

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 976 985**

51 Int. Cl.:

C07D 295/096 (2006.01)

C07C 323/37 (2006.01)

C07C 319/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2019** **PCT/EP2019/025189**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.12.2019** **WO19242889**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2019** **E 19734250 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2024** **EP 3810582**

54 Título: **Enfoque de activación C-H organo-pseudocatalítica de un recipiente para la preparación de vortioxetina y producto intermedio de vortioxetina**

30 Prioridad:

20.06.2018 WO PCT/EP2018/025164

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

14.08.2024

73 Titular/es:

VIO AG PHARMACEUTICALS S.A. (100.0%)
2, Omirou Str.
14562 Kifisia Athens, GR

72 Inventor/es:

KOFTIS, V. THEOCHARIS;
NEOKOSMIDIS, EFSTRATIOS;
ANDREOU, THANOS;
GKIZIS, PETROS y
LITHADIOTI, ALEXANDRA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 976 985 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

Enfoque de activación C-H organo-pseudocatalítica de un recipiente para la preparación de vortioxetina y producto intermedio de vortioxetina

Campo técnico de la invención

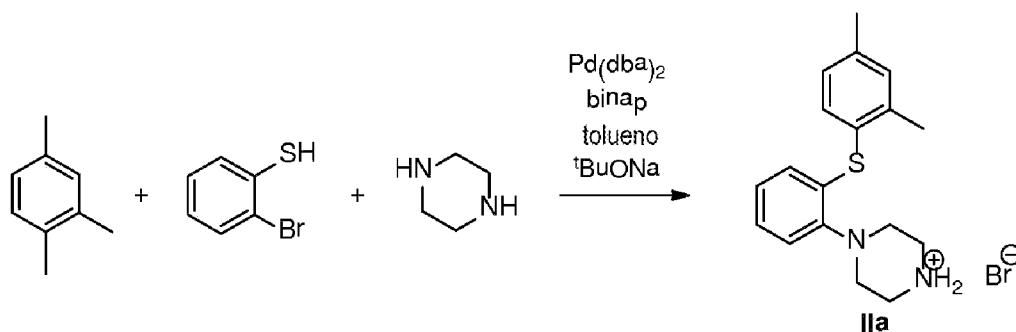
La presente invención se refiere a un proceso novedoso para la preparación de un compuesto útil como producto intermedio en la preparación del principio farmacéutico activo vortioxetina.

Antecedentes de la invención

La vortioxetina es un fármaco usado para el tratamiento de la depresión y la ansiedad, desarrollado por Lundbeck. Se comercializa como Brintellix en Europa y como Trintellix en los Estados Unidos. La vortioxetina se da a conocer en el ejemplo 1e del documento WO 2003/029232 A1.

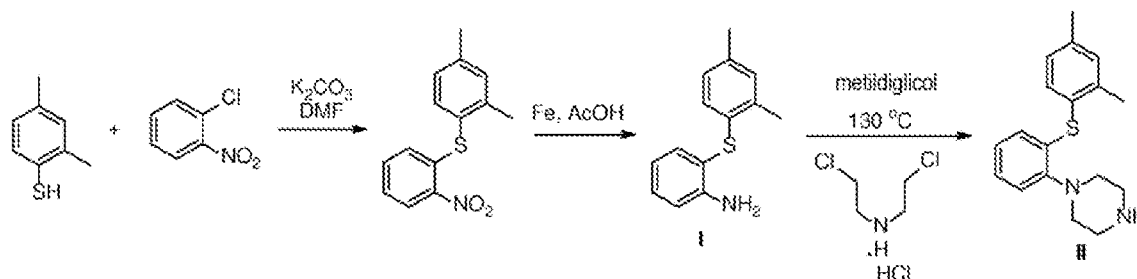
Existen varios métodos dados a conocer en la técnica anterior para la preparación de vortioxetina.

En el documento WO2013102573, se prepara vortioxetina según el esquema 1, por reacción de una mezcla de 2-bromotiofenol, 1-yodo-2,4-dimetilbenceno y piperazina, en presencia de un catalizador de Pd.



Esquema 1

En el documento WO2014161976, se proporciona un enfoque de síntesis diferente, en el que se lleva a cabo una forma alternativa de ensamblar los dos componentes aromáticos. Este es un proceso de tres etapas, en comparación con el dado a conocer en el esquema 1, sin embargo, se evita el uso de o-bromotiofenol y catalizador de Pd costosos. El precursor del compuesto intermedio de fórmula I, es decir, el nitroderivado respectivo, se forma por medio de alquilación de 2,4-dimetiltiofenol con o-nitroclorobenceno. Se requiere catálisis con Fe para reducir el grupo nitro a la amina aromática deseada, para proporcionar el producto intermedio clave del compuesto de fórmula I. La vortioxetina se proporciona después tras la doble alquilación del grupo amina aromática libre.



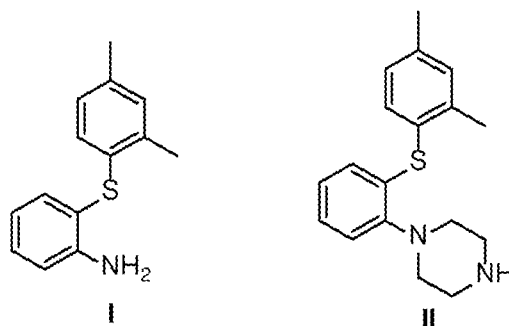
Esquema 1

El documento IN201641001393A da a conocer la preparación de 2-((2-dimetilfenil)tio)anilina a partir de orto-aminotiofenol a través de (disulfuro de 2-2'-diaminofenilo) y su conversión en vortioxetina. Como electrófilo, se usa dimetilbromobenceno, lo que difiere de la presente invención.

Sería deseable mejorar los procedimientos de síntesis disponibles en la técnica anterior para la preparación de vortioxetina, particularmente mantener reactivos simples y rentables mientras se acorta el proceso de síntesis general.

Sumario de la invención

La invención proporciona un proceso novedoso para la preparación del compuesto de fórmula I utilizando un enfoque de reacción organo-pseudocatalítica de un recipiente basada en química de yodo hipervalente. El compuesto de



Esquema 2

La invención proporciona además un proceso mejorado para la preparación de vortioxetina, que comprende la preparación del compuesto de fórmula I según el proceso novedoso de la presente invención y la conversión del compuesto de fórmula I en compuesto de vortioxetina de fórmula II.

Definiciones

“Ácido” se refiere a cualquier compuesto que contiene hidrógeno y se disocia en agua o disolvente produciendo iones de hidrógeno positivos, así como ácidos de Lewis, incluidos, pero sin limitación, ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trihaloacético (por ejemplo, ácido trifluoroacético), bromuro de hidrógeno, ácido maleico, ácidos sulfónicos tales como ácidos metanosulfónicos, ácidos toluenosulfónicos y ácidos canforsulfónicos, ácidos propiónicos tales como ácido (R)-cloropropiónico, ácidos ftalámicos tales como ácido N-[(R)-1-(1-naftil)etil]ftalámico, ácido mandélico, ácidos tartáricos tales como ácido D- o L-tartárico, y ácido dibencil-L-tartárico y sus derivados, tales como ácidos diaroiltartáricos, ácidos lácticos, ácidos canfóricos, ácidos aspárticos, ácidos citronélicos, y así sucesivamente. Por lo tanto, el término incluye ácidos débiles tales como ácido etanoico y sulfuro de hidrógeno; ácidos orgánicos fuertes tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, y así sucesivamente.

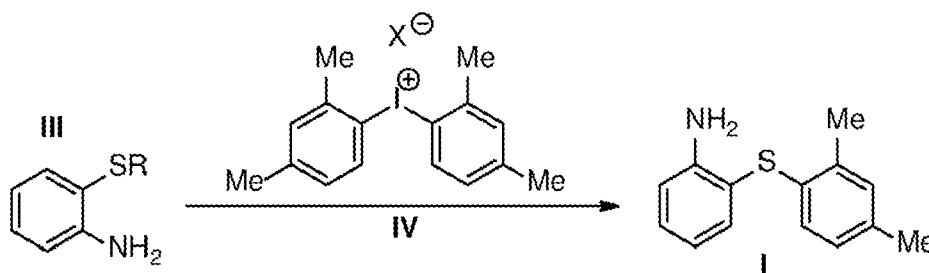
“Base”, cuando se usa en el presente documento, incluye hidróxidos o alcóxidos, hidruros, o compuestos tales como amina y sus derivados, que aceptan protones en agua o disolvente. Por lo tanto, las bases a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos y alcóxidos de metales alcalinos (es decir, MOR, en donde M es un metal alcalino tal como potasio, litio o sodio, y R es hidrógeno o alquilo, como se definió anteriormente, más preferiblemente donde R es alquilo C1-5 de cadena lineal o ramificada, incluidos por tanto, sin limitación, hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio, terc-pentóxido de potasio, hidróxido de sodio, terc-butóxido de sodio, hidróxido de litio, etc.); otros hidróxidos tales como hidróxido de magnesio ($Mg(OH)_2$) o hidróxido de calcio ($Ca(OH)_2$), hidróxido de bario ($Ba(OH)_2$); hidruros de metales alcalinos (es decir, MH, en donde M es como se ha definido anteriormente, incluidos por tanto, sin limitación, hidruros de sodio, potasio y litio); disilazidas alquiladas, tales como, por ejemplo, hexametildisilazida de potasio y hexametildisilazida de litio; carbonatos tales como carbonato de potasio (K_2CO_3), carbonato de sodio (Na_2CO_3), bicarbonato de potasio ($KHCO_3$) y bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$), hidróxidos de alquilamonio tales como hidróxido de tetrabutylamonio (TBAH) y así sucesivamente. Las bases acuosas incluyen hidróxidos de metales, por ejemplo, hidróxidos de metales del grupo 1/grupo 2 tales como Li, Na, K, Mg, Ca, etc. (por ejemplo, LiOH, NaOH, KOH, etc. acuosos), hidróxidos de alquilamonio y carbonatos acuosos. Las bases no acuosas incluyen, pero no se limitan a, aminas y sus derivados, por ejemplo, trialquilamina (por ejemplo, Et₃N, diisopropilamina, etc.), y amina aromática (por ejemplo, Ph-NH₂, PhN(Me)H, etc.); alcóxidos de metales alcalinos; hidruros de metales alcalinos; disilazidas alquiladas; y carbonatos no acuosos.

Descripción detallada de la invención

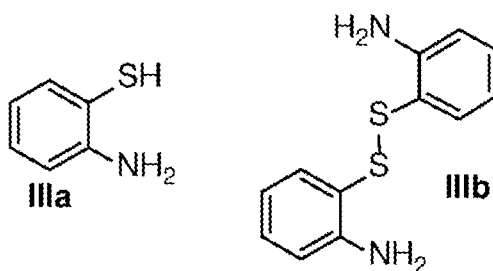
En una primera realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I, que comprende someter el compuesto de fórmula III, en donde R es hidrógeno o radical o-aminotiofenólico, a reacción con el compuesto de fórmula IV (esquema 4). El anión X se origina a partir de la preparación de la sal de arilyodonio (IV), habitualmente a partir del ácido empleado en su preparación, por lo que es una base conjugada. Hay una pluralidad de métodos conocidos en la técnica anterior disponibles para la preparación de esos compuestos (véase a continuación) y el anión X puede seleccionarse de un gran número de bases conjugadas relacionadas con dichos ácidos. Además, puede darse el caso de que la sal de arilyodonio inicial preparada se someta a intercambio aniónico

en presencia de otro compuesto iónico. Por consiguiente, el anión X puede representar una diversidad relativamente grande de aniones. Preferiblemente, el anión X puede ser anión de halógeno, tosilato, tetrafluoruro de boro, triflato, perclorato, trifluoroacético o acético.

Los inventores han descubierto sorprendentemente que las sales de diarylodonio o-disustituidas (IV) reaccionan con compuestos de fórmula III, que pueden ser o bien tiofenoles (R=H, compuestos de fórmula IIIa) o bien disulfuros (R=radical o-aminotiofenólico, compuestos de fórmula IIIb) para proporcionar el compuesto de fórmula I (esquema 4). La reacción proporciona acceso al compuesto de fórmula I a partir de materiales de partida fácilmente disponibles y rentables, evitando de ese modo el requisito de reducir el grupo nitro a amina, como se da a conocer en la técnica anterior. Al mismo tiempo, se logra la unión directa de un resto portador de amina al sustrato de dimetilario, sin la necesidad de usar catalizadores de metales caros, tal como Pd, lo que se enseña en la técnica anterior.



Esquema 3



Esquema 4

Un subproducto de la reacción entre el compuesto de fórmulas III y IV (no mostrado) es el resto restante de la sal de arilylodonio, es decir, 1-yodo-2,4-dimetilbenceno (compuesto de fórmula V). Este subproducto puede aislarse ventajosamente según la presente invención y usarse para preparar un nuevo compuesto de fórmula IV, que según la técnica anterior es un procedimiento bien establecido [Bielawski *et al.*, ChemistryOpen 2014, 3 (1), págs. 19-22 y Monastyrskyi *et al.*, J. Org. Chem. 2015, 80 (5), págs. 2513-2520]. Tal característica hace que todo el proceso sea pseudocatalítico con respecto al costoso reactivo que contiene yodo (compuesto de fórmula IV).

Las sales de diarylodonio de fórmula general IV pueden prepararse según procedimientos bien establecidos de la técnica anterior. Una revisión exhaustiva de Merritt A., Olofsson B., "Diaryliodonium salts: A journey from Obscurity to Fame", Ang. Chemie Int. Ed. 2009, 48, 9052, describe, entre otros temas, diversos métodos de preparación existentes de tales compuestos. Las sales de diarylodonio pueden prepararse según dos enfoques principales, a través de reactivos de yodo hipervalente preformados o mediante síntesis de un solo recipiente en el que el yodo requiere oxidación. Una característica importante de este último es el requisito de un reactivo oxidante. El ácido m-cloroperbenzoico es una opción común, sin embargo, publicaciones más recientes intentan emplear reactivos más respetuosos con el medio ambiente, tales como urea-peróxido de hidrógeno (Merritt, E.; Malmgren, J; Klinke, F.; Olofsson, B; "Synthesis of Diaryliodonium Triflates Using Environmentally Benign Oxidizing Agents", Synlett 2009, 14, 2277). Otros agentes oxidantes prometedores pueden considerarse en este contexto, como, por ejemplo, TRIAZOX.

La reacción entre el compuesto de fórmula III y el compuesto de fórmula IV es una reacción que pertenece a la química de las sales de arilylodonio. Puede realizarse en presencia de una base y/o un aditivo adecuado. Como principio general, la base y/o cualquier otro aditivo adecuado mejora el carácter nucleófilo del átomo de azufre. Por lo tanto, la elección de la base y/o aditivo depende, entre otros factores, de la naturaleza del sustrato (IIIa o IIIb). Según los procedimientos de la técnica anterior (Krief *et al.*, Synlett 2006, 3, pág. 484), puede usarse una base fuerte, tal como hidruro de sodio, para desprotonar el resto tiol. Otras divulgaciones de la técnica anterior combinan el uso de una base menos fuerte, tal como bicarbonato de sodio, con tetraquis(trifenilfosfina)paladio para preparar sulfuros de arilo

haciendo reaccionar sales de yodonio hipervalentes con mercaptanos (Wang *et al.*, Synthetic Communications 2001, 31(8), 1227). En este contexto, la presente invención ha empleado una variedad de bases para realizar la reacción. Notablemente, las bases han demostrado ser eficaces en el caso del sustrato de disulfuro IIIb, también. Se ha notificado adicionalmente que también pueden emplearse cloruro de zinc y aluminio en el caso de IIIb, también (Movassagh *et al.*, Phosphorus, Sulfur, Silicon, 2005, 180, 2275). La elección de la base y/o aditivo adecuado no es importante en el contexto de la presente invención y puede llevarse a cabo mediante el conocimiento general común de un experto en la técnica.

El medio de reacción puede seleccionarse de disolventes apróticos polares, disolventes no polares y disolventes eutécticos profundos (DES). Los DES son sistemas formados a partir de una mezcla eutéctica de ácidos y bases de Lewis o Brønsted que pueden contener una variedad de especies aniónicas y/o catiónicas. Se consideran más respetuosos con el medio ambiente y plantean características útiles tales como baja presión de vapor y la posibilidad de reciclaje. Puede encontrarse una revisión exhaustiva de los disolventes DES en Chem. Rev. 2014, 114, 11060 por Smith *et al.*

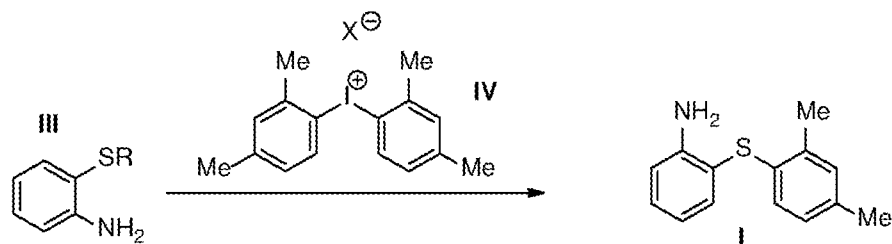
En aún otra realización preferida, R es hidrógeno y el compuesto de fórmula III es un compuesto de fórmula IIIa.

En aún otra realización preferida, R es un radical o-aminotienólico y el compuesto de fórmula III es un compuesto de fórmula IIIb.

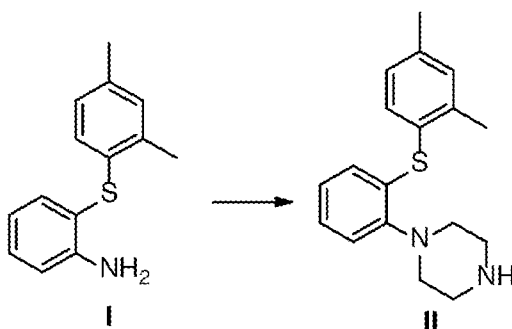
En aún otra realización preferida, el proceso descrito anteriormente, que comprende la reacción entre el compuesto de fórmulas III y IV, comprende además aislar el subproducto resultante (compuesto de fórmula V). El compuesto de fórmula V puede reciclarse entonces para proporcionar el compuesto de fórmula IV de nuevo.

En una segunda realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula II, que comprende las siguientes etapas:

a) someter el compuesto de fórmula III, en donde R es hidrógeno o radical o-aminotienólico a reacción con el compuesto de fórmula IV;



b) convertir el compuesto de fórmula I en el compuesto de fórmula II,



en donde X es un anión como se define en la primera realización.

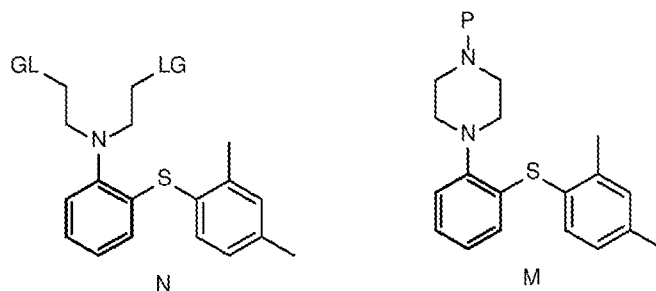
La conversión del compuesto de fórmula I en el compuesto de fórmula II puede realizarse según procedimientos dados a conocer en la técnica anterior. La conversión también puede lograrse según el conocimiento general de un experto en la técnica.

En el documento WO2014161976, el compuesto de fórmula I se convierte en el compuesto de fórmula II haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con 2,2'-diclorodietilamina. Además, puede usarse 2,2'-dibromodietilamina o dimetanosulfonato de 2,2'-iminodietanol en su lugar.

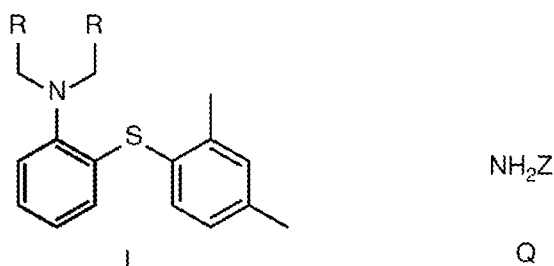
En el documento WO2015155153, el compuesto de fórmula I se convierte en primer lugar en su yodo respectivo,

reemplazando la amina aromática con yodo y este producto intermedio se hace reaccionar con CuI y piperazina en presencia de un ligando para proporcionar el compuesto de fórmula II.

En el documento WO2016125191, el compuesto de fórmula I se convierte en primer lugar en un producto intermedio de amina doblemente alquilada (compuesto de fórmula N), que luego se convierte en su derivado de anillo cerrado respectivo (compuesto de fórmula M) y, si se requiere, la desprotección del grupo amina proporciona el compuesto de fórmula II.

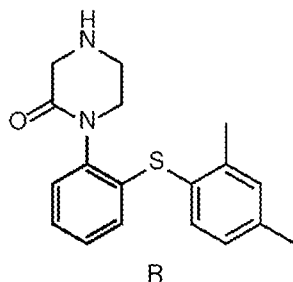


En el documento EP3023417, el compuesto de fórmula I se convierte en un producto intermedio bis-sustituido (compuesto de fórmula L, R es aldehído o grupo carboxi) que se hace reaccionar posteriormente con un compuesto de fórmula Q (siendo Z, H o grupo protector de amino) para proporcionar el derivado respectivo con el anillo de piperazina y, si se requiere, la desprotección del grupo amina hacia el compuesto de fórmula II.



En el documento CN104230852, el compuesto de fórmula I se hace reaccionar con N,N-bis(2-cloroetil)-4-metil-bencenosulfonamida y el compuesto intermedio resultante se desprotege del resto p-tolilsulfonyl para proporcionar el compuesto de fórmula II.

En el documento CN104829557, el compuesto de fórmula I se convierte en el compuesto de fórmula R haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con cloruro de 2-cloroacetilo, seguido de reacción con 2-amino-etanol y ciclación. El compuesto intermedio de fórmula R se convierte en el compuesto de fórmula II en condiciones reductoras.



Por consiguiente, un experto en la técnica puede convertir el compuesto de fórmula I en el compuesto de fórmula II usando cualquiera de los métodos descritos anteriormente.

En una realización preferida, la etapa b se realiza haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con 2,2'-diclorodietilamina y 2,2'-dibromodietilamina y dimetanosulfonato de 2,2'-iminodietanol.

En aún otra realización preferida, el compuesto de fórmula III es un compuesto de fórmula IIIa.

En aún otra realización preferida, el compuesto de fórmula III es un compuesto de fórmula IIIb.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un uso del compuesto de fórmula IV en un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I.

En otra realización, la presente invención proporciona un uso del compuesto de fórmula III en un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I.

- 5 En aún otra realización, la presente invención proporciona un uso del compuesto de fórmula IV en un proceso para la preparación del compuesto de fórmula II.

En otra realización, la presente invención proporciona un uso del compuesto de fórmula III en un proceso para la preparación del compuesto de fórmula II.

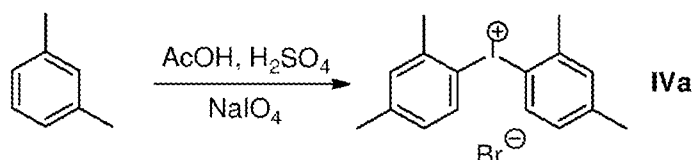
- 10 En una realización adicional, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula II que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula III con el compuesto de fórmula IV para proporcionar el compuesto de fórmula I.

15 Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de sal de arilyodonio IV

Ejemplo 1a

20



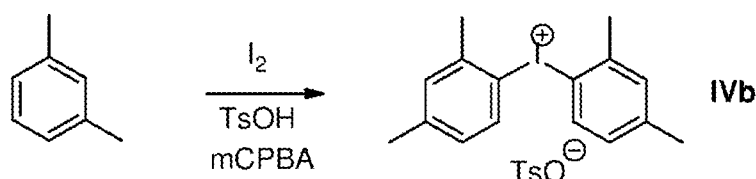
- 25 Se disolvió m-xileno (52 mmol, 6,4 ml) en 10 ml de ácido sulfúrico y 70 ml de ácido acético glacial y la mezcla resultante se calentó, con agitación, hasta 50-55 °C. Mientras se mantenía la misma temperatura, se añadió lentamente peryodato de sodio (4,28 g, 20 mmol) en porciones a lo largo de 1,5 h. Se continuó la agitación, se calentó a la misma temperatura durante 1,5 h. Las mezclas finales enfriadas se vertieron en agua con hielo agitada (200 g). El sólido resultante se separó por filtración. Los filtrados fríos se extrajeron con dietil éter (4 x 100 ml) y los extractos etéreos se descartaron. Se añadió una disolución de bromuro de potasio (4,0 g, 33,6 mmol) en agua (20 ml) a la disolución acuosa restante agitada vigorosamente. Después de 1 h, el bromuro de diarylodonio precipitado (IVa) se recogió por filtración y los cristales se lavaron bien con agua fría hasta que los filtrados fueron neutros, se secaron en desecadores de vacío para dar 5,3 g de producto en bruto (IVa).

- 30 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,87-7,85 (d, J=8,2Hz, 2H), 7,09 (s, 2H), 6,89-6,87 (d, J=8,2Hz, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,26 (s, 6H).

- 35 ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 142,16, 140,08, 136,43, 132,22, 129,53, 121,69, 25,49, 21,15

Ejemplo 1b

40



- 45 Se añaden yodo (2,98 g, 11,8 mmol), m-xileno (5,81 ml, 47,2 mmol) y ácido m-cloroperoxibenzoico (6,12 g, 35,4 mmol) en 115,5 de diclorometano. Se añade ácido p-toluenosulfónico monohidratado (8,968 g, 47,2 mmol) y la mezcla resultante se agita en condiciones de reflujo durante 14 horas. Cuando el análisis de TLC muestra el consumo del material de partida, se interrumpe el calentamiento y la mezcla de reacción se concentra al vacío. Después, el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto IVb como un sólido de color amarillo (p.f. 159-160 °C).

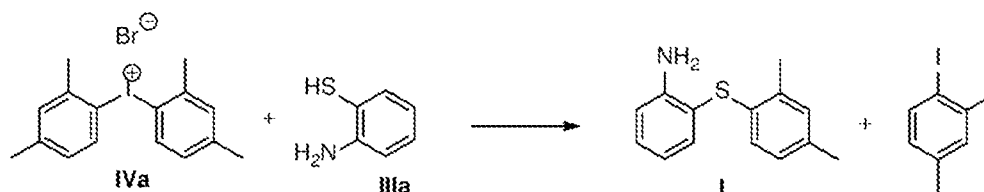
Síntesis de sal de arilyodonio IV a partir de 1-yodo-2,4-dimetil-benceno recuperado

50

Se usa 1-yodo-2,4-dimetilbenceno para preparar de nuevo la sal de arilyodonio (compuesto de fórmula IV) según los procedimientos de la técnica anterior dados a conocer en Bielawski *et al*, ChemistryOpen 2014, 3 (1), págs. 19-22 y Monastyrskyi *et al.*, J. Org. Chem. 2015, 80 (5), págs. 2513-2520.

- 55 Ejemplo 2: Síntesis del compuesto de fórmula I a partir de aminotiofenol IIIa

Ejemplo 2a



5 Se añaden sal de diaryliodonio IVa (150 mg, 0,36 mmol) y dispersión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (29 mg, 0,72 mmol) en un autoclave. Después se añade aminotiofenol IIIa (0,077 ml, 0,72 mmol), junto con 2,5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita hasta que se completa la reacción.

10 Se añade agua DM y la mezcla resultante se extrae con diclorometano dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Los disolventes se separan por destilación y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 47 mg del compuesto de fórmula I (rendimiento del 57 %). También se aisló 1-yodo-2,4-dimetilbenceno con rendimiento cuantitativo (88 mg).

Ejemplo 2b

15 Se añaden sal de diaryliodonio IVa (150 mg, 0,36 mmol) y dispersión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (29 mg, 0,72 mmol) en un matraz de fondo redondo. Después se añade aminotiofenol IIIa (0,077 ml, 0,72 mmol), junto con 2,5 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla se agita hasta que se completa la reacción.

20 Se añade agua DM y la mezcla resultante se extrae con diclorometano dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Los disolventes se separan por destilación y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 41 mg del compuesto de fórmula I (rendimiento del 50 %). También se aisló 1-yodo-2,4-dimetilbenceno con un rendimiento del 86 % (72 mg).

Ejemplo 2c

25 Se añaden sal de diaryliodonio IVa (150 mg, 0,36 mmol) y dispersión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (29 mg, 0,72 mmol) en un matraz de fondo redondo. Después se añade aminotiofenol IIIa (0,077 ml, 0,72 mmol), junto con 2,5 ml de tolueno. La mezcla se agita hasta que se completa la reacción.

30 Se añade agua DM y la mezcla resultante se extrae con diclorometano dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Los disolventes se separan por destilación y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 39 mg del compuesto de fórmula I (rendimiento del 47 %). También se aisló 1-yodo-2,4-dimetilbenceno con rendimiento cuantitativo (88 mg).

Ejemplo 2d

35 Se añaden sal de diaryliodonio IVa (0,15 g, 0,36 mmol) y metóxido de sodio (39 mg, 0,72 mmol) en un matraz de fondo redondo. Después se añade aminotiofenol IIIa (0,077 ml, 0,72 mmol), junto con 2,5 ml de tolueno. La mezcla se agita hasta que se completa la reacción.

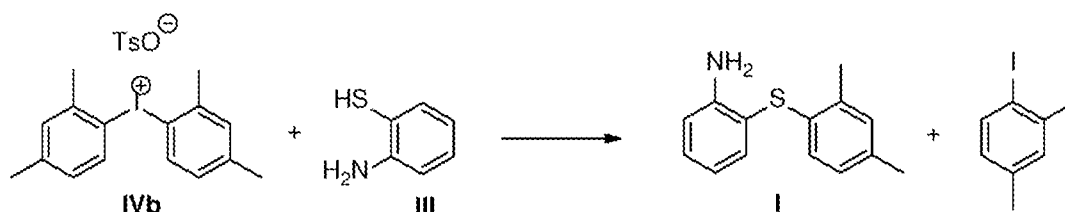
40 Se añade agua DM y la mezcla resultante se extrae con diclorometano dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Los disolventes se separan por destilación y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 39 mg del compuesto de fórmula I (rendimiento del 47 %). También se aisló 1-yodo-2,4-dimetilbenceno con un rendimiento del 92% (76 mg).

Ejemplo 2e

45 Se añaden sal de diaryliodonio IVa (0,15 g, 0,36 mmol) y metóxido de sodio (39 mg, 0,72 mmol) en un matraz de fondo redondo. Después se añade aminotiofenol IIIa (0,077 ml, 0,72 mmol), junto con 2,5 ml de metanol. La mezcla se agita hasta que se completa la reacción.

50 Se añade agua DM y la mezcla resultante se extrae con diclorometano dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Los disolventes se separan por destilación y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 21 mg del compuesto de fórmula I (rendimiento del 25 %). También se aisló 1-yodo-2,4-dimetilbenceno con un rendimiento del 56 % (47 mg).

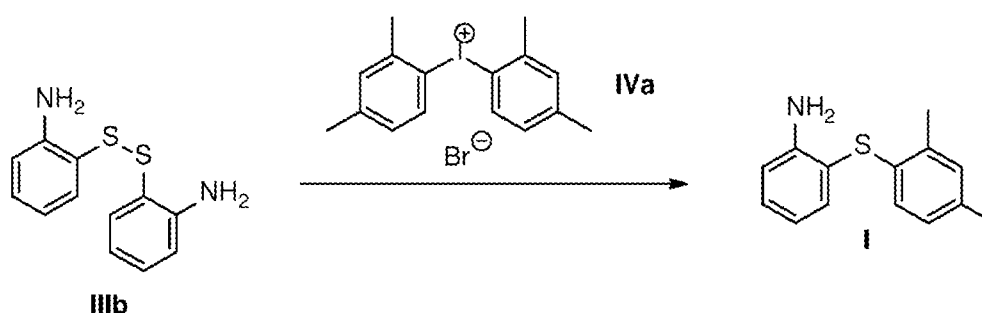
Ejemplo 2f



Se disuelven sal de diaryliodonio IVb (0,1 g, 0,19 mmol) y aminotiofenol IIIa (0,0203 ml, 0,19 mmol) en 5 ml 1,4-dioxano en autoclave. Se añade ácido trifluoroacético (0,056 ml, 0,76 mmol) bajo agitación. La mezcla se agita a 110 °C hasta que se completa la reacción. A continuación, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Se añade agua DM y la mezcla resultante se extrae con dietil éter tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua DM y se secan sobre sulfato de sodio. Los disolventes se separan por destilación y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto de fórmula I.

Ejemplo 3: Síntesis del compuesto de fórmula I a partir de disulfano IIIb

Ejemplo 3a



Se añadió DMSO (1 ml) en un tubo sellado de 5 ml que contenía una barra agitadora. A este matraz, se añadieron 2,2'-disulfanodiildianilina IIIb (59,6 mg, 0,24 mmol) y bromuro de bis(2,4-dimetilfenil)yodonio IVa (200 mg, 0,48 mmol). Después de esto, se añadió butóxido de terc-potasio (67,3 mg, 0,6 mmol) en porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó a 40-45 °C durante 15 min y después se calentó a 80 °C. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. Una vez completada la reacción (3 h), la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con 10 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se extrajo dos veces con 10 ml de salmuera. En primer lugar, la capa orgánica se lavó con 10 ml de HCl al 37 % dos veces. Se recuperó 1-yodo-2,4-dimetilbenceno como un producto puro (rendimiento del 62 %) de la fase orgánica, mientras que se recuperó el ácido clorhídrico de 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina de la fase acuosa. El pH de la fase acuosa se ajusta a 7 con la adición de bicarbonato de sodio sólido y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina como producto puro (rendimiento del 99%).

Datos espectroscópicos del compuesto de fórmula I

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,35 (d, J=7,8Hz, 2H), 7,23-7,20 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,86-6,85 (d, J=8,2Hz, 1H), 6,81-6,79 (d, J=8,3Hz, 1H), 6,77-6,74 (t, 1H), 6,72-6,71 (d, J=7,8Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 148,38, 136,60, 135,79, 135,36, 131,74, 131,20, 130,48, 127,33, 126,60, 118,86, 115,34, 115,13, 20,82, 20,07.

Datos espectroscópicos de 1-yodo-2,4-dimetilbenceno recuperado

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,66 (d, J=8,7Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,71-6,69 (d, J=8,1Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 141,00, 138,64, 138,07, 130,76, 128,34, 97,01, 27,92, 20,85.

Ejemplo 3b

Se añadió DMSO (2 ml) en un tubo sellado de 5 ml que contenía una barra agitadora. A este matraz, se añadieron 2,2'-disulfanodiildianilina IIIb (119 mg, 0,48 mmol) y bromuro de bis(2,4-dimetilfenil)yodonio IVa (400 mg, 0,96 mmol). Después de esto, se añadió ^tBuOK (135 mg, 1,2 mmol) en porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó a 40-45 °C durante 15 min y después se calentó a 80 °C. Después de 1 h, 2 h y 3 h, la masa de reacción se verifica por TLC en ciclohexano/acetato de etilo 4/1, después del procesamiento final de alícuotas con agua y acetato de etilo. La

conversión máxima al producto objetivo fue del 60 %.

La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con 2x10 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se extrajo con 2x10 ml de salmuera. La capa orgánica se lavó con 2x10 ml de HCl al 37 %. Se obtuvo 1-yodo-2,4-dimetilbenceno como un producto puro (160 mg), mientras que en la fase acuosa había los ácidos clorhídricos de 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina y 2,2'-disulfanodiildianilina. El pH de la fase acuosa se ajusta a 7 con la adición de NaHCO₃ sólido y se extrae con 2x10 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar una mezcla de 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina I y 2,2'-disulfanodiildianilina IIIb (200 mg).

Ejemplo 3c

Se añadió DMF (0,2 ml) en un matraz de f. r. de 5 ml que contenía una barra agitadora. A este matraz, se añadieron 2,2'-disulfanodiildianilina IIIb (12 mg, 0,048 mmol) y bromuro de bis(2,4-dimetilfenil)yodonio IVa (40 mg, 0,096 mmol). Después de esto, se añadió ¹BuOK (13,5 mg, 0,12 mmol) en porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó a 40-45 °C durante 15 min y después se calentó a 80 °C. Después de 1 h, 2 h y 3 h, la masa de reacción se verifica por TLC en ciclohexano/acetato de etilo 4/1, después del procesamiento de alícuotas con agua y acetato de etilo. La conversión máxima al producto objetivo fue del 60 %.

Ejemplo 3d

Se añadió MeCN (0,2 ml) en un matraz de f. r. de 5 ml que contenía una barra agitadora. A este matraz, se añadieron 2,2'-disulfanodiildianilina (12 mg, 0,048 mmol) y bromuro de bis(2,4-dimetilfenil)yodonio (40 mg, 0,096 mmol). Después de esto, se añadió ¹BuOK (13,5 mg, 0,12 mmol) en porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó a 40-45 °C durante 15 min y después se calentó a 80 °C. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. Después de 1 h, 2 h y 3 h, la masa de reacción se verifica por TLC en ciclohexano/acetato de etilo 4/1, después del procesamiento de alícuotas con agua y acetato de etilo. La conversión máxima al producto objetivo fue del 40 %.

Ejemplo 3e

Se añadió DMSO (2 ml) en un tubo sellado de 5 ml que contenía una barra agitadora. A este matraz, se añadieron 2,2'-disulfanodiildianilina (59,6 mg, 0,24 mmol) y bromuro de bis(2,4-dimetilfenil)yodonio (200 mg, 0,48 mmol). Después de esto, se añadió ¹BuOK (67,3 mg, 0,6 mmol) en porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó a 40-45 °C durante 15 min y después se calentó a 80 °C. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. Después de 1 h, 2 h y 3 h, la masa de reacción se verifica por TLC en ciclohexano/acetato de etilo 4/1.

Se extrajeron ~100 µl de la masa de reacción y se vertieron en salmuera saturada. La mezcla se extrae con acetato de etilo y se encuentra que la capa orgánica contiene una mezcla 95:5 de 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina y 2,2'-disulfanodiildianilina. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en 10 ml de salmuera sat. y se extrajo con 2x10 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 2x10 ml de HCl 9 N. Se obtuvo 1-yodo-2,4-dimetilbenceno como un producto puro (80 mg) después de secado con Na₂SO₄ y evaporación. En la fase acuosa permanecieron los ácidos clorhídricos de 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina y 2,2'-disulfanodiildianilina. El pH de la fase acuosa se ajustó a 7 con la adición de NaHCO₃ sólido y se extrajo con 3x10 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar 97 mg de 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina.

Ejemplo 3f

Se añadió DMSO (17 ml) en un matraz de f. r. de 3 bocas que contenía una barra agitadora. A este matraz, se añadieron 2,2'-disulfanodiildianilina (1,192 g) y bromuro de bis(2,4-dimetilfenil)yodonio (4,0 g). Se añadió ¹BuOK (1,344 g) en porciones a 40-45 °C en un período de 30 min. Después, la mezcla se calienta a 80 °C. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. Una vez completada la reacción (3 h), la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en 50 ml de salmuera sat. y se extrajo con 2x40 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 3x50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y los disolventes se separaron por destilación.

La capa orgánica se concentra para dar una mezcla oleosa. En la mezcla oleosa, se añade cloruro de hidrógeno en dietil éter (8 ml) bajo agitación con dietil éter (20 ml). La sal de clorhidrato de 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina se precipita, se filtra y se seca al vacío (1,72 g).

En el filtrado, hay 1-yodo-2,4-dimetilbenceno y 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina como bases libres. El filtrado se concentra hasta sequedad y se añade cloruro de hidrógeno en dietil éter (8 ml) en el residuo con ciclohexano (50 ml). Se precipita clorhidrato de 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina. El filtrado se concentra para dar 1-yodo-2,4-dimetilbenceno en bruto.

Ejemplo 3g

Para los fines del siguiente ejemplo, se preparó DES-urea, es decir, el compuesto iónico de cloruro de colina:urea 1:2, según el procedimiento dado a conocer en el documento ACIE 2014 53 23 5969.

- Se añadió Des-urea (0,7 ml) en un tubo sellado que contenía una barra agitadora. A este matraz, se añadieron 2,2'-disulfanodiildianilina (29,8 mg) y bromuro de bis(2,4-dimetilfenil)yodonio (100 mg). Se añadió ^tBuOK (33,65 mg) en porciones a 40-45 °C en un periodo de 5 min. Después, la mezcla se calienta a 80 °C. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. Una vez completada la reacción (3 h), la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en salmuera saturada y se extrajo con 10 ml de acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 10 ml de HCl 9 N dos veces, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó para proporcionar 26 mg de 1-yodo-2,4-dimetilbenceno como producto de aceite en bruto. La fase acuosa comprende el ácido clorhídrico de 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina (sal de HCl de compuestos de fórmula I). El pH de la fase acuosa se ajusta a 7 con la adición de NaHCO₃ sólido y se extrae de nuevo con 10 ml de acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para dar la 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina como producto de aceite en bruto (48 mg).

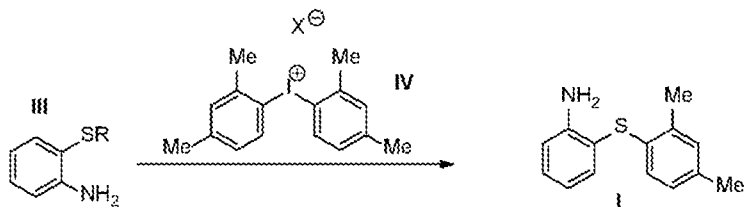
Ejemplo 3h

- Para los fines del siguiente ejemplo, se preparó DES-glicerol, es decir, el compuesto iónico de cloruro de colina:glicerol 1:2, según el procedimiento dado a conocer en el documento ACIE 2014 53 23 5969.

- Se añadió Des-glicerol (0,7 ml) en un tubo sellado que contenía una barra agitadora. A este matraz, se añadieron 2,2'-disulfanodiildianilina (29,8 mg) y bromuro de bis(2,4-dimetilfenil)yodonio (100 mg). Se añadió ^tBuOK (33,65 mg) en porciones a 40-45 °C en un periodo de 5 min. Después, la mezcla se calienta a 80 °C. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC. Una vez completada la reacción (3 h), la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en salmuera sat. y se extrajo con 10 ml de acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 10 ml de HCl 9 N dos veces, se secaron sobre sulfato de sodio y los disolventes se separaron. 1-yodo-2,4-dimetilbenceno recibido como producto de aceite en bruto (27 mg). La fase acuosa comprende el ácido clorhídrico de 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina (sal de HCl de compuestos de fórmula I). El pH de la fase acuosa se ajusta a 7 con la adición de NaHCO₃ sólido y se extrae con 10 ml de acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó para dar la 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina como producto de aceite en bruto (46 mg).

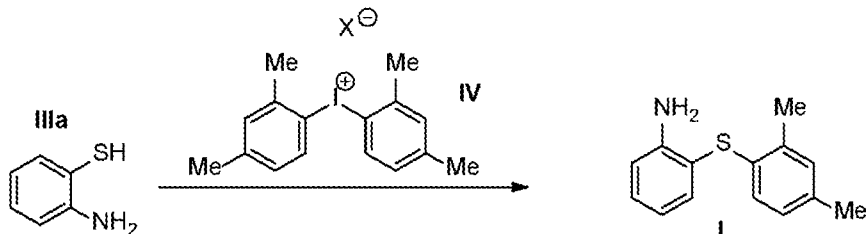
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de compuesto de fórmula I, que comprende someter el compuesto de fórmula III, en donde R es hidrógeno o radical o-aminotiofenólico, a reacción con el compuesto de fórmula IV

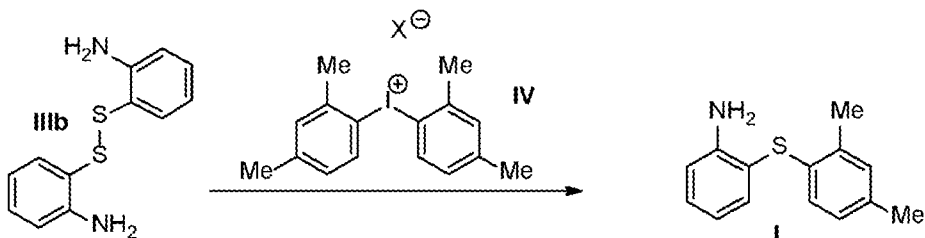


y en donde el anión X se origina a partir de la preparación de la sal de arilyodonio a partir del ácido empleado en su preparación.

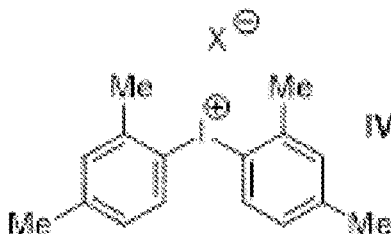
2. El proceso según la reivindicación 1, en donde el anión X se selecciona de anión de halógeno, tosilato, tetrafluoruro de boro, triflato, perclorato, trifluoroacético o acético.
3. El proceso según las reivindicaciones 1 a 2, en donde R es hidrógeno y el compuesto de fórmula III es un compuesto de fórmula IIIa.



4. El proceso según las reivindicaciones 1 a 2, en donde R es un radical o-aminotiofenólico y el compuesto de fórmula III es un compuesto de fórmula IIIb.

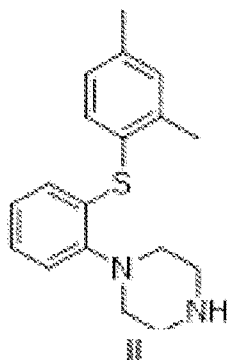


5. El proceso, según las reivindicaciones 1-4, en donde el compuesto de fórmula V, es decir, 1-yodo-2,4-dimetilbenceno, se aísla después de la reacción entre los compuestos de fórmulas III y IV.
6. Uso de compuesto de fórmula IV



en un proceso para la preparación de compuesto de fórmula I, en donde la fórmula I es como se define en la reivindicación 1.

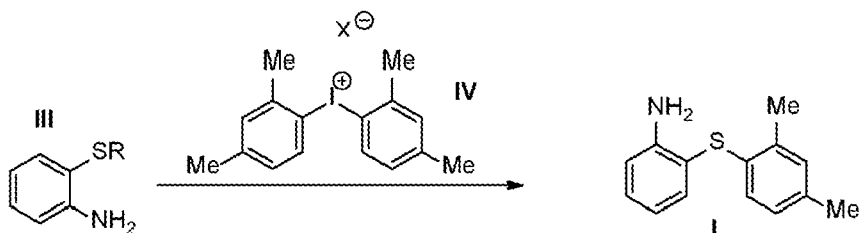
7. Un proceso para la preparación de compuesto de fórmula II



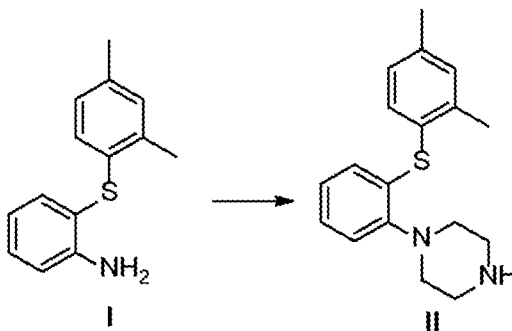
que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula III con el compuesto de fórmula IV para proporcionar el compuesto de fórmula I, en donde la fórmula I, III y IV son como se definen en la reivindicación 1.

8. El proceso para la preparación de compuesto de fórmula II según la reivindicación 8, comprendiendo dicho proceso las siguientes etapas:

a) someter el compuesto de fórmula III, en donde R es hidrógeno o radical o-aminotiofenólico, a reacción con compuesto de fórmula IV;



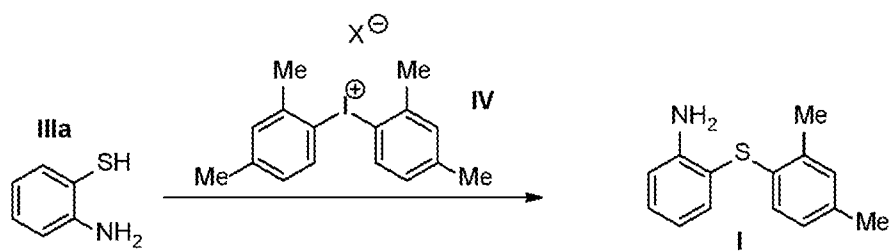
b) convertir el compuesto de fórmula I en el compuesto de fórmula II



9. El proceso según la reivindicación 9, en donde el anión X se selecciona de anión de halógeno, tosilato, tetrafluoruro de boro, triflato, perclorato, trifluoroacético o acético.

10. El proceso, según las reivindicaciones 9 o 10, en el que la etapa b se realiza haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con 2,2'-diclorodietilamina.

11. El proceso según las reivindicaciones 9 a 10, en donde R es hidrógeno y el compuesto de fórmula III es un compuesto de fórmula IIIa



12. El proceso según las reivindicaciones 9 a 10, en donde R es un radical o-aminotiofenólico y el compuesto de fórmula III es un compuesto de fórmula IIIb

5

