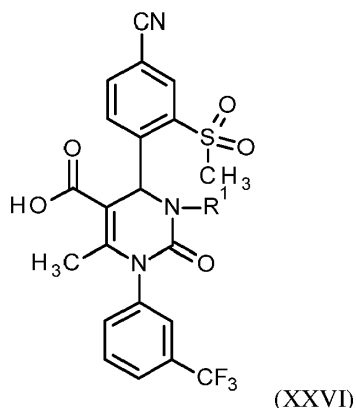
Tal como se describió anteriormente, puede producirse el éster NH-alílico de fórmula (XXXI) mediante aislamiento de un compuesto de fórmula (XXIX), su reacción según la etapa de reacción e) en presencia de un ácido fuerte para dar un compuesto de fórmula (XXX) y la reacción posterior de un compuesto de fórmula (XXX) según la etapa de reacción b-2) en presencia de un haluro o sulfonato de alilo y una base. Se encontró sorprendentemente que este éster NH-alílico de fórmula (XXXI) puede racemizarse. Esto hace posible volver a convertir el enantiómero no deseado, que se obtiene en grandes cantidades, en la forma racémica y así volver a alimentarlo al proceso. Para ello, el ácido carboxílico que contiene predominantemente R obtenido de las aguas madres de la resolución del racemato se convierte en primer lugar en un éster alílico en las condiciones descritas anteriormente de manera análoga a la etapa b-2) según la invención. Mediante el tratamiento con bases fuertes no nucleófilas, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en disolventes, por ejemplo, THF, la mezcla que contiene predominantemente R puede racemizarse a reflujo casi por completo durante varias horas. Después de la adición de la mezcla de reacción en agua, el éster alílico racémico de fórmula (IX) se precipita, se aísla y se seca. El éster alílico de fórmula (IX) se saponifica de nuevo en las condiciones descritas anteriormente según la etapa de reacción b-1) en el ácido de fórmula (XXVI, R<sup>1</sup> = hidrógeno). Con este procedimiento, el 40% de la cantidad de ácido de fórmula (XXVI, R<sup>1</sup> = hidrógeno) utilizada para la resolución del racemato puede recuperarse. Con un ciclo de recuperación, el rendimiento total de la secuencia de reacción podría aumentarse del 18% original al 25%.

Otra forma de realización de la presente descripción es un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (XXVII)

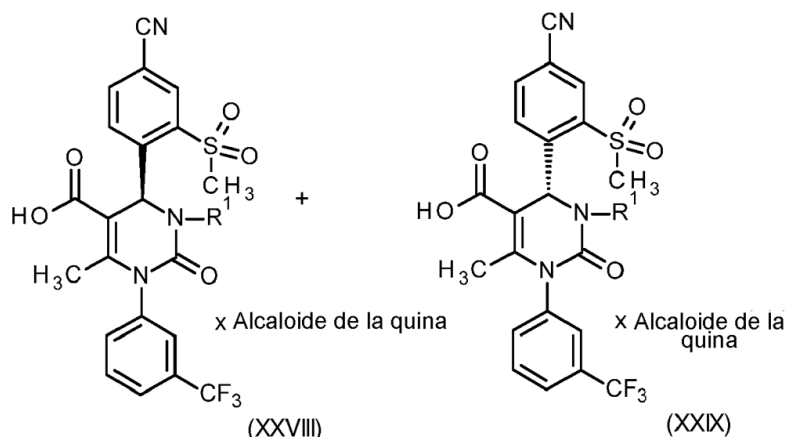


caracterizado por

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXVI)



en presencia de un alcaloide de la quina y un disolvente para dar compuestos de las fórmulas (XXVIII) y (XXIX)



posteriormente

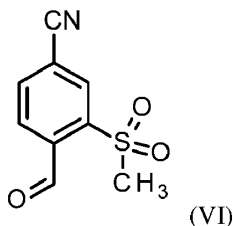
d) aislar un compuesto de fórmula (XXVIII); posteriormente

- 5 e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXVIII) en presencia de un ácido fuerte en un compuesto de fórmula (XXVII),

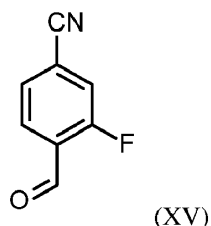
en las que  $R^1$  en los compuestos de fórmulas (XXVI), (XXVII), (XXVIII) y (XXIX) es hidrógeno o metilo.

Las condiciones de reacción para esta secuencia de reacción son tal como se describieron anteriormente.

- 10 Otra forma de realización de la presente descripción es un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (VI)



caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV)



en presencia de  $\text{NaSO}_2\text{Me}$  y DMSO o sulfolano a 40-60°C para dar un compuesto de fórmula (VI).

- 15 Según una forma de realización de la presente descripción, la reacción del compuesto de fórmula (XV) para dar el compuesto de fórmula (VI) se realiza en un exceso de 3-5 veces de DMSO o sulfolano, referido al peso del compuesto de fórmula (XV).

Una ventaja de esta alta concentración del compuesto de fórmula (XV) en la mezcla básica de reacción es una mayor economía del proceso.

- 20 Como material de partida para el 4-formil-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo de fórmula (VI) se utiliza 4-bromo-2-fluorobenzaldehído de fórmula (XIV) que, en primer lugar, de una manera conocida según los métodos habituales para el experto en la técnica (Synth. Commun. 1994, 887-890, Angew. Chemie 2003, 1700-1703, Tetrahedron Lett. 2007, 2555-2557, Tetrahedron Lett. 2004, 1441-1444, JACS 2003, 125, 2890-2891, Journal of Organometallic Chemistry 689 (2004), 4576-4583) se convierte en el 3-fluoro-4-formilbenzonitrilo de fórmula (XV). Ha resultado especialmente ventajosa, una reacción catalizada con paladio con hexacianoferrato de potasio \* 3  $\text{H}_2\text{O}$  como fuente de cianuro (Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090). Para ello se coloca previamente 4-bromo-2-fluorobenzaldehído
- 25

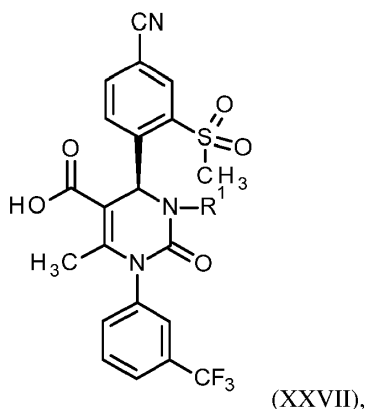
(XIV) en DMF (exceso de 4-6 veces, referido al peso del compuesto de fórmula (XIV)), 0,22 eq. de hexacianoferrato de potasio  $\cdot 3 \text{ H}_2\text{O}$  y 1 eq. de hidrogenocarbonato de sodio y posteriormente se añaden 0,005 eq. de acetato de paladio. Se calienta durante 3 horas hasta  $120^\circ\text{C}$ . La disolución se enfría hasta  $20^\circ\text{C}$ , posteriormente se añade agua y MtBE. Se separa la fase orgánica, se lava de nuevo la fase acuosa con MtBE y posteriormente se concentran las fases de MtBE unidas añadiendo agua. Así el producto precipita. Después del aislamiento se seca a vacío. Por regla general, los rendimientos de esta reacción son  $> 75\%$  d. Th. Ahora también está disponible comercialmente 3-fluoro-4-formilbenzonitrilo (XV).

La introducción de un grupo metilsulfonilo en un benzaldehído sustituido con 2-fluoro se describe a modo de ejemplo en el documento WO 2004/52858 (ELI LILLY). Sin embargo, la reacción de 2-fluorobenzaldehído con metanosulfonato de sodio en DMSO a  $100^\circ\text{C}$  en 16 h proporciona el producto deseado con un rendimiento de sólo el 50%. Sorprendentemente se encontró que el 3-fluoro-4-formilbenzonitrilo (XV) incluso en condiciones de reacción relativamente suaves ( $40-60^\circ\text{C}$ , preferiblemente  $50^\circ\text{C}$ , 4 h) en un exceso de 3 a 5 veces en DMSO, referido al peso del compuesto de fórmula (XV), con metanosulfonato de sodio reacciona completamente para dar el 4-formil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (VI) deseado. El producto podría aislarse directamente a partir de la mezcla de reacción mediante precipitación con agua. Después del aislamiento se seca a vacío. Por regla general, los rendimientos de esta reacción son  $> 90\%$  d. Th.

Por consiguiente, se encontró un acceso muy eficiente para dar la fase intermedia 4-formil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (VI).

El producto de condensación de la reacción de Biginelli, 4-(4-ciano-2--(metilsulfonil)fenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de (rac)-alilo (IX) a partir de 4-formil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (VI), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (VII) y 3-oxobutanoato de alilo (VIII) podría producirse en cumplimiento con los métodos de síntesis publicados en el documento WO 2009/080199 A1. También en este caso podrían aumentarse significativamente el rendimiento del 64% al 87%.

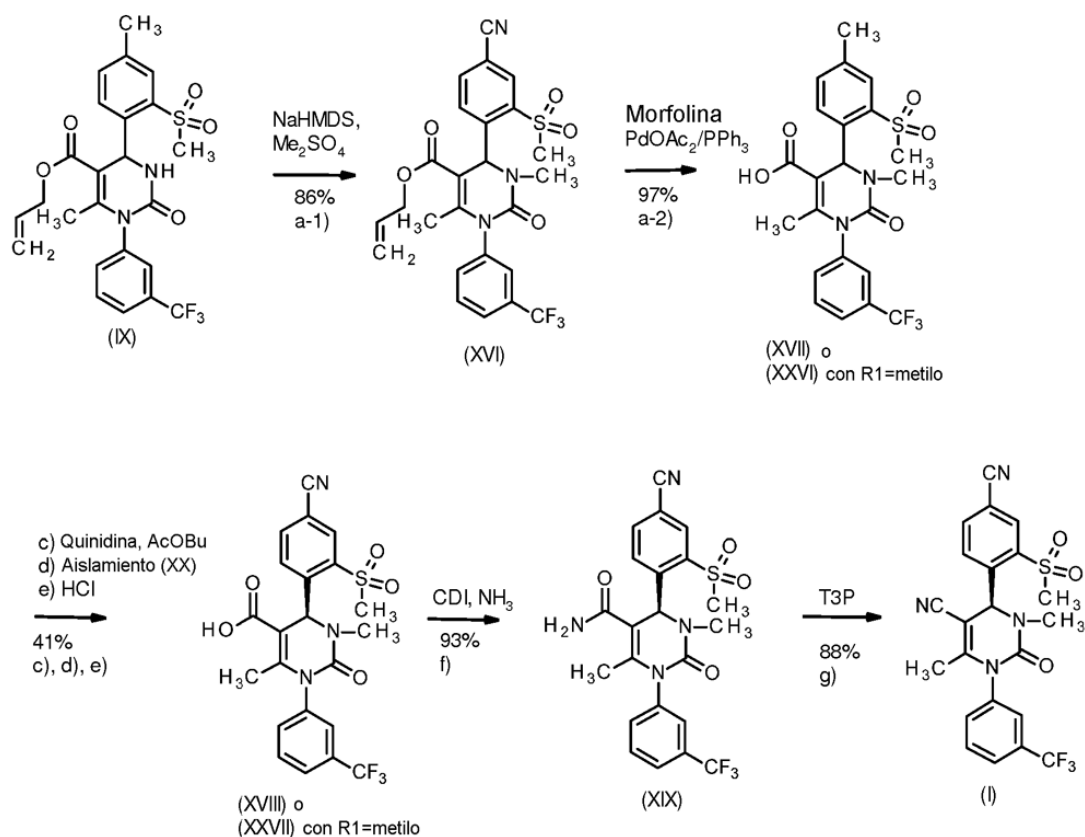
Un objeto de la presente descripción son también los compuestos de fórmula (XXVII)



en la que  $\text{R}^1$  es hidrógeno o metilo, así como sus sales y solvatos.

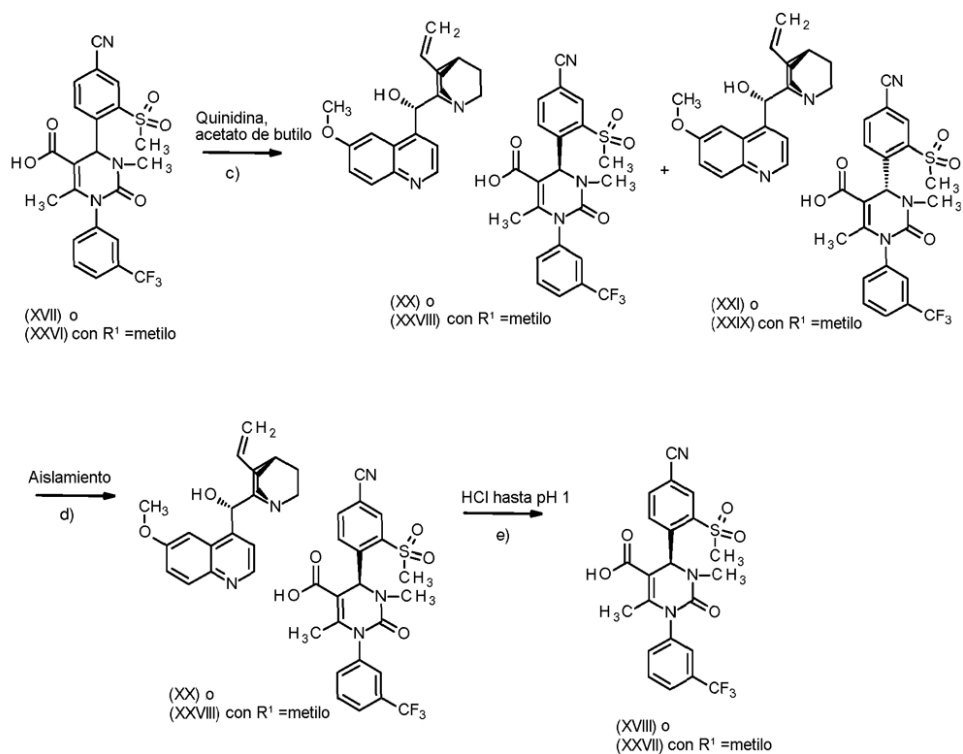
El siguiente esquema 2 muestra en detalle la fase intermedia realizada de la variante de procedimiento (A).

## Esquema 2



Según una forma de realización de la presente invención se realizan en la resolución del racemato en el marco de la variante de procedimiento (A) las etapas mostradas en el siguiente esquema 3.

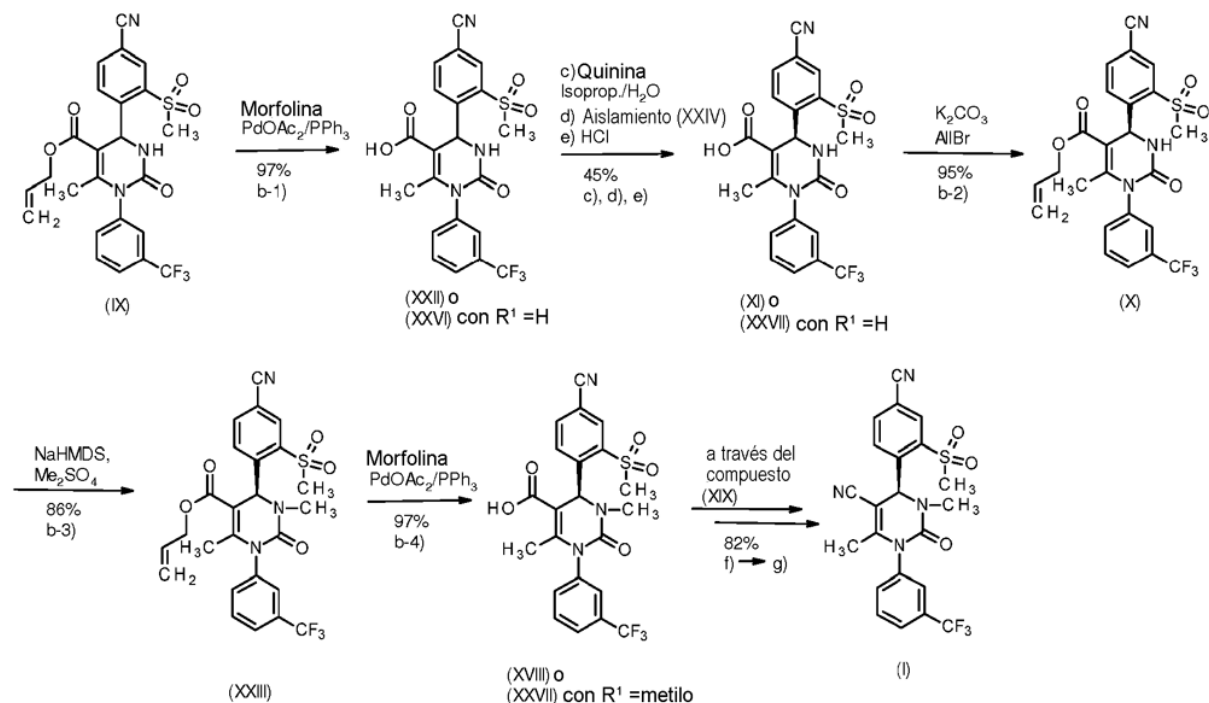
## Esquema 3





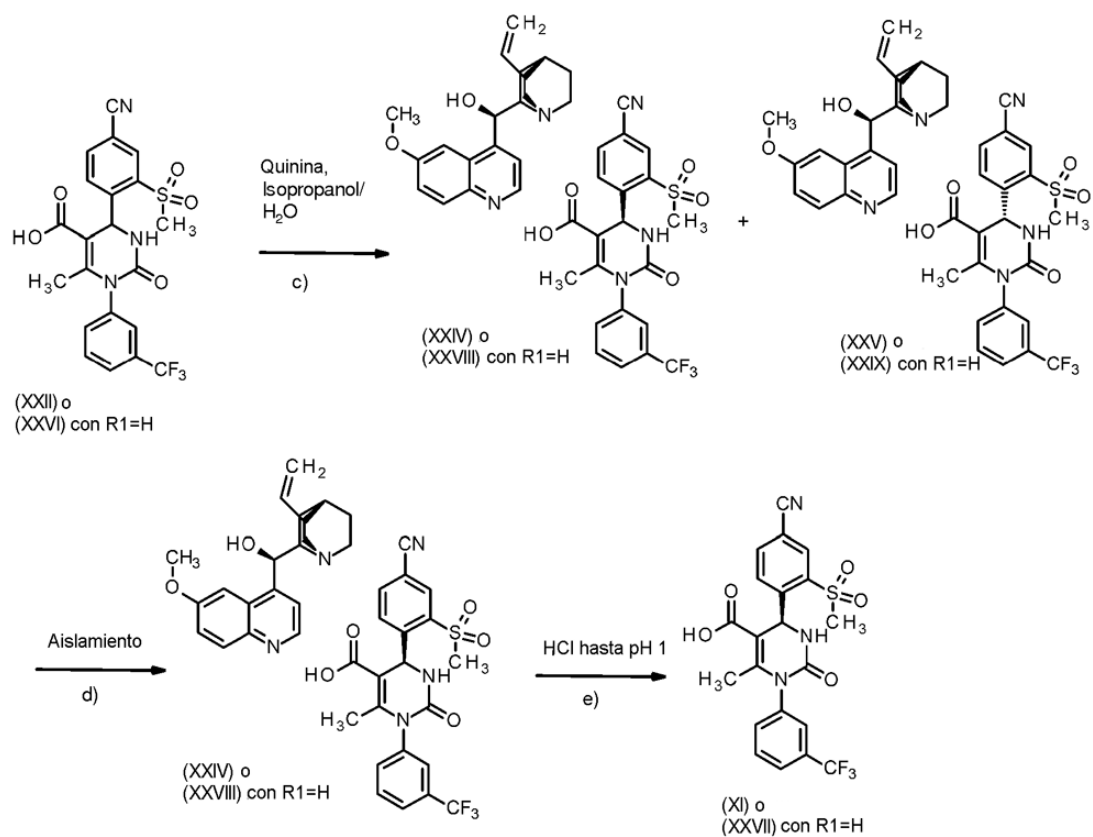
El siguiente esquema 4 muestra en detalle la fase intermedia realizada de la variante de procedimiento (B):

**Esquema 4**



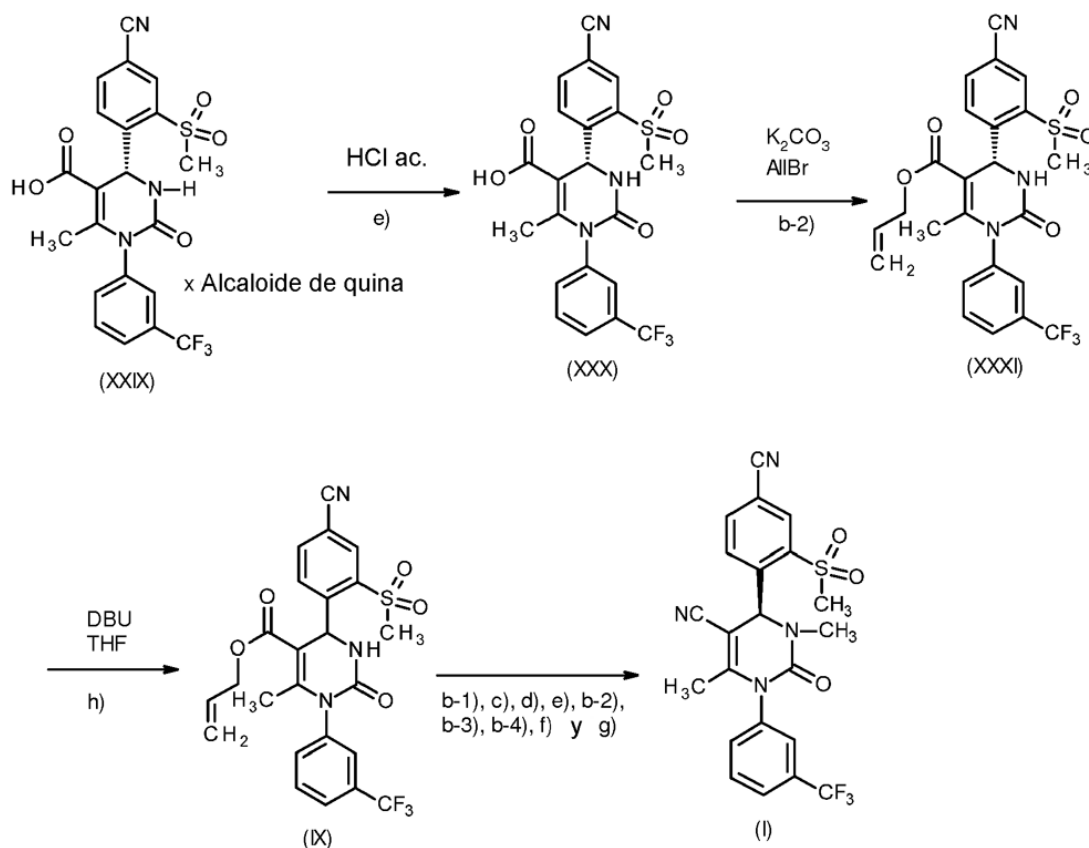
Según una forma de realización de la presente invención se realizan en la resolución del racemato en el marco de la variante de procedimiento (B) las etapas mostradas en el siguiente esquema 5.

## Esquema 5



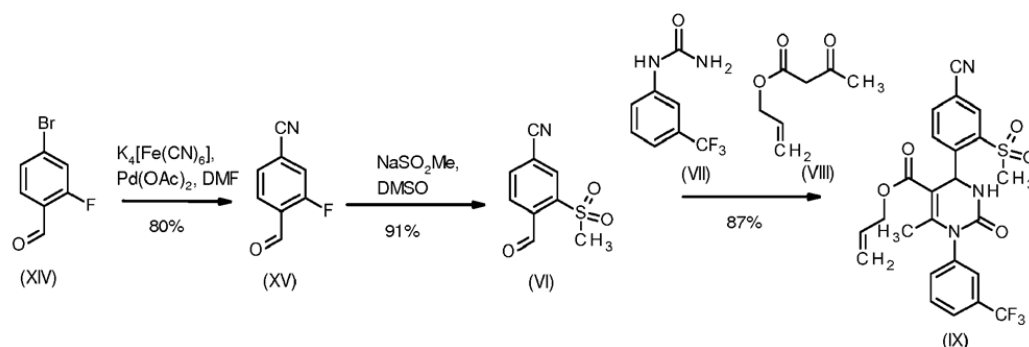
Según una forma de realización de la presente invención se realizan en la resolución del racemato en el marco de la variante de procedimiento (B) las etapas mostradas en el siguiente esquema 6, en el que se racemiza el isómero R no deseado y se alimenta de nuevo al proceso. Dado el caso, esta secuencia de reacción puede repetirse una o varias veces.

Esquema 6



La secuencia de reacción de la síntesis de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído de fórmula (XIV) hasta dar el compuesto de fórmula (IX) se representa en el siguiente esquema 7:

Esquema 7



- 5 Con la nueva síntesis de la invención se logra producir de una manera muy eficiente el compuesto objetivo (I). El procedimiento ofrece ventajas considerables sobre el estado de la técnica en términos de capacidad de escalado y realización técnica. El rendimiento total es significativamente mayor en comparación con los datos publicados y se consigue una pureza muy alta del principio activo. El nuevo procedimiento permite la producción económica y reproducible de la forma cristalina (A) definida no descrita previamente en el estado de la técnica. Con el
- 10 procedimiento de la invención presentado en este caso, ya se han producido con éxito varios kg de material para ensayos clínicos.

#### Abreviaturas:

- AlIBr bromuro de alilo
- ac. acuoso, disolución acuosa
- 15 c concentración

	cat.	catalítico
	CDI	<i>N,N'</i> -carbonildiimidazol
	DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
	DCI	ionización química directa (en EM)
5	dest.	destilado
	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
10	d. Th.	del valor teórico (en rendimiento)
	ee	exceso enantiomérico
	ent.	enantioméricamente puro, enantiómero
	eq.	equivalente(s)
	ESI	ionización por electrospray (en EM)
15	Et	etilo
	CG-EM	espectrometría de masas acoplado con cromatografía de gases
	H	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión, de alta resolución
20	conc.	concentrado
	CL-EM	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos
	Me	metilo
	Min	minuto(s)
	EM	espectrometría de masas
25	MTBE	metil- <i>terc.</i> -butil éter
	NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida de sodio
	RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
	Ph	fenilo
	cuant.	cuantitativo (en rendimiento)
30	rac	racémico, racemato
	TA	temperatura ambiente
	T <sub>r</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
	pf	punto de fusión
	TFAA	anhídrido trifluoroacético
35	THF	tetrahidrofurano
	T3P	anhídrido 1-propanofosfónico
	UV	espectrometría por luz ultravioleta

v/v razón volumen con respecto a volumen (de una disolución)

#### Ejemplos de realización:

##### Ejemplo 1

###### 4-Formil-3-fluorbenzonitrilo (XV)

- 5 Se colocaron previamente 400 g (1,97 mol) de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (XIV) como una disolución en 2,0 l de DMF con 183 g (0,433 mol) de hexacianoferrato de potasio ( $K_4[Fe(CN)_6]$ ) y 165,5 g (1,97 mol) de hidrogenocarbonato de sodio y se añadieron 2,2 g (9,85 mmol) de acetato de paladio. Se agitó durante 2,5 horas a 120°C. Se dejó enfriar a 20°C, se añadieron 2,0 l de agua a la mezcla básica. Se extrajo con 4,0 l de MtBE y se lavó la fase acuosa otra vez con 1,5 l de MtBE. Se unieron las fases orgánicas y se mezclaron con 2 l de agua. Se eliminó por destilación el MtBE en su mayor parte a 30°C a vacío suave. Así se cristalizó el producto. Se enfrió hasta 3°C y se agitó una hora a esta temperatura. Se separó por filtración el producto y se lavó con agua (2 veces 0,8 l). Se secó a vacío a 40°C. Rendimiento: 241 g (80% del valor teórico) de un sólido de color beis.

EM (EI pos.):  $m/z = 150 [M+H]^+$

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7,87$  (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 10,25 (s, 1H).

##### 15 Ejemplo 2

###### 4-Formil-3-metilsulfonilbenzonitrilo (VI)

- Se colocaron previamente 200 g (1,34 mol) de 4-formil-2-fluorobenzonitrilo (XV) como una disolución en 0,8 l de DMSO y se añadieron 192 g (1,88 mol) de sal de sodio de ácido metanosulfónico. Se agitó durante 4 horas a 50°C. Se dejó enfriar hasta 20°C. Se añadió dosificadamente la mezcla de reacción en 8,0 l de agua. Así se cristalizó el producto. Se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se separó por filtración el producto y se lavó con agua (2 veces 0,1 l). Se secó a vacío a 40°C. Rendimiento: 256 g (91% del valor teórico) de un sólido de color beis.

EM (ESI pos.):  $m/z$  (%) = 191,1 (15)  $^+$ , 161,0 (100).

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3,57$  (s, 3H), 8,10 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).

##### Ejemplo 3

- 25 Éster alílico del ácido (*rac*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (IX)

- Al éster etílico del ácido fosfórico (124,3 g, 683 mmol) se le añadió pentóxido de difósforo (64,6 g, 455 mmol) en 3 porciones a 20°C y se agitó durante 3 h a 40°C. Luego se diluyó con THF (115 ml), se agitó durante 30 min a 20°C, y se añadieron 4-formil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (VI) (119 g, 569 mmol) así como 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (VII) (116 g, 569 mmol). Posteriormente se añadió dosificadamente a lo largo de 20 min acetoacetato de alilo (VIII) (121 g, 852 mmol), aumentando la temperatura hasta aproximadamente 60°C. Se agitó la mezcla durante 4 h a 80°C. Para el tratamiento, se añadió agua a 40°C (115 ml) y se agitó durante 30 min a 25°C. Se separó por filtración el producto y se lavó con agua (280 ml). Se mezcló el residuo con MtBE (280 ml) durante 20 min, se separó por filtración de nuevo y se lavó con MtBE (220 ml). Se secó a vacío a 40°C. Rendimiento: 259 g (87% del valor teórico) de un sólido de color beis.

EM (ESI pos.):  $m/z$  (%) = 520,2 (100)  $[M+H]^+$

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,15$  (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,65 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,85 (s a, 1H), 8,10 (d a, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).

##### Ejemplo 4

- 40 Éster alílico del ácido (*rac*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XVI)

- Se colocó previamente éster alílico del ácido (*rac*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (IX) (500 g, 0,962 mol) a 20°C en THF (2,5 l) y se mezcló con una disolución 1 M de hexametildisilazida de sodio (NaHMDS) en THF (203 g; 1,107 mol). Después de agitar 10 min, se añadió sulfato de dimetilo (243 g; 1,925 mol) y se agitó la mezcla durante 2 h a TA. Se añadió la mezcla de reacción a una disolución de disolución acuosa de amoníaco al 26% (315 g; 4,812 mol) en 3 l de agua y se aclaró con 250 ml de THF. Se agitó durante la noche, se enfrió hasta 5°C. Se separó por filtración el producto y se lavó con agua (1 l). Se secó a 40°C a vacío.

Rendimiento: 443 g (86% del valor teórico) de un sólido de color beis.

EM (ESI pos.):  $m/z$  (%) = 534,1 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg.):  $m/z$  (%) = 532,1 (100)  $[M-H]^-$ .

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2,05 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 4,55 (m, 2H), 5,03 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,72 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,15 (d a, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,52 (s, 1H).

#### Ejemplo 5

- 5 Solvato de THF del ácido (*rac*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XXVI)

Se colocó previamente éster alílico del ácido (*rac*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XVI) (485,6 g, 0,910 mol) a 20°C en THF (2,275 l) y se mezcló con morfolina (118,9 g; 1,365 mol). Se introdujo nitrógeno durante 1 h en la mezcla de reacción. Posteriormente se calentó hasta 50°C, con acetato de paladio(II) (511 mg; 2,275 mmol) y se mezcló con trifenilfosfina (2388 mg; 9,102 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 h a 50°C. Después de enfriar, se añadió la mezcla de reacción en 4,5 l de agua. Se ajustó con ácido clorhídrico 2 N hasta pH = 2 y se agitó el cristalizado así obtenido durante la noche. Se separó por filtración el producto y se lavó con agua (1,8 l). Se secó a vacío a 40°C. Rendimiento: 504 g (98% del valor teórico; referido al monosolvato de THF) de un sólido de color beis.

- 15 EM (ESI pos.):  $m/z$  (%) = 494,0 (100)  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,76 (m, 4 H; THF), 2,08 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,60 (m, 4H, THF), 6,72 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,92 (s a, 1H), 8,11 (d a, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 12,75 (s a, 1H).

#### Ejemplo 6

- 20 Sal de quinidina del ácido (S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XXVIII)

Se colocó previamente solvato de THF del ácido (*rac*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XXVI) (555 g, 0,910 mol) a 20°C en acetato de butilo (2,22 l) y se mezcló con (+)-quinidina (334,3 g; 1,03 mol). Posteriormente se calentó hasta 50°C y se agitó durante 1 h a 50°C. Después de enfriar hasta 5°C, se separó por filtración y se agitó la torta de filtración con acetato de butilo (1,2 l), se separó por filtración de nuevo y se lavó con acetato de butilo (0,7 l). Se secó a vacío a 40°C. Rendimiento: 361 g (45% del valor teórico) de un sólido de color crema.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,58 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,11 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,53 (s a, 1H), 6,09 (ddd, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,92 (s a, 1H), 8,11 (d a, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 12,75 (s a, 1H).

#### Ejemplo 7

Ácido (S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XXVII)

Se suspendió un sal de quinidina del ácido (S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XXVIII) (360 g, 0,405 mol) a 60°C en una mezcla de agua (3,9 l) e isopropanol (0,4 l) y se ajustó con ácido clorhídrico 2 N hasta pH = 1 y se agitó durante 1 h a 60°C. Después de enfriar hasta 20°C se separó por filtración, se lavó con agua (0,6 l) y se agitó la torta de filtración con agua (1,2 l), se separó por filtración de nuevo y se lavó con agua (1,2 l). Se secó a vacío a 40°C. Rendimiento: 196 g (92% del valor teórico) de un sólido de color crema.

- 40 EM (ESI pos.):  $m/z$  (%) = 494,0 (100)  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2,08 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 6,72 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,92 (s a, 1H), 8,11 (d a, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 12,75 (s a, 1H).

#### Ejemplo 8

- 45 (S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbámid (XIX)

Se disolvió ácido (S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XXVII) (390,5 g, 0,791 mol) en THF (3,9 l). Para eliminar las trazas restantes de agua se eliminó por destilación 2 l de THF a una temperatura de baño de 80°C. Se mezcló a 0°C con 1,1-carbonildimidazol (192,5 g, 1,187 mol) y se agitó durante 1 h a 20°C así como durante 2 h a 50°C. Posteriormente se añadió dosificadamente a 25°C una disolución acuosa de amoníaco al 26% (518 g, 7,91 mol) y se agitó durante 16 h. Se calentó la mezcla de reacción durante 2 h hasta 50°C, se desgasificó así el amoníaco sobrante. Después de

enfriar se añadió lentamente la mezcla de reacción en 7,8 l de agua y se agitó el cristalizado así obtenido durante la noche. Se separó por filtración el producto y se lavó con agua (2,4 l). Se secó a 40°C a vacío. Rendimiento: 361 g (92% del valor teórico) de un sólido de color crema.

EM (ESI pos.):  $m/z$  (%) = 493,0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,73 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,47 (s, 1H).

#### Ejemplo 9

(S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil] -3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (I)

- 10 Se disolvió (S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbámid (XIX) (400 g, 0,812 mol) en acetato de etilo (1,6 l). Se mezcló a 20°C con N-etildisopropilamina (262,4 g, 2,031 mol) y se agitó durante 15 min a 20°C. Posteriormente se añadió dosificadamente a 2°C una disolución al 26%, al 50% de anhídrido 1-propanofosfónico en acetato de etilo (1,137 kg, 1,79 mol), se calentó hasta temperatura de reflujo y se agitó durante 2 h. Se dejó enfriar hasta 20°C y se añadieron 3,4 l de agua a la mezcla básica.
- 15 Después de separar las fases se lavaron las fases orgánicas con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (1,2 l). Se atemperaron las fases orgánicas hasta 60°C y añadiendo simultáneamente etanol (desnaturalizado con tolueno) se eliminó por destilación a vacío suave. Así se cristaliza el producto. Después de finalizar la cristalización se calentó hasta temperatura de reflujo y se agitó durante 4 h. Se enfrió hasta 20°C y se agitó una hora a esta temperatura. Se separó por filtración el producto y se lavó una vez con agua (1,2 l) y una vez con etanol
- 20 (desnaturalizado con tolueno) (0,4 l). Se secó a vacío a 50°C. Rendimiento: 344 g (89% del valor teórico) de cristales blancos de la forma cristalina (A) estable con un punto de fusión de 232°C, pureza: 99,4%, contenido: 99,3%

EM (ESI pos.):  $m/z$  (%) = 475,1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,81 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 7,65 - 8,40 (m, 6H), 8,46 (s, 1H).

#### 25 Ejemplo 10

Ácido (rac)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XXII)

- Se colocó previamente éster alílico del ácido (rac)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil] -6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (IX) (420 g, 0,808 mol) a 20°C en THF (2,1 l) y se mezcló con morfina (105,6 g; 1,213 mol). Se introdujo nitrógeno durante 1 h en la mezcla de reacción. Posteriormente se mezcló con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio-(II) (284 mg; 0,404 mmol) y trifenilfosfina (424 mg; 1,617 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 h a TA. Posteriormente se mezcló otra vez con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio-(II) (284 mg; 0,404 mmol) y trifenilfosfina (424 mg; 1,617 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 h a TA. Se añadió la mezcla de reacción en 4 l de agua. Se ajustó con ácido clorhídrico 2 N hasta pH = 2 y se agitó el cristalizado así
- 30 obtenido durante la noche. Se separó por filtración el producto y se lavó con agua (1,7 l). Se secó a vacío a 40°C.
- 35

Rendimiento: 575 g (97% del valor teórico) de un sólido de color beis.

EM (ESI pos.):  $m/z$  (%) = 480,0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,12 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 6,32 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,88 (s a, 1H), 8,13 (d a, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 12,62 (s a, 1H).

#### 40 Ejemplo 11

Sal de quinina del ácido (S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XXIV)

- Se colocó previamente ácido (rac)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XXII) (563,7 g, 1,176 mol) a 20°C en una mezcla de isopropanol/agua (9:1; 4,2 l) y se mezcló con (-)-quinina (381,4 g; 1,176 mol). Posteriormente se calentó hasta 50°C y se agitó durante 1 h a 50°C. Después de enfriar hasta 5°C se separó por filtración y se lavó la torta de filtración tres veces con una mezcla de isopropanol/agua (9:1; 1,2 l). Se secó a vacío a 40°C.
- 45

Rendimiento: 432 g (46% del valor teórico) de un sólido de color crema.

- 50 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,58 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,11 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,53 (s a, 1H), 6,09 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,90 (s a, 1H), 8,11 (d a, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,44 (s, 1H),

12,70 (s a, 1H).

#### Ejemplo 12

Ácido (S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XI)

- 5 Se suspendió sal de quinidina del ácido (S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XXIV) (430 g, 0,535 mol) a 60°C en una mezcla de agua (4,2 l) e isopropanol (0,4 l) y se ajustó con ácido clorhídrico 2 N hasta pH = 1 y se agitó durante 1 h a 60°C. Después de enfriar hasta 20°C, se separó por filtración y se lavó la torta de filtración tres veces con agua (0,6 l). Se secó a vacío a 40°C.

- 10 Rendimiento: 251 g (98% del valor teórico) de un sólido de color crema.

EM (ESI pos.):  $m/z$  (%) = 480,0 (100)  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2,12 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 6,32 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,88 (s a, 1H), 8,13 (d a, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 12,62 (s a, 1H).

#### Ejemplo 13

- 15 Éster alílico del ácido (S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (X)

- 20 Se colocó previamente ácido (S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XI) (250 g, 0,521 mol) a 20°C en acetona (1,5 l) y se mezcló con carbonato de potasio (72 g; 0,521 mol). Después de agitar durante 10 min, se añadió bromuro de alilo (79 g; 652 mol) y se agitó la mezcla durante 6 h a reflujo. Después de enfriar se añadieron a la mezcla de reacción 1,4 l de agua y se agitó durante 60 min. Se separó por filtración el producto, se lavó dos veces con agua (0,6 l) y dos veces con MtBE (0,6 l). Se secó a vacío a 40°C.

Rendimiento: 258 g (95% del valor teórico) de un sólido de color crema.

EM (ESI pos.):  $m/z$  (%) = 534,1 (100)  $[M+H]^+$ .

- 25  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2,05 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 4,55 (m, 2H), 5,03 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,72 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,15 (d a, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,52 (s, 1H).

#### Ejemplo 14

Éster alílico del ácido (S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XXIII)

- 30 Se colocó previamente éster alílico del ácido (S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (X) (250 g, 0,481 mol) a 20°C en THF (1,25 l) y se mezcló con una disolución 1 M de hexametildisilazida de sodio (NaHMDS) en THF (102 g; 0,554 mol). Después de agitar 10 min, se añadió sulfato de dimetilo (122 g; 0,964 mol) y se agitó la mezcla durante 2 h a TA. Se añadió la mezcla de reacción en una disolución de disolución acuosa de amoníaco al 26% (178 g; 2,4 mol) en 1,5 l de agua y se aclaró con 200 ml de THF. Se agitó durante la noche, se enfrió hasta 5°C. se separó por filtración el producto y se lavó con agua (0,6 l). Se secó a vacío a 40°C.

Rendimiento: 230 g (89% del valor teórico) de un sólido de color beis.

EM (ESI pos.):  $m/z$  (%) = 534,1 (100)  $[M+H]^+$ .

- 40  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2,05 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 4,55 (m, 2H), 5,03 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,72 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,15 (d a, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,52 (s, 1H).

#### Ejemplo 15

Ácido (R)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XXX)

- 45 Se concentraron las aguas madre y aguas de lavado recogidos del ejemplo 11 que contienen sal de cinina del ácido (R)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XXV) para dar la pasta cristalina. Se absorbió en agua (5,0 l), se ajustó con ácido clorhídrico 2 N hasta pH = 1 y se agitó durante 1 h a 60°C. Después de enfriar hasta 20°C, se separó por filtración y se lavó la torta de filtración tres veces con agua (1,0 l). Se secó a vacío a 40°C.



Rendimiento: 293 g (52% del valor teórico, referido a la utilización de XXII) de un sólido de color crema.

Razón enantiómero R:enantiómero S: 88 : 12

EM (ESI pos.):  $m/z$  (%) = 480,0 (100)  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2,12 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 6,32 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,88 (s a, 1H), 8,13 (d a, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 12,62 (s a, 1H).

#### Ejemplo 16

Éster alílico del ácido (R)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XXXI)

Se colocó previamente el ácido (R)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XXX) (292 g, 0,609 mol) a 20°C en acetona (1,6 l) y se mezcló con carbonato de potasio (84 g; 0,609 mol). Después de agitar 10 min, se añadió bromuro de alilo (92 g; 761 mol) y se agitó la mezcla durante 6 h a reflujo. Después de enfriar, se le añadieron a la mezcla de reacción 1,5 l de agua y se agitó durante 60 min. Se separó por filtración el producto, se lavó dos veces con agua (0,6 l) y dos veces con MtBE (0,6 l). Se secó a 40°C a vacío.

Rendimiento: 301 g (95% del valor teórico) de un sólido de color crema.

EM (ESI pos.):  $m/z$  (%) = 534,1 (100)  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2,05 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 4,55 (m, 2H), 5,03 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,72 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,15 (d a, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,52 (s, 1H).

#### Ejemplo 17

Isomerización del éster alílico del ácido (R)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XXXI) para dar éster alílico del ácido (rac)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (IX)

Se colocó previamente ácido (R)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (XXXI) (292 g, 0,609 mol) a 20°C en acetona (1,6 l) y se mezcló con carbonato de potasio (84 g; 0,609 mol). Después de agitar 10 min, se añadió bromuro de alilo (92 g; 761 mol) y se agitó la mezcla durante 6 h a reflujo. Después de enfriar, se le añadieron a la mezcla de reacción 1,5 l de agua y se agitó durante 60 min. Se separó por filtración el producto, se lavó dos veces con agua (0,6 l) y dos veces con MtBE (0,6 l). Se secó a vacío a 40°C.

Rendimiento: 301 g (95% del valor teórico) de un sólido de color crema.

EM (ESI pos.):  $m/z$  (%) = 534,1 (100)  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2,05 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 4,55 (m, 2H), 5,03 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,72 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,15 (d a, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,52 (s, 1H).

#### Ejemplo 18

Caracterización fisicoquímica del compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A)

Parámetros de la difracción de rayos X para la medición del compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A):

Aparato: difractómetro de transmisión PANalytical X'Pert PRO con contador PIXcel (multicanal)

Eje de barrido	2Theta-Omega
Posición inicial [°2Th.]	2,0000
Posición final [°2Th.]	37,9900
Clase de diafragma de divergencia	Fijo
Tamaño del diafragma de divergencia [°]	1,0000
Temperatura de la medición [°C]	25

Material del ánodo	Cu
K-Alpha1 [Å]	1,54060
Regulación del generador	40 mA, 40 kV
Tipo de difractómetro	Difractómetro de transmisión
Radio del goniómetro [mm]	240,00
Distancia foco-diafragma de div. [mm]	91,00
Monocromador de haz primario	Espejo de rayos X enfocado
Rotación de muestra	Sí

Tabla 1: máximos de pico [2 Theta] del diagrama de difracción de rayos X del compuesto (I) en la forma cristalina (A)

Máximo de pico [2 Theta] compuesto (I), forma cristalina (A)		
7,5	20,0	28,0
10,0	20,8	28,1
11,5	20,9	28,3
11,9	21,8	28,7
12,2	22,5	29,2
12,4	22,9	29,6
13,2	23,1	30,3
14,7	23,4	30,5
15,1	23,5	30,8
15,8	24,0	31,7
16,0	24,7	32,2
16,5	25,1	32,4
17,8	25,3	33,4
18,5	25,6	33,8
18,7	26,5	34,2
19,4	27,1	34,5
19,8	27,4	

Condiciones de medición para la espectroscopía de Raman para la medición del compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A):

Aparato	Bruker Raman RFS 100/S
Número de barridos	64
Resolución	2 - 4 cm <sup>-1</sup>
Potencia del láser	50 mW
Longitud de onda del láser	1064 nm

Tabla 2: máximos de banda del espectro de Raman del compuesto (I) en la forma cristalina (A)

Máximo de banda [cm <sup>-1</sup> ]		
Modificación I		
3087	1312	589
3075	1299	580
3067	1238	535
3044	1195	490
3019	1169	471
2993	1154	457
2969	1142	443
2928	1091	435
2918	1077	403
2236	1066	365
2216	1056	346
2184	1015	329
1646	1004	298
1605	994	280
1443	910	255
1435	873	240
1418	795	217
1411	767	190
1395	761	171
1387	746	149
1361	683	128
1354	674	111
1331	645	

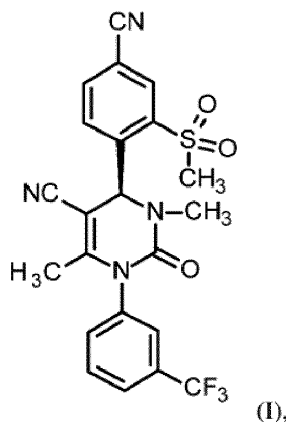
**Descripción de las figuras:**

Figura 1: diagrama de difracción de rayos X del compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A)

5      Figura 2: espectro de Raman del compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A)

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la forma cristalina (A), caracterizado porque el diagrama de difracción de rayos X del compuesto muestra máximos de pico del ángulo 2 Theta a 7,5, 12,4, 15,1, 18,5, 18,7, 22,9, 24,7 y 26,5.

2. Compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A) según la reivindicación 1, caracterizado porque el espectro de Raman del compuesto muestra máximos de banda a 3075, 2928, 2918, 2236, 2216, 1646, 1605, 1195 y 1004  $\text{cm}^{-1}$ .

3. Procedimiento para producir el compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se cristaliza un compuesto de fórmula (I), presente en una o varias formas cristalinas o como solvato, en un alcohol, preferiblemente etanol, se calienta posteriormente la pasta cristalina así formada hasta 50-80°C y se agita durante 2-5 h a esta temperatura.

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 ó 2, para su uso en un procedimiento para tratar afecciones.

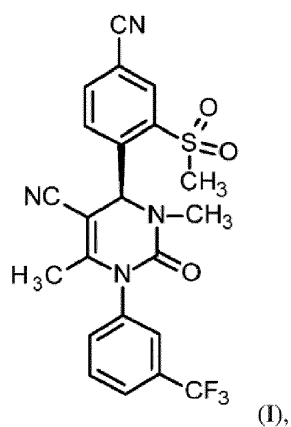
5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 ó 2, para su uso en un procedimiento para tratar y/o prevenir enfermedades de los pulmones y del aparato cardiovascular y para promover la cicatrización, en particular en heridas crónicas.

6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 ó 2, para su uso en un procedimiento para tratar y/o prevenir la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), enfisema pulmonar, deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT), fibrosis quística (FQ), bronquiectasia y para promover la cicatrización, en particular en heridas crónicas.

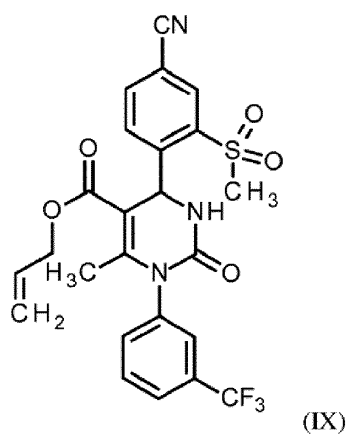
7. Fármaco que contiene el compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A) según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en más del 90% en peso referido a la cantidad total del compuesto de fórmula (I) contenido.

8. Uso del compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A) según una de las reivindicaciones 1 ó 2, para producir un fármaco para tratar enfermedades de los pulmones y del aparato cardiovascular y para promover la cicatrización, en particular en heridas crónicas.

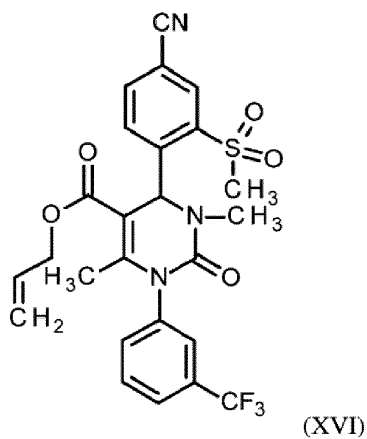
9. Procedimiento según la reivindicación 3, para producir un compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A) según una de las reivindicaciones 1 ó 2,



caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



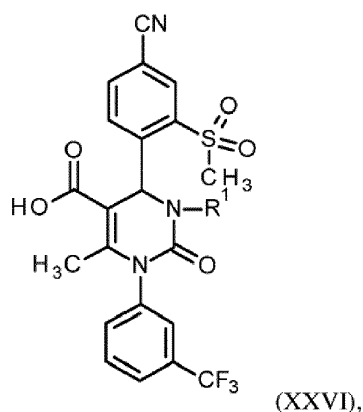
a-1) en presencia de un agente de metilación y una base para dar un compuesto de fórmula (XVI)



5

posteriormente

a-2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) en presencia de un catalizador de paladio y una base de amina secundaria para dar un compuesto de fórmula (XXVI)



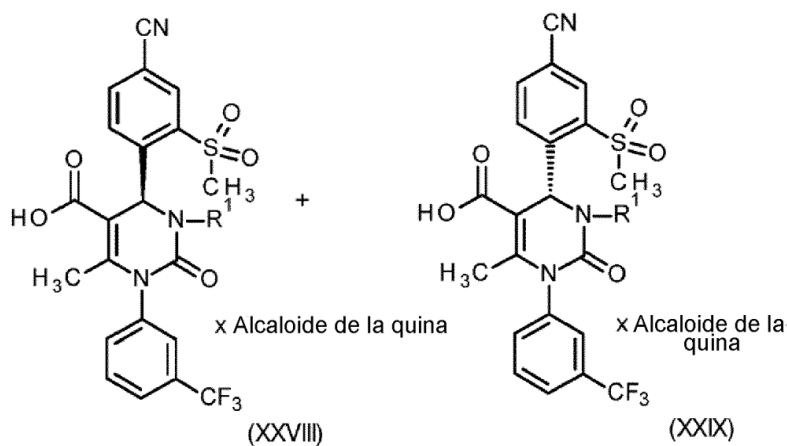
en la que R<sup>1</sup> es metilo,

o

5 b-1) hacer reaccionar en presencia de un catalizador de paladio y una base de amina secundaria para dar un compuesto de fórmula (XXVI), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno;

posteriormente

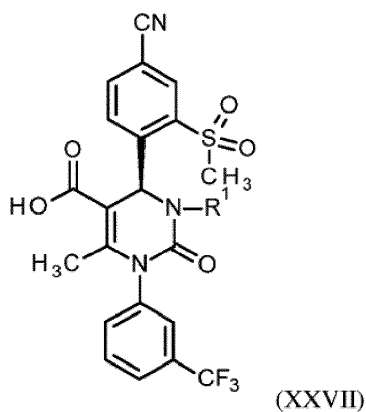
c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXVI), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo, en presencia de un alcaloide de la quina y un disolvente para dar compuestos de las fórmulas (XXVIII) y (XXIX)



10 en las que R<sup>1</sup> en la fórmula (XXVIII) y en la fórmula (XXIX) es hidrógeno o en las que R<sup>1</sup> en la fórmula (XXVIII) y en la fórmula (XXIX) es metilo; posteriormente

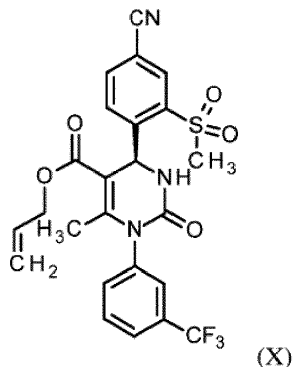
d) aislar un compuesto de fórmula (XXVIII); posteriormente

e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXVIII) en presencia de un ácido fuerte para dar un compuesto de fórmula (XXVII)



en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo; posteriormente

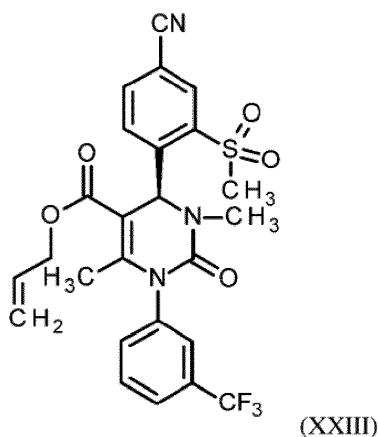
b-2) para el caso en el que R<sup>1</sup> en el compuesto de fórmula (XXVII) sea hidrógeno, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII) en presencia de un haluro o sulfonato de alilo y una base para dar un compuesto de fórmula (X)



5

posteriormente

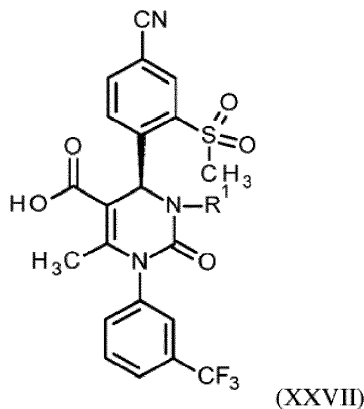
b-3) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) en presencia de un agente de metilación y una base para dar un compuesto de fórmula (XXIII)



10

posteriormente

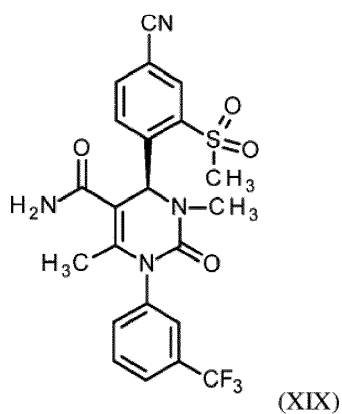
b-4) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII) en presencia de un catalizador de paladio y una base de amina secundaria para dar un compuesto de fórmula (XXVII)



en la que R<sup>1</sup> es metilo; posteriormente

15

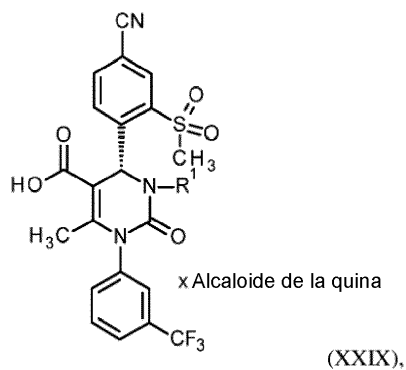
f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII), en la que R<sup>1</sup> es metilo, en presencia de un reactivo de activación para dar un compuesto de fórmula (XIX)



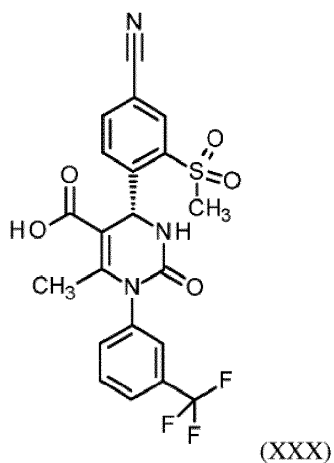
posteriormente

g) utilizar un compuesto de fórmula (XIX) en presencia de un agente de deshidratación para dar un compuesto de fórmula (I);

5 dado el caso a continuación de la etapa de reacción c) aislar un compuesto de fórmula (XXIX)

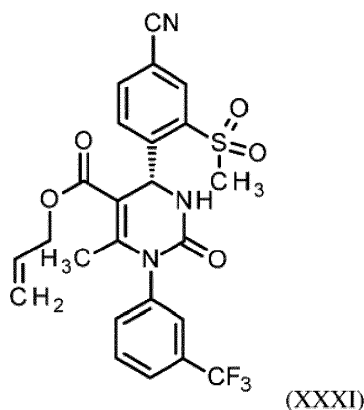


en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, hacer reaccionar este según la etapa de reacción e) en presencia de un ácido fuerte para dar un compuesto de fórmula (XXX)



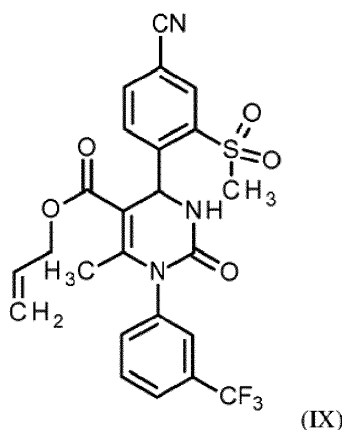
10 posteriormente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXX) según la etapa de reacción b-2) en presencia de un haluro o sulfonato de alilo y una base para dar un compuesto de fórmula (XXXI)





posteriormente

h) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXXI) en presencia de una base fuerte no nucleófila en un disolvente y bajo calentamiento simultáneo para dar el racemato de fórmula (IX)



5

posteriormente hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX) según las etapas de reacción descritas anteriormente b-1), c), d), e), b-2), b-3), b-4), f) y g) para dar un compuesto de fórmula (I);

10

y dado el caso repetir una o varias veces las etapas de reacción del aislamiento de un compuesto de fórmula (XXIX), su reacción según la etapa de reacción e) en presencia de un ácido fuerte para dar un compuesto de fórmula (XXX), la reacción posterior de un compuesto de fórmula (XXX) según la etapa de reacción b-2) en presencia de un haluro o sulfonato de alilo y una base para dar un compuesto de fórmula (XXXI), y posteriormente la realización de las etapas de reacción h), b-1), c), d), e), b-2), b-3), b-4), f) y g);

en el que dado el caso en las fórmulas (XXVI), (XXVII), (XXVIII) y (XXIX) R<sup>1</sup> es metilo y el procedimiento comprende las etapas de reacción a-1), a-2), c), d), e), f) y g);

15

en el que dado el caso en las fórmulas (XXVI), (XXVII), (XXVIII) y (XXIX) R<sup>1</sup> es hidrógeno y el procedimiento comprende las etapas de reacción b-1), c), d), e), b-2), b-3), b-4), f) y g);

dado el caso caracterizado porque

20

a continuación de la etapa de reacción c) se aísla un compuesto de fórmula (XXIX), este se hace reaccionar según la etapa de reacción e) en presencia de un ácido fuerte para dar un compuesto de fórmula (XXX); posteriormente se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XXX) según la etapa de reacción b-2) en presencia de un haluro o sulfonato de alilo y una base para dar un compuesto de fórmula (XXXI); posteriormente

h) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXXI) en presencia de una base fuerte no nucleófila en un disolvente y bajo calentamiento simultáneo para dar el racemato de fórmula (IX); posteriormente

25

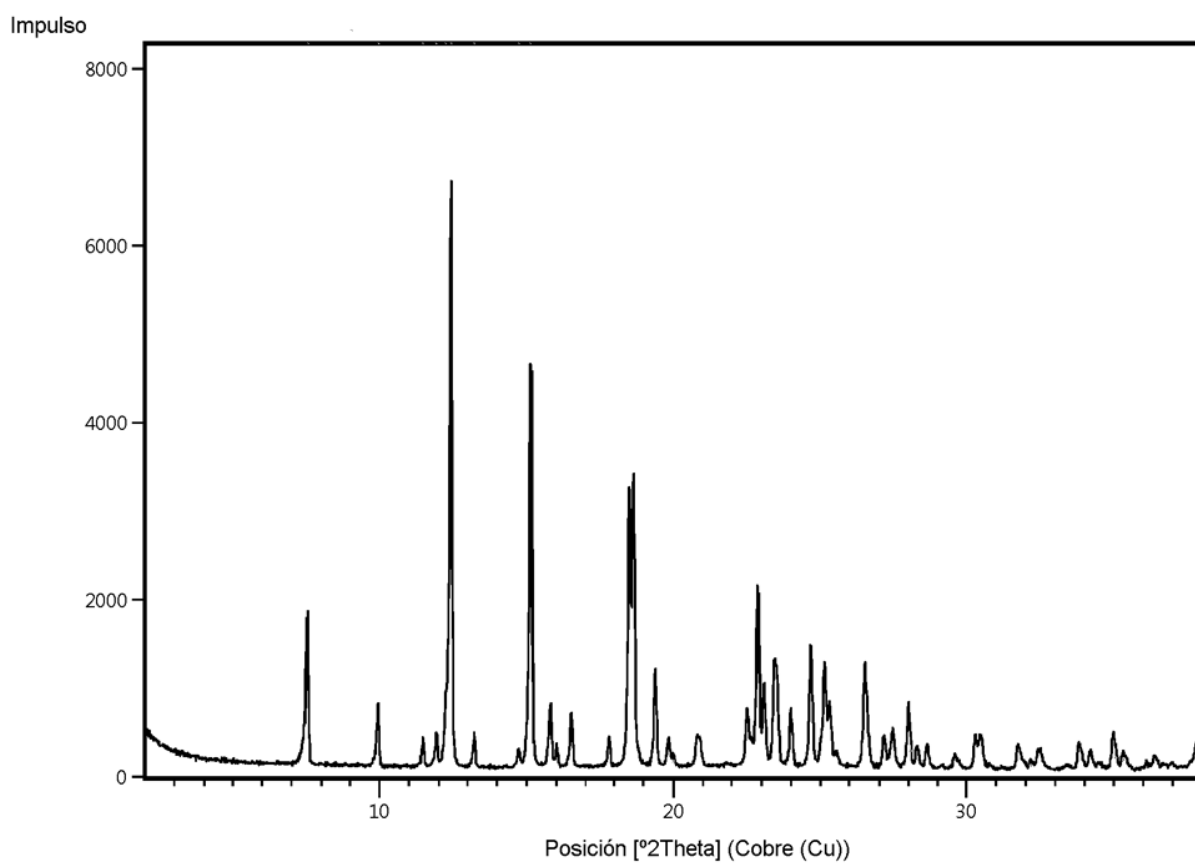
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX) según las etapas de reacción descritas anteriormente b-1), c), d), e), b-2), b-3), b-4), f) y g) para dar un compuesto de fórmula (I);

y dado el caso, repetir una o varias veces las etapas de reacción del aislamiento de un compuesto de fórmula (XXIX), su reacción según la etapa de reacción e) en presencia de un ácido fuerte para dar un

compuesto de fórmula (XXX), la reacción posterior de un compuesto de fórmula (XXX) según la etapa de reacción b-2) en presencia de un haluro o sulfonato de alilo y una base para dar un compuesto de fórmula (XXXI), y posteriormente la realización de las etapas de reacción h), b-1), c), d), e), b-2), b-3), b-4), f) y g)

- 5 en el que el compuesto de fórmula (I) se cristaliza a partir de la fase orgánica de la etapa de reacción g) en un alcohol, preferiblemente etanol, posteriormente se calienta la pasta cristalina así formada hasta 50-80°C y se agita durante 2-5 h a esta temperatura.

Fig. 1: Diagrama de difracción de rayos X del compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A)



**Fig. 2: Espectro de Raman del compuesto de fórmula (I) en la forma cristalina (A)**

