

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 919 951**

(51) Int. Cl.:

C07D 213/84 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2015 E 18169895 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2022 EP 3372585**

(54) Título: **Proceso para la preparación de un compuesto de diariltiohidantoina**

(30) Prioridad:

19.12.2014 US 201462094436 P

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

29.07.2022

(73) Titular/es:

**ARAGON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
10990 Wilshire Blvd. Suite 300
Los Angeles, CA 90024, US**

(72) Inventor/es:

**BEN HAIM, CYRIL;
HORVATH, ANDRAS y
WEERTS, JOHAN ERWIN EDMOND**

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 919 951 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 un compuesto de diariltiohidantoína

5 Campo de la invención

La presente divulgación está dirigida a la preparación de compuesto (X) y productos intermedios en su síntesis. Más específicamente, la presente divulgación está dirigida a procesos para la preparación del compuesto (X), descritos en la patente de los Estados Unidos No. 8,445,507, issued on May 21, 2013.

Antecedentes de la invención

El compuesto (X) de la presente divulgación se está investigando actualmente para el tratamiento del cáncer de próstata. La presente divulgación describe un proceso y productos intermedios para la preparación de dicho compuesto.

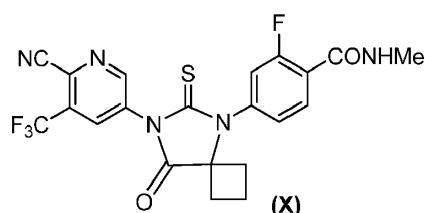
La WO 2013/029338 se refiere a moduladores del receptor gamma huérfano relacionado con retinoides (ROR γ) y su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ .

20 La WO 2007/126765 se refiere a un compuesto de hidantoína que se dice que es útil para la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos hiperproliferativos

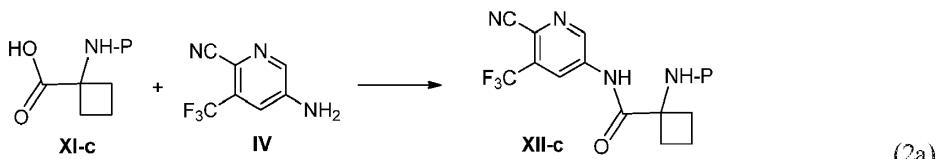
La CA 2908326 se refiere a un compuesto de imidazol dicetona, método de preparación y uso del mismo. Se dice que el compuesto tiene un buen rendimiento farmacocinético y/o farmacodinámico.

Sumario de la invención

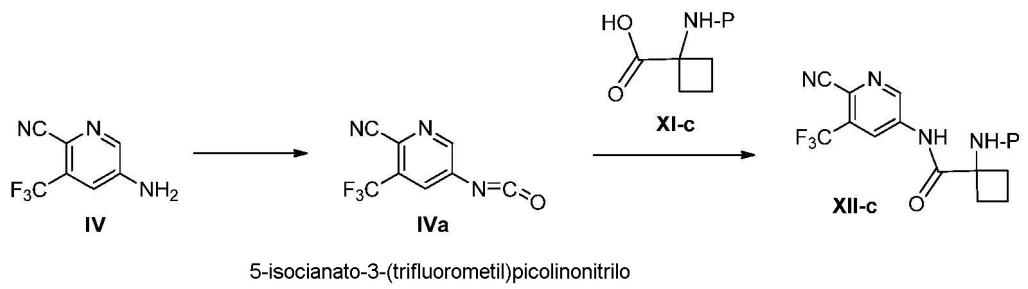
La presente invención está dirigida a un proceso de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. También se divulga la preparación del compuesto (X).



40 que comprende, que consiste en y / o consiste esencialmente en



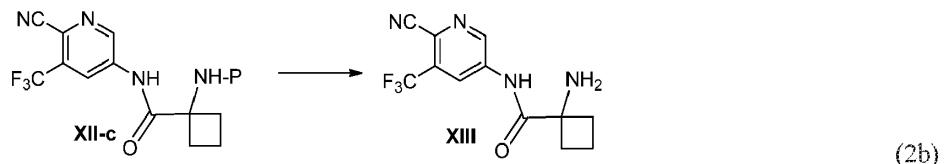
(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X1-c), en donde P es un grupo protector de amino adecuado, con el compuesto (IV) en condiciones de formación de enlaces amida; en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida; y en presencia de un catalizador; en un disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XII-c); o,



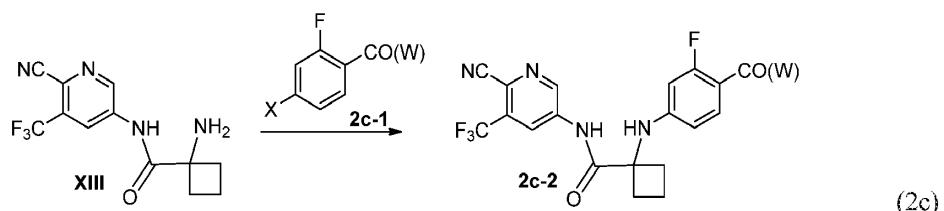
65 (ii) hacer reaccionar el compuesto (IV) con fosgено o un análogo de fosgено; en presencia de una base orgánica; en un disolvente aprótico; a continuación, tratar un intermedio de isocianato resultante (IVa).

opcionalmente sin aislamiento, con un compuesto de fórmula (XI-c); en presencia de una base no nucleófila; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 ° C a aproximadamente 80 ° C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XII-c).

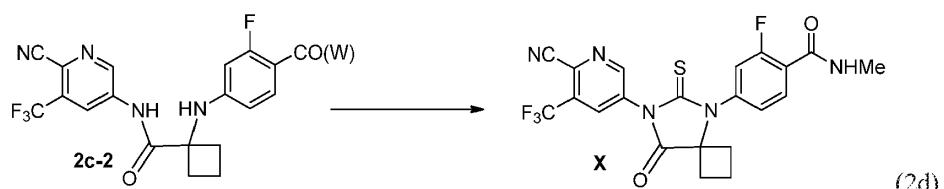
5 El compuesto obtenido de acuerdo con la presente invención es útil en los siguientes procesos



15 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII-c) en condiciones de desprotección de amino adecuadas; en un disolvente orgánico; a una temperatura mayor que la temperatura ambiente; para dar el compuesto correspondiente (XIII);

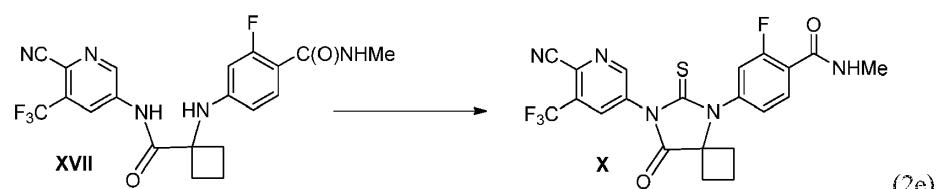


25 reaccionando el compuesto (XIII) con un compuesto de fórmula (2c-1) en donde X es cloro, bromo o yodo y W es C₁₋₈alcoxi o metilamino; en presencia de una fuente de Cu (0) o una sal de cobre; en presencia de una base inorgánica; en un disolvente orgánico; opcionalmente en presencia de un ligando; opcionalmente en presencia de un agente reductor adecuado; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 140°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (2c-2) en donde W es C₁₋₈alcoxi o metilamino;



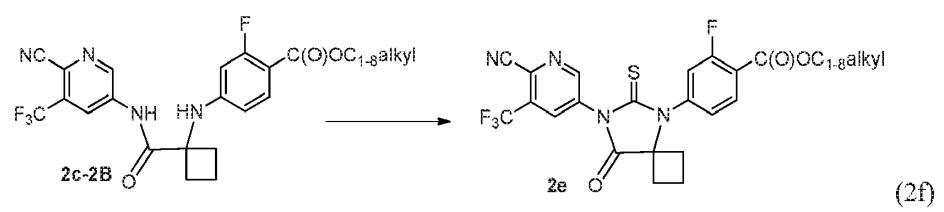
40 convertir un compuesto de fórmula (2c-2) en compuesto (X), que se analiza con mayor detalle a continuación.

45 En una realización, el compuesto (XVII), en el que W es metilamino, se convierte en el compuesto (X), como se muestra en el esquema (2e), mediante

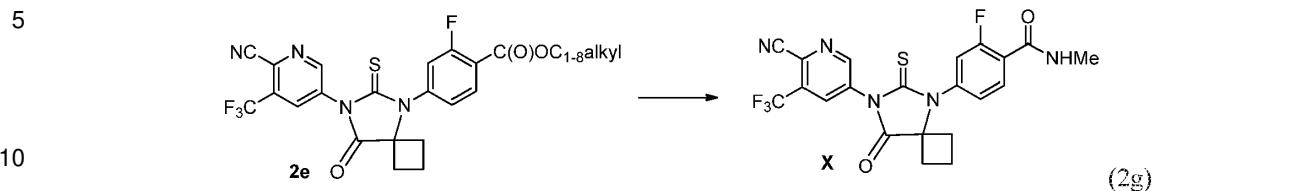


55 reacción del compuesto (XVII) con una fuente de tiocarbonilo; en presencia de un agente activador; en un disolvente orgánico; opcionalmente en presencia de una base orgánica; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C; Para dar el compuesto correspondiente (X).

60 En otra realización, un compuesto de fórmula (2c-2B), en donde W es C₁₋₈alcoxi, se convierte en un compuesto de fórmula (2e), como se muestra en el esquema (2f), por



haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (2c-2B) con una fuente de tiocarbonilo; en presencia de un agente activador; en un disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (2e); entonces



tratar un compuesto de fórmula (2e) con metilamina; en un disolvente orgánico; a aproximadamente la temperatura ambiente; Para dar el compuesto correspondiente (X).

15 **Descripción detallada de la invención**

El término "alquilo", ya sea utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Por lo tanto, los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C₁₋₈) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la porción alquilo de un sustituyente que contiene alquilo más grande. En grupos sustituyentes con múltiples grupos alquilo tales como, (C₁₋₆alquilo)₂amino-, la C₁₋₆Los grupos alquilo del dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

20 El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo, en el que el término "alquilo" es como se define anteriormente.

25 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de tales anillos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

30 El término "arilo" se refiere a un anillo aromático, monocíclico o bicíclico aromático de 6 a 10 miembros de carbono. Ejemplos de anillos de arilo incluyen fenilo y naftalenilo.

El término "halógeno", "haluro" o "halo" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

35 El término "carboxi" se refiere al grupo C (= O) OH.

El término "formilo" se refiere al grupo -C (= O) H.

40 El término "oxo" o "oxido" se refiere al grupo (= O).

45 El término "thiono" se refiere al grupo (= S).

El término "temperatura ambiente" o "temperatura ambiente", como se usa en el presente documento, se refiere a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 18°C a aproximadamente 22°C.

50 Siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus raíces de prefijo aparezcan en el nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilalquilo, alquilamino), el nombre debe interpretarse como que incluye las limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo". Números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C_{1-DO₆}) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo, un resto arilo, o en la porción alquilo de un sustituyente más grande en el que el alquilo aparece como su raíz prefijo. Para los sustituyentes alquilo y alcoxi, el número designado de átomos de carbono incluye todos los miembros independientes incluidos dentro de un rango especificado. Por ejemplo C₁₋₆ alquilo incluiría metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo individualmente, así como sus sub-combinaciones de los mismos (por ejemplo, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅, etc.).

55 En general, bajo las reglas de nomenclatura estándar utilizadas a lo largo de esta divulgación, la parte terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de conexión. Así, por ejemplo, una "C"._{1-DO₆} "sustituyente alquilcarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula:



Las abreviaturas utilizadas en la presente especificación, en particular los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

Abreviaturas

5	ACN	acetonitrilo
	aq	acuoso
5	Boc	terc-butoxicarbonilo
	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
10	DABCO	1,4-diazabiciclo [2.2.2] octano
	DBN	1,5-diazabiciclo (4.3.0) no 5-eno
10	DBU	1,8-diazabiciclo [5.4.0] undec-7-eno
	DCM	diclorometano
15	DIEA o DIPEA	diisopropiletilamina
	DMA	dimetilacetamida
	DMAPA	dimetilaminopropilamina o N ¹ ,N ¹ -dimetilpropano-1,3-diamina
15	DMAP	4- (dimetilamino) piridina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMTMM	4- Cloruro de (4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il) -4-metilmorfolinio

Abreviaturas

20	dppf	1,1'-bis (difenilfosfino) ferrocina
	EDCI	1-etyl-3- (3-dimetilaminopropil) carbodiimida
	EEDQ	2-ethoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina
	h	hora (s)
25	HCl	ácido clorhídrico
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	iPrOAc	isopropilacetato
	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	Me	metilo
30	MeCN	acetonitrilo
	MEK	metil etil cetona
	MeOH	Alcohol metílico
	mg	miligramo
	MTBD	9-metil-2,3,4,6,7,8-hexahidropirimido [1,2-a] pirimidina
35	NMP	N-metil-2-pirrolidona
	PdCl ₂ (dppf)CH ₂ Cl ₂	1,1'-cis (difenilfosfino) ferroceno-paladio (II) dicloruro diclorometano complejo
	PAG(<i>o</i> -tol) ₃	trio-tolil) fosfina
	rt	temperatura ambiente
	T3P	anhídrido propilfosfónico
40	TBD	1,5,7-triazabiciclo [4.4.0] dec-5-eno
	TCDI	1,1'-tiocarbonil-di-imidazol
	THF	tetrahidrofurano
	TMEDA	N,N,N,N-tetrametiletilendiamina
	TMG	tetrametilguanidina
45	2-MeTHF	2-metil tetrahidrofurano

Esquemas generales

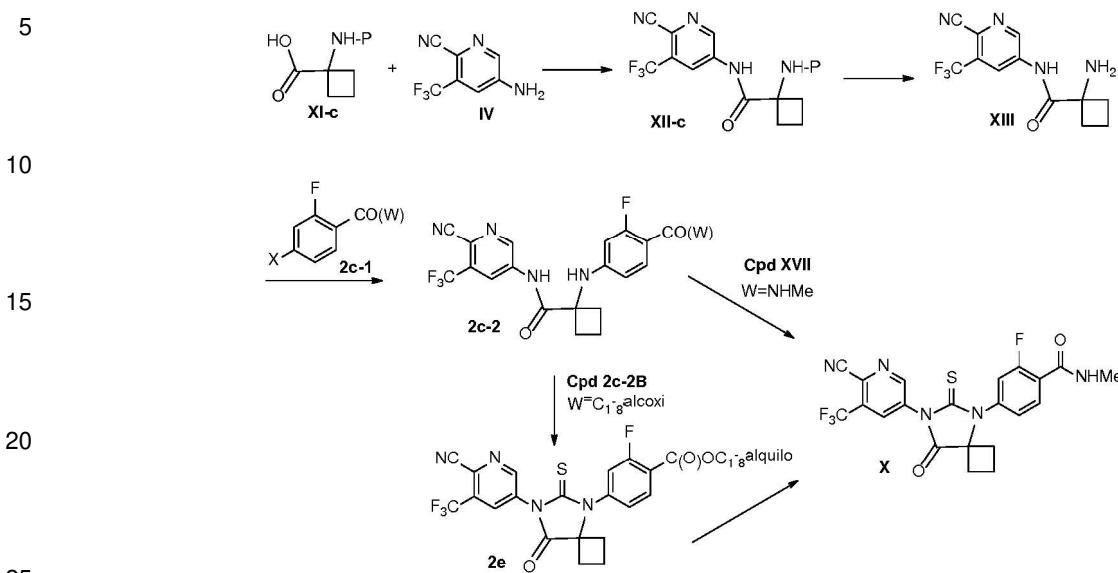
El esquema general para la invención se ilustra en el Esquema A, a continuación.

50

55

60

65

Esquema A

En el Esquema A, un compuesto de fórmula (XI-c) posee el grupo P, un grupo protector de amino convencional tal como un carbamato ($-\text{NHCO}_2\text{R}$) en donde R es $\text{C}_1\text{-8alquilo}$, fenilo, arilo ($\text{C}_1\text{-8}$) alquilo, o similar. Un compuesto de fórmula (XI-c) se puede hacer reaccionar con el compuesto (IV) en condiciones de formación de enlace amida en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida seleccionado de 1,1-carbonildiimidazol, T3P, DMTMM, EEDQ, o similares ; en presencia de un catalizador que puede ser (1) una amidina como DBU o DBN, (2) una amina terciaria como DABCO, trietilamina o DIPEA, (3) una guanidina como TBD, TMG o MTBD, o (4) una base tal como NaH, KOtBu y LiHMDS, o similares; en un disolvente aprótico, como tolueno, MeTHF, THF, iPrOAc o DCM; o un disolvente protílico tal como IPA o similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C ; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XII-c). Un experto en la técnica reconocerá que algunos reactivos y bases pueden no ser compatibles con todos los disolventes descritos en este documento, pero la compatibilidad de reactivos y bases puede identificarse fácilmente utilizando el conocimiento ya conocido o disponible en la literatura científica.

En una realización, el agente de acoplamiento de amida es 1,1-carbonildiimidazol y el catalizador es DBU.

Alternativamente, el compuesto (IV) puede tratarse primero con fosgeno o con un análogo de fosgeno seleccionado de trifosgeno (bis (clorometil) carbonato), difosgeno (cloroformiato de triclorometilo), o similares; en presencia de una base de amina terciaria seleccionada de trietilamina, etil diisopropilamina o DABCO; en un disolvente aprótico seleccionado de DCM, tolueno, THF o MeTHF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 50°C ; para formar 5-isocianato-3- (trifluorometil) picolinonitrilo (IVa) como intermedio. Reacción del intermedio (IVa) con el compuesto (XI-c); en presencia de una base no nucleofílica que es (1) una amidina como DBU o DBN, (2) una amina terciaria como DABCO o trietilamina, o (3) una guanidina como TBD, TMG o MTBD; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 80°C ; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XII-c).

Los pasos y realizaciones expuestos a continuación que describen la conversión de la fórmula (XII-c) y las reacciones posteriores no se reivindican en las reivindicaciones adjuntas.

El grupo amino de un compuesto de fórmula (XII-c) puede desprotegerse usando métodos convencionales tales como en condiciones ácidas en un disolvente orgánico tal como isopropanol, tolueno, MeTHF, THF, iPrOAc, DCM, IPA, agua o similares; a una temperatura mayor que la temperatura ambiente; para dar el compuesto correspondiente (XIII).

El compuesto (XIII) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (2c-1) en donde X es cloro, bromo o yodo y W es $\text{C}_1\text{-8alcoxi}$ o metilamino; en presencia de (1) una fuente de Cu (0) como polvo de cobre o esponja de cobre, o (2) una sal de cobre seleccionada entre cloruro cuproso, yoduro cuproso, bromuro cuproso, acetato cuproso o bromuro cúprico; en presencia de una base inorgánica tal como acetato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, CsF, pivalato de sodio o similares; en un disolvente orgánico tal como DMF, DMA, DMSO, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo o un disolvente alcohólico tal como alcohol amílico; con o sin la adición de una sal de Cu (I) seleccionada de cloruro cuproso, yoduro cuproso, bromuro cuproso o acetato cuproso; y opcionalmente

en presencia de un ligando tal como 2-acetilciclohexanona, TMEDA o fenantrolina; y opcionalmente en presencia de un agente reductor tal como ascorbato de sodio o bisulfito de sodio; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 140°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (2c-2) en donde W es C₁-alcoxi o metilamino.

5 En una realización, la sal de cobre es bromuro cuproso y el ligando es TMEDA. En otra realización, la fuente de Cu (0) es polvo de cobre.

10 En otra realización, la fuente de Cu (0) es una esponja de cobre.

15 En una realización adicional, el disolvente orgánico es DMA.

En una realización adicional, el disolvente orgánico es DMSO.

20 En otra realización, la reacción del compuesto (XIII) con un compuesto de fórmula (2c-1) comprende, consiste en, y / o consiste esencialmente en, una sal de cobre tal como bromuro cuproso con el ligando TMEDA; en presencia de la base inorgánica de acetato de potasio; en un disolvente orgánico tal como DMA; a un intervalo de temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 140°C.

25 En otra realización, la reacción del compuesto (XIII) con un compuesto de fórmula (2c-1) comprende, consiste en, y / o consiste esencialmente en, una fuente de Cu (0) tal como polvo de cobre o esponja de cobre; en presencia de una base inorgánica tal como acetato de potasio o pivalato de sodio; en DMSO; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C.

30 En otra realización, la reacción del compuesto (XIII) con un compuesto de fórmula (2c-1) comprende, consiste en, y / o consiste esencialmente en, una fuente de Cu (0) tal como polvo de cobre o esponja de cobre; en presencia de una base inorgánica tal como acetato de potasio; con la adición de una sal de cobre (I) seleccionada de cloruro cuproso, yoduro cuproso, bromuro cuproso o acetato cuproso; en un disolvente orgánico tal como DMSO; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C.

35 La presente divulgación incluye además procesos para la conversión de un compuesto de fórmula (2c-2) en el compuesto (X), que se describe en detalle a continuación.

40 El compuesto (XVII), en donde W es metilamino, puede hacerse reaccionar con una fuente de tiocarbonilo seleccionada de O,O'-di (pyridin-2-il) carbonotioato, 1,1'-tiocarbonilbis (piridin-2 (1H) -one), di (1H)-imidazol-1-il) metanotiona, tiofosgeno, un aril tiocloroformiato (en el que arilo es fenilo, naftilo o tolilo), o tiocarbonil bis (benzotriazol); en presencia de un agente activador seleccionado de DMAP, NaH o NaOH; en un disolvente orgánico seleccionado de DMA, DMF, tolueno, DMSO, ACN, THF, DCM, EtOAc, acetona, MEK o dioxano; opcionalmente en presencia de una base orgánica seleccionada de trietilamina o DIPEA; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C; para producir el compuesto correspondiente (X).

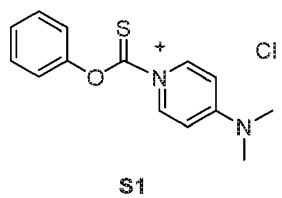
45 En una realización, la fuente de tiocarbonilo es 1,1'-tiocarbonilbis (piridin-2 (1H)-uno).

En otra realización, el agente activador es DMAP.

50 En otra realización, el disolvente orgánico es DMA.

En una realización adicional, la fuente de tiocarbonilo es fenil tioonocloroformato; el agente activador es DMAP; la base orgánica se selecciona de trietilamina o DIPEA; el solvente orgánico es DMA; ya una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 ° C a aproximadamente 80 ° C.

55 En otra realización, el fenil tioonocloroformato puede reaccionar con DMAP para formar una sal cuaternaria aislable, compuesto (**S1**), mostrado a continuación.



65 La presente divulgación se refiere además a un proceso que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en hacer reaccionar el compuesto (XVII) con el compuesto **S1**; en presencia de una base orgánica seleccionada de trietilamina o DIPEA; en el disolvente orgánico DMA; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 ° C

a aproximadamente 80 ° C; Para dar el compuesto correspondiente (X).

Un compuesto de fórmula (2c-2B), en donde W es C₁-balcoxi, puede hacerse reaccionar con una fuente de tiocarbonilo seleccionada de *O,O*-di (piridin-2-il) carbonotioato, 1,1'-iocarbonilbis (piridin-2 (1H)-one), di (1*H*-imidazol-1-il) metanotiona, tiofosgeno, un aril tiocloroformiato (en el que arilo es fenilo, naftilo o tolilo), o tiocarbonil bis (benzotriazol); en presencia de un agente activador seleccionado de DMAP, NaH o NaOH; en un disolvente orgánico seleccionado de dimetilacetamida, DMF, tolueno, DMSO, THF o dioxano; opcionalmente en presencia de una base orgánica seleccionada de trietilamina o DIPEA; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C; para dar el rendimiento del compuesto correspondiente (X).

En una realización, W de un compuesto de fórmula (2c-2B) es metoxi, designado como compuesto (XV).

La presente invención se refiere además a un proceso que incluye un compuesto de reacción (2c-2B) con un compuesto **S1**; en presencia de una base orgánica seleccionada de trietilamina o DIPEA; en el disolvente orgánico DMA; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 ° C a aproximadamente 80 ° C; para producir el compuesto correspondiente (X).

El compuesto de fórmula (2e) se puede tratar con metilamina; en un disolvente orgánico seleccionado de THF, DMF, DMA, etanol o una mezcla acuosa de los mismos; a aproximadamente la temperatura ambiente; Para dar el compuesto correspondiente (X).

En una realización, el disolvente orgánico es etanol.

En otra realización, las condiciones de reacción seleccionadas de F1 a F11, que se muestran en la Tabla 1, se pueden usar para la conversión de Cpd (2c-2) en cualquiera de los compuestos (X) o un compuesto de fórmula (2e), en donde W es metilamino o C₁-balcoxi, respectivamente.

Tabla 1.

30				
35				
40	Condiciones de reacción	Fuente de tiocarbonilo	Solvente	Agente Activador / Base
45	F1	Tiofosgeno	THF	NaOH
50	F2	Tiofosgeno	THF	DMAP
55	F3	fenil tiocloroformiato	EtOAc	DMAP + Et ₃ N
60	F4	fenil tiocloroformiato	DMA	DMAP + DIPEA
65	F5	fenil tiocloroformiato	uno de THF MeCN, acetona, MEK, DMA o DCM	DMAP + Et ₃ N
	F6	fenil tiocloroformiato	tolueno	DMAP + Et ₃ N
	F7	<i>O,O</i> -di (piridin-2-il) carbonotioato	DMA	RT a 100
	F8	1,1'-iocarbonil bis (piridin-2 (1 <i>H</i>)-uno)	DMA	RT a 100
	F9	1,1'-iocarbonil bis (piridin-2 (1 <i>H</i>)-uno)	tolueno	DMAP
				60 a 100

(continuación)

Condiciones de reacción	Fuente de tiocarbonilo	Solvente	Agente Activador / Base	T (° C)
F10	di (1 <i>H</i> -imidazol-1-il) metanotiona	DMA	DMAP	RT a 100
F11	di (1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il) metanotiona	DMA	DMAP	RT a 100

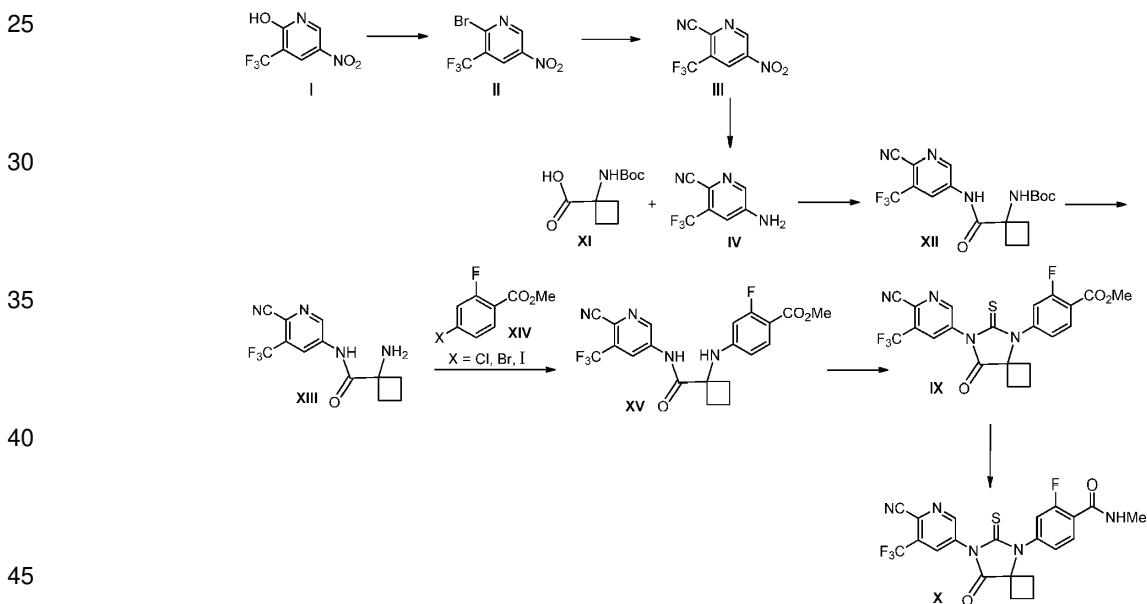
10 En otra realización, cuando la fuente de tiocarbonilo es fenil tiocloroformato, inmediatamente después de la ciclación, se puede añadir DMAPA.

Ejemplos específicos

15 Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no tienen la intención y no deben interpretarse como limitantes de ninguna manera de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación.

20 En los ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis se enumeran como aislados como un residuo. Un experto en la técnica entenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe, y similares.

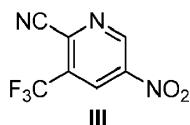
Ejemplo 1



Etapa A. Preparación del compuesto II



55 Se cargó un recipiente con 19 g de compuesto (I), 5 g de bromhidrato de trietilamina, 49 g de xileno y 67 g de DMF. Una solución de 26 g de oxicloruro de fósforo en 16 g de xileno se dosificó en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. La mezcla se enfrió luego a 70°C. A esta mezcla se le agregaron 75 g de una solución de NaOH (10 M). Después de la separación de fases a temperatura ambiente, la capa orgánica se lavó con 84 g de una solución acuosa de NaOH (10 M), seguido de 84 g de una solución acuosa de NaCl (25%). La fase orgánica se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. El aislamiento por cristalización a partir de heptano se realizó con fines de caracterización del compuesto (II). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.36, 8.75.

Etapa B. Preparación del Compuesto III

5 A la solución previa del compuesto (II) en xilenos se agregaron 8,7 g de cianuro de sodio y 6,8 g de yoduro de cobre (I) y 45 g de butironitrilo. La mezcla se calentó a 120°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó dos veces con una solución acuosa de carbonato de sodio (10%). La fase orgánica se llevó al siguiente paso. El aislamiento se realizó con fines de caracterización del compuesto (III). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*re6*) δ 149.3, 145.4, 133.9, 131.9, 130.1, 119.5, 114.0.

10

Etapa C. Preparación del compuesto IV.**20 Preparación de suspensión de catalizador modificada.**

En un vaso de precipitados de 20 ml, 0.156 g (0.129 ml, 50% p / p) de $\text{H}_3\text{correos}_2$ se añadió a una suspensión de 1,00 g de 5% de Pt / C de catalizador F101 R / W (de Evonik AG, contiene aproximadamente 60% de agua) y 4,0 ml de agua desionizada. Después de 15 minutos mientras se agita con una barra de agitación magnética, 58 mg de NH_4VO_3 Se añadió y la suspensión se agitó de nuevo durante 15 minutos.

25

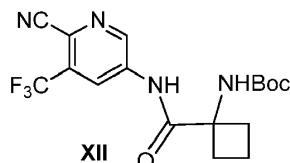
Hidrogenación.

30 Se cargó un autoclave de 100 ml con una solución de 10,0 g de compuesto (III) (46,1 mmol) en 26,7 ml de xilenos y 13,3 ml de butironitrilo. A esta solución, se añadió la suspensión de catalizador modificada con la ayuda de 2 ml de agua desionizada. Se cerró el autoclave y luego se inertizó presurizando 3 veces con nitrógeno a 10 bar y 3 veces hidrógeno a 10 bar. La presión del reactor se ajustó a 5,0 bar de hidrógeno, se inició la agitación (agitador de turbina de eje hueco, 1200 rpm) y la mezcla se calentó hasta 70 ° C en 50 min. Tan pronto como se alcanzaron los 70 ° C, la captación de hidrógeno cesó. Después de agitar durante otros 40 minutos, se detuvo el calentamiento y se dejó enfriar el autoclave. La suspensión se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y se lavó en porciones utilizando 40 ml de xilenos a 20-23 ° C. El compuesto (IV) se cristalizó a partir de la solución tras la destilación del disolvente de butironitrilo. ^1H RMN. (300 MHz, DMSO-*re6*) δ 8.20 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.04 (s, NH).

35

Etapa D. Preparación del compuesto (XII).

40



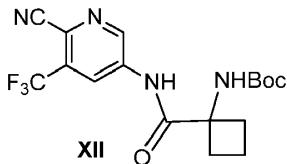
45 Método A. A una mezcla de 18 g (96.2 mmol) de compuesto (IV), 24.8 g (109.7 mmol) de compuesto (XI) en 54 mL de tetrahidrofurano (THF) se agregaron 18.5 mL (106 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) y 17 g (104 mmol) de carbonildiimidazol (CDI) en porciones a 20 ° C. La mezcla se calentó a 60°C y se añadieron 15,4 g (101 mmol) de 1,8-diazabiciclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU). Después de 2 h, la mezcla se diluyó con 108 ml de tetrahidrofurano (THF) y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (50 g en 72 ml de agua). Posteriormente, el agua se separó de la capa orgánica mediante una destilación azeotrópica. El compuesto (XII) en THF se usó como tal en el siguiente paso. Se aisló una pequeña muestra con fines de caracterización. ^1H - RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.4 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) ; ^{13}C RMN (CDCl_3 , JMOD) δ 172.7, 143.6, 138.2, 131.0, 123.5, 123.3, 114.4, 82.2, 59.9, 30.7, 28.3, 15.1.

50

55 Método B. A una mezcla de 40 g (214 mmol) de compuesto IV, 37.8 g (233 mmol) de carbonildiimidazol (CDI, 109.7 mmol) en 120 ml de tetrahidrofurano (THF) se agregó una solución de 55 g (244 mmol) del compuesto (XI) en 240 ml de tetrahidrofurano (THF). La mezcla se calentó a 60°C y se añadieron 33,7 ml (224 mmol) de 1,8-diazabiciclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU). Después de 4 h, la mezcla se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (112 g en 160 ml de agua). Después de la separación de fases a 50°C, el agua se separó de la capa orgánica mediante una destilación azeotrópica. El compuesto (XII) en THF se usó como tal para el siguiente paso.

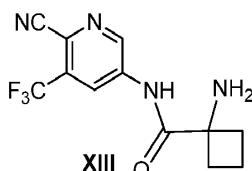
60

65

Etapa E. Preparación del compuesto (XII) a través de 5-isocianato-3- (trifluorometil) picolomomtrilo, (IVa)

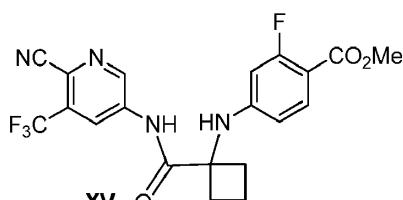
10 Se cargó un reactor con 0,2 g (1,1 mmol) de compuesto (IV), 6 ml de DCM seco y se enfrió a 0°C. Se añadió trifosgeno (0,22 g, 0,67 eq), seguido de la adición gota a gota de trietilamina (0,55 g, 5 eq). La mezcla se agitó a 0°C y, después de 2 h, el compuesto (IV) se convirtió completamente en el compuesto (IVa) de acuerdo con el análisis de HPLC. Se añadió el compuesto (XI) (0,28 g, 1,2 eq) y la mezcla se agitó adicionalmente a 0°C. El análisis por HPLC después de 1 h mostró una conversión del 42% en el compuesto (XII) en la mezcla.

15

Etapa F. Preparación del compuesto (XIII) (no forma parte de la invención)

25 Se añadió una solución 6 M de ácido clorhídrico en isopropanol (2 eq.) A la solución del compuesto (XII) en THF. La solución de reacción agitada se calentó a 70°C durante 5 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se calienta a reflujo y se cambia con 2-propanol. La reacción se dejó enfriar a 30°C y se añadió una solución de hidróxido de amonio (3 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h, luego se enfrió a 5°C. Se recogió un precipitado por filtración. La torta de filtración se lavó una vez con agua y una vez con isopropanol frío. La torta del filtro se secó a vacío parcial a 50°C para formar el compuesto (XIII) con un rendimiento del 80%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,2 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,07 (m, 2H); ¹³C RMN (CDCl₃, JMOD) δ 175,8, 143,4, 137,5, 122,9, 114,4, 59,3, 34,9, 14,3.

30

Etapa G. Preparación del compuesto (XV) (no forma parte de la invención)

45 Método A. Una solución de 2 g de compuesto (XIII) en 10 ml de DMA se añadió durante 6 h a un reactor cargado con 1,2 eq de compuesto (XIV) -Cl (X = Cl), 2,5 eq de acetato de potasio, 1,0 eq de cloruro de cobre (I) y 5 ml de DMA. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 130°C. Despues de 17 h de agitación adicional, el análisis de HPLC mostró 40% de compuesto (XV) en la mezcla de reacción.

50 Método B. Se cargó un reactor con 1 g de compuesto (XIII), 1,18 g de compuesto (XIV) -I (X = I), 0,7 g de acetato de potasio, 0,22 g de esponja de cobre (1 eq) y 7 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 25°C durante 7 h. El análisis por HPLC mostró una conversión del 93% en el compuesto (XV). Despues de la adición de EtOH, seguido de agua e hidróxido de amonio concentrado, se aisló el compuesto (XV) por filtración con un rendimiento del 90%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,74 (m, 1H), 9,28 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 7,67 (t, J = 2 x 8,7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,33 (d, J = 8,5Hz, 1H), 6,18 (d, J = 13,8Hz, 1H), 3,75 (s, 3H) 2,76 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,98 (m, 2H); ¹³C RMN (CDCl₃, JMOD) δ 174,6, 164,4, 163,8, 161,1, 151,7, 151,6, 144,7, 139,0, 133,1, 128,8, 128,1, 123,8, 114,7, 109,10, 105,6, 60,6, 51,4, 30,1, 14,40.

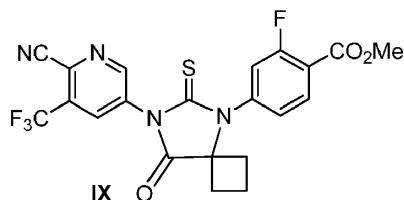
55

60

65

Etapa H. Preparación del compuesto (IX) (no forma parte de la invención)

5

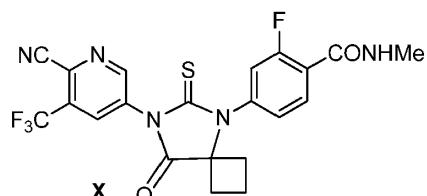


10 Método A. Se cargó un reactor con 1 g de compuesto (XV), 1,1 g de 1,1'-tiocarbonilbis (piridin-2 (1H) -ona), 0,56 g de DMAP y 6,2 ml de DMA. La mezcla se agitó y se calentó a 60°C durante 20 h. En ese momento, se agregaron 6 ml de EtOH, seguido de 6 ml de agua. La reacción se enfrió luego a 0°C. El compuesto (IX) se aisló por filtración con un rendimiento del 70%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.23 (s, *J* = 1.9Hz, 1H), 8.77 (s, *J* = 2.1Hz, 1H), 8.18 (t, *J* = 2x8.2Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 10.9, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.61 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO, JMOD) δ 179.6, 174.2, 163.3, 153.4 (ArH), 140.9, 135.5 (ArH), 132.9 (ArH), 128.9, 126.5 (ArH), 118.9 (ArH), 114.2, 67.7, 52.6 (CH₃), 31.2, 13.4.

15 Método B. Se cargó un reactor con 0,5 g de compuesto (XV), 0,35 g (2,5 eq) de DMAP y 5 ml de DMA. La mezcla se agitó y se enfrió a -20°C. A esta mezcla, se añadió fenil tiocloroformiato (0,5 g, 2,5 eq), seguido de 0,46 g (4 eq) de trietilamina. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El análisis por HPLC mostró 20 una conversión del 97% en el compuesto (IX).

Etapa I. Preparación del Compuesto (X) a través del Compuesto (IX). (no forma parte de la invención)

25

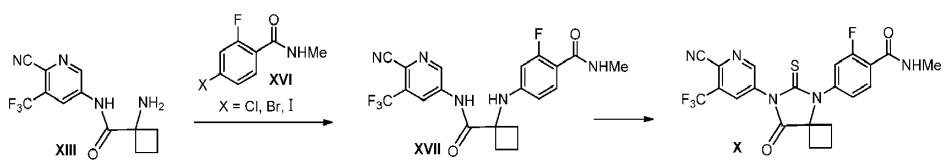


30

35 Un reactor se cargó con 0,85 g de Compuesto (IX). Se añadió una solución de metilamina en etanol (8,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió luego en una mezcla de 5,1 ml de ácido acético y 19 ml de agua. Compuesto X se aisló por filtración con un rendimiento del 55%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.22 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.9Hz, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.83 (t, *J* = 8x2Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 2.8 (d, *J* = 4.5Hz, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.61 (m, 1H).

Ejemplo 2 (no forma parte de la invención)

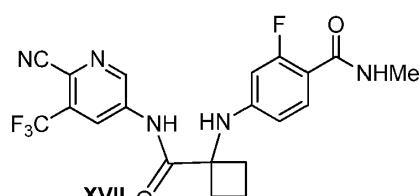
40



45

Etapa A. Preparación del compuesto (XVII)

50



55

60 Método A. En un reactor de 1 l se cargó con 7,8 g (38 mmol) de compuesto (XVI) -Br (*X* = Br), 69,7 g (2,5 eq., 79 mmol) de acetato de potasio, 12 g (0,3 eq., 9.5 mmol) de bromuro de cobre (I) y 12.8 mL (0.3 eq., 9.5 mmol) de *N*, *N*', *N*', *N*'-tetrametiletilendiamina y 27 ml de DMA. La mezcla se agitó y se calentó a 120°C. Una solución de 9,0 g de compuesto (XIII) en 12,7 ml de DMA se dosificó durante 2 h en la mezcla caliente. Despues de 2 h de agitación adicional, la mezcla se enfrió a 60°C. Se completó una adición de 27 ml de agua seguida de 18 ml de acetonitrilo. Despues de sembrar y envejecer durante 1 h, se administraron lentamente 18 ml de agua durante 2 h. La mezcla se enfrió y luego el compuesto (XVII) se aisló por filtración con un rendimiento del 84%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,7 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,19 (s, 1H) 6.30 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 13.9Hz, 1H), 2.70 (m, 3H), 2.70 (m, 2.17 (m), 1.95 (m); ¹³C NMR (DMSO, JMOD) δ 175.0, 163.7, 162.3, 159.1,

149.6, 149.4, 144.6 (ArH), 139.0, 131.5 (ArH), 129.4, 129.0, 123.6 (ArH), 122.4, 120.0, 114.7, 111.4, 111.2, 109.2 (ArH), 99.5 (ArH), 60.6, 30.1, 26.2, 14.3.

5 Método B. Se cargó un reactor con 500 mg de compuesto (XIII), 1,1 equivalentes de compuesto (XVI) -Br (X = Br), 1 equivalente de polvo de cobre, 2,0 equivalentes de acetato de potasio y 2,5 ml de DMSO. La mezcla se agitó y se calentó a 60°C durante 18 h, después de lo cual la HPLC mostró que se formó el 80% del compuesto XVII.

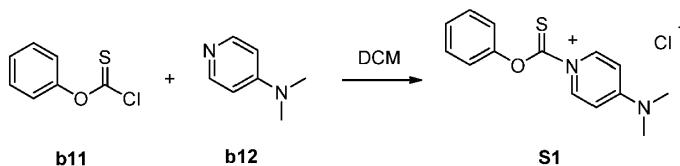
Etapa B. Preparación del compuesto (X) a partir del compuesto (XVII).

10 Método A. Se cargó un reactor con 48 g de Compuesto (XVII), 52.8 g de 1,1'-tiocarbonilbis (piridin-2 (1H) -ona), 13,5 g de 4-dimetilaminopiridina y 144 ml de DMA. La mezcla se agitó y se calentó a 90°C durante 2 h. La reacción se enfrió luego a 60°C. Se añadió un volumen de 37 ml de HCl (6 M en isopropanol), seguido de 144 ml de isopropanol y 216 ml de agua. El compuesto (X) se aisló por filtración con un rendimiento del 80%.

15

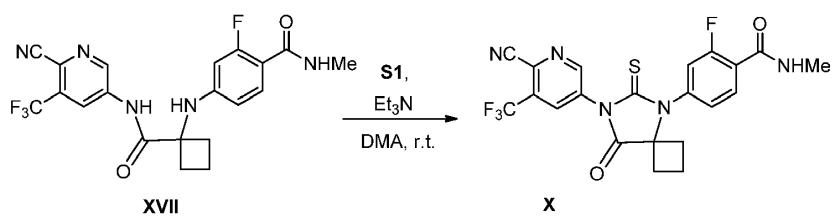
Método B.

20



25

30



35 Una porción de DMAP (**b12** 2,0 g) se disolvió en 20 ml de DCM y se enfrió a -30°C. Phenyl thionochloroformate (**b11**) se agregaron 4,3 g, 1,5 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el sólido recogido se secó a temperatura ambiente a presión reducida para dar 4,3 g de sal cuaternaria (**S1**) como un producto amarillo cristalino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): 3.39 (6H, s), 7.04 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.44 (1H, t), 7.58 (2H, t), 9.04 (2H, d).

40 El compuesto (XVII) (0,5 g, 1,1 mmol) y trietilamina (0,93 g, 8,8 mmol) se disolvieron en 5 ml de DMA a 21°C. sal **S1** (0.81 g, 2,75 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente. El análisis de la solución por HPLC después de 1 h mostró una conversión del 38% al Compuesto (X).

45 Método C. Se disolvió DMAP (4,41 g, 2,2 eq, 36,1 mmol) en 107 ml de acetato de etilo y se calentó a 60°C. Se añadió el compuesto (XVII) (7,15 g, 16,4 mmol) seguido de destilación de 35 ml de acetato de etilo para eliminar el agua. A 50°C, se agregaron 6.24 g (2,2 eq., 36,1 mmol) de fenil tioflorato y la mezcla se agitó durante 1 h antes de la adición de 9,16 mL (65,7 mmol) de trietilamina. La reacción se mantuvo a 50 ° C durante 6 h, luego se enfrió a 5 ° C. Se añadieron 13,7 ml (5 eq., 82,1 mmol) de ácido clorhídrico 6 M en 2-propanol. La mezcla se lavó luego con 35,8 ml de agua, seguido de un lavado con salmuera. La capa orgánica resultante se evaporó y se reemplazó con tolueno y *N*-butanol. Después de sembrar, la mezcla se enfrió y el compuesto (X) se recogió por filtración, se lavó y se secó. Rendimiento: 72%.

50

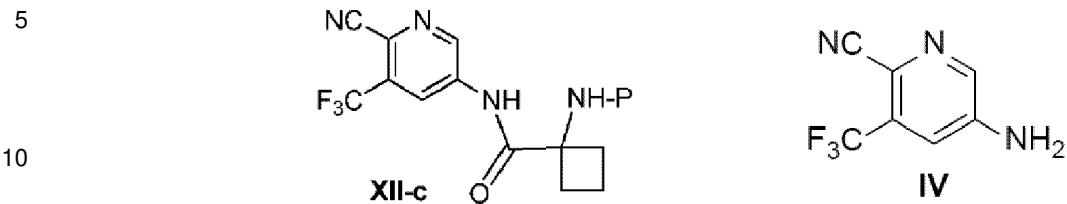
55 Método D. Se disolvió DMAP (15,4 g, 2,2 eq) en 250 ml de acetato de etilo. Se añadió el compuesto (XVII) (25 g) seguido de calentamiento a 50°C. Se añadió fenil tiocloroformato (2,2 eq.) Y la mezcla se agitó durante 1 h antes de la adición de 32 ml (4,0 eq) de trietilamina. La temperatura de reacción se mantuvo a 50 ° C durante 6 h, luego se enfrió a 20 ° C. Se añadió *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina (DMAPA) (2 eq.) y la mezcla se agitó durante 5 h. Se añadió ácido clorhídrico 6 M en 2-propanol (125 ml) y se agitó durante 2 horas a 30°C. La capa orgánica se lavó luego con 125 ml de agua. La capa orgánica resultante se concentró y se reemplazó con *n*-butanol. Después de la siembra, la mezcla se enfrió y el compuesto (X) se recogió por filtración, se lavó y se secó. Rendimiento: 79%.

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar el compuesto (XII-c) a partir del compuesto (IV)

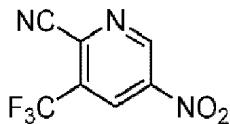


reacción del compuesto (IV) con el compuesto (XI-c) en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida seleccionado de 1, 1-carbonildiimidazol, T3P, EDCI, DMTMM o EEDQ en presencia de un catalizador.

4. El proceso de la reivindicación 3, en donde el catalizador es (1) una amidina como DBU o DBN, (2) una amina terciaria como DABCO, trietilamina o DIPEA, (3) una guanidina como TBD, TMG o MTBD, o (4) una base como NaH, KOTBu y LiHMDS.

5. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto (IV) se prepara haciendo reaccionar el compuesto (III)

10

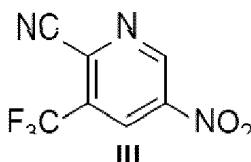


15

III

con una lechada de catalizador en un solvente orgánico o mezcla de disolventes seleccionados del grupo que consiste de xileno y butironitrilo en presencia de gas de hidrógeno a una temperatura de aproximadamente 70° C para obtener el compuesto (IV); en donde la lechada de catalizador se prepara añadiendo H3PO2 a una lechada del 20 5% de catalizador de Pt/C F101 R/W y agua desionizada mientras se agita, y luego añadiendo NH4VO3 a la lechada mientras se agita; en donde el compuesto (III)

25



30

se prepara haciendo reaccionar una solución del compuesto (II)

35

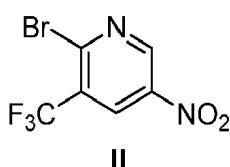


II

40 en xileno con cianuro de sodio en presencia de yoduro de cobre (I) en butironitrilo a una temperatura de aproximadamente 120° C para obtener el compuesto (III).

6. El proceso de la reivindicación 5, en donde el compuesto (II)

45

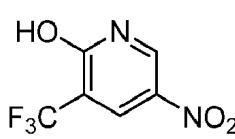


II

50

se prepara mezclando el compuesto (I):

55



I

60 en presencia de bromhidrato de trietilamina; en presencia de DMF en xileno como solvente; añadiendo una solución de oxibromuro de fósforo en xileno al compuesto (I); calentando a aproximadamente 100° C durante unas 3 h; luego, enfriando la mezcla de la reacción a aproximadamente 70° C antes de añadir NaOH para obtener el compuesto (II).

65