

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 489**

51 Int. Cl.:  
**C07D 233/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06772447 .6**

96 Fecha de presentación: **07.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1896426**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2008**

54 Título: **Proceso para la síntesis de compuestos orgánicos**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.05.2012**

73 Titular/es:  
**Novartis AG  
Lichtstrasse 35  
4056 Base, CH**

72 Inventor/es:  
**Abel, Stephan; Acemoglu, Murat;  
Erb, Bernhard; Krell, Christoph;  
Sciafani, Joseph; Meisenbach, Mark;  
Prashad, Mahavir; Schieh, Weng-Chung y  
Xue, Song**

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

ES 2 380 489 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).

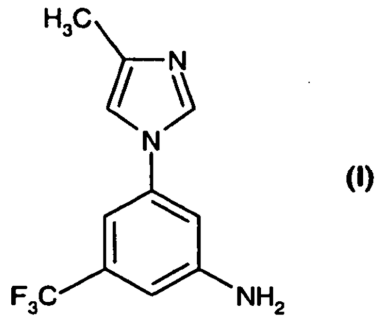
**DESCRIPCIÓN**

Proceso para la síntesis de compuestos orgánicos

Antecedentes de la invención

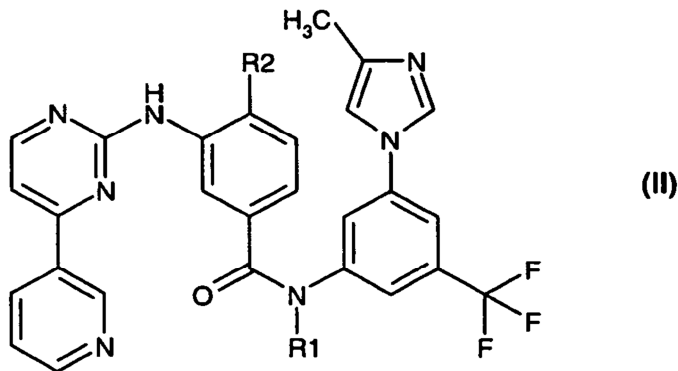
5 La presente invención proporciona una forma eficiente, segura y efectiva desde el punto de vista de costes para preparar 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenammina de la siguiente fórmula (I):

10



El cual es un intermediario para la preparación de pirimidinilaminobenzamidas sustituidas de la fórmula (II):

15



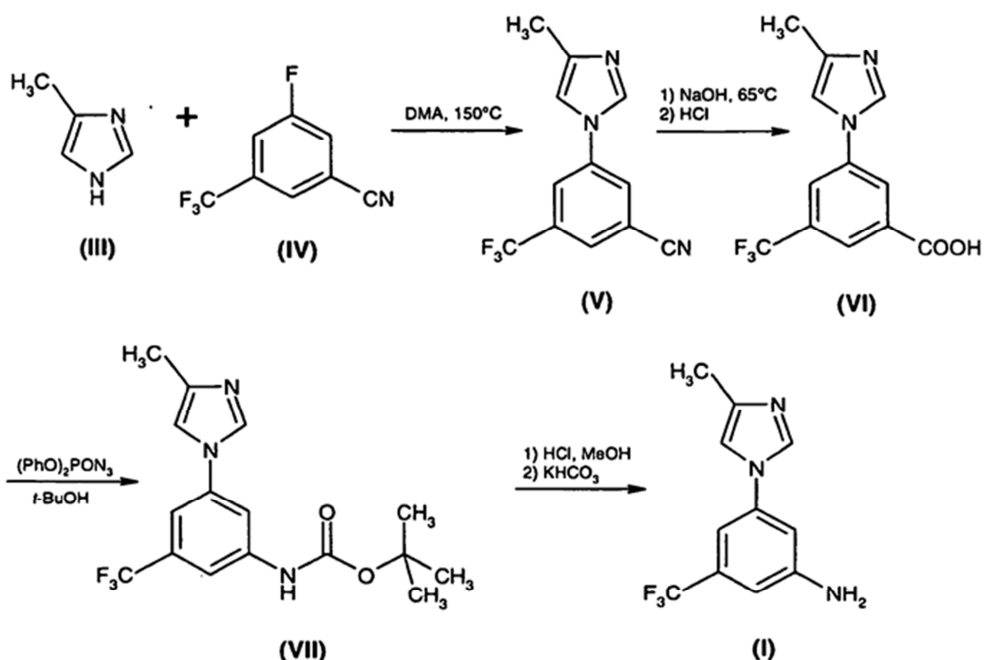
20

Los compuestos de la fórmula (II) han sido divulgados en W. Breitenstein et al, WO 04/005281 A1, cuya divulgación se incorpora aquí como referencia. Estos compuestos han demostrado inhibir una o mas tirosina quinasas, tales como c-Abl, Bcr-Abl, los receptores tirosina quinasa PDGF-R, Flt3, VEGF-R, EGF-R y c-Kit. Como tales, los compuestos de la fórmula (II) pueden utilizarse para el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásticas, tales como leucemia.

25 La síntesis previa del compuesto (I) involucra una ruta sintética de 4 etapas que comienza con una reacción de sustitución aromática del compuesto (III) con el compuesto (IV), la cual requiere el empleo de alta energía (150°C) (Esquema 1):

30

Esquema 1



5

10 Además, la transformación del compuesto (VI) al compuesto (VII) a través del reordenamiento de Curtius utiliza un reactivo inseguro, la difenilfosforilazida. Esta reacción produce rendimientos y calidad de producto inconsistentes, y la eliminación del subproducto ácido difenilfosfórico es difícil. El producto carbamato (VII) necesita ser purificado por cromatografía, lo cual es costoso y consume tiempo para operaciones comerciales.

15 Es un objeto de esta invención proveer procesos alternativos para hacer el compuesto de la fórmula (I) eficientemente y con altos rendimientos.

Es un objeto adicional de esta invención hacer el compuesto (I) a partir de materiales de partida y de reactivos de coste inferior.

Es aun un objeto adicional de esta invención proveer un proceso para hacer el compuesto de la fórmula (I) usando reactivos mas seguros.

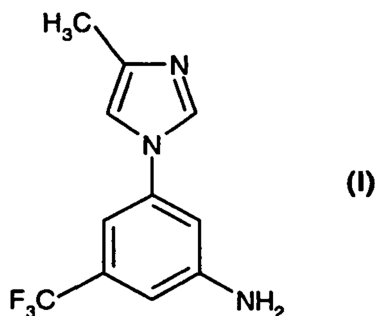
20 Es un objeto adicional utilizar un ciclo de calentamiento y enfriamiento mas rápido o intervalos de tiempo de reacción mas cortos, por ejemplo, utilizando campos de microondas o mediante una capacidad de intercambio de calor adicional en recipientes por lotes o utilizando equipos de reacción continua que llevan a menor descomposición y a una reacción mas limpia.

La presente invención supera los problemas de la reacción mostrada en el Esquema 1 anterior.

25 Resumen de la invención

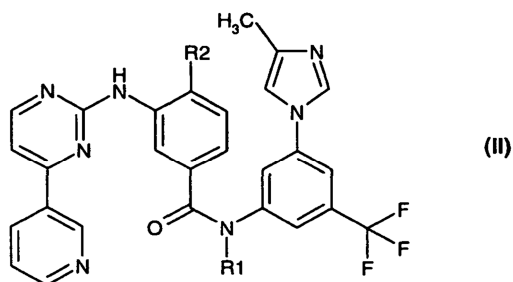
La presente invención proporciona novedosos procesos sintéticos para al manufactura de 5-(4-metil-1H imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina que tiene la fórmula (I):

30



El compuesto de fórmula (I) es un intermediario para la preparación de las pirimidinilaminobenzamidas de la fórmula (II)

5



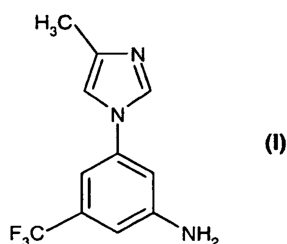
10

Los compuestos de la fórmula (II) han sido divulgados en W. Breitenstein et al., WO 04/005281, la cual fue publicada el 15 de Enero de 2004, cuya divulgación se incorpora aquí como referencia. Un compuesto preferido de la fórmula (II) es 4-metil-3-[[4-(3-pyridinil)-2-pyrimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida. Los compuestos de la fórmula (II) pueden ser utilizados para el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas, tales como leucemias.

15

Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso para preparar 4-metil-3-[[4-(3-pyridinil)-2-pyrimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida de la fórmula (I)

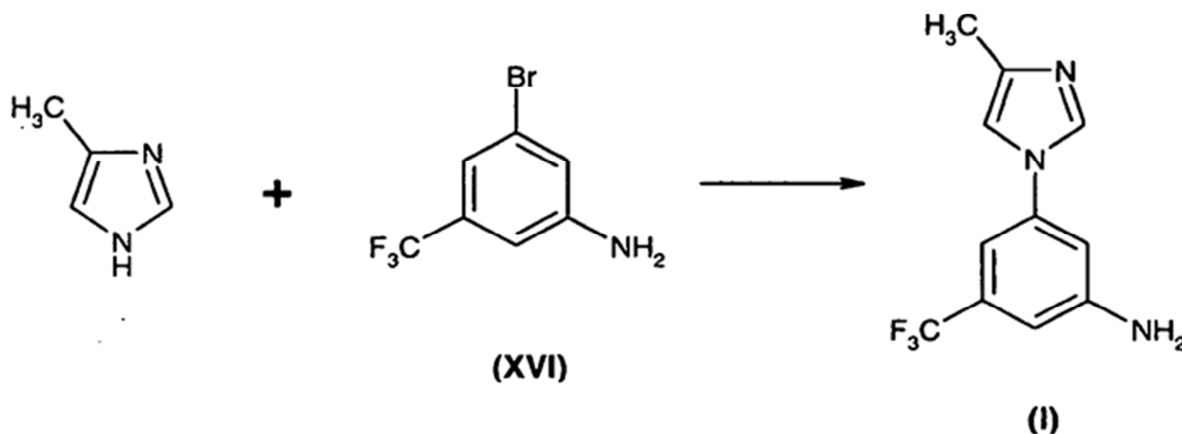
20



Que comprende hacer reaccionar 4- metil-3-[[4-(3-pyridinil)-2-pyrimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida utilizando un catalizador de metal de transición, una base adicional adecuada y un solvente apropiado.

Descripción detallada de la invención

**Esquema 1**



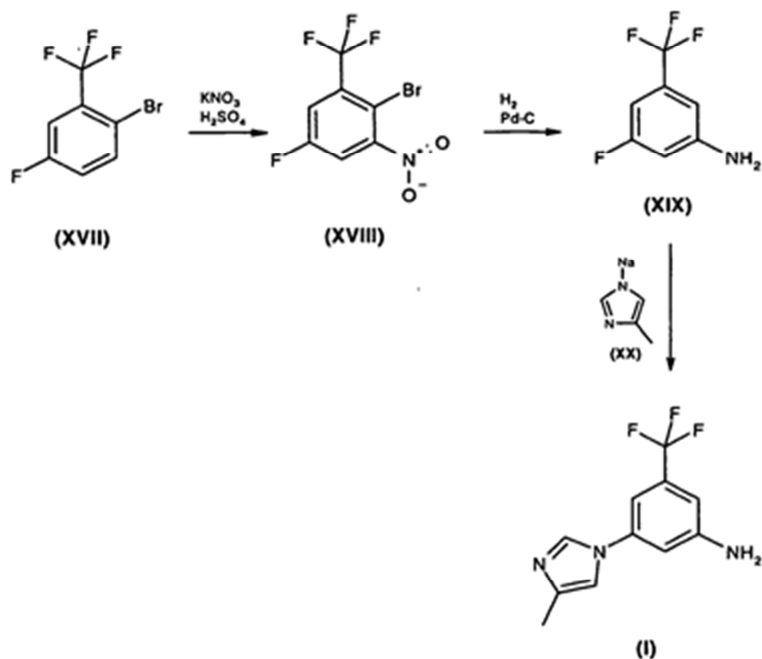
25

Esta reacción involucra un mezcla de 3-bromo-5-trifluorometil-fenilamina (XVI) y 4-metil-1H-imidazol en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como un compuesto de cobre, paladio o níquel, preferiblemente una sal e cobre (I) y una base fuerte a moderada, preferiblemente una sal de carbonato, alcanoato o hidrogenocarbonato, y

opcionalmente un aditivo de coordinación, tal como 1,2-diamina, preferiblemente ciclohexanodiamina, en un solvente aprótico dipolar, preferiblemente diglima, N, N-dimetilformamida o 1-metil-2pirrolidona, a temperatura elevada, preferiblemente a 100-150°C, para dar 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina (I) como producto principal.

5

Esquema 2



10

15

La nitración del 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (XVII) comercialmente disponible con nitrato de potasio y ácido sulfúrico da el novedoso compuesto 2-bromo-5-fluoro-1-nitro-3-trifluoro-metil-benceno (XVIII). La reducción del compuesto (XVIII) por hidrogenación catalítica sobre paladio/carbón produce 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilamina [compuesto (XIX)], el cual se hace reaccionar con la sal de sodio de 4-metil-imidazol para producir el compuesto (I). El compuesto crudo (I) comprende el producto deseado como producto principal y al menos regioisómero como subproducto. El compuesto crudo (I) puede ser recristalizado desde tolueno y produce el compuesto puro (I) con > 99.8% de área de pureza utilizando HPLC.

20

25

Vale la pena mencionar que la 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilamina (XIX) también está disponible comercialmente en pequeñas cantidades, por ejemplo, en ABCR. La ruta de síntesis descrita aquí proporciona una nueva ruta sintética para hacer el compuesto (XIX) a partir del novedoso compuesto versátil (XVIII). La 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilamina (XIX) preparada por esta ruta demostró ser idéntica con la muestra comprada comercialmente de ABCR (ABCR F01075).

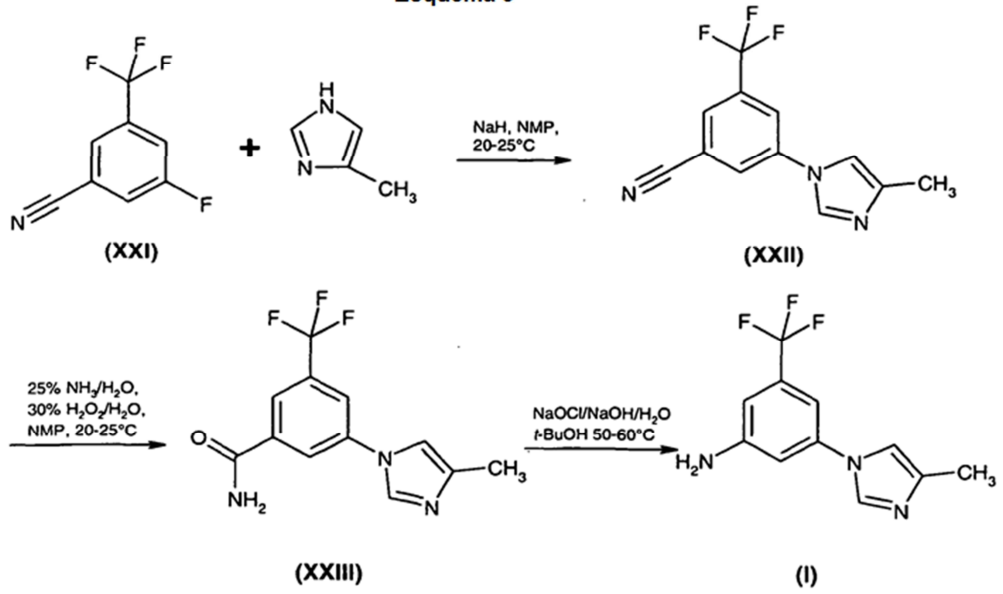
30

El compuesto novedoso (XVIII) divulgado aquí es un compuesto versátil y puede ser utilizado como material de partida para la síntesis de una variedad de derivados de trifluorometil-benceno interesantes, que son intermediarios para la preparación de pirimidinilaminobenzamidas sustituidas de la fórmula (II) las cuales han demostrado tener actividades antileucémicas. Véase WO 04/005281.

Otra realización de la presente invención está representada por el Esquema 3 a continuación:

35

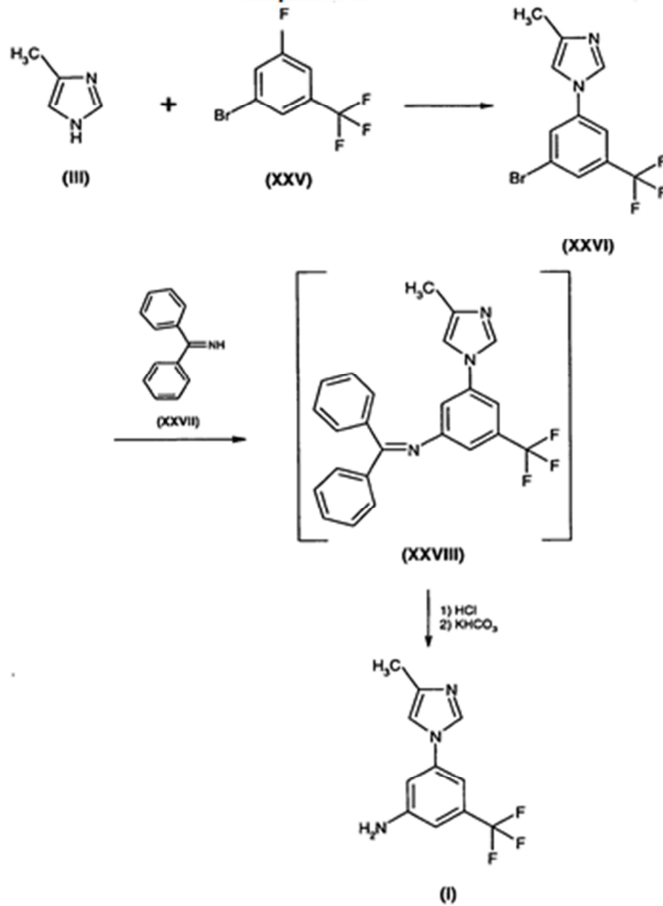
Esquema 3



utilizando hidruro de sodio en N-metilpirrolidona (NMP) en la primera etapa de reacción.

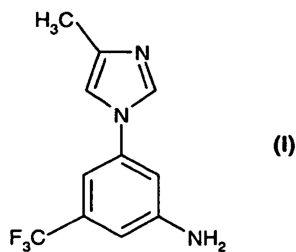
Una realización adicional de la presente invención esta representada por el siguiente Esquema:

Esquema 4



De acuerdo con este proceso el 3-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (XXV) comercialmente disponibles se hace reaccionar con 4-metildimidazol (III) a 25°C en presencia de una base fuerte, tal como NaH, generando así el compuesto (XXVI) crudo [que contiene 16% del regioisómero]. El compuesto crudo (XXVI) puede ser recristalizado desde heptano y produce el bromoareno puro (XXVI) sin cantidad detectable del regioisómero. La arilaminación del compuesto (XXVI) y la difenilimina (XXVII) en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de fosfina y una base, tal como la combinación de Pd(OAc)<sub>2</sub>/Xantphos/NaO<sup>t</sup>Bu o Pd(OAc)<sub>2</sub>/BINAP/NaO<sup>t</sup>Bu, produce la imina (XXVIII). Los contenidos residuales de paladio en el compuesto (XXVIII) pueden ser reducidos a 3.4 ppm después de tratamiento con carbón PICA. La hidrólisis del compuesto (XXVIII) con solución clorhídrica acuosa produce el compuesto (I) en la forma de la sal de HCl. La sal puede ser convertida en su compuesto básico libre [el compuesto (I)] con bicarbonato de potasio y produce así el compuesto puro (I) de alta calidad: pureza por HPLC > 99%; contenido de paladio 0.5 ppm. El proceso de la presente invención es mas seguro, mas practico y comercialmente aceptable que la ruta sintética utilizada previamente (Esquema 1). Otro catalizador de paladio útil en la reacción anterior incluye tetrakis(trifenil)fosfina paladio (0); tris (dibencilideneacetona dipaladio (0) o cloruro de paladio, u otros catalizadores conocidos por una persona experimentada en al técnica. Otros ligandos utilizados en la reacción anterior incluyen trifenilfosfina o trialquilfosfinas.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso para preparar Pd(OAc)<sub>2</sub>/Xantphos/NaO<sup>t</sup>Bu or Pd(OAc)<sub>2</sub>/BINAP/NaO<sup>t</sup>Bu de fórmula (I)



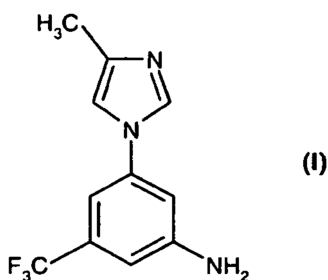
20 Que comprende las etapas de

- a) hacer reaccionar 3-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro con 4-metilimidazol en presencia de una base fuerte;
- b) recristalizar desde heptano el compuesto crudo resultante de a);
- c) arilaminar el compuesto resultante de b) y difenilimina en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de fosfina y una base;
- 25 d) la hidrólisis del producto de c) con solución clorhídrica acuosa produce 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina (I) en la forma de HCl: y
- e) convertir opcionalmente la sal de 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina (I) en su base libre.

Preferiblemente, en la etapa (c) el catalizador se selecciona de Pd(OAc)<sub>2</sub>; tetrakis(trifenil)fosfina paladio (0); tris (dibencilideneacetona dipaladio (0) o cloruro de paladio; y donde el ligando se selecciona de Xantphos, BINAP, trifenilfosfina and trialquil fosfinas.

30 Además, la presente invención se relaciona con un proceso para preparar 5-(4-metil-1H imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina fórmula (I)

5

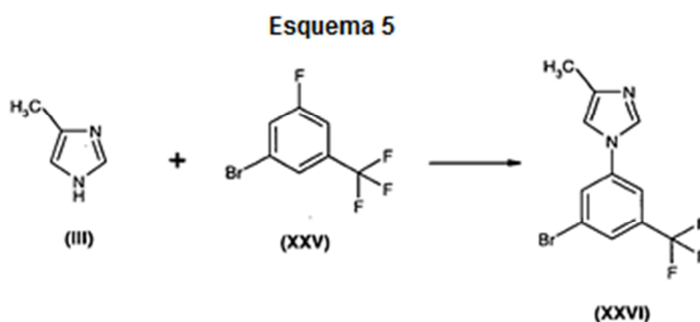


Que comprende hacer reaccionar metil-1H-imidazol con 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilamina en una base adecuada adicional y un solvente apropiado.

10 Los siguientes ejemplos ilustran mas particularmente la presente invención pero no limitan la invención de manera alguna.

**Ejemplo 1: Síntesis de 1-[3-Bromo-5-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1H-imidazol (XXVI)**

15



20

Un matraz de fondo redondo de cuatro bocas, de dos litros equipado con un agitador mecánico, un termómetro digital, dispositivo de calentamiento/enfriamiento, un embudo de adición y una entrada/salida de nitrógeno se carga con 1-metil-2-pirrolidinona (113 g) e hidruro de sodio (8.0 g, 60% en aceite) bajo purga de nitrógeno. La mezcla se agita a 20-25°C durante 15 minutos. Se agrega lentamente una solución de 4-metilimidazol (17.6 g) y 1-metil-2-pirrolidinona (181 g) a la mezcla durante 30 minutos, manteniendo la temperatura del lote entre 20-25°C. Después de la adición, la mezcla se agita a 20-25°C durante 2 horas. Se agrega lentamente una solución de 3-bromo-5-fluorobenzotrifluoruro (XXV) (40 g) y 1-metil-2-pirrolidinona (76 g) a la mezcla durante 10 minutos, manteniendo la temperatura del lote entre 20-25°C. Después de la adición, la mezcla se agita a 20-25°C durante 16 horas.

25

30

Se agrega lentamente agua (720 g) a la mezcla durante 3 horas, manteniendo la temperatura del lote entre 20-25°C. Después de la adición, la mezcla se agita a 20-25°C durante 1 hora. Cualquier sólido es aislado por filtración, enjuagado con una solución de 1-metil-2-pirrolidinona (41 g) y agua (100 g) y luego se enjuaga con agua (100 g). El sólido es secado al aire en el embudo durante 1 hora.

35

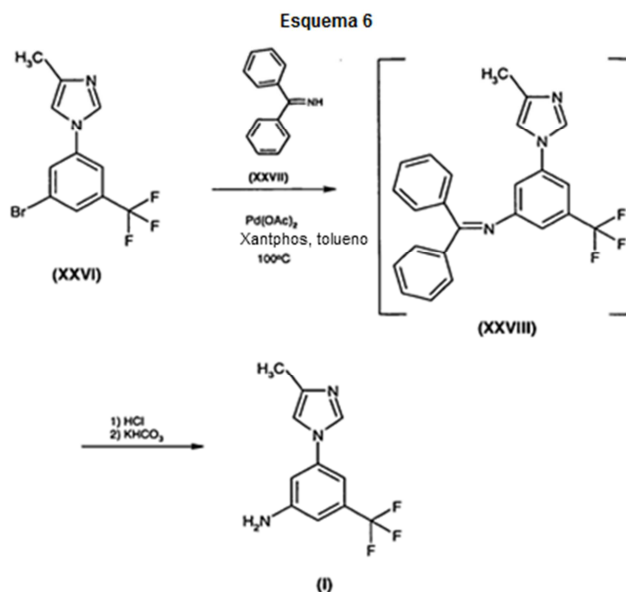
Una matraz de fondo redondo de cuatro bocas, de dos litros, bajo purga de nitrógeno se carga con el sólido (aproximadamente 50 g) y acetato de etilo (361 g). La mezcla se agita durante 5 minutos a 20-25°C hasta que se obtiene una solución. La solución se lava con agua (2 x 100 g). La capa orgánica se destila a 100 mm Hg a 40°C hasta que se alcanza un volumen residual de 100 ml. Se agrega heptano (342 g), y la mezcla se destila a 400 mm Hg a 60°C hasta que se alcanza un volumen residual de 300 ml. Esta operación se repite una vez mas. El residuo se enfría desde 55°C hasta 20°C a lo largo de 5 horas, y se agita durante una hora adicional a 20°C. La mezcla se enfría a 5°C durante 1 hora y se agita durante 1 hora adicional a 5°C. Cualquier sólido es aislado por filtración y jugado con heptano frío (5°C) (68 g). La torta se seca a 5 mm de Hg/20-25°C durante 4 horas para producir (XXVI) (24.3 g, 48% de rendimiento) en forma de un sólido blanco:

40

<sup>1</sup>H NMR 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H). 7.90 (s, 1H). 7.70 (s, 1H), 2.10 (s, 3H).

**Ejemplo 2: 5-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina (I)**

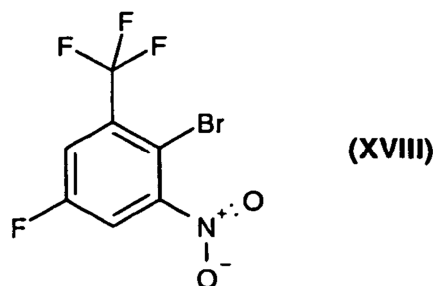




- 5 Un matraz de fondo de redondo de cuatro bocas, de un litro, equipado con un agitador mecánico, un termómetro digital, con capacidad de calentamiento/enfriamiento, un condensador, un embudo de adición y una entrada/salida de nitrógeno, se carga con tolueno (400 ml) bajo purga de nitrógeno. El tolueno se calienta a 113°C, se agita a esta temperatura durante 1 hora adicional, y se enfría a 20-25°C. En un matraz separado de un litro equipado con agitador mecánico, un termómetro digital, capacidad de calentamiento/enfriamiento, un condensador, un embudo de adición y una entrada/salida de nitrógeno se carga con (XXVI) (40 g) y el tolueno anteriormente desgasificado (240 ml). La suspensión se agita a 20-25°C durante 5 minutos para obtener una solución clara. Se agrega t-butóxido de sodio (17.6 g) a la mezcla, seguida por una mezcla de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1.5 g), acetato de paladio (II) (0.3 g) y tolueno desgasificado (120 ml). Se agrega una solución de benzofenona imina (XXVII) (26.4 g) y tolueno desgasificado (40 ml). La mezcla se calienta a 97-103°C y se agita a esta temperatura durante 3 horas adicionales. La mezcla se enfría a 60°C. Se agrega agua (200 ml), mientras se mantiene la temperatura a 20-40°C. La capa orgánica se separa.
- 10
- 15 Una pasta de carbón activado PICA P1400 (8 g) en tolueno (80 ml) se agrega a la capa orgánica. La pasta resultante se calienta a 80-85°C y se agita durante 5 horas adicionales. La mezcla se enfría a 20-25°C y se agita a 20-25°C durante 1 hora adicional. La mezcla se filtra a través de un lecho de Hyflo Super Celite (4 g) y se enjuaga con tolueno (160 ml). La mismas operaciones en el párrafo anterior se repiten una vez más. La solución orgánica se concentra bajo vacío hasta que se alcanza un volumen de 200 ml. Se agrega acetona (600 ml) y la mezcla se calienta a 35 ± 3°C. Se agrega ácido clorhídrico concentrado (37%) (14.2 g), mientras se mantiene la temperatura por debajo de 4°C. La mezcla se agita a 35-40°C durante 2 horas, se enfría a 20-25°C y se agita durante 1 hora adicional. Cualquier sólido es recolectado por filtración, enjugado con acetona (40 ml) y secado a 60°C/5 mm de Hg durante 8 horas para producir la sal de HCl (I) (31.2 g) en forma de un sólido blanco. El sólido se disuelve en metanol (312 ml) a 40°C. se agrega una solución de hidrogeno carbonato de potasio (15.7 g) y agua (936 ml) en el transcurso de 2 horas, mientras se mantiene la temperatura de lote a 30°C. La mezcla se enfría a 20°C y se agita a 20°C durante 1 hora adicional. Cualquier sólido es recolectado por filtración, enjugado con agua (80 g) y secado a 60-75°C/5 mm de Hg durante 16 horas para producir (I) (23.5 g, 74% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.
- 20
- 25

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ 8.05 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00 (s, 1H). 6.95 (s, 1H). 6.85 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).

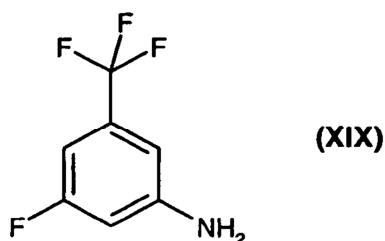
- 30 **Ejemplo de referencia 3: preparación de 2-Bromo-5-fluoro-1-nitro-3-trifluorometil-benceno, compuesto de la fórmula (XVIII)**



5

Se disuelve 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (XVII) (50 g, comprado en ABCR, F01421) en 750 ml de diclorometano. Se agrega nitrato de potasio (60.54 g) bajo agitación, seguida por adición lenta de ácido sulfúrico (587.3 g, 20% de SO<sub>3</sub>, Riedel de Haen 30736). La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a 25-30°C por enfriamiento suave durante la adición de ácido sulfúrico. La mezcla de reacción se agita durante 25 horas adicionales a temperatura ambiente, tiempo después del cual un IPC indico una conversión > 97%. Para su manipulación, las capas se separan y la capa ácida se extrae agitando con diclorometano (2 x 300 ml). Las fases en diclorometano se combinan y se lavan secuencialmente con 1000 ml de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, 1000 ml de solución acuosa de ácido sulfámico (5% m/m), 1000 ml de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y 1000 ml de agua. La solución en diclorometano se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se evapora bajo presión reducida para obtener 2-bromo-5-fluoro-1-nitro-3-trifluorometil-benceno (XVIII) en forma de un líquido amarillo. GC-MS: m/z: 287, 268, 257, 241, 229. Estos picos de masa están acompañados por los correspondientes picos de isótopos característicos para los compuestos que contienen bromo. IR (película): 3101, 1618, 1591, 1554, 1454, 1423, 1365, 1319, 1232, 1186, 1153, 1113, 883 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.13 (dd, J = 8.5 and J = 2.5 Hz), 8.42 (dd, J = 7.6 and J = 3.0 Hz).

#### 20 Ejemplo 4: 3-Fluoro-5-trifluorometil-fenilamina, compuesto de fórmula (XIX)

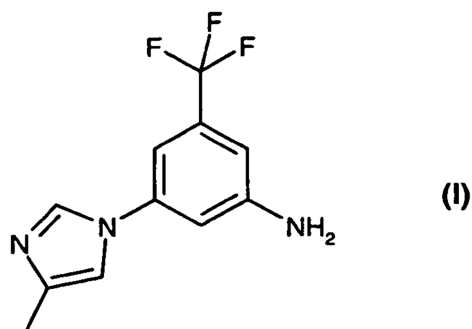


25

Se disuelve 2-Bromo-5-fluoro-1-nitro-3-trifluorometil-benceno (XVIII) (55.5 g) en 500 ml de etanol. Se agregan trietilamina (19.63 g) y paladio sobre carbón (6 g, Pd/C 10%, Engelhard 4505) y la mezcla se somete a hidrogenación a 20-25°C. Después de 20 horas de tiempo de reacción, cesa el consumo de hidrogeno. La presión de hidrogeno se libera y la solución se separa del catalizador por filtración en Cellflock. El residuo del filtro que comprende el catalizador es lavado con etanol (2 x 100 ml). El filtrado y las fracciones de lavado se combinan y la solución ha sido obtenida se concentra a 45°C bajo presión reducida hasta un volumen final de cerca de 400 ml. Se agrega tolueno (400 ml) y la solución resultante se concentra hasta un volumen final de cerca 250 ml para obtener una suspensión. El precipitado se retira por filtración y la torta de filtro se lava con tolueno (2 x 100 ml). La solución se concentra de nuevo hasta un volumen final de 200 ml y el precipitado formado se retira de nuevo por filtración. La torta de filtro se lava con tolueno (3 x 50 ml). El proceso de dilución con tolueno, la concentración y la filtración se repite hasta que no se presente precipitación sustancial en la solución en tolueno. Finalmente, el solvente se evapora a 45-50°C bajo presión reducida y el residuo se seca in vacuo a 45°C para obtener 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilamina en forma de un aceite amarillo. GC-MS: m/z: 179, 160, 151, 140, 132. El producto es idéntico en GC y HPLC a una muestra de 3-amino-5-fluoro-benzotrifluoride, ABCR (ABCR F01075). También los espectros RMN son idénticos a la muestra comprada de ABCR.

#### 40 Ejemplo 5: 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina (I)

5



10

15

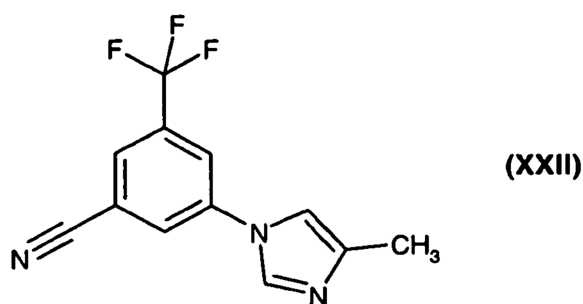
20

25

Se suspende hidruro de sodio (12.18g, 55-65% m/m, Fluka 71620) en tetrahidrofurano (60 ml) y se agrega lentamente una solución de 4-metilimidazol (24.5 g) en tetrahidrofurano (65 mL) a la suspensión en agitación a 20-25°C. Es necesario un enfriamiento suave para mantener la temperatura a 20-25°C durante la adición. Después de terminar la adición, la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos adicionales a 20-25°C, hasta que haya terminado la liberación de gas. Se agrega una solución de 3-fluoro-5- trifluorometil-fenilamina (XIX) (25 g) en 1-metil-2-pirrolidona (125 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se agita durante 15 minutos adicionales a 20-25°C. Luego, la mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite a temperatura de 100°C para destilar el solvente volátil (tetrahidrofurano). Finalmente, la temperatura se eleva a 165°C (baño de aceite) y la mezcla de reacción se agita durante 22 horas a esta temperatura. Para la manipulación, la mezcla de reacción se vierte sobre agua (500 ml) y la fase en agua se extrae con t-butil metil éter (2 x 500 mL). Las fases de t-butil metil éter se combinan y se extraen con agua (2 x 500 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro (19 g) y el solvente se evapora a 45°C bajo presión reducida para obtener 3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina crudo en forma de un sólido amarillento. El producto crudo esta contaminado con al menos con un regioisómero. El producto crudo se disuelve en tolueno (93.4 g) a 80-90°C y la solución se deja enfriar hasta temperatura ambiente. La cristalización se presento aproximadamente a 35-40°C. la suspensión se agita durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente y el producto se aísla por filtración. La torta de filtro se lava con tolueno enfriado con hielo (25 ml) y se seca in vacuo a 50°C para obtener el 5-(4-metil- imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenilamina (I). GC-MS: m/z 241, 222, 213, 200, 186, 172, 160. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.15 (3H), 5.85 (2H), 6.79 (1H), 6.91 (1H), 6.95 (1H), 7.34 (1H), 8.04 (1H).

#### Ejemplo 6: 5-(4-Metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-benzonitrilo (XXII)

30



35

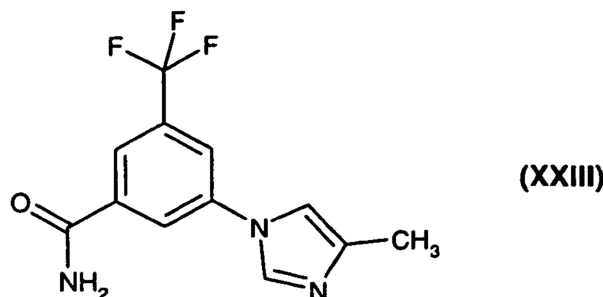
Se agrega una solución de 4-metil-1H-imidazol (1.98 g, 24.11 mmol) en N-metil pirrolidona (NMP) (18 mL) a una solución de hidruro de sodio (0.82 g, 60%, 20.5 mmol) en NMP (18 mL) a 20-25°C bajo una atmosfera de ní trógeno. La mezcla se agita durante una hora, antes de agregar una solución de 3-fluoro-5-trifluorometil benzonitrilo (XXI) (3.2 g, 16.4 mmol) en NMP (8 mL). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 20-25°C y luego se agrega agua (120 ml) a lo largo de 20 minutos y la suspensión resultante se agita durante 16 horas.

40

El resultado se filtra, se lava con agua (20 ml), se disuelve en acetato de etilo (70 ml) y la capa orgánica se lava con agua (50 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 40 ml) y las capas orgánicas combinadas se reducen a un volumen de 50 ml in vacuo. Después de una adición de heptano (68 ml) se presenta la cristalización del producto. La suspensión se enfría a 0°C y se agita durante 2 horas antes de ser filtrada. La torta de filtro se lava con heptano frio (2 x 15 ml) y se seca in vacuo para dar 3.1 g del compuesto del titulo (75.3%) en forma de cristales blancos (73.7% de área por HPLC).

45

#### Ejemplo 7 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida (XXIII)



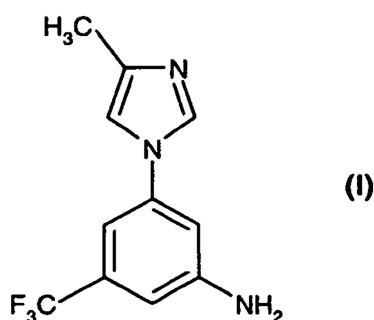
10 Una solución de 5-(4-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-benzonitril (3.5 g, 13.93 mmol) en NMP (28 mL) se trata con amonio acuoso (9.8 mL, 25%) y peróxido de hidrógeno (3.5 mL, 30%). La mezcla resultante se agita durante 1 hora a 20-25°C y luego se vierte en agua helada (420 ml). La suspensión resultante se filtra y la torta de filtro se lava con agua (50 ml), y se seca in vacuo a 50°C para 3.2 g del compuesto del título (XXIII) (85.4%) en forma de cristales blancos (98% de área por HPLC).

**Ejemplo 8: 5-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenilamina (I)**

15 Una solución de 3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida (XXIII) (1 g, 3.71 mmol) en t-butanol (10 mL) y agua (3.8 mL) se trata con soluciones acuosas de hipoclorito de sodio (3.7 mL, 9%) y hidróxido de sodio (1.5 mL, 30%). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a 60°C y es seguida por una adición de una solución de hidrogenosulfito de sodio (2ml, 10%). Las fases orgánicas se separan y tratan con tolueno (5 ml) y agua (2.5 ml) y luego se agrega HCl acuoso (2 M, 5ml). La suspensión resultante se agita durante 1.5 horas, se enfría a 0°C y se filtra. La torta de filtro se lava con tolueno (3 ml) y se seca in vacuo para dar 0.39 g del clorhidrato del compuesto del título (43.2%) en forma cristales color naranja (99.7% de área por HPLC). Para la liberación de la anilina el producto se trata con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio (2.2 ml, 5%) en etanol (1 ml) a 45°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se enfría entonces a 0°C en el transcurso de 1 hora y se agita durante 2 horas. El producto se aísla por filtración, se lava con etanol (2 x 0.75 ml) y se seca in vacuo a 50°C para dar 0.27 g del compuesto del título (I) (32.8%) en forma de cristales blancuzcos (>99.9% área por HPLC).

**Ejemplo 9: 5-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenilamina (I)**

25



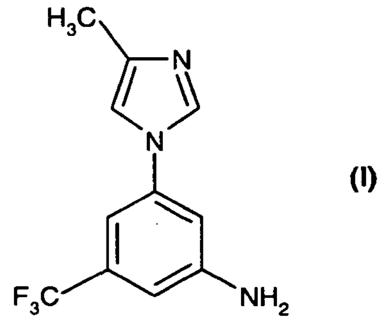
30

35 A un matraz de cuello individual provisto con un condensador se agregan CuI (89.5 mg, 0.47 mmol), ciclohexanodiamina (107.3 mg, 0.94 mmol) y diglima (10 mL). La mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla homogénea de color púrpura, se agregan 3-bromo-5-trifluorometil-fenilamina (XVI) (1.13 g, 4.7 mmol), 4-metil-1H-imidazol (0.77 g, 9.4 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.53 g, 4.7 mmol). La mezcla se calienta a 150°C y se agita durante 24 horas adicionales. La mezcla se enfría a 25°C y se purifica por cromatografía de columna (sílica gel; EtOAc/MeOH 95:5) para producir (I) como producto principal (840 mg).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenammina de fórmula (I)

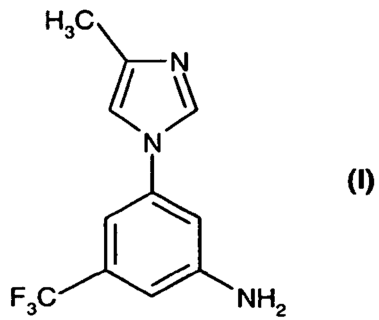
5



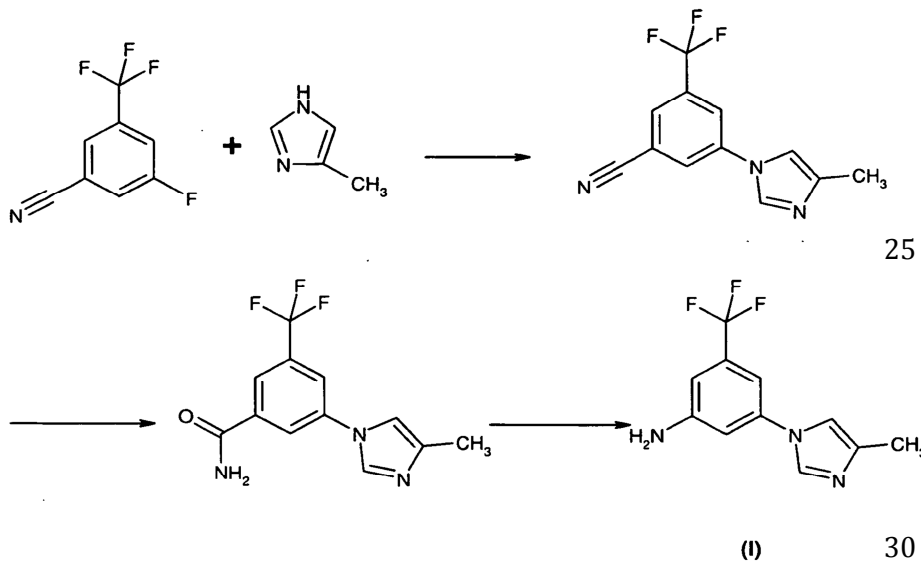
10 que comprende hacer reaccionar 4-metil-1H-imidazol con 3-bromo-5-trifluorometil-fenilamina usando un catalizador de un metal de transición, una base adicional adecuada y un solvente apropiado.

2. Un proceso para preparar 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenammina de fórmula (I)

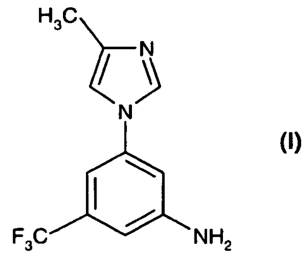
15



20 que comprende la siguiente reacción:



3. Un proceso para preparar 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenammina de fórmula (I)

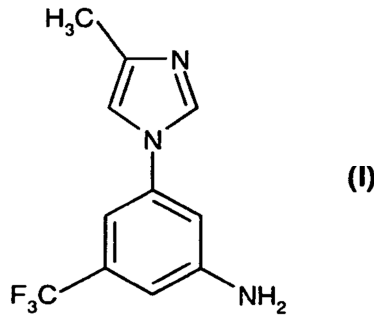


5

que comprende las etapas de

- a) hacer reaccionar 3-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro con 4-metilimidazol en presencia de una base fuerte;  
 b) recristalizar desde heptano el compuesto crudo resultante de a);
- 10 c) arilaminar el compuesto resultante de b) y difenilimina en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de fosfina y una base;
- d) la hidrólisis del producto de c) con solución clorhídrica acuosa produce 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina (I) en la forma de la sal de HCl: y
- e) convertir opcionalmente la sal de 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina (I) en su base libre.
- 15 **4.** Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3 donde la etapa (c) el catalizador es seleccionado entre Pd(OAc)<sub>2</sub>; tetrakis(trifenil) fosfina paladio (0); tris (dibencilidenacetona dipaladio (0)) o cloruro de paladio; y donde el ligando es seleccionado de Xantphos, BINAP, trifenilfosfina y trialquil fosfinas.
- 5.** Un proceso para preparar 5-(4-metil-1H-imidazol-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina fórmula (I)

20



- 25 que comprende hacer reaccionar metil-1H-imidazol con 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilamina en una base adicional adecuada y un solvente apropiado.