

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 926 579**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4188 (2006.01)

C07D 491/052 (2006.01)

C07C 255/54 (2006.01)

C07D 311/78 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2017 PCT/IB2017/052527**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2017 WO17191546**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2017 E 17792575 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2022 EP 3452038**

54 Título: **Proceso para la preparación de compuestos intermedios útiles en la preparación de inhibidores del virus de la Hepatitis C (VHC)**

30 Prioridad:

05.05.2016 US 201662332193 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.10.2022

73 Titular/es:

**LAURUS LABS LIMITED (100.0%)
2nd Floor, Serene Chambers Road No. 7 Banjara
Hills
Hyderabad 500034, IN**

72 Inventor/es:

**YALAMAREDDY, KRISHNA R.;
LEIGH, CLIFTON;
SUBRAMANIAN, SANKAR;
MCCARRON, STEPHEN;
DEPAOLIS, OMAR y
MARBLE, LYNDON**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 926 579 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

Proceso para la preparación de compuestos intermedios útiles en la preparación de inhibidores del virus de la Hepatitis C (VHC)

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud está relacionada y reivindica el beneficio de la fecha de presentación de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No. 62/332,193, presentada el 5 de mayo de 2016, titulada "Process for the Preparation of Intermediates Useful in the Preparation of Hepatitis C Virus (HCV) Inhibitors".

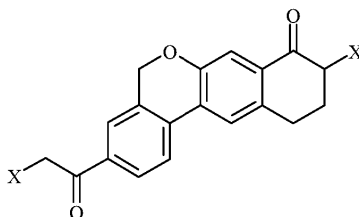
Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 10 La presente invención generalmente se refiere a un proceso para la preparación de 9-halo-3-(2-haloacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona de Fórmula I, que es un compuesto intermedio utilizado en la preparación de inhibidores del Virus de la Hepatitis C (VHC), particularmente utilizado en la preparación de Velpatasvir de Fórmula A.

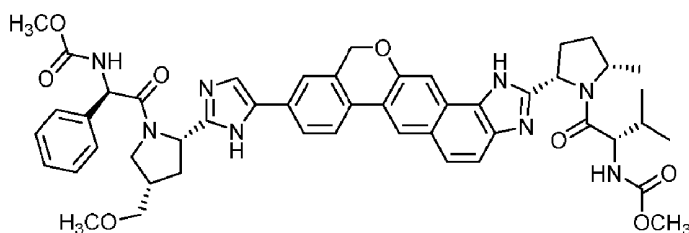
Descripción de la técnica relacionada

- 15 El compuesto 9-halo-3-(2-haloacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona de Fórmula I se usa como compuesto intermedio en la preparación de Velpatasvir de Fórmula A. La identificación estructural de 9-halo-3-(2-haloacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona de Fórmula I, en la que 'X' representa un halógeno; se representa de la siguiente manera:



- 20 **Fórmula I**

Velpatasvir se conoce químicamente como {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1,11-dihidroisocromeno[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo; representado por la siguiente estructura:

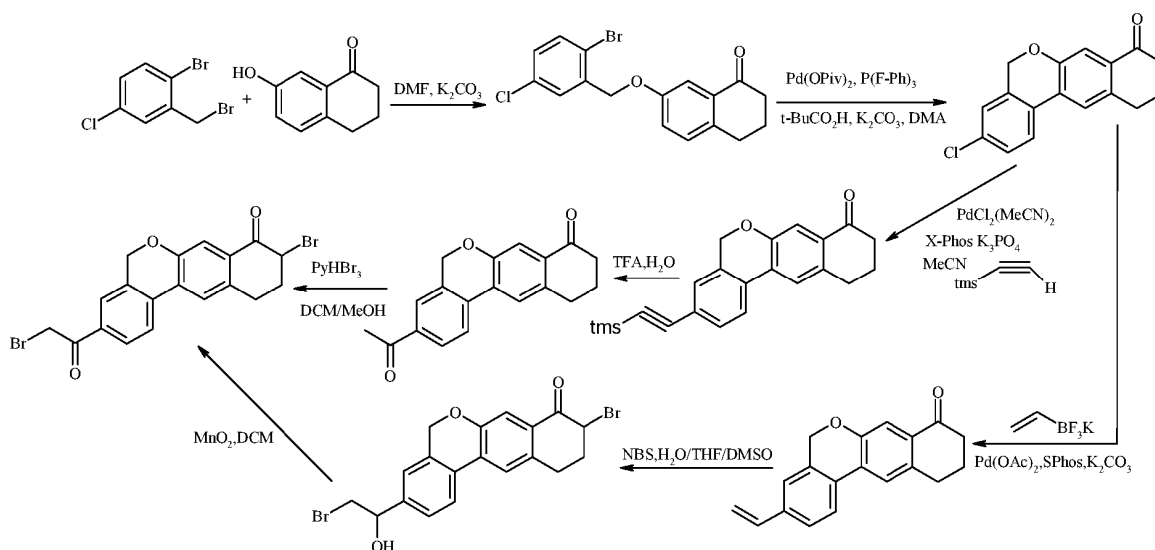


- 25 **Velpatasvir (Fórmula A)**

Velpatasvir es un inhibidor pangenotípico de NS5A en investigación y actualmente se encuentra en ensayos clínicos en combinación con el inhibidor de polimerasa análogo del nucleótido sofosbuvir (SOF), aprobado como Sovaldi®, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C VHC del genotipo 1-6.

- 30 Las patentes de los Estados Unidos Nos. 8,940,718 ("la patente '718"), 8,575,135 ("la patente '135") y 8,921,341 ("la patente '341") divulgan nuevos agentes terapéuticos contra el VHC tales como Velpatasvir de Fórmula A y su compuesto intermedio de Fórmula I, y procesos para su preparación. El proceso divulgado para la preparación del compuesto de Fórmula I en la patente '718 se representa esquemáticamente como sigue:

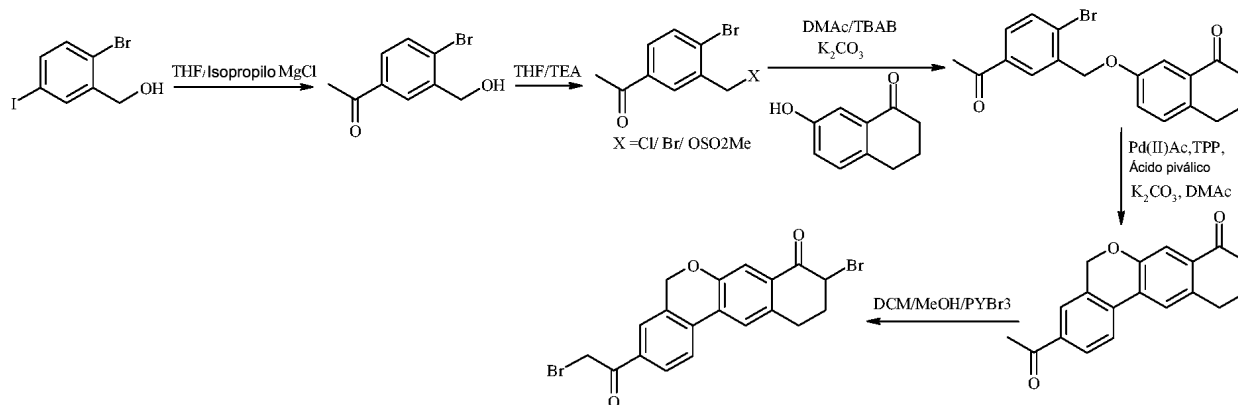
Esquema 1



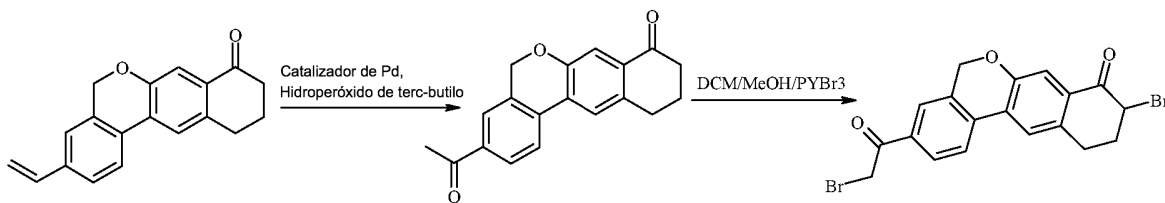
[0007] La Publicación PCT No. 2015/191437 ("la publicación '437") divulga un proceso para la preparación del compuesto de Fórmula I. El proceso divulgado en la publicación '437 se representa esquemáticamente como sigue:

5

Esquema 2

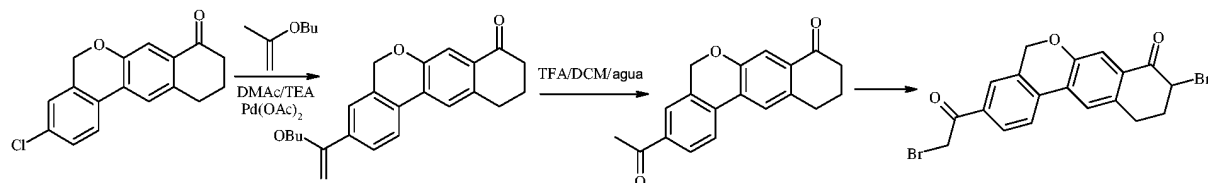


Esquema 3



10

Esquema 4



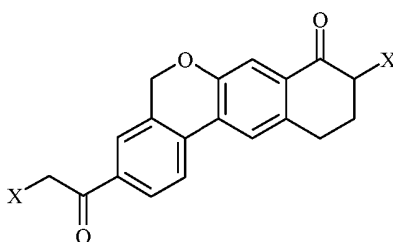
Los procesos descritos anteriormente tienen ciertas desventajas ya que implican el uso de materiales de partida costosos y múltiples reacciones catalizadas por paladio, que no son viables en operaciones rentables a escala comercial.

- 5 Por tanto, existe la necesidad en la técnica de proporcionar un proceso para la preparación de compuestos intermedios útiles en la preparación de inhibidores del VHC, que no se base en el uso de materiales de partida costosos y otras dificultades, y que sea fácilmente compatible con operaciones a escala comercial.

Entre otros aspectos de la presente invención, la presente invención simplifica el proceso para la preparación del compuesto de Fórmula I con mayor rendimiento y alta pureza mediante el uso de nuevos compuestos intermedios de Fórmula IV, IVa y V.

10 Sumario de la invención

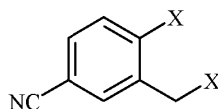
De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I, en donde 'X' representa un halógeno:



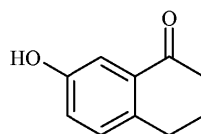
Fórmula I

15 que comprende:

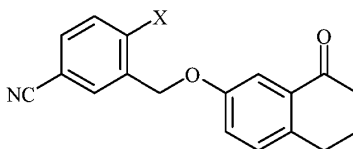
a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III para obtener un compuesto de Fórmula IV, donde 'X' representa un halógeno,



Fórmula II

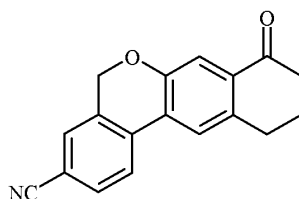


Fórmula III



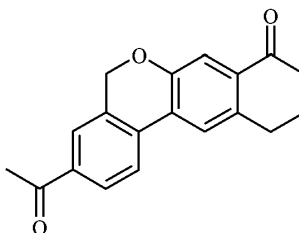
Fórmula IV

b) ciclar el compuesto de Fórmula IV para obtener un compuesto de Fórmula V,



Fórmula V

c) convertir el compuesto de Fórmula V en un compuesto de Fórmula VI, y



Fórmula VI

d) convertir el compuesto de Fórmula VI en el compuesto de Fórmula I.

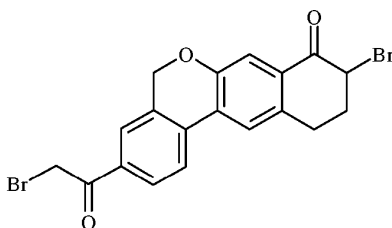
De acuerdo con otra realización, descrita en el presente documento, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I, donde 'X' representa un halógeno, que comprende:

- a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III para obtener un compuesto de Fórmula IV, donde 'X' representa un halógeno,
- b) ciclar el compuesto de Fórmula IV para obtener un compuesto de Fórmula V, y
- c) convertir el compuesto de Fórmula V en el compuesto de Fórmula I.

De acuerdo con otra realización, descrita en el presente documento, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I, donde 'X' representa un halógeno, que comprende:

- a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III para obtener un compuesto de Fórmula IV, donde 'X' representa un halógeno, y
- b) convertir el compuesto de Fórmula IV en el compuesto de Fórmula I.

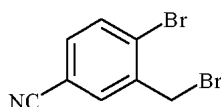
De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula Ia:



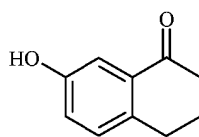
Fórmula Ia

que comprende:

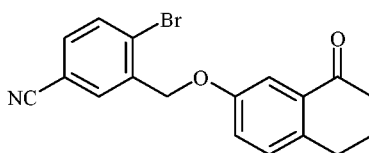
a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IIa con un compuesto de Fórmula III para obtener un compuesto de Fórmula IVa,



Fórmula IIa

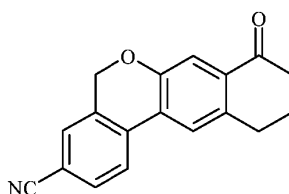


Fórmula III



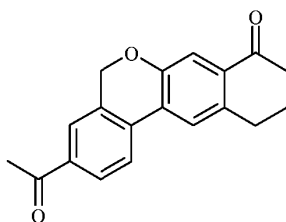
Fórmula IVa

b) ciclar el compuesto de Fórmula IVa para obtener un compuesto de Fórmula V,



Fórmula V

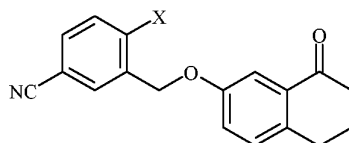
c) convertir el compuesto de Fórmula V en un compuesto de Fórmula VI, y



Formula VI

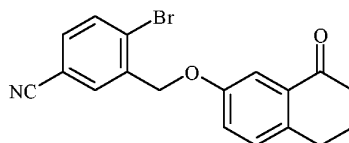
d) convertir el compuesto de Fórmula VI en el compuesto de Fórmula I.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula IV, en donde 'X' representa un halógeno,



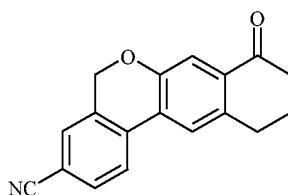
Fórmula IV

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula IVa,



Fórmula IVa

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula V,



Fórmula V

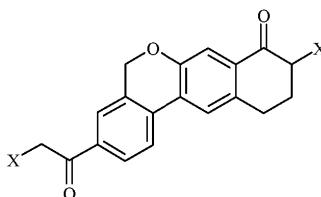
De acuerdo con otra realización descrita en el presente documento, se proporciona un proceso para la preparación de Velpatasvir de Fórmula A, que comprende preparar el 9-halo-3-(2-haloacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona de Fórmula I de acuerdo con el proceso descrito anteriormente, y convertir el 9-halo-3-(2-haloacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona de Fórmula I en Velpatasvir de Fórmula A.

De acuerdo con otra realización descrita en el presente documento, se proporciona una composición farmacéutica útil para inhibir el VHC, que comprende Velpatasvir de Fórmula A, preparado mediante los procesos de la presente invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I usando nuevos compuestos intermedios. Además, en el presente documento se describe la conversión del compuesto de Fórmula I en Velpatasvir de Fórmula A.

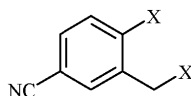
De acuerdo con una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de Fórmula I, en donde 'X' representa un halógeno:



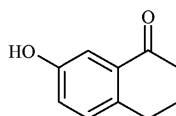
Fórmula I

que comprende:

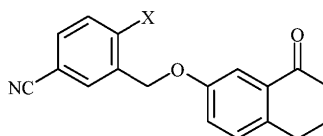
a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III para obtener un compuesto de Fórmula IV, donde 'X' representa un halógeno,



Fórmula II

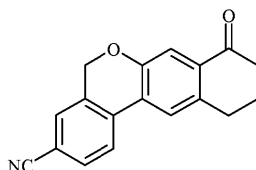


Fórmula III



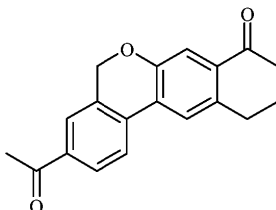
Fórmula IV

b) ciclar el compuesto de Fórmula IV para obtener un compuesto de Fórmula V,



Fórmula V

c) convertir el compuesto de Fórmula V en un compuesto de Fórmula VI, y



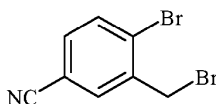
Fórmula VI

d) convertir el compuesto de Fórmula VI en el compuesto de Fórmula I.

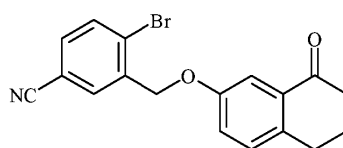
El material de partida del compuesto de Fórmula II y Fórmula III se conoce en la técnica y se puede preparar mediante cualquier método conocido. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula II se puede sintetizar como se divulga en la patente de los Estados Unidos No. 6,387,926, o puede ser por el proceso descrito en la presente solicitud. El compuesto de Fórmula III se puede sintetizar como se divulga en el Journal of Medicinal Chemistry, 1998, vol. 41, # 7, páginas 1068 - 1083.

A menos que se especifique lo contrario, el término 'X' representa un halógeno, que se selecciona entre flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I).

En una realización preferida, el compuesto de Fórmula II y Fórmula IV puede representarse como sigue:



Fórmula IIa



Fórmula IVa

El compuesto de partida de Fórmula IIa de la presente invención se puede preparar a partir de 4-bromo-3-metilbenzonitrilo mediante bromación como se describe en el siguiente proceso.

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula IIa, que comprende: bromar 4-bromo-3-metilbenzonitrilo en presencia de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH) y opcionalmente en presencia de un catalizador en un disolvente adecuado para obtener el compuesto de Fórmula IIa.

Ejemplos de catalizadores usados en el presente documento para la etapa de bromación incluyen, pero no se limitan a, 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN), 1,1'-azobis(ciclohexano carbonitrilo) (ACCN), 4,4'-azobis(ácido 4-cianovalérico), 4,4'-azobis(ácido 4-cianovalérico), 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo), diclorhidrato de 2,2'-azobis(2-metilpropionamida), persulfato de amonio, hidróperóxido de terc-butilo, dióxido de manganeso, cloruro de aluminio y similares, y mezclas de los mismos.

Los disolventes adecuados para la bromación incluyen, pero no se limitan a, amidas, nitrilos, éteres, hidrocarburos halogenados y mezclas de los mismos. Las amidas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona y similares, y mezclas de las mismas. Los nitrilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetonitrilo, propionitrilo, benzonitrilo y similares, y mezclas de los mismos. Los éteres adecuados

incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, dimetil éter, diisopropil éter, éter metílico de butilo terciario, 1,4-dioxano y similares, y mezclas de los mismos. Los hidrocarburos halogenados adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo y similares, y mezclas de los mismos.

5 La reacción de bromación se lleva a cabo ventajosamente a una temperatura de aproximadamente 0 °C hasta la temperatura de reflujo, preferiblemente a 85 °C o menos.

El compuesto resultante de Fórmula IIa puede procesarse adicionalmente directamente sin aislarlo de la solución de la reacción.

10 Alternativamente, el compuesto de Fórmula IIa puede aislarse como un sólido y usarse para una reacción posterior. La etapa de aislamiento incluye el lavado de la capa orgánica con una solución base acuosa seguida de la concentración de la capa orgánica al vacío para obtener el residuo por cualquier método conocido en la técnica, al final de la reacción. Por ejemplo, destilación, evaporación, secado rotacional (tal como con el evaporador rotatorio Büchi), secado instantáneo, secado instantáneo por rotación y similares, preferiblemente destilación al vacío. El residuo resultante puede cristalizarse o suspenderse utilizando un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, una mezcla de un disolvente de éter y un disolvente de hidrocarburo cíclico; preferiblemente a partir de una mezcla de éter metílico de butilo terciario y heptano.

15 La etapa a) del proceso antes mencionado implica la reacción del compuesto de Fórmula II, preferiblemente el compuesto de Fórmula IIa, con el compuesto de Fórmula III, para obtener un compuesto de Fórmula IV, preferiblemente un compuesto de Fórmula IVa, en presencia de una base adecuada y en un disolvente adecuado.

20 Ejemplos de bases adecuadas usadas en el presente documento para la etapa de reacción del compuesto de Fórmula IIa con el compuesto de Fórmula III incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina y similares, y mezclas de los mismos.

25 Los disolventes adecuados para la reacción del compuesto de Fórmula IIa con el compuesto de Fórmula III incluyen, pero no se limitan a, amidas, nitrilos, éteres, hidrocarburos aromáticos y mezclas de los mismos. Las amidas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona y similares, y mezclas de las mismas. Los nitrilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetnitrilo, propionitrilo y similares, y mezclas de los mismos. Los éteres adecuados incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, éter metílico de butilo terciario, 1,4-dioxano y similares, y mezclas de los mismos. Los hidrocarburos aromáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, tolueno, xileno y similares, y mezclas de los mismos.

30 La reacción del compuesto de Fórmula IIa con el compuesto de Fórmula III se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 25 °C a la temperatura de reflujo.

35 La etapa b) del proceso antes mencionado implica la ciclación del compuesto de Fórmula IV, preferiblemente del compuesto de Fórmula IVa, para obtener el compuesto de Fórmula V en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado a una temperatura preferiblemente de aproximadamente 25 °C a la temperatura de reflujo.

El catalizador de paladio adecuado usado en el presente documento se selecciona entre el grupo que consiste en tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0), tetrakis(tri(otolil)fosfina)paladio(0), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) ($\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$), acetato de paladio(II) y similares, y mezclas de los mismos.

40 Las bases adecuadas usadas en el presente documento para la ciclación del compuesto de Fórmula IVa incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, y mezclas de los mismos; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares, y mezclas de los mismos; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares, y mezclas de los mismos; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y similares, y mezclas de los mismos; y bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina y similares, y mezclas de los mismos.

50 Los disolventes adecuados para la ciclación del compuesto de Fórmula IVa incluyen, pero no se limitan a, éteres, amidas, hidrocarburos aromáticos, agua y mezclas de los mismos. Los éteres adecuados incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, éter dimetílico, éter dietílico, éter diisopropílico, éter metílico de butilo terciario, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, y mezclas de los mismos. Las amidas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidinona y similares, y mezclas de los mismos. Los hidrocarburos aromáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, tolueno, xileno; y similares, y mezclas de los mismos.

La etapa c) del proceso mencionado anteriormente implica convertir el compuesto de Fórmula V en el compuesto de Fórmula VI en presencia de haluro de metilmagnesio, particularmente bromuro de metilmagnesio en un disolvente adecuado.

5 Los disolventes adecuados usados para la etapa c) incluyen, pero no se limitan a, éteres tales como tetrahidrofurano, éter dimetilico, éter dietílico, éter diisopropílico, éter metílico de butilo terciario, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares y mezclas de los mismos.

La etapa c) se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C hasta la temperatura de reflujo.

10 La etapa c) implica opcionalmente proteger el grupo ceto en el compuesto de Fórmula V y luego reaccionar con haluro de metilmagnesio, y luego seguir con la desprotección *in situ* del grupo protector para obtener el compuesto de Fórmula VI.

La protección del grupo ceto en el compuesto de Fórmula V se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C hasta la temperatura de reflujo.

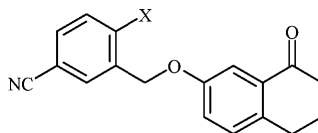
15 El grupo protector de ceto adecuado usado en el presente documento se selecciona entre dimetilacetales, dietilacetales, 1,3-dioxanos, 1,3-dioxolanos, 1,3-ditianos, 1,3-ditiolanos, trimetilsililo, trietilsililo y similares.

La protección del grupo ceto en el compuesto de Fórmula V puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, que incluye, pero no se limita a, bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio, tetrametilpiperidida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, y mezclas de los mismos.

20 La desprotección del grupo ceto se puede realizar en presencia de un agente desprotección adecuado. El agente de desprotección adecuado incluye, pero no se limita a, ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio y similares, y mezclas de los mismos.

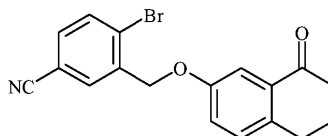
25 La etapa d) del proceso mencionado anteriormente implica convertir el compuesto de Fórmula VI en el compuesto de Fórmula I mediante cualquier proceso conocido en la técnica, por ejemplo, los procesos mostrados en la patente '718 y la solicitud PCT '437 mencionadas anteriormente.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula IV, donde 'X' representa un halógeno,



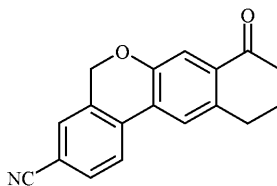
Fórmula IV

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula IVa,



Fórmula IVa

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula V,



Fórmula V

35 En otra realización, descrita en el presente documento, se proporciona un proceso para la preparación de Velpatasvir, que comprende: preparar el 9-halo-3-(2-haloacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona de Fórmula I como se describió anteriormente, y convertir la 9-halo-3-(2-haloacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-

ona en Velpatasvir mediante cualquier proceso conocido en la técnica, por ejemplo, los procesos mostrados en la patente '718 y la solicitud PCT '437 mencionadas anteriormente.

En otra realización, descrita en el presente documento, se proporciona una composición farmacéutica que comprende Velpatasvir de Fórmula A preparada mediante los procesos de la presente invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen en detalle los procesos que pueden usarse en la preparación de los compuestos descritos anteriormente.

Ejemplo 1:

Preparación de 4-bromo-3-(bromometil)-benzonitrilo

Se combinaron 4-bromo-3-metilbenzonitrilo (80 g), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (70 g), azobisisobutironitrilo (6.7 g) y cloruro de etileno (650 mL) en un matraz de reacción de 1 L. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 80-85 °C y se agitó durante 19 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 20-25 °C y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (650 mL) seguido de agua (650 mL). La capa orgánica se separó y se concentró en un aceite marrón oscuro, que solidificó al reposar. El sólido resultante se agitó en una mezcla de éter metílico de terc-butilo (40 mL) y heptano (80 mL) durante 3 horas. La suspensión resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con heptano (80 mL). La torta del filtro se secó en un horno de vacío a 35 °C para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 51.3 g; pureza por HPLC: 95.1 %; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 8.3, 2.0 Hz), 4.56 (s, 2H).

Ejemplo 2:

Preparación de 4-bromo-3-(bromometil)-benzonitrilo

Se combinaron 4-bromo-3-metilbenzonitrilo (9.8 g), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (7 g) y 1,2-dicloroetano (80 mL) en un matraz de reacción de 1 L y se agitaron bajo nitrógeno a 10 - 15 °C. A la masa de reacción se le añadió 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0.82 g) y la mezcla de reacción se calentó a 80 - 85 °C. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró para eliminar la 5,5-dimetilhidantoína (4.2 g). El licor madre se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (Rendimiento: ensayo de 12 g p/p).

Ejemplo 3:

Preparación de 7-(2-bromo-5-cianobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

Se combinaron 7-hidroxi-1-tetralona (26 g) y carbonato de potasio (44 g) en N,N-dimetilacetamida (130 mL) en un matraz de reacción de 1 L. A la masa de reacción se le añadió una solución en dimetilacetamida de 4-bromo-3-(bromometil)benzonitrilo (44 g en 130 mL) a 25 - 30 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 68 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (520 mL) a 8 - 12 °C durante 25 min y se agitó durante 30 min a 10 °C. El sólido precipitado se filtró y al sólido se le añadió agua (300 mL) y se agitó durante 45 min. El sólido se filtró y se lavó con agua (50 mL) y se secó a 35 °C al vacío durante aproximadamente 24 h para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 58.7 g; pureza por HPLC: 98.2 %; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (m, 1H), 7.71 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.46 (dd, 1H, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 8.4, 2.7 Hz), 5.13 (s, 2H), 2.93 (dd, 1H, J = 6.0, 6.0 Hz), 2.65 (dd, 1H, J = 6.5, 6.5 Hz), 2.13 (pent., 2 H, J = 6.3 Hz).

Ejemplo 4:

Preparación de 7-(2-bromo-5-cianobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

Se combinaron 7-hidroxi-1-tetralona (29.5 g) y carbonato de potasio (50 g) en N,N-dimetilacetamida (150 mL) en un matraz de reacción de 1 L. A la masa de reacción se le añadió una solución en dimetilacetamida de 4-bromo-3-(bromometil)benzonitrilo (50 g en 160 mL) a 20 - 25 °C durante 43 min. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 21 h. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la masa de reacción (620 mL) a 12 °C y la mezcla se agitó a 12 - 15 °C durante 30 min. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua (3 x 30 mL) y se secó al vacío a 30 °C. Luego, el sólido se agitó en heptano (780 mL) a 25 °C durante 5 h, se filtró, se lavó con heptano (3 x 50 mL) y se secó al aire durante 3 días. Se repitió la suspensión de heptano (1 x 620 mL y 1 x 540 mL) y se secó para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 51.8 g; pureza por HPLC: 93 %.

El sólido anterior se disolvió en acetato de isopropilo (600 mL) a 80 - 85 °C y la temperatura de la masa de reacción se dejó enfriar a 25 - 30 °C. El sólido precipitado se filtró y se lavó con acetato de isopropilo (35 mL) y se secó al vacío a 40 °C durante 3 h para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 40.9 g; pureza por HPLC: 97.9 %.

Ejemplo 5:

Preparación de 3-ciano-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona

Se combinaron 7-(2-bromo-5-cianobenciloxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1.32 kg), carbonato de potasio (1.02 kg), ácido píválico (113.5 g), PPh₃ (29.1 g) y N,N-dimetilacetamida (6.6 L) en un matraz de reacción de 20 L. Se añadió Pd(AcO)₂ (24.9 g) a la masa de reacción y luego se calentó la mezcla de reacción a 115 -120 °C y se agitó durante 1,5 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se dejó enfriar a 10 °C y se añadió una mezcla de cloruro de metileno (39.6 L) y agua (13.2 L). Las capas orgánica y acuosa se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (6.6 L). La capa orgánica combinada se lavó con solución de cloruro de sodio al 20 % (6.6 L) y luego se filtró. El filtrado obtenido se separó por destilación al vacío para obtener el compuesto del título.

10 Ejemplo 6:

Preparación de 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9)-ona

Se combinaron 3-ciano-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9H)-ona (50 g), bromuro de cobre (I) (2.61 g) y tetrahidrofurano (500 mL) en un matraz de reacción de 1 L y se dejó enfriar a 0 °C y se agitó durante 30 min a la misma temperatura. A la masa de reacción se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio 1.0 M en tetrahidrofurano (200 mL) a 0 °C y la masa de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 20 min a la misma temperatura. A la masa de reacción se le añadió clorotrimetilsilano (25.4 mL) a 15 °C y se agitó durante 10 min a 20 °C seguido de bromuro de metilmagnesio 3.4 M en 2-metiltetrahidrofurano (160 mL) que se añadió durante 1 hora a 15 °C y se agitó durante 16 h a 20 °C. Luego, la masa de reacción se añadió lentamente al ácido clorhídrico acuoso 2 M enfriado previamente (500 mL) por debajo de 20 °C y se agitó durante 5 horas a la misma temperatura. Luego, el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (100 mL) y metanol (100 mL) y se secó para obtener el compuesto del título.

El filtrado se llevó a un matraz de reacción y se dejó enfriar a -20 °C y se agitó durante 18 h a la misma temperatura y el sólido precipitado se filtró y se lavó con metanol (20 mL) y se secó el compuesto húmedo para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 41.8 g; pureza por HPLC: 98.5 %.

Ejemplo 7:

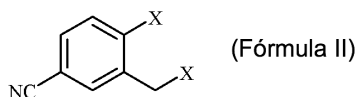
25 Preparación de 9-bromo-3-(2-bromoacetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9)-ona

Se disolvió 3-acetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[c,g]cromen-8(9)-ona (5 g) en una mezcla 9:1 de cloruro de metileno y metanol (35 mL) a 20 °C. A la masa de reacción se le añadió gota a gota una solución de tribromuro de piridinio en cloruro de metileno a 20°C y la masa de reacción se agitó durante 30 min a 25 °C. Una vez completada la reacción, el sólido precipitado se filtró y se lavó con metanol (2 x 25 mL) para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 6.1 g; pureza por HPLC: 98 %.

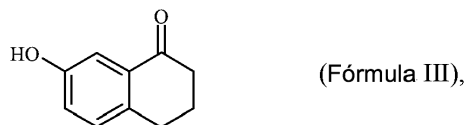
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I que comprende:

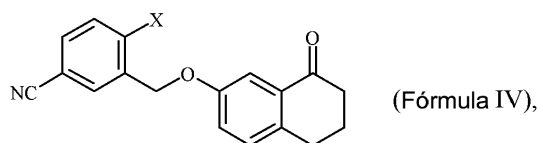
a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III para obtener un compuesto de Fórmula IV, donde el compuesto de Fórmula II es,



donde el compuesto de Fórmula III es,

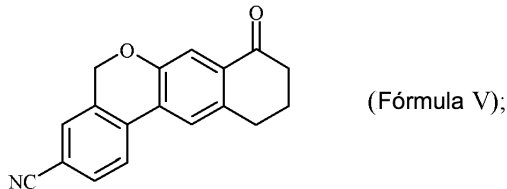


donde el compuesto de Fórmula IV es,

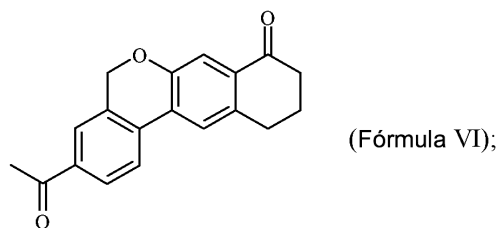


y donde 'X' representa un halógeno;

b) ciclar el compuesto de Fórmula IV para obtener un compuesto de Fórmula V, donde el compuesto de Fórmula V es,

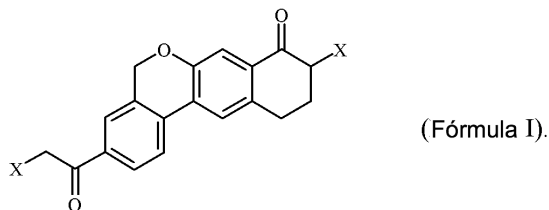


c) convertir el compuesto de Fórmula V en un compuesto de Fórmula VI, donde el compuesto de Fórmula VI es,



y

d) convertir el compuesto de Fórmula VI en el compuesto de Fórmula I, donde el compuesto de Fórmula I es



2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

(i) la etapa de reacción a) se realiza en presencia de una base y un disolvente; y

(ii) la etapa de conversión c) se realiza en presencia de bromuro de metilmagnesio y un disolvente; y

(iii) la etapa de conversión c) se realiza en presencia de un disolvente seleccionado de uno de tetrahidrofurano, éter dimetílico, éter dietílico, éter diisopropílico, éter metílico de butilo terciario, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano, y mezclas de los mismos.

- 5 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa de conversión c) comprende además:

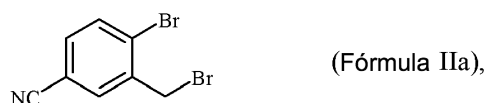
proteger el grupo ceto en el compuesto de Fórmula V con un grupo protector;
hacer reaccionar el compuesto protegido con haluro de metilmagnesio; y
desproteger *in situ* el grupo protector para obtener el compuesto de Fórmula VI, preferiblemente:

- 10 (i) donde el proceso de protección del grupo ceto en el compuesto de Fórmula V se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C hasta la temperatura de reflujo; y
(ii) donde el grupo protector de ceto se selecciona de uno de dimetilacetal, un dietilacetal, un 1,3-dioxano, un 1,3-dioxolano, un 1,3-ditiano, un 1,3-ditiolano, trimetilo sililo y trietilsililo; y
(iii) donde el proceso de protección del grupo ceto en el compuesto de Fórmula V se lleva a cabo en presencia de una
15 base seleccionada de uno de bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio, tetrametilpiperidida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, y mezclas de los mismos; y
(iv) donde el proceso de desprotección del grupo ceto en el compuesto de Fórmula V se lleva a cabo utilizando un agente desprotector seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico y p-toluenosulfonato de piridinio, y mezclas de los mismos.

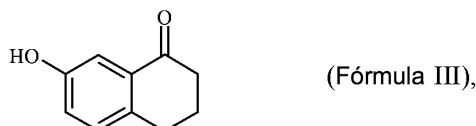
- 20 4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el halógeno "X" es uno de flúor, cloro, bromo y yodo.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de Fórmula Ia que comprende:

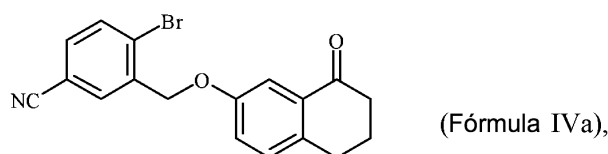
a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IIa con un compuesto de Fórmula III para obtener un compuesto de Fórmula IVa, donde el compuesto de Fórmula IIa es,



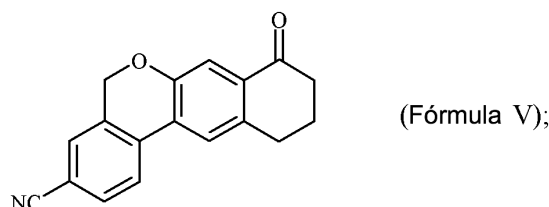
- 25 donde el compuesto de Fórmula III es,



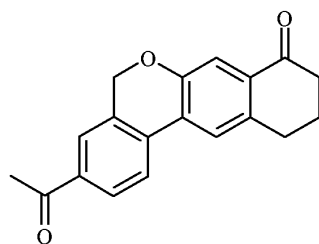
donde el compuesto de Fórmula IVa es,



- 30 b) ciclar el compuesto de Fórmula IVa para obtener un compuesto de Fórmula V, donde el compuesto de Fórmula V es,



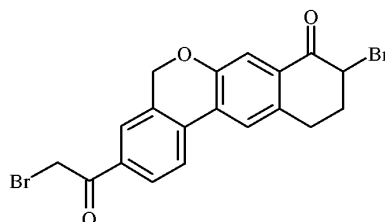
c) convertir el compuesto de Fórmula V en un compuesto de Fórmula VI, donde el compuesto de Fórmula VI es,



(Fórmula VI);

y

d) convertir el compuesto de Fórmula VI en el compuesto de Fórmula Ia, donde el compuesto de Fórmula Ia es



(Fórmula Ia).

- 5 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto de Fórmula IIa se prepara bromando 4-bromo-3-metilbenzonitrilo en presencia de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH), un disolvente, y opcionalmente en presencia de un catalizador, preferiblemente:

- (i) donde cuando se usa el catalizador, el catalizador se selecciona entre uno de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo), 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo), 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléxico), 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléxico), 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo), diclorhidrato de 2,2'-azobis(2-metilpropionamidina), persulfato de amonio, hidróperóxido de terc-butilo, dióxido de manganeso, y cloruro de aluminio, y mezclas de los mismos; y
 10 (ii) donde el disolvente se selecciona de uno de una amida, un nitrilo, un éter y un hidrocarburo halogenado, y sus mezclas, preferiblemente donde la amida se selecciona entre dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidinona, y mezclas de los mismos; y donde el nitrilo se selecciona entre acetonitrilo, propionitrilo y benzonitrilo, y mezclas de los mismos; y donde el éter se selecciona entre uno de tetrahidrofurano, dimetil éter, diisopropil éter, éter metílico de butilo terciario y 1,4-dioxano, y mezclas de los mismos; y donde el hidrocarburo halogenado se selecciona entre uno de cloruro de metileno, cloruro de etileno y cloroformo, mezclas de los mismos; y
 15 (iii) donde el compuesto de Fórmula IIa se usa sin aislarlo de la solución de bromación, o donde el compuesto de Fórmula IIa se aísla de la solución de bromación lavando la solución de bromación con una solución de base acuosa, concentrar la solución resultante al vacío para obtener el compuesto sólido y, opcionalmente, cristalizar el compuesto sólido en un disolvente orgánico seleccionado entre un disolvente de éter y un disolvente de hidrocarburo cíclico.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde la etapa de reacción a) se realiza en una base acuosa seleccionada entre una de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y piridina, y mezclas de los mismos;

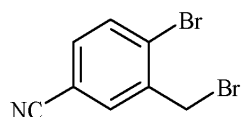
- y
 donde la etapa de reacción a) se realiza en un disolvente seleccionado entre una de amida, un nitrilo, un éter y un hidrocarburo aromático, y mezclas de los mismos, preferiblemente donde la amida se selecciona entre dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos; y donde el nitrilo se selecciona entre uno de acetonitrilo y propionitrilo, y mezclas de los mismos; y donde el éter se selecciona entre uno de tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, éter metílico de butilo terciario y 1,4-dioxano, mezclas de los mismos; y donde el hidrocarburo aromático se selecciona entre uno de tolueno y xileno y mezclas de los mismos.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde la etapa de ciclación b) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio, una base y un disolvente, preferiblemente

- (i) donde el catalizador de paladio se selecciona entre el grupo que consiste en tetrakis (trifenilfosfina) paladio(0), tetrakis(tri(otil)fosfina) paladio(0), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$), y acetato de paladio(II), y mezclas de los mismos; y
 (ii) donde la base se selecciona entre uno de hidróxido de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino y una base orgánica, y mezclas de los mismos; y
 40 (iii) donde el disolvente se selecciona entre uno de un éter, una amida, un hidrocarburo aromático y agua, y mezclas de los mismos.

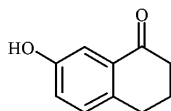
9. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula Ia que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IIa con un compuesto de Fórmula III para obtener un compuesto de Fórmula IVa, donde el compuesto de Fórmula IIa es



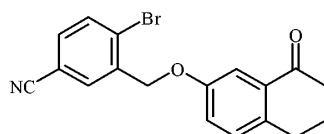
(Fórmula IIa),

donde el compuesto de Fórmula III es



(Fórmula III),

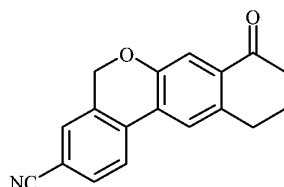
y donde el compuesto de Fórmula IVa es



(Fórmula IVa);

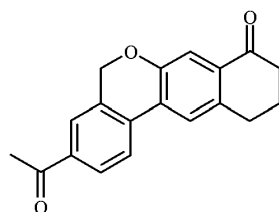
5

b) ciclar el compuesto de Fórmula IVa para obtener un compuesto de Fórmula V, donde el compuesto de Fórmula V es



(Fórmula V);

c) convertir el compuesto de Fórmula V en un compuesto de Fórmula VI, donde el compuesto de Fórmula VI es

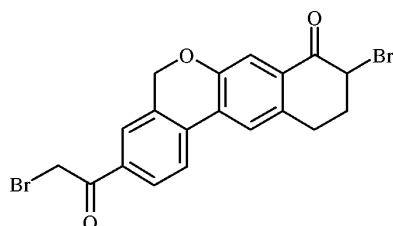


(Fórmula VI);

10

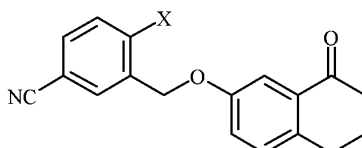
y

d) convertir el compuesto de Fórmula VI en el compuesto de Fórmula Ia, donde el compuesto de Fórmula Ia es



(Fórmula Ia).

10. Un compuesto de Fórmula IV, donde 'X' representa un halógeno, y donde el compuesto de Fórmula IV es

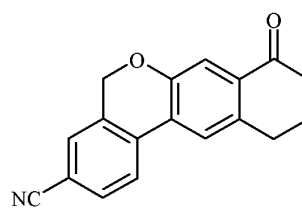


(Fórmula IV).

15

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde el halógeno 'X' es bromo.

12. Un compuesto de Fórmula V, donde el compuesto de Fórmula V es



(Fórmula V).