



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 257**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06772448 .4**

96 Fecha de presentación : **07.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1924574**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2008**

54 Título: **Proceso para la síntesis del 5-(metil-1h-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenoamina.**

30 Prioridad: **09.06.2005 US 688977 P**
04.08.2005 US 705590 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.04.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH
NOVARTIS PHARMA GmbH

72 Inventor/es: **McKenna, Joseph y**
Shieh, Wen-Chung

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 356 257 T3

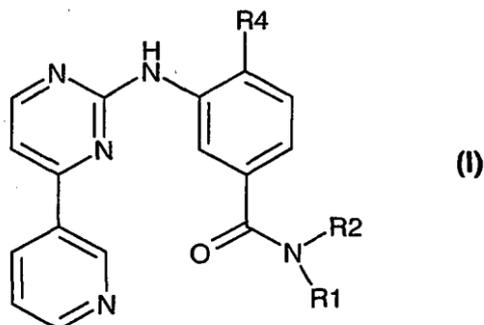
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 síntesis del 5-(metil-1h-imidazol-1-il)-3-(tri fluorometil)-bencenoamina

Antecedentes de la Invención

La presente invención proporciona un nuevo método para fabricar los compuestos de fórmula (I):



5

en donde

R₁ es un arilo mono- o polisustituido;

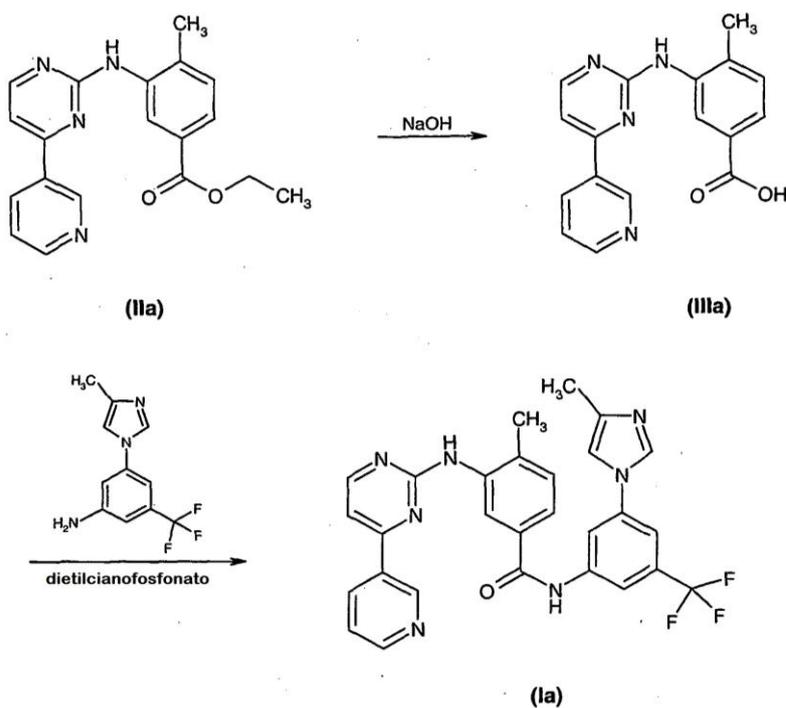
R₂ es un hidrógeno, alquilo inferior o arilo; y

R₄ es un hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) han sido revelados en W. Breitenstein et al., WO 04/005281, que se publicó el 15 de Enero, 2004, la divulgación que se incorpora por referencia. Un compuesto de fórmula (I) preferido es la 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5: (4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenilo] benzamida (Ia). Se ha demostrado que los compuestos de fórmula (I) inhiben una o más tirosina quinasas, tales como c-Abl, Bcr-Abl, los receptores tirosina quinasas PDGF-R, FIt3, VEGF-R, EGF-R y c-Kit. Como tal, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar para el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas, tales como leucemia.
- 15

La síntesis previa de los compuestos de fórmula (I), y específicamente (Ia), involucra una hidrólisis de un etil éster con un ácido carboxílico, el cual luego se hace reaccionar con una anilina, y empleando dietilcianofosfonato como un agente de acoplamiento como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



Este proceso proporciona rendimientos bajos e inconsistentes. Adicionalmente, el dietilcianofosfonato es un reactivo costoso. De esta manera, existe una necesidad de un proceso alternativo que sea más económico, consistente, eficiente, y produzca los compuestos (I) con rendimientos altos.

5 Es un objeto de esta invención proporcionar un proceso alternativo para fabricar los compuestos de fórmula (I) eficientemente con rendimientos altos y consistentes.

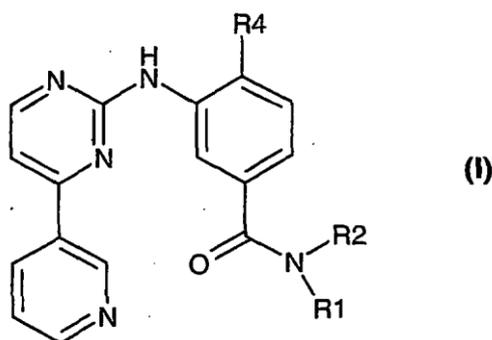
Además es otro objeto de esta invención, fabricar los compuestos de fórmula (I) a partir de reactivos de menor costo.

Incluso, es otro objeto de esta invención proporcionar un proceso para fabricar los compuestos de fórmula (I) utilizando reactivos más seguros.

10 La presente invención supera los problemas encontrados en la síntesis previa descrita en el Esquema 1 y por lo general da lugar a un mayor rendimiento total del 54-86%.

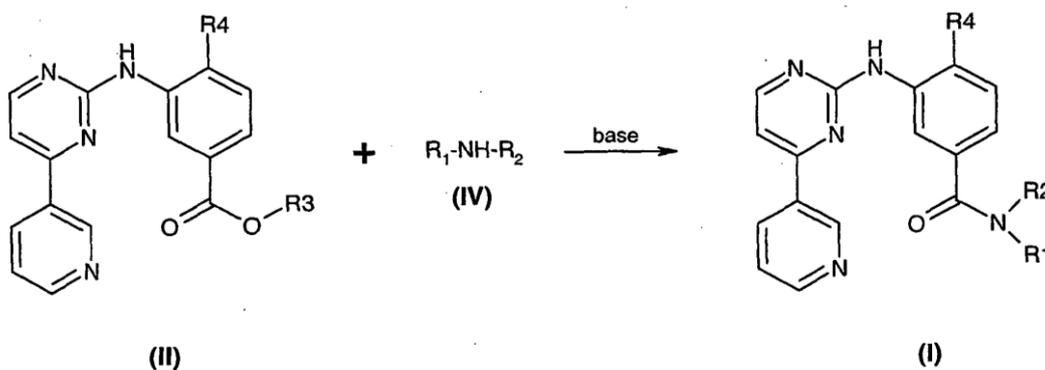
Resumen de la Invención

La presente invención proporciona un nuevo método para fabricar los compuestos de fórmula (I):



que comprende la siguiente reacción:

Esquema 2



15

en donde

R₁ es un arilo sustituido o no sustituido;

R₂ es un hidrógeno, alquilo inferior o arilo;

R₄ es un hidrógeno, alquilo inferior o halógeno; y

20

R₃ es un alquilo inferior, fenilo, fenilo-alquilo inferior o fenilo sustituido.

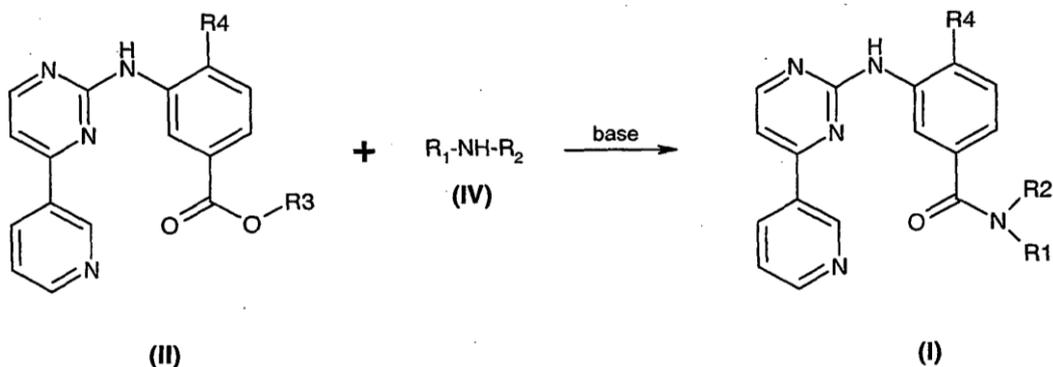
La condensación directa del éster **(II)** con la anilina **(IV)** se cataliza por una base, tal como el *ter*-butóxido de potasio, para fabricar los compuestos de fórmula **(I)**. El proceso se lleva a cabo a una temperatura entre -50°C a 50°C en un solvente orgánico de tetrahydrofurano, dimetilformamida, tolueno o N-metilpirrolidiona.

Descripción Detallada de la Invención

25

El esquema de reacción general de la invención puede ser ilustrado de la siguiente manera:

Esquema 2



en donde

R₁ es un arilo sustituido o no sustituido;

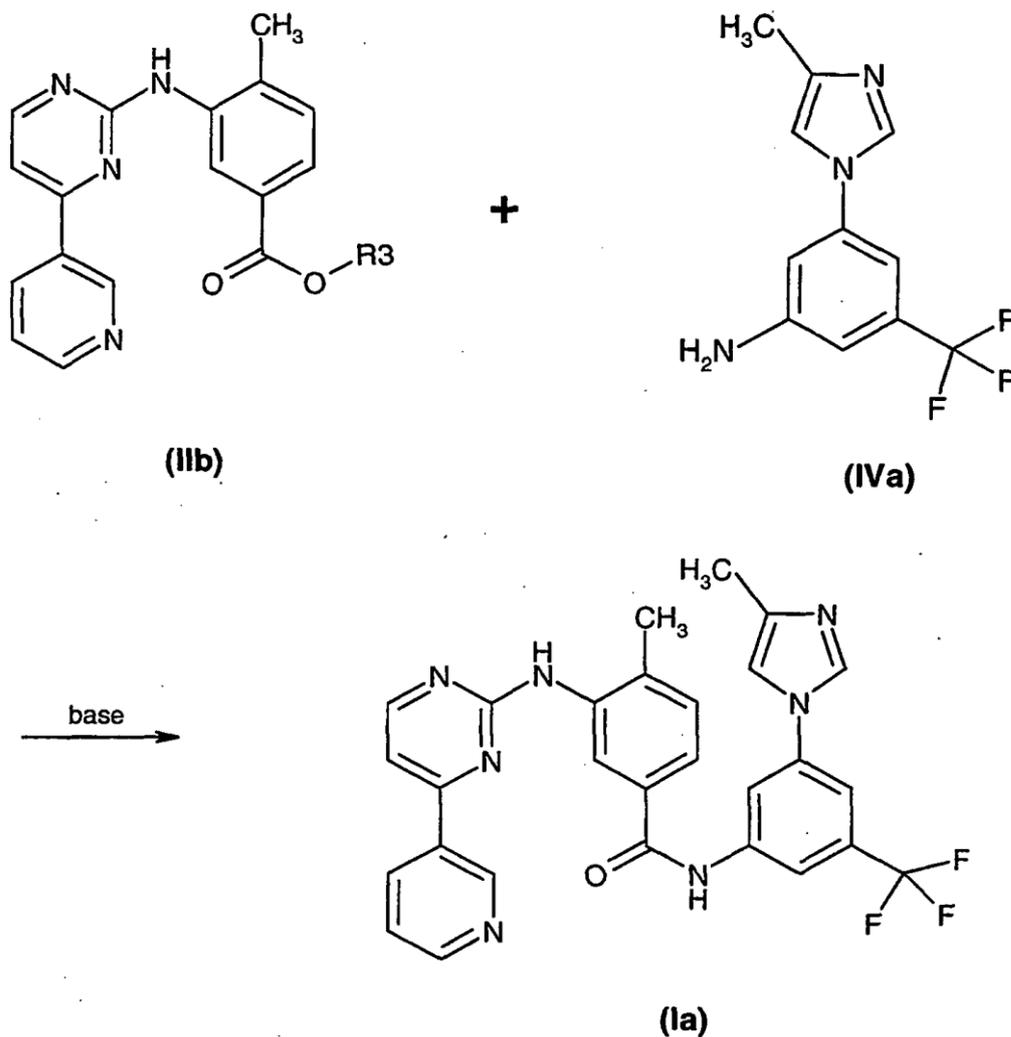
R₂ es un hidrógeno, alquilo inferior o arilo;

5 R₄ es un hidrógeno, alquilo inferior o halógeno; y

R₃ es un alquilo inferior, fenilo, fenilo-alquilo inferior o fenilo sustituido.

10 La condensación directa del éster **(II)** con la anilina **(IV)** puede ser catalizada por una base fuerte tal como el *ter*-butóxido de potasio, para fabricar los compuestos de fórmula **(I)** con buen rendimiento y alta pureza sin ningún tipo de purificación por cromatografía o recristalización. Otras bases, tales como hidruro metálico, alquil-litio voluminoso, alcóxido metálico, *bis*(trimetilsilil) amida metálico o dialquilamida de litio, también pueden ser utilizadas. El metal puede ser litio, sodio o potasio. El proceso se lleva a cabo a una temperatura entre -50°C y 50°C, en un solvente orgánico de tetrahidrofurano, dimetilformamida, tolueno o N-metilpirrolidinona.

En una modalidad preferida, el proceso comprende la siguiente reacción:

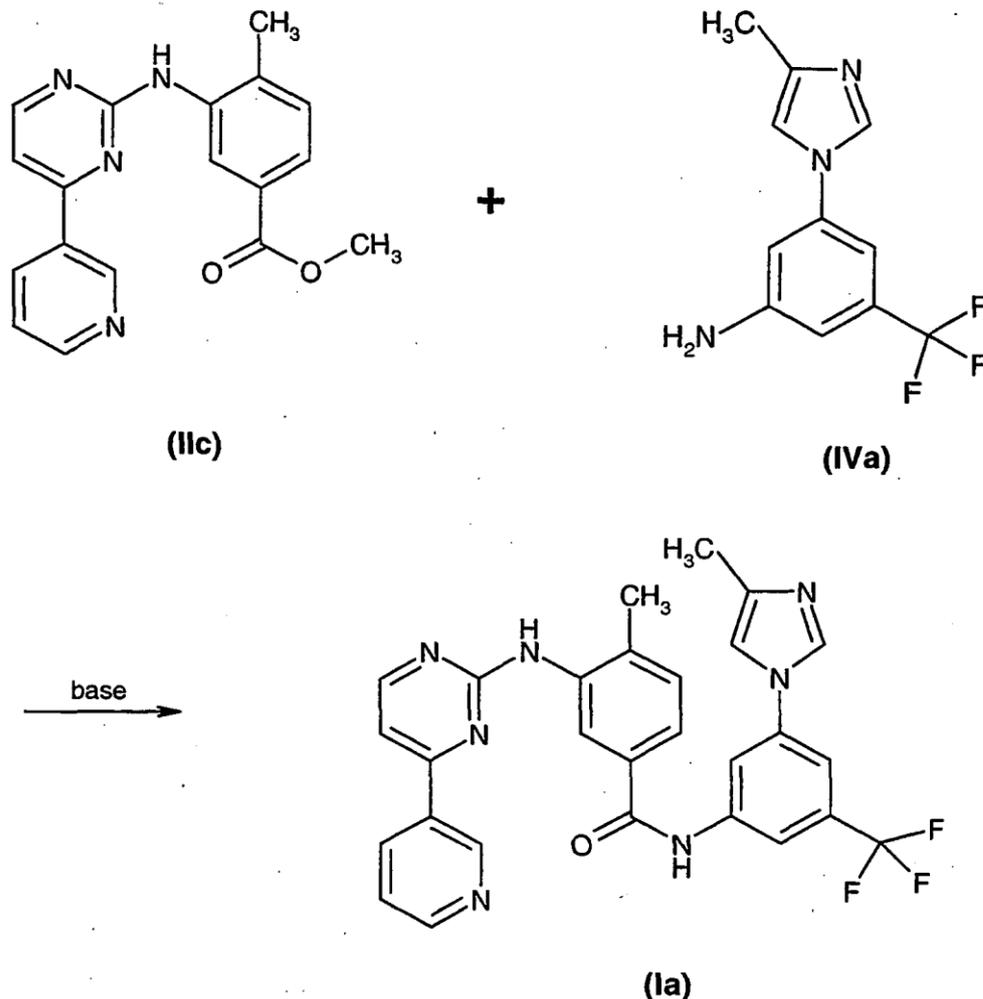
Esquema 3

en donde R_3 es un alquilo inferior, fenilo, fenilo-alquilo inferior o fenilo sustituido.

5 El compuesto de fórmula **(IVa)**, se puede preparar utilizando los procesos revelados en aplicaciones de las patentes U.S. SN 60/688,920 y SN 60/688,976, ambas tituladas " Process for the Synthesis of Organic Compounds", que fueron archivadas al mismo tiempo con esta. Las divulgaciones de estas aplicaciones se incorporan en este documento por referencia.

En la modalidad más preferida, el proceso comprende la siguiente reacción:

Esquema 4



Como se utiliza en esta aplicación, a menos que se exprese de otra manera en este documento, cada uno de los siguientes términos tendrán el significado establecido a continuación.

5 El alquilo inferior comprende 1-6 átomos de carbono, y es lineal o ramificado; las fracciones alquilo inferior preferidas son butil, tales como *n*-butil, *sec*-butil, isobutil, *ter*-butil, propil, tales como *n*-propil o isopropil, etil o metil. En particular las fracciones alquilo inferior preferidas son metil, etil, *n*-propil o *ter*-butil.

10 Un grupo arilo es un radical aromático que se une a la molécula vía un enlace localizado en un átomo de carbono del anillo aromático del radical. En una modalidad preferida, el arilo es un radical aromático que tiene de 6-14 átomos de carbono, especialmente fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fluorenil o fenantrenil, y es no sustituido o sustituido por uno o más, preferiblemente hasta tres, especialmente uno o dos sustituyentes, en donde los sustituyentes son grupos heterocíclicos que comprenden uno, dos, tres átomos de nitrógeno en el anillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; otros sustituyentes sobre el arilo incluyen amino disustituido, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alquino inferior, fenilo, hidroxil eterificado, hidroxil esterificado, nitro, ciano, carboxi, carboxi esterificado, alcanoil, benzoil, carbamoil, N-mono- o N,N-disustituido carbamoil, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, feniltio, alquiltio fenilo-inferior, alquiltio inferior, alquilsulfinil inferior, fenilsulfinil, alquilsulfinil fenilo-inferior, alquiltio fenilsulfinil inferior, alquilsulfonyl inferior, fenilsulfonyl, alquilsulfonyl fenilo-inferior, alquiltio fenilsulfonyl inferior, alquiltio mercapto halógeno-inferior, alquiltio sulfonyl halógeno-inferior, tales como especialmente trifluorometanosulfonyl, heterocíclico, un grupo heteroaril mono- o bicíclico o alquilenodioxi inferior unido a los átomos de C adyacentes del anillo, tales como metileno dioxi. De acuerdo con una modalidad preferida, el arilo es fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, que en cada caso es ya sea no sustituido o independientemente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, especialmente flúor, cloro o bromo; hidroxilo eterificado por un alquilo inferior, por ejemplo, por un metilo, por halógeno-alquilo inferior, por ejemplo, trifluorometilo, o por fenilo; alquilenodioxi inferior unido a dos átomos de C adyacentes, por ejemplo, metilendioxi, alquilo inferior, por ejemplo, metil o propil; halógeno-alquilo inferior, por ejemplo, trifluorometil; hidroxil-alquilo inferior, por ejemplo, hidroximetil o 2-hidroxil-2-propil; alcoxi inferior -alquilo inferior; por ejemplo, metoximetilo

25

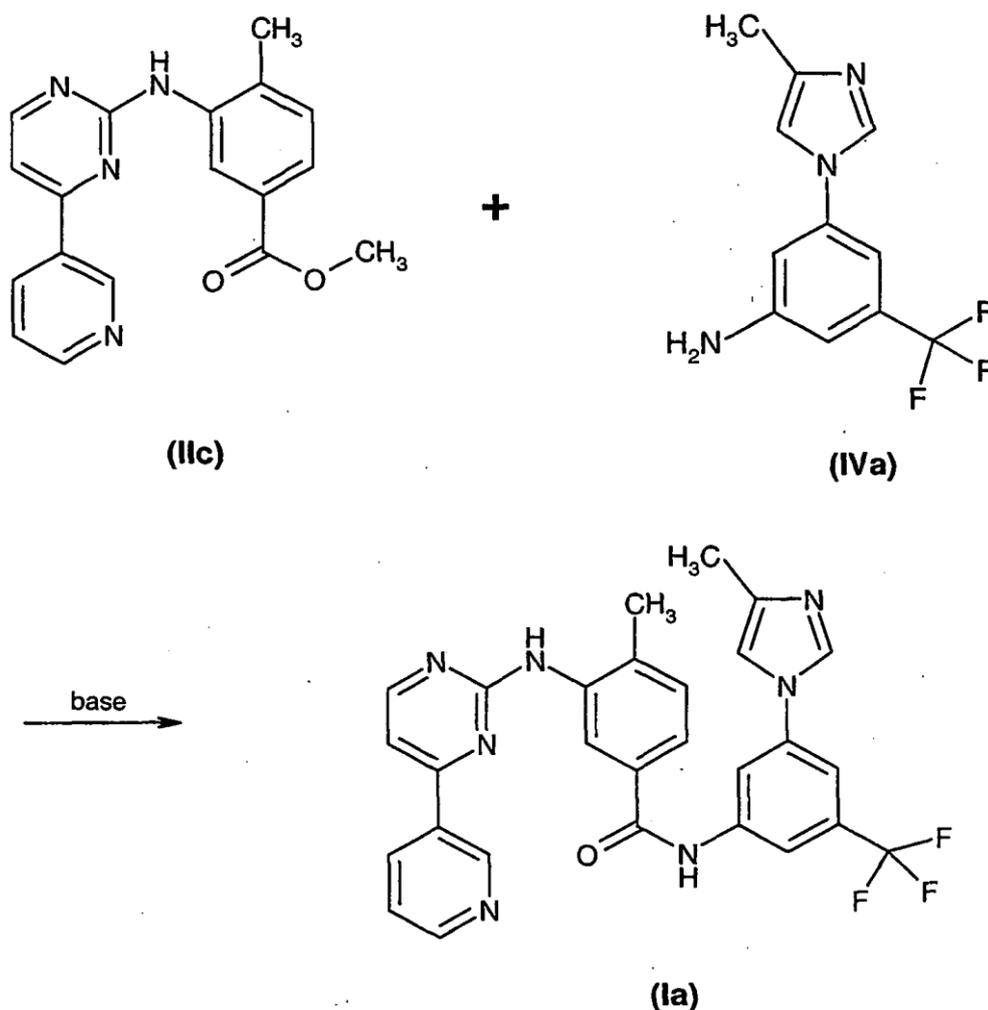
- 5 o 2-metoxietilo; alcoxicarbonil inferior-alquilo inferior, por ejemplo, metoxicarbonilmetil; alquilo inferior, tales como 1-propinil; carboxi esterificado, especialmente alcoxicarbonil inferior, por ejemplo, metoxicarbonil, n-propoxi carbonil o isopropoxi carbonil; carbamoil N-mono sustituido, en particular, carbamoil monosustituido por un alquilo inferior, por ejemplo, metil, n-propil o isopropil; di-alquilamino inferior, por ejemplo, dimetilamino o dietilamino; alquilen-amino inferior, por ejemplo, pirrolidino o piperidino; oxaalquilen inferior-amino, por ejemplo, morfolino, azaalquilen inferior-amino, por ejemplo, piperazino, acilamino, por ejemplo, acetilamino o benzoilamino; alquilsulfonil inferior, por ejemplo, metilsulfonil; sulfamoil; y fenilsulfonil.

Halógeno es flúor, cloro, bromo, o yodo, especialmente flúor, cloro, o bromo.

- 10 Los siguientes ejemplos, más particularmente, ilustran la presente invención, pero no limitan la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

Síntesis del compuesto de fórmula (Ia)



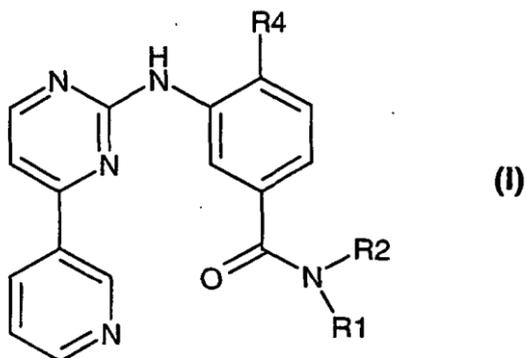
- 15 A un frasco de 1-L, equipado con un agitador mecánico, sensor de temperatura, condensador de reflujo, embudo de adición y entrada-salida de nitrógeno bajo una atmósfera de nitrógeno a 23°C se carga con los compuestos (IIc) (16 g), (IVa) (12 g) y THF (300 mL). La mezcla se agita durante 15 minutos a 23°C y se enfría a -20°C a -15°C. Una solución de *t*-butóxido de potasio 1 M en THF (275 mL) se adiciona a -20°C a -10°C. Después de la adición, la mezcla se calienta entre 18-23°C. Cuando la reacción se completa de acuerdo con el HPLC, la mezcla se enfría a 5°C. Una solución de cloruro de sodio acuoso al 15% (500 mL) se adiciona a la mezcla, conservando la temperatura por debajo de 15°C. El producto se extrajo en isopropil acetato (500 mL) y se lavó en secuencia con una solución de cloruro de sodio acuoso al 15% (500 mL) y agua (500 mL). La fase orgánica se destila bajo presión atmosférica a una temperatura interna de 75-85°C, hasta que el volumen residual es aproximadamente 200 mL. La suspensión resultante se enfría a 70 ± 5°C y se carga con etanol (250 mL) y agua (30 mL). La mezcla se calienta a reflujo (78°C)
- 20

por 1 hora y luego se enfría entre -10°C y -15°C. La suspensión se agita durante unos 30 minutos adicionales entre -10°C y -15°C. Cualquier sólido se recolecta por filtración, se enjuaga con etanol frío (5°C) (85 mL) y se secó bajo vacío (10-20 torr) 1.3-2.7 kPa entre 55-60°C con una purga de nitrógeno (8-16 horas) para obtener AMN107 (17.4 g, 67% de producción), como un sólido de color blanco.

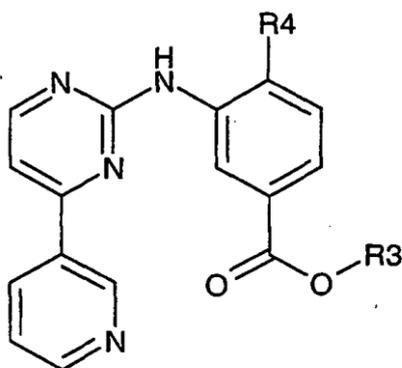
5 ¹H NMR 300 MHz, DMSO-d₆, δ 10.5 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.45 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I)



que comprende la reacción del compuesto:



5

con R_1-NH-R_2 , en donde

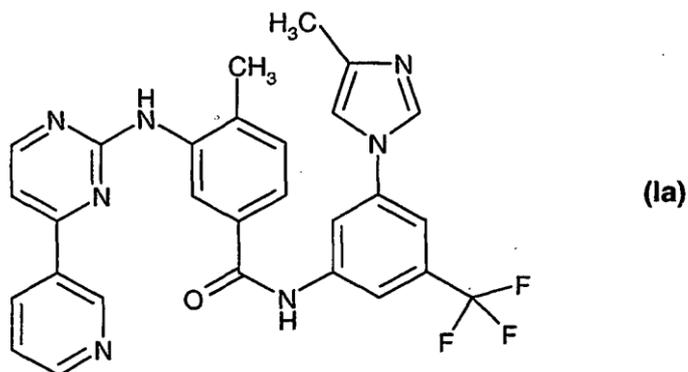
R_1 es un arilo sustituido o no sustituido;

R_2 es un hidrógeno, alquilo inferior o arilo;

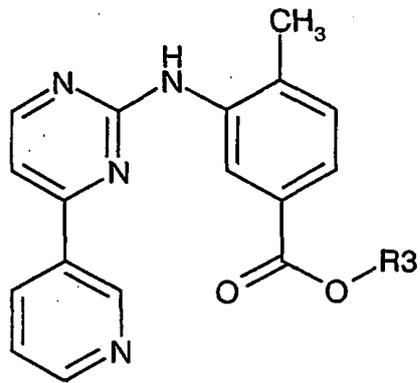
R_4 es un hidrógeno, alquilo inferior o halógeno; y

10 R_3 es un alquilo inferior, fenilo, fenilo-alquilo inferior o fenilo sustituido, y en donde el proceso se cataliza por una base en un solvente orgánico.

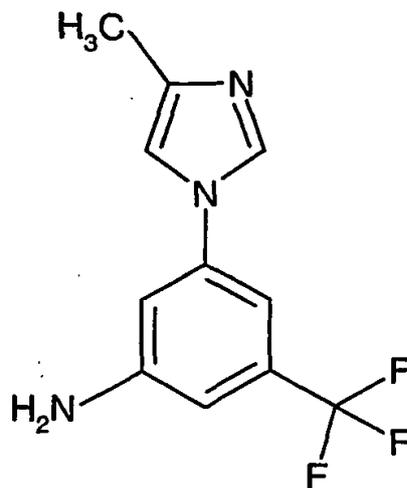
2. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (Ia)



que comprende la reacción del compuesto:



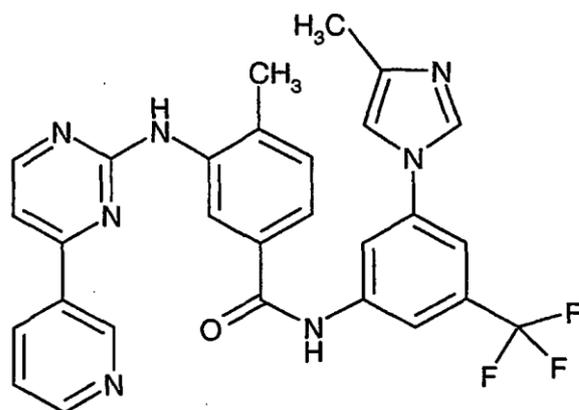
en donde R_3 es un alquilo inferior, fenilo, fenilo-alquilo inferior o fenilo sustituido, con el compuesto 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzenamina de la estructura (IVa):



(IVa)

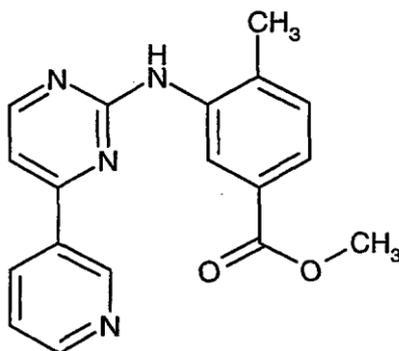
5 y en donde el proceso se cataliza por una base en un solvente orgánico.

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (Ia)



(Ia)

que comprende la reacción del compuesto:



con la 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzenamina (IVa), en donde el proceso se cataliza por una base en un solvente orgánico.

- 5
4. El proceso de cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, en donde la base se selecciona del grupo que consiste de un hidruro metálico, alquil-litio voluminoso, alcóxido metálico, *bis*(trimetilsilil)amida metálica y dialquilamida de litio.
 5. El proceso de la Reivindicación 4, en donde el metal se selecciona del grupo que consiste de litio, sodio y potasio.
 6. El proceso de la Reivindicación 4, en donde la base es el *ter*-butóxido de potasio.
 7. El proceso de cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, en donde el solvente orgánico se selecciona del grupo de tetrahidrofurano, dimetilformamida, tolueno y N-metilpirrolidona.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citada por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.

5 Documentos de patentes citadas en la descripción

- WO 04005281 A, W. Breitenstein [0001]
- US SN60688920 B [0013]
- US SN60688976 B [0013]