



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102020009066-6 A2



(22) Data do Depósito: 07/05/2020

(43) Data da Publicação Nacional: 16/11/2021

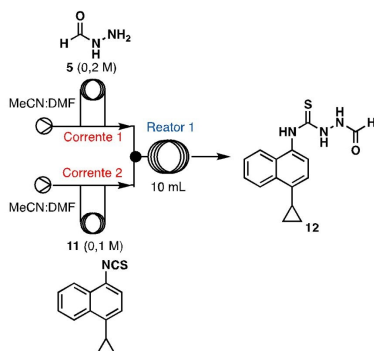
(54) Título: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE LESINURAD

(51) Int. Cl.: A61K 31/4196; A61P 19/02; C07D 249/12.

(71) Depositante(es): UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP.

(72) Inventor(es): JULIO CEZAR PASTRE; MARIANA CELESTINA FROJUELLO C. B. DAMIÃO; HENRIQUE MAGRI MARÇON.

(57) Resumo: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE LESINURAD. A presente invenção se refere a um processo de obtenção em regime de fluxo contínuo para a produção do fármaco lesinurad. Através do referido processo de obtenção, o produto final é obtido em 5 etapas, após 2 horas em 68% de rendimento global e obtenção de intermediário com núcleo 3-tio-1,2,4-triazol após 55 minutos e 88% de rendimento. A integração de etapas evitou a purificação de intermediários de reação, e reduziu a geração de resíduos.



PROCESSO DE OBTENÇÃO DE LESINURAD**Campo da invenção:**

[1] A presente invenção se refere a um processo de obtenção do fármaco lesinurad em regime de fluxo contínuo. O lesinurad é um inibidor seletivo de proteína transportadora de urato 1 (URAT1).

[2] O processo tem aplicação na indústria farmacêutica e apresentou um rendimento global superior ao obtido tradicionalmente para a produção deste fármaco em modo batelada. Adicionalmente, a manipulação de reagentes e intermediários de reação foi minimizada, reduzindo o tempo para geração do produto final, assim como a geração de resíduos.

Fundamentos da invenção:

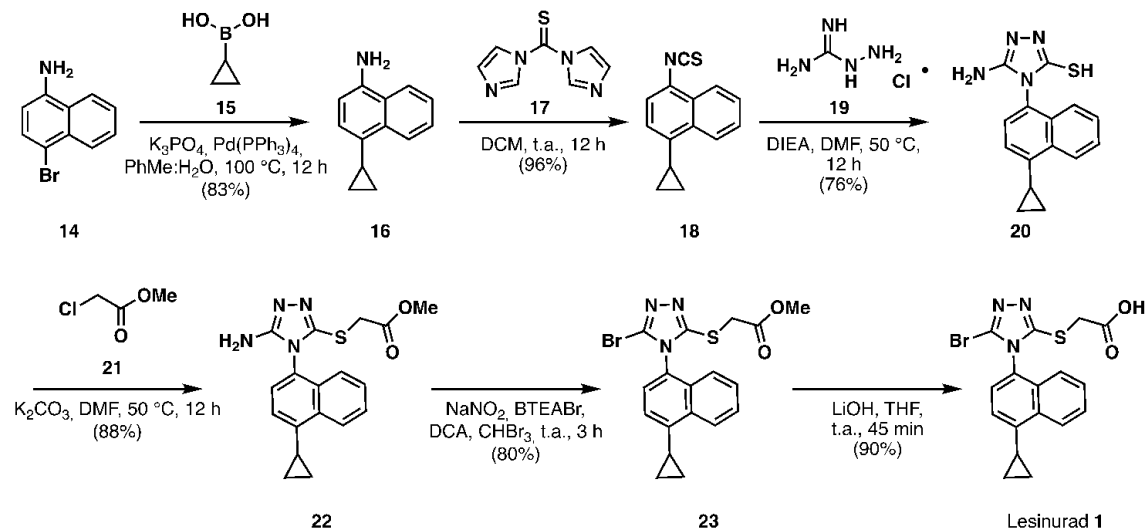
[3] A gota é uma doença inflamatória caracterizada pela elevação de ácido úrico no sangue, o que causa o depósito de cristais de monourato de sódio nas articulações. A gota é clinicamente caracterizada por artrite inflamatória, erosões nas articulações e cálculos renais formados por ácido úrico. A maior parte do ácido úrico filtrado nos rins é reabsorvido pela proteína transportadora de urato 1 (URAT1). Assim, uma alternativa para redução de ácido úrico plasmático é a inibição seletiva de URAT1, evitando a sua reabsorção. O lesinurad é um inibidor seletivo de URAT1 e foi aprovado pelo FDA em 2015 com o nome de marca Zurampic™. Esse medicamento foi aprovado para tratar altos níveis de ácido úrico no sangue associado à gota.

[4] Vários métodos de síntese para a preparação de lesinurad têm sido descritos, em particular, métodos em

batelada, os quais foram associados à várias desvantagens, tais como materiais de partida caros, uso de reagentes perigosos, baixos rendimentos globais e a necessidade de isolamento e/ou purificação de todos os intermediários.

[5] Portanto, diante destas desvantagens, algumas abordagens alternativas para síntese do lesinurad e seus intermediários foram propostas.

[6] Por exemplo, em 2017, Meng e colaboradores exploraram algumas alternativas para a síntese do lesinurad, e a melhor rota sintética descrita no trabalho possui 6 etapas (51 horas de tempo reacional total) e 38% de rendimento global, de acordo com o esquema:



[7] A primeira etapa desta rota consiste no acoplamento entre o brometo **14** e o ácido borônico **15**. Na sequência, o isotiocianato **18** foi formado a partir da amina **16**, e tiocarbonildiimidazol **17** foi utilizado como alternativa ao tiofosfênio. O isotiocianato **18** reagiu com aminoguanidina para gerar o núcleo 3-tio-5-amino-1,2,4-triazol **20**, que foi

posteriormente alquilado. Em seguida, foi realizada a diazotação e bromação do composto **22** e, finalmente, o lesinurad foi obtido após hidrólise do éster **23**. Esta abordagem evita o uso de reagentes tóxicos como o tiofosgênio para geração de **18** e bromo molecular para bromação do núcleo 3-tio-1,2,4-triazol. O acoplamento de Suzuki é uma ótima alternativa para instalação da ciclopropila, entretanto o catalisador de paládio e o ácido borônico são reagentes caros.

[8] Outras abordagens foram previamente descritas, e uma avaliação criteriosa da literatura revela que a maioria das rotas possui quatro ou mais etapas, e os rendimentos globais variam entre 4 a 40%. Além disso, muitos procedimentos envolvem a formação e manipulação de intermediários sulfurados como 1,2,4-triazol-3-tióis, o qual é observado em várias moléculas bioativas. A síntese desse núcleo é geralmente realizada a partir de hidrazidas e isotiocianatos, sendo que intermediários sulfurados potencialmente tóxicos são frequentemente manipulados entre uma reação e outra.

[9] Dessa forma, a preparação em regime de fluxo contínuo de 3-tio-1,2,4-triazóis se torna interessante, uma vez que vários reatores podem ser integrados em linha, os intermediários de reação não precisam ser isolados, o aquecimento acima do ponto de ebulição dos solventes pode ser facilmente atingido, intermediários tóxicos podem ser contidos e pequenas quantidades de produto podem ser rapidamente preparadas para viabilizar ensaios biológicos.

[10] Diante do exposto, a presente invenção refere-se a processo de obtenção do lesinurad em regime de fluxo contínuo, e envolve cinco etapas partindo de reagentes comerciais. As três primeiras etapas foram integradas para obtenção do núcleo principal 3-tio-1,2,4-triazol após 55 minutos e 88% de rendimento. As reações de bromação e hidrólise também foram realizadas em condições de reação sob fluxo contínuo, reduzindo expressivamente o tempo em comparação às reações feitas em batelada.

[11] Assim, na presente invenção todas as etapas do processo de obtenção foram conduzidas em regime de fluxo contínuo para obtenção do lesinurad após 2 horas (tempo reacional total) em 68% de rendimento global.

Estado da técnica:

[12] O documento CN106866560 refere-se a um método sintético para a produção do lesinurad. O método compreende as seguintes etapas: realização de uma reação de adição entre o isotiocianato (composto **7** - numeração dos compostos referente ao documento CN106866560) e hidrazinocarboxilato de metila para gerar um composto **6**; ciclização do composto **6** para gerar o composto **5**; alquilação do tiol para obtenção do intermediário **3**; bromação; e hidrólise para geração do lesinurad. Diferentemente, a presente invenção, parte de hidrazida fórmica e passa pelo intermediário 3-tio-1,2,4-triazol. Ainda, a presente invenção utiliza reações em regime de fluxo contínuo, o que evita a purificação de intermediários, aumenta o rendimento global e reduz o tempo para produção de lesinurad.

[13] O documento CN106632108 descreve um método de preparação do lesinurad, em que compreende: condensação e ciclização entre o isotiocianato e aminoguanidina para formação do núcleo 5-amino-3-tio-1,2,4-triazol; alquilação do tiol com bromo acetato de metila; diazotação e bromação do 1,2,4-triazol; e hidrólise do éster metílico. Neste documento os inventores utilizam CS₂ na preparação do isotiocianato, enquanto neste trabalho o material de partida foi preparado a partir da amina correspondente com tiofosgênio. Ainda, uma das rotas listadas no documento chinês passa por outros intermediários, e utiliza outros reagentes para preparação do lesinurad diferindo da presente invenção. Nos esquemas [0013] e [0015] é possível observar que a tiouréia formada é diferente da descrita no presente pedido de patente, e após ciclização é gerado um intermediário 3-tio-5-hidroxi-1,2,4-triazol. De forma diferente do documento chinês, a presente invenção adaptou reações em batelada para a produção de lesinurad em fluxo contínuo, e o presente processo de obtenção partiu de hidrazida fórmica.

[14] Já o documento CN106187927 pertence ao campo técnico da síntese química e, particularmente, refere-se a um novo método para preparar o lesinurad. O método compreende as seguintes etapas: condensação entre o isotiocianato (**4** - numeração dos compostos referente ao documento CN106187927) e aminoguanidina (**5**); ciclização em etanol para geração do 5-amino-3-tio-1,2,4-triazol (**7**), alquilação e bromação para gerar o intermediário **9**, e hidrólise para obtenção do

lesinurad. Como verifica-se, o presente documento utiliza aminoguanidina para construção do heterociclo e, após a ciclização, as reações de diazotação e bromação são efetuadas. Já a presente invenção parte da hidrazida fórmica para geração do núcleo 3-tio-1,2,4-triazol e realiza as reações em regime de fluxo contínuo, evitando a purificação de intermediários de reação, aumentando o rendimento global do produto e reduzindo o tempo para a produção do lesinurad.

[15] Ainda, o documento WO 2014198241 relata a rota sintética em batelada para a preparação de lesinurad. Diferentemente, a presente invenção parte do isotiocianato e hidrazida fórmica para geração do núcleo 1,2,4-triazol, e as reações são conduzidas em regime de fluxo contínuo, diminuindo o tempo e aumentando o rendimento global para obtenção do lesinurad.

[16] O documento WO 2014008295 trata de uma rota sintética em batelada para a preparação de lesinurad. Já a presente invenção explora reações em regime de fluxo contínuo para a rápida geração do produto final.

[17] O documento intitulado "*Telescoped continuous flow generation of library of highly substituted 3-thio-1,2,4-triazoles*" (2017) refere-se à aplicação bem-sucedida de microrreatores contínuos para preparação de compostos contendo o núcleo 3-tio-1,2,4-triazol. Este método baseia-se na condensação de hidrazidas e isotiocianatos para formação do intermediário tiossemicarbazida, o qual foi subsequentemente ciclizado, e alquilado sob condições básicas. A presente

invenção, se refere a geração de um fármaco contendo o sistema 3-tio-1,2,4-triazol, entretanto, as condições reacionais e a plataforma previamente utilizada foram reconfiguradas para este substrato específico.

[18] Diante do exposto, verifica-se que nenhum dos documentos do estado da técnica se baseia na obtenção do lesinurad em regime de fluxo contínuo a partir dos reagentes comerciais hidrazida fórmica e naftaleno 1-ciclopropil -4-isotiocianato.

Breve descrição das figuras:

[19] Figura 1. Síntese da tiossemicarbazida **12** em regime de fluxo contínuo.

[20] Figura 2. Síntese do tiol **13** em regime de fluxo contínuo.

[21] Figura 3. Síntese do 3-tio-1,2,4-triazol **2** em regime de fluxo contínuo.

[22] Figura 4. Bromação em regime de fluxo contínuo.

[23] Figura 5. Processo de obtenção em regime de fluxo contínuo em cinco etapas de lesinurad (**1**).

Descrição Detalhada da Invenção:

[24] A presente invenção se refere a um processo de obtenção em regime de fluxo contínuo do fármaco lesinurad.

[25] Mais particularmente, o referido processo de obtenção compreende as seguintes etapas:

[26] **Etapas 1** - condensação entre o isotiocianato (**11**) (solução 0,1 M) e hidrazida fórmica (**5**) (solução 0,2 M) em acetonitrila (MeCN) e dimetilformamida (DMF) (8:2) em reator

tubular de 10 mL, a 100 °C com tempo de residência de 30 minutos, fornecendo a tiossemicarbazida **12** conforme descrição na Figura 1. Otimização é mostrada na Tabela 1.

Tabela 1. Otimização da reação de condensação.

Entrada^a	t_R (min)	Correntes 1/2 (mL min⁻¹)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1 ^b	20	0.25/0.25	70	51
2 ^b	20	0.25/0.25	100	80
3	30	0.17/0.17	100	93
^a Regulador de pressão de 100 psi . ^b Conversão incompleta do composto 11 .				

[27] **Etapla 2** - ciclização do intermediário **12** na presença de uma solução de NaOH 0,1 M (2 eq.) no segundo reator de 10 mL a 80°C, com tempo de residência de 15 minutos para obtenção do tiol (**13**) conforme demonstrado na Figura 2. Otimização é mostrada na Tabela 2.

Tabela 2. Otimização da reação de ciclização.

Entrada^a	Temperatura do Reator 2 (°C)	Rendimento (%)
1 ^b	60	74
2	80	91
^a Regulador de pressão de 100 psi . ^b Conversão incompleta do composto 12 .		

[28] **Etapla 3** - alquilação do composto (**13**) com cloroacetato de etila (**8**) a 100 °C e 10 minutos de tempo de residência para gerar o composto 3-tio-1,2,4-triazol (**2**) com 88% de rendimento para as etapas 1, 2 e 3 integradas conforme

demonstrado na Figura 3. Otimização é mostrada na **Tabela 3**.

Tabela 3. Otimização da reação de alquilação.

Entrada ^a	Temperatura do Reator 3 (°C)	Rendimento (%)
1 ^b	80	76
2	100	88
^a Regulador de pressão de 100 psi. ^b Conversão incompleta do composto 13 .		

[29] **Etapa 4** - bromação do 1,2,4-triazol **2** (solução 0,2 M em diclorometano) com *N*-bromossuccinimida (0,3 M em diclorometano) em reator tubular de 10 mL, a 80 °C e 60 minutos de tempo de residência (rendimento de 81% para esta etapa) conforme demonstrado na Figura 4. Otimização mostrada na **Tabela 4**.

Tabela 4. Otimização da reação de bromação.

Entrada ^a	t _R (min)	Correntes 1 / 2 (mL min ⁻¹)	T (°C)	Solvente	Rendimento (%)
1	20	0,5/0,5	70	THF	26
2	20	0,5/0,5	70	MeCN	30
3	20	0,5/0,5	90	MeCN	40
4	40	0,25/0,25	90	MeCN	33
5	40	0,25/0,25	110	MeCN	35
6	20	0,5/0,5	90	DCM	48
7	40	0,25/0,25	90	DCM	62
8	40	0,25/0,25	80	DCM	71
9	60	0,17/0,17	80	DCM	81
10	100	0,1/0,1	80	DCM	72
^a Regulador de pressão de 100 psi .Tabela 4					

[30] **Etapas 5** - hidrólise do éster **10** com solução aquosa de LiOH (0,75 M) a 60 °C por 5 minutos, seguida por acidificação, produzindo o composto leisurad (**1**) com 95% de rendimento (Figura 5).

[31] Essa abordagem permitiu a geração do fármaco lesinurad em 5 etapas, e 68% de rendimento global após 2 horas (Figura 5).

Concretização

[32] A seguir são apresentados exemplos de aplicação da presente invenção, não limitando, entretanto, ao mesmo.

[33] Materiais de partida, reagentes e solventes foram obtidos a partir de fontes comerciais e usados como recebidos a menos que de outra forma especificado. Reações foram monitoradas por cromatografia em camada fina em sílica gel sob luz UV (254 nm). A cromatografia flash foi realizada usando sílica gel (230-400 mesh, Sigma Aldrich). Soluções orgânicas foram concentradas sob pressão reduzida em rotaevaporador Buchi ou Heidolph.

[34] A cromatografia em coluna foi mediada em um sistema de cromatografia flash Biotage Isolera usando colunas SNAP KP-Sil. Os espectros de RMN de ^1H foram registrados em instrumentos Bruker Avance-400, Bruker Avance-500 ou Bruker Avance-600 e são registrados em relação ao solvente residual: CHCl_3 (δ 7,26) ou DMSO (δ 2,50). Os espectros de RMN de ^{13}C foram registrados nos mesmos instrumentos e são relatados relativamente para CHCl_3 (δ 77,16) ou DMSO (δ 39,52). Os dados para RMN de ^1H são relatados como: deslocamento químico (multiplicidade,

acoplamento constante em Hz, integração). As multiplicidades são relatadas da seguinte maneira: s = singleto, d = dupletto, t = tripleto, tt = tripleto de tripletos, q = quarteto, quint = quinteto, sext = sexteto, dd = dupletto de dupletos, ddd = dupletto de dupletos de dupletos, m = multipletto, bs = sinal amplo. Os espectros de RMN foram processados usando o processador RMN MestReNova versão 12.0.4. Pontos de fusão foram determinados em um sistema de ponto de fusão de bancada da Mettler Toledo MP50 com uma taxa de aquecimento de $5^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e são não corrigidos. Espectrometria de massas de alta resolução em modo de ionização (HRMS, ESI+) foi realizado em um espectrômetro de massas BRUKER Impact II e os dados processado usando o software Bruker Compass Data Analysis 4.3 (Bruker Daltonics). Nomes IUPAC dos compostos foram gerados usando o ChemBioDraw Ultra 14.0. Tubos de PFA (diâmetro interno: 1.0 mm) foram utilizados para construção dos reatores e das conexões em todos os procedimentos descritos. Um módulo R2/R4 da Vapourtec e um reator Uniqlis FlowSyn foram utilizados para os experimentos de otimização e escalonamento.

Procedimentos em regime de fluxo contínuo:

[35] **Procedimento de condensação (A)** – Hidrazida **5** (0,2 mmol) foi solubilizada em 1 mL de MeCN/DMF (8:2) e a solução foi adicionada ao looping de injeção 1. O isotiocianato **11** (0,1 mmol) foi solubilizado em 1 mL de MeCN/DMF (8:2) e a solução foi adicionada ao looping de injeção 2. Os dois loopings foram injetados simultaneamente em correntes de MeCN/DMF mantidas a $0,17 \text{ mL min}^{-1}$, e as correntes se encontraram em uma junção em

T antes de passar pelo reator tubular de 10 mL a 100 °C. O sistema foi pressurizado por um regulador de pressão de 100 psi. A corrente na saída do reator foi coletada, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 10 mL de água e extraído com EtOAc (3 x 10 mL). A fase orgânica foi extraída com água (3 x 10 mL) e Brine (1 x 10 mL), e o produto foi purificado por cromatografia flash (DCM/MeOH 2-5%) para obtenção da tiossemicarbazida.

[36] **Procedimento de ciclização (B)** - Hidrazida **5** (0,2 mmol) foi solubilizada em 1 mL de MeCN/DMF (8:2) e a solução foi adicionada ao looping de injeção 1. O isotiocianato **11** (0,1 mmol) foi solubilizado em 1 mL de MeCN/DMF (8:2) e a solução foi adicionada ao looping de injeção 2. Os dois loopings foram injetados simultaneamente em correntes de MeCN/DMF mantidas a 0,17 mL min⁻¹, e as correntes se encontraram em uma junção em T antes de passar pelo reator tubular de 10 mL. A saída do primeiro reator foi conectada a uma corrente contendo NaOH 0,1 M (0,33 mL min⁻¹) e a mistura foi bombeada para o segundo reator mantido a 80 °C. O sistema foi pressurizado por um regulador de pressão de 100 psi, e a corrente na saída do reator foi coletada e neutralizada com uma solução de HCl 1 M. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL), e fase orgânica foi lavada com água (3 x 10 mL) e Brine (1 x 10 mL). O produto foi purificado por cromatografia flash (DCM/MeOH 1-5%) para obtenção do tiol.

[37] **Procedimento de alquilação (C)** - Hidrazida **5** (0,2 mmol) foi solubilizada em 1 mL de MeCN/DMF (8:2) e a solução

foi adicionada ao looping de injeção 1. O isotiocianato **11** (0,1 mmol) foi solubilizado em 1 mL de MeCN/DMF (8:2) e a solução foi adicionada ao looping de injeção 2. Os dois loopings foram injetados simultaneamente em correntes de MeCN/DMF mantidas a 0,17 mL min⁻¹, e as correntes se encontraram em uma junção em T antes de passar pelo reator tubular de 10 mL. A saída do primeiro reator foi conectada a uma corrente contendo NaOH 0,1 M (0,33 mL min⁻¹) e a mistura foi bombeada para o segundo reator mantido a 80 °C. A corrente resultante foi misturada a uma corrente contendo cloroacetato de etila (0,05 M em MeCN) mantida a 0,66 mL min⁻¹ e a mistura seguiu para o terceiro reator (100 °C). A corrente resultante foi coletada e extraída com EtOAc (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3 x 10 mL) e Brine (1 x 10 mL), e o produto foi purificado por cromatografia flash (hexano/EtOAc 10-60%) para obtenção do 1,2,4-triazol desejado.

[38] **N-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-2-**

formilhidrazinacarbotioamida (12) - O composto **12** foi preparado de acordo com as procedimento A, e as condições otimizadas são descritas na Tabela 1 (entrada 3). Sólido branco (27 mg, 93%). P.f. = 157 - 159 °C. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,17 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 2,41 (tt, *J* = 8,4, 5,4 Hz, 1H), 1,15 - 0,99 (m, 2H), 0,85 - 0,66 (m, 2H). RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ 182,5, 161,0, 137,9, 133,4, 130,5, 125,9, 125,7, 125,6, 124,3, 124,2,

122,7, 122,6, 12,8, 6,7. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{15}H_{16}N_3OS^+$ $[M + H^+]$ 286,1009, encontrado 286,0999.

[39] **4-(4-Ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (13)** - O composto **13** foi preparado de acordo com o procedimento B, e as condições otimizadas são descritas na Tabela 2 acima mencionada (entrada 2). Sólido branco (24 mg, 91%). P.f. = 195 °C (decomp.). RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 14,03 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,62 - 2,47 (m, 1H), 1,23 - 1,07 (m, 2H), 0,91 - 0,66 (m, 2H). RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6): δ 167,9, 143,3, 141,6, 133,4, 129,1, 128,8, 127,2, 126,8, 126,4, 124,8, 122,9, 122,6, 12,9, 7,1, 6,9. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{15}H_{14}N_3S^+$ $[M + H^+]$ 268,0903, encontrado 268,0909.

[40] **2-((4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acetato de etila (2)** - O composto **2** foi preparado de acordo com o procedimento C, e as condições otimizadas são descritas na Tabela 3 acima mencionada (entrada 2). Sólido branco (31 mg, 88%). P.f. = 83 - 84 °C. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,69 (ddd, J = 8,3, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J = 8,2, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 4,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,45 (tt, J = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,24 - 1,15 (m, 2H), 0,96 - 0,76 (m, 2H). RMN de ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): δ 168,2, 151,6, 145,9, 143,1, 134,4,

129,4, 127,9, 127,6, 127,3, 125,4, 125,2, 123,2, 122,4, 62,2, 34,7, 14,2, 13,6, 7,1, 7,0. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{19}H_{20}N_3O_2S^+$ $[M + H^+]$ 354,1271, encontrado 354,1276.

[41] **Experimento de escalonamento** - Soluções de hidrazida **5** (733 mg, 12,2 mmol) em 61 mL de MeCN/DMF (8:2) e isotiocianato **11** (1,37 g, 6,1 mmol) em 61 mL de MeCN/DMF (8:2) foram misturadas em uma junção em T e bombeadas por um reator tubular a 100 °C. A saída do reator 1 foi conectada a uma solução aquosa de NaOH 0,1 M em uma segunda junção em T, e a mistura foi bombeada para o reator 2 mantido a 80 °C. A saída do reator 2 contendo o tiol **13** foi conectada a uma solução de cloroacetato de etila em MeCN (0,05 M), e a corrente resultante foi bombeada para o terceiro reator mantido a 100 °C. O sistema foi pressurizado por um regulador de pressão de 100 psi. Após aproximadamente dois tempos de residência, a saída do reator 3 foi coletada por 180 minutos, e após evaporação, o resíduo foi extraído com EtOAc (4 × 300 mL). As frações orgânicas foram combinadas e extraídas com água (4 × 400 mL) e Brine (1 × 400 mL), e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash (Hexanos/EtOAc 10-60%) para fornecer o composto **2**.

[42] **2-((5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acetato de etila (10)**. O composto **10** foi preparado de acordo com o procedimento descrito a seguir, e as condições otimizadas são descritas na Tabela 4 (entrada 9). Soluções do composto **2** (2 mmol) em 10 mL de DCM, e NBS (3 mmol) em 10 mL de DCM foram bombeadas a 0,08 mL min⁻¹ e misturadas em uma junção em T. A corrente resultante foi

bombeada para o reator 4 mantido a 80 °C, e em seguida foi coletada por 120 minutos. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (Hexanos/EtOAc 10-50%) para fornecer o composto **10**. Óleo incolor (700 mg, 81%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,56 (dd, $J = 8,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,19 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,07 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 2,45 (tt, $J = 8,4, 5,5$ Hz, 1H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,23 - 1,14 (m, 2H), 0,97 - 0,84 (m, 2H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 167,8, 153,9, 143,6, 134,3, 131,3, 129,1, 127,9, 127,2, 126,9, 126,2, 125,3, 123,1, 122,1, 62,1, 34,2, 14,1, 13,5, 7,0, 6,9. HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}^+$ $[\text{M} + \text{H}^+]$ 432,0376, encontrado 432,0379.

[43] Ácido acético 2-((5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio (**1**): O equipamento foi configurado de acordo com a Figura 1 (reator 5). Soluções do composto **10** (5 mmol) em 10 mL de EtOH, e LiOH (7,5 mmol) em 10 mL de água foram misturadas e bombeadas por um reator a 60 °C por 10 minutos. A corrente resultante foi coletada e o excesso de solvente removido sob vácuo. A solução foi acidificada com HCl 1M, e o precipitado foi filtrado, e em seguida purificado por recristalização em EtOAc. Sólido branco (1,92 g, 95%). P.f. = 67 - 70 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,67 (ddd, $J = 8,4, 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,59 (ddd, $J = 8,4, 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 15,9$

Hz, 1H), 2,44 (tt, $J = 8,5, 5,5$ Hz, 1H), 1,33 – 1,13 (m, 2H), 0,98 – 0,79 (m, 2H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 169,9, 155,2, 144,1, 134,5, 131,9, 129,0, 128,3, 127,5, 126,5, 126,4, 125,5, 123,3, 122,0, 34,7, 13,6, 7,2, 7,1.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de obtenção de lesinurad **caracterizado** por realizado em reatores de fluxo contínuo e compreender as seguintes etapas:

a) condensação do isotiocianato (**11**) a 0,1-0,5 M e hidrazida fórmica (**5**) a 0,2-1 M em acetonitrila (MeCN) e dimetilformamida (DMF) em uma razão 8:2 em reator tubular, a 100 °C com tempo de residência de 30 minutos, obtendo a tiosemicarbazida (**12**);

b) ciclização do intermediário (**12**) na presença de uma solução de NaOH 0,1-1,0 M (2 eq.) no segundo reator tubular a 80 °C, com tempo de residência de 15 minutos para obtenção do tiol (**13**);

c) alquilação do composto (**13**) com cloroacetato de etila (**8**) a 100 °C e 10 minutos de tempo de residência para gerar o composto 3-tio-1,2,4-triazol (**2**) e 88% de rendimento para as etapas 1, 2 e 3 integradas;

d) bromação do 1,2,4-triazol **2** a 0,1-0,6 M em diclorometano com N-bromossuccinimida a 0,2-0,9 M em diclorometano em reator tubular, a 80 °C e 60 minutos de tempo de residência e rendimento de 81% e

e) hidrólise do éster (**10**) com solução aquosa de LiOH a 0,75-2,0 M a 60 °C por 5 minutos, seguida por acidificação, obtendo o composto Leisurad (**1**) com 95% de rendimento.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por apresentar 68% de rendimento global após 2 horas de tempo de residência.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por apresentar obtenção de com núcleo 3-tio-1,2,4-triazol após 55 minutos e 88% de rendimento.

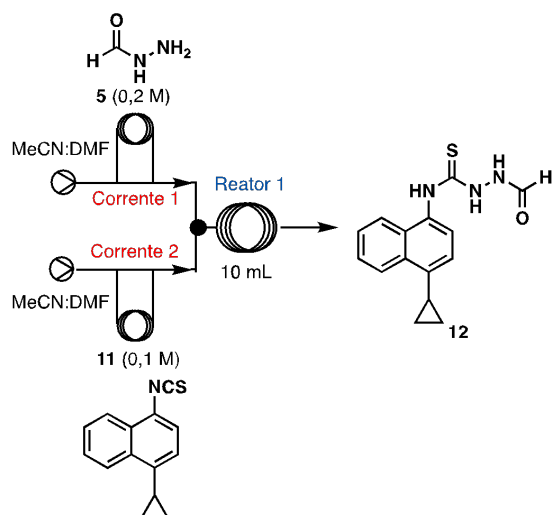


Figura 1

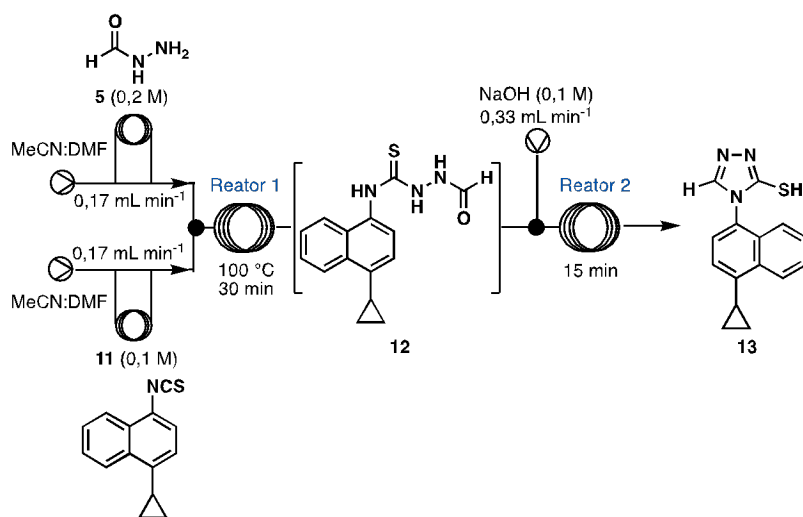


Figura 2

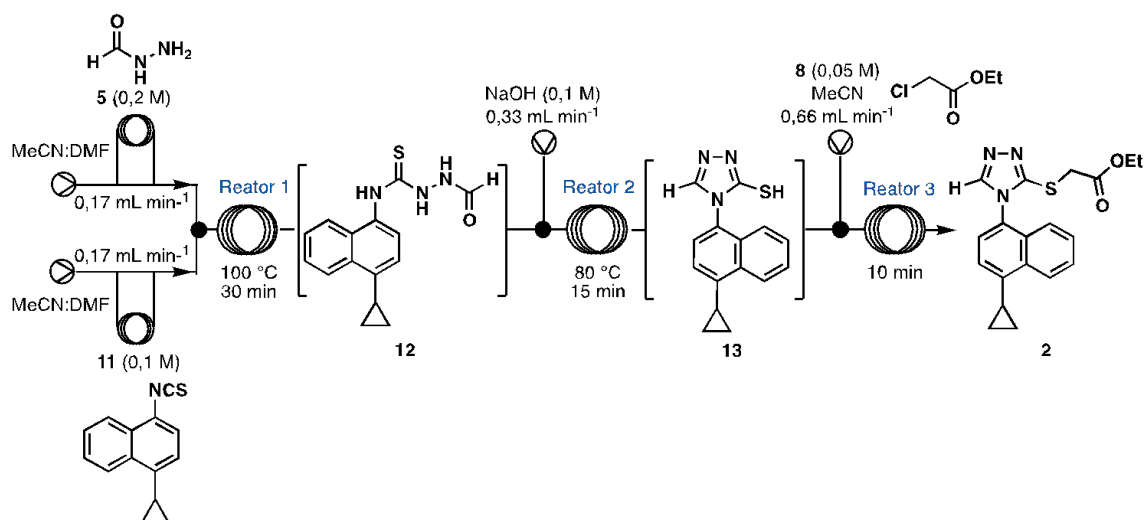


Figura 3

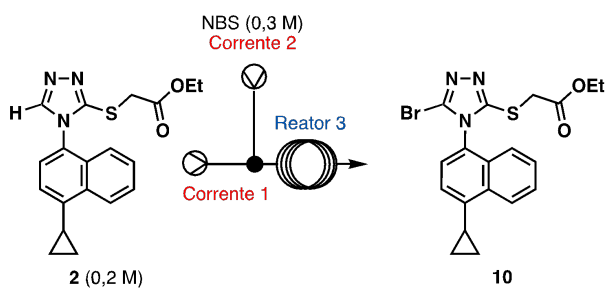


Figura 4

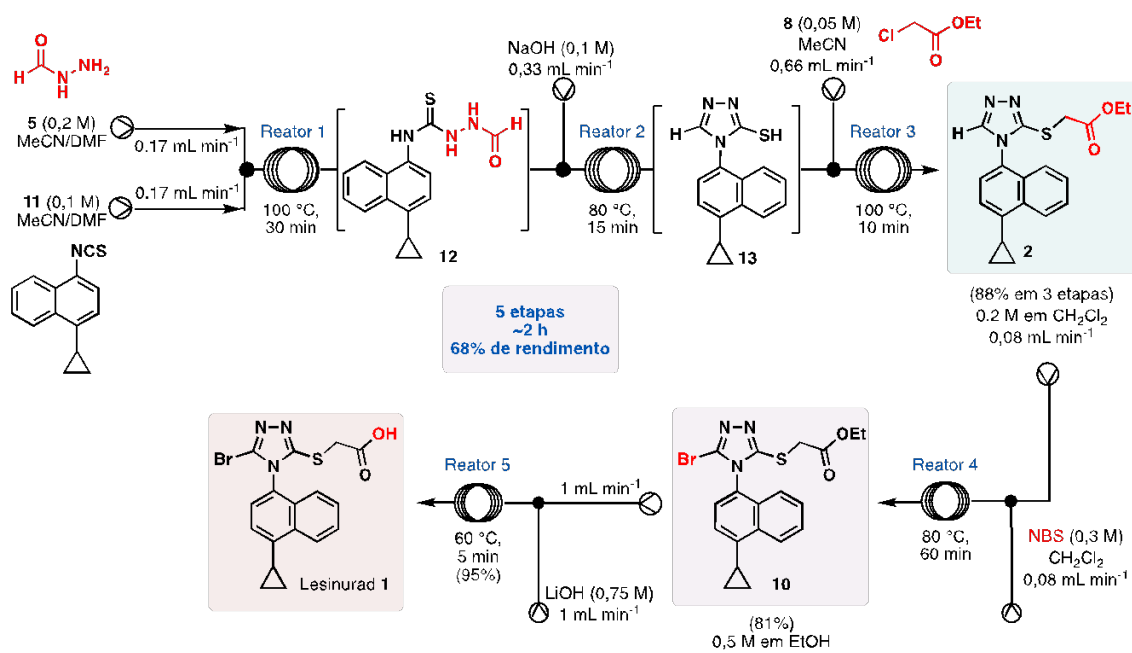


Figura 5

Resumo**PROCESSO DE OBTENÇÃO DE LESINURAD**

A presente invenção se refere a um processo de obtenção em regime de fluxo contínuo para a produção do fármaco lesinurad. Através do referido processo de obtenção, o produto final é obtido em 5 etapas, após 2 horas em 68% de rendimento global e obtenção de intermediário com núcleo 3-tio-1,2,4-triazol após 55 minutos e 88% de rendimento. A integração de etapas evitou a purificação de intermediários de reação, e reduziu a geração de resíduos.