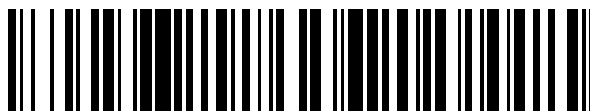


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 522**

51 Int. Cl.:

C07D 233/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2006 E 10171942 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2292607**

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

30 Prioridad:

09.06.2005 US 688976 P

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

06.06.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ABEL, STEPHAN;
ACEMOGLU, MURAT;
ERB, BERNHARD;
KRELL, CHRISTOPH;
SCLAFANI, JOSEPH;
MEISENBACH, MARK;
PRASHAD, MAHAVIR;
SHIEH, WEN-CHUNG y
XUE, SONG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 465 522 T3

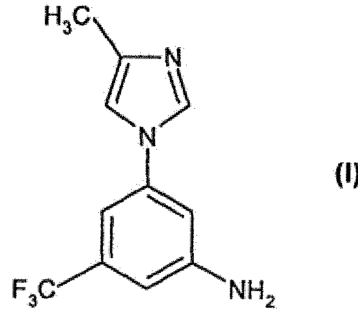
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

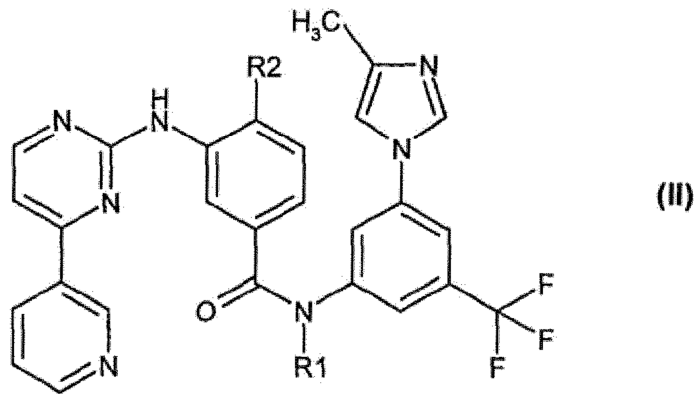
Proceso para la síntesis de compuestos orgánicos

Antecedentes de la invención

5 La presente invención provee una manera eficiente, segura y efectiva en costes para preparar la siguiente fórmula 5- (4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenammina de la siguiente fórmula (I):



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

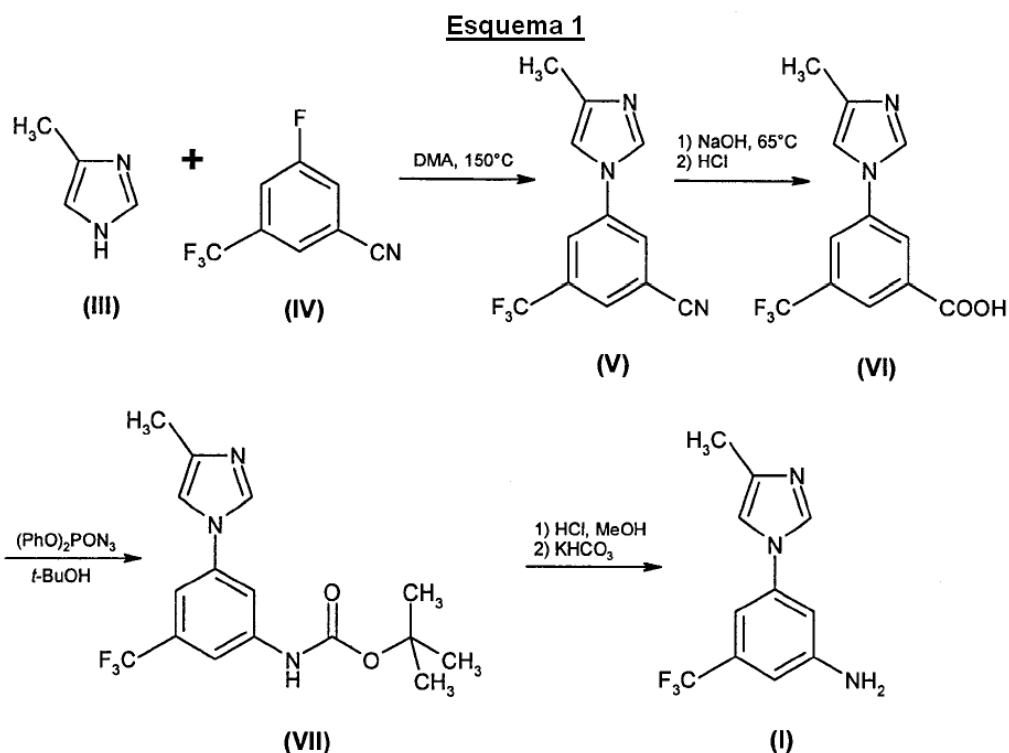


10

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 más tirosina quinasas, tales como c-Abl, Bcr-Abl, las tirosina quinasas receptoras PDGF-R, Flt3, VEGF-R, EGF-R y c-Kit. Como tales, los compuestos de la fórmula (II) pueden ser utilizados para el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas, tales como la leucemia.

15

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).



Adicionalmente, 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 de ácido difenilfosfórico resultante es difícil. El producto de carbamato (VII) necesita ser purificado por cromatografía, lo cual es costoso y consume tiempo para operaciones comerciales.

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

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

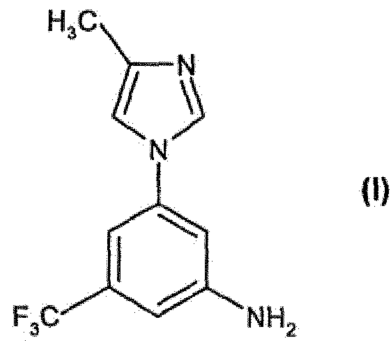
Es un objeto todavía adicional de esta invención proveer un proceso para hacer el compuesto de la fórmula (I) utilizando reactivos más seguros.

Es un objetivo adicional utilizar un ciclo de calentamiento y enfriamiento más rápido o intervalos de tiempo de reacción más cortos, por ejemplo, utilizando campos de microondas o mediante una capacidad de intercambiador de calor adicional en recipientes por lotes o utilizando equipos de reacción continua que llevan a una menor descomposición y reacciones más limpias.

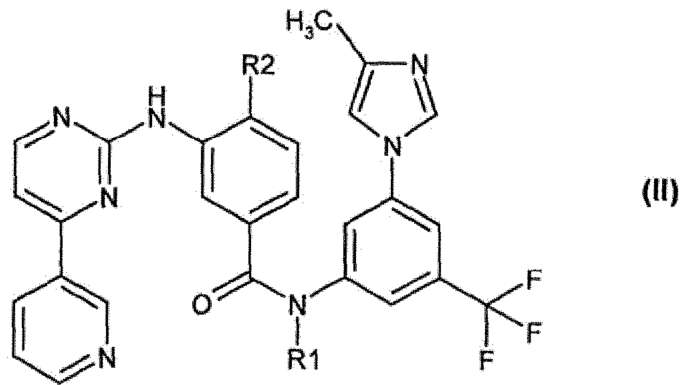
La presente invención supera los problemas de la reacción mostrada en el Esquema 1 anterior

Resumen de la invención

La presente invención provee un proceso sintético novedoso para la manufactura de 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina que tiene la fórmula (I):



El compuesto de la fórmula (I) es un intermediario para la preparación de pirimidinilamino-benzamidas de la fórmula (II):



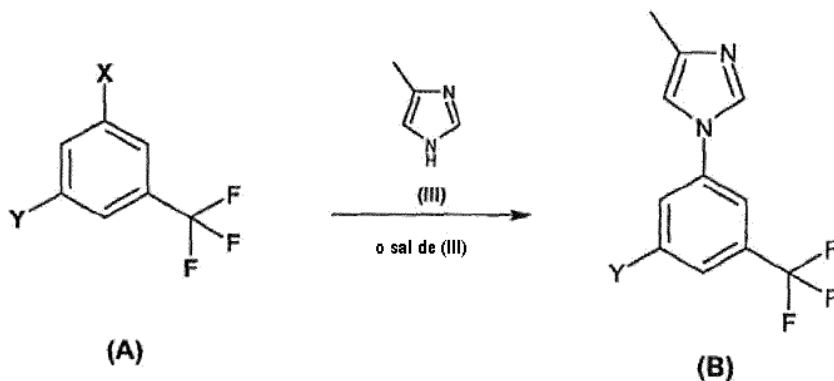
5

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

10

Más específicamente, la presente invención provee el proceso general de hacer el compuesto (I) como sigue:

Esquema 2



en donde

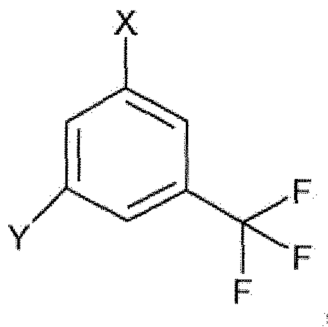
X es halógeno, sulfonato o NO₂; y

Y es NO₂.

El esquema de reacción general es hacer reaccionar (A) y (III) bajo condiciones de reacción adecuadas para preparar (B). Cuando Y es NO₂, se requieren etapas adicionales de proceso, como se define más adelante.

La presente invención provee las siguientes realizaciones:

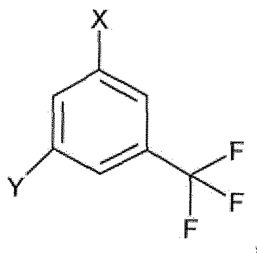
- 5 un proceso para preparar 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenammina, esto es, el compuesto de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar 4-metil-1H-imidazol, o una sal del mismo, y un compuesto de la fórmula:



en donde

- 10 (i) cuando Y es NO₂; y X es halógeno, sulfonato o NO₂, comprende las etapas de:

Etapa a) hacer reaccionar, utilizando una base adecuada adicional en un solvente apropiado, 4-metil-1H-imidazol o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula:



para preparar 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol; y

- 15 etapa b) reducir el 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol resultante usando un catalizador de metal de transición en un solvente polar adecuado;

en donde

(ii) cuando Y es NO₂; y X es Br o I,

- 20 la etapa a) comprende el uso de un catalizador de metal de transición y una base adecuada en el solvente apropiado; y

la etapa b) comprende una etapa de reducción utilizando un catalizador de metal de transición en un solvente polar adecuado;

en donde

(iii) cuando Y es NO₂; y X es F,

- 25 la etapa a) comprende el uso de una base adecuada en un solvente apropiado a temperatura elevada; y

la etapa b) comprende una etapa de reducción utilizando un catalizador de metal de transición en un solvente polar adecuado.

En las realizaciones anteriores, la etapa a) puede ser llevada a cabo a alrededor de 70°C hasta aproximadamente 130°C.

En las realizaciones anteriores, la base puede ser un alcóxido de potasio, alcóxido de sodio, alcóxido de litio, hidruro de potasio, hidruro de sodio o un carbonato de litio, sodio, potasio o cesio.

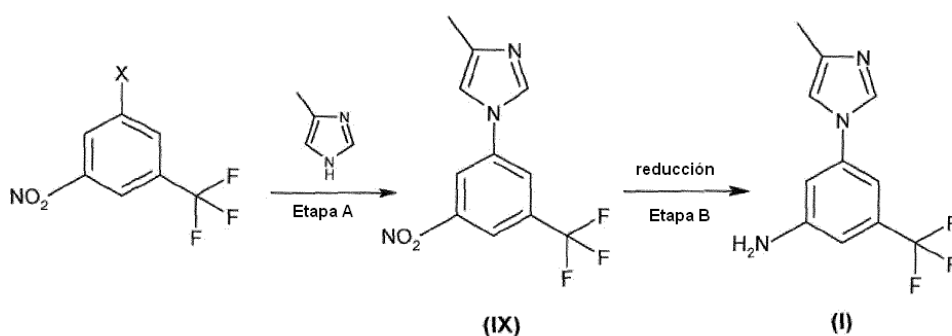
- 5 En las realizaciones anteriores, el solvente utilizado en la etapa a) puede ser N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidinona.

En las realizaciones anteriores, el solvente polar utilizado en la etapa b) puede ser etanol.

Descripción detallada de la invención

El esquema de reacción general de la invención puede ser ilustrado en las siguientes realizaciones:

Esquema 3



10

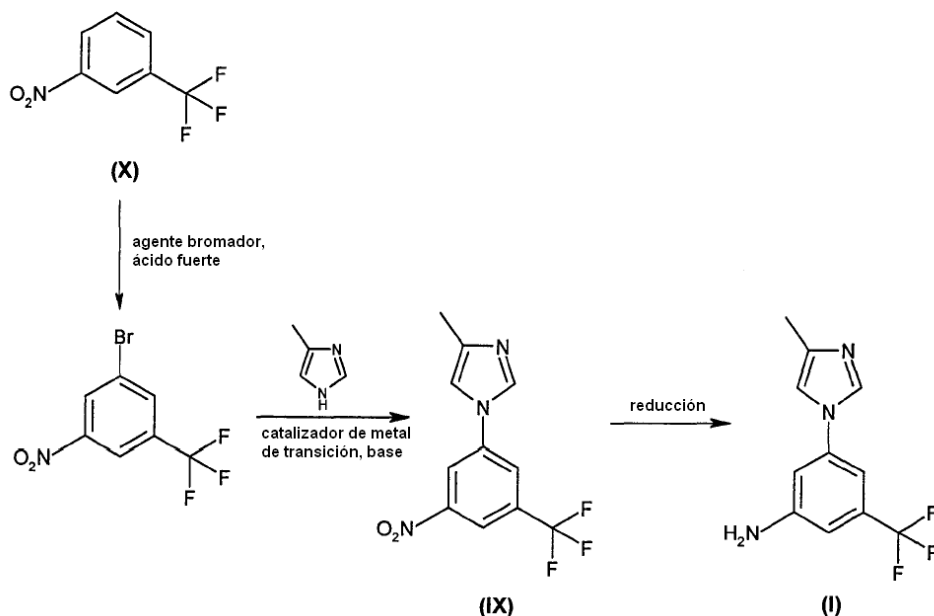
en donde Y en el compuesto A es NO₂:

Aquí, X puede ser halógeno, sulfonato o NO₂.

15 Cuando X es Br, la etapa A comprende el uso de un catalizador de metal de transición y una base moderada a fuerte, y la etapa B comprende una etapa de reducción utilizando un catalizador de metal de transición en un solvente polar adecuado.

Cuando X es hidrógeno, la reacción es modificada mediante el Esquema 4:

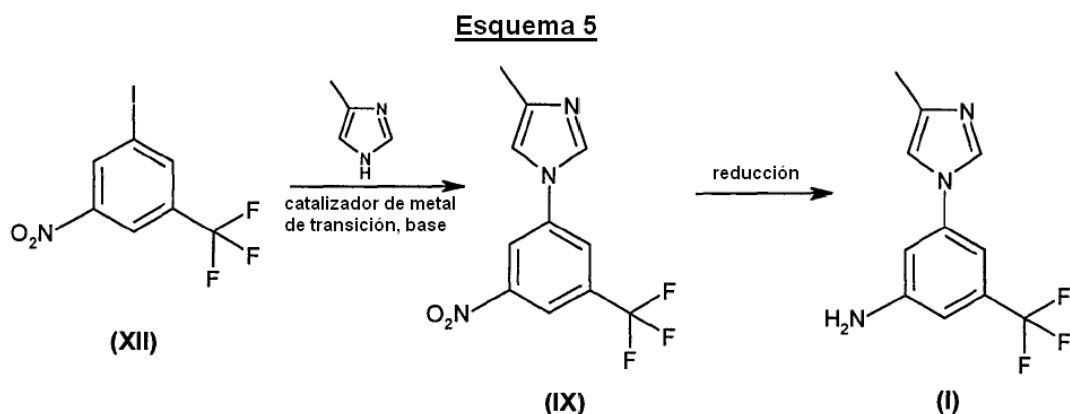
Esquema 4



Este proceso comprende:

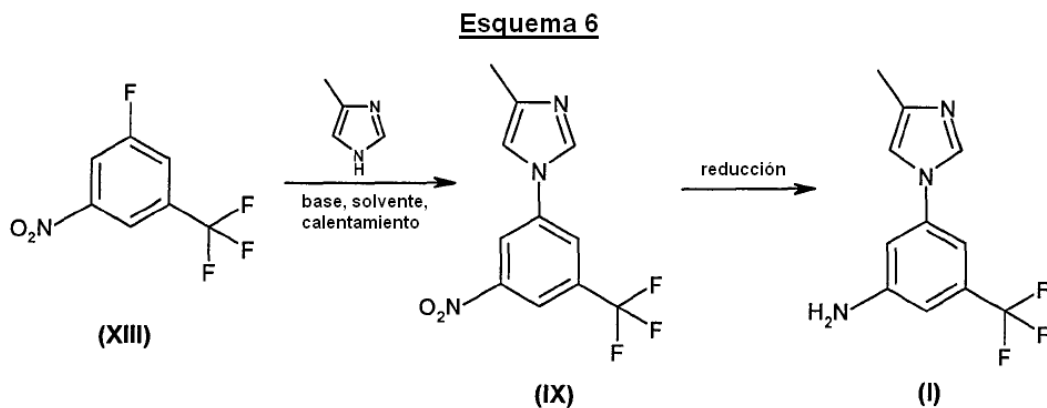
- 5 (i) tratar 1-nitro-3-trifluoro-metil-benceno (X) con un agente bromador, preferiblemente con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (i.e., 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona), en la presencia de un ácido fuerte, preferiblemente ácido sulfúrico concentrado, en un solvente inerte, preferiblemente diclorometano, a una temperatura de 25 – 40°C, preferiblemente 35°C, para dar 1-bromo-3-nitro-5-trifluoro-metil-benceno(XI) como producto principal,
- 10 (ii) hacer reaccionar una mezcla de 1-bromo-3-nitro-5-trifluorometil-benceno (XI) y 4-metil-1H-imidazol en la presencia de un catalizador de metal de transición, tal como un compuesto de cobre, paladio o níquel, preferiblemente una sal de cobre (I), y una base moderadamente fuerte a moderada, preferiblemente una sal de carbonato, alcanoato o hidrógenocarbonato, y opcionalmente un aditivo de coordinación, tal como 1,2-dimina, preferiblemente etilendiamina, en un solvente aprótico dipolar, preferiblemente N,N-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona, a temperatura elevada, preferiblemente a 100-120°C, para dar 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol (IX) como producto principal,
- 15 (iii) reducir 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol (IX), preferiblemente usando hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal de transición en un solvente polar, preferiblemente metanol o etanol, y, preferiblemente, a temperatura elevada para dar 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-namina(I). Los materiales de partida 1-Nitro-3-trifluorometil-benceno(X) y 4-metil-1H-imidazol son disponibles comercialmente.

20 Cuando X es yodo, Esquema 3 anterior, la etapa A comprende el uso de un catalizador de metal de transición y una base moderada a fuerte, y la etapa B comprende una etapa de reducción utilizando un catalizador de metal de transición en un solvente polar adecuado como se muestra más abajo en el Esquema 5:



El compuesto (I) puede ser preparado partiendo de 1-yodo-3-nitro-5-trifluorometil-benceno(XII) utilizandola metodología de las etapas (ii) y (iii) descritas anteriormente. La preparación de 1-yodo-3-nitro-5-trifluorometil-benceno(XII) está descrita en J Med Chem, Vol. 44, p. 4641 (2001).

- 25 Cuando X es F, en el Esquema 3 anterior, la etapa A comprende el uso de una base fuerte a moderada en un solvente a una temperatura elevada (70-130°C) y la etapa B comprende una etapa de reducción utilizando un catalizador de metal de transición en un solvente polar adecuado como se muestra a continuación:

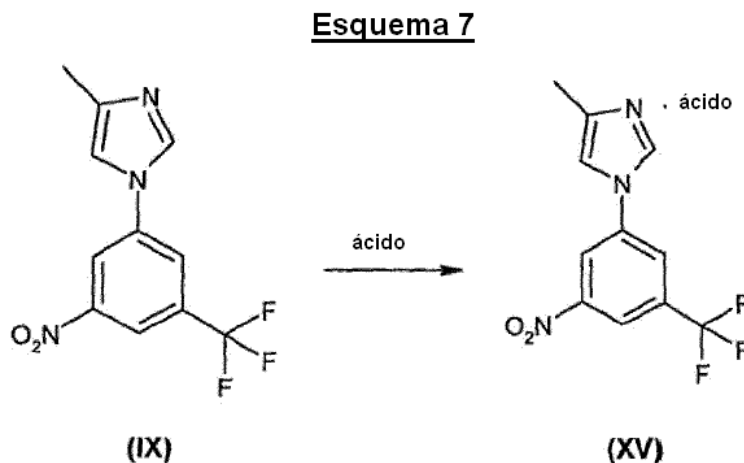


Este proceso comprende:

5 (i) hacer reaccionar una mezcla de 1-fluoro-3-nitro-5-trifluoro-metil-benceno (XIII) y 4-metil-1 H-imidazol en la presencia de una base moderadamente fuerte a moderada, preferiblemente una sal de carbonato o hidrógenocarbonato, en un solvente adecuado, preferiblemente N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidinona, a 70-130°C, preferiblemente a 75-100°C, para dar 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol (IX) como producto principal; y

10 (ii) reducir 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol (IX), preferiblemente utilizando hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal de transición, en un solvente polar adecuado, preferiblemente metanol o etanol, y preferiblemente a una temperatura elevada para dar 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenammina (I). Esta realización también puede ser una reacción de acoplamiento.

Además, cada uno de los procesos descritos anteriormente puede involucrar opcionalmente la transformación del compuesto (IX) en una sal de la fórmula (XV), por ejemplo, por razones de purificación, como se ilustra mediante el siguiente esquema:

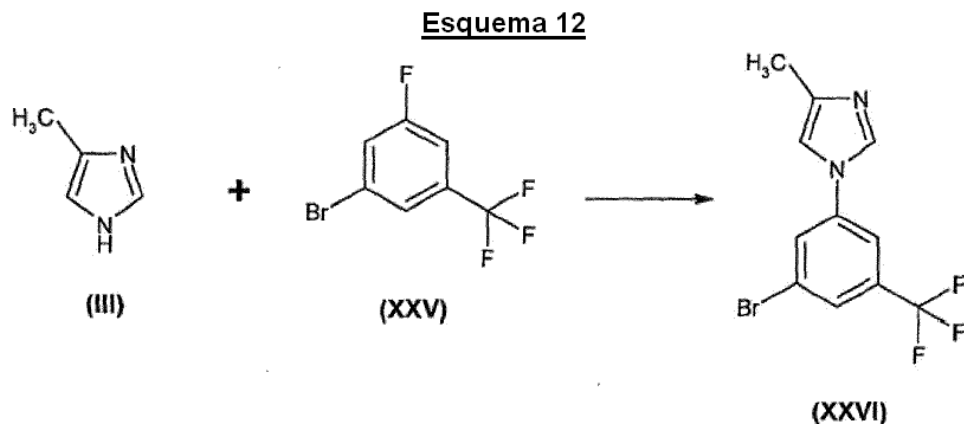


15 Aquí, una solución del compuesto (IX) es tratada con un ácido, o una solución del mismo en agua o un solvente orgánico, seguido por un asilamiento de la sal (XV), por ejemplo, por filtración. El compuesto (IX) puede ser obtenido entonces tratando la sal (XV) con una base, preferiblemente con solución acuosa de hidróxido de sodio, y aislando la base líder (IX) por extracción o cristalización.

20 Para la primera realización, la base fuerte a moderada es preferiblemente un carbonato, alconato o hidrógenocarbonato; más preferiblemente, alcóxido de potasio, alcóxido de sodio, alcóxido de litio, hidruro de potasio, hidruro de sodio, o un carbonato de litio, sodio, potasio o cesio.

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

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



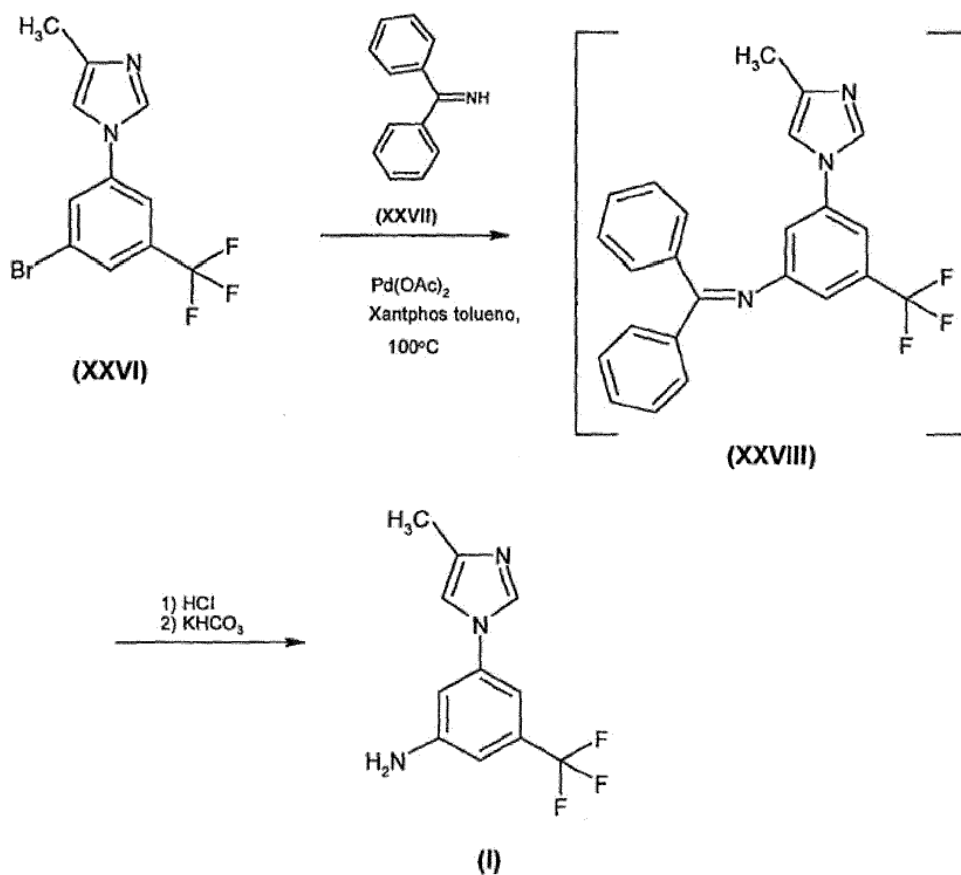
5 Un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 2 L equipado con un agitador mecánico, un termómetro digital, posibilidades de calentamiento/enfriamiento, un embudo de adición, y una entrada/salida de nitrógeno es cargado con 1-metil-2-pirrolidinona (113 g), e hidruro de sodio (8,0 g, 60% en aceite) bajo purga con nitrógeno. La mezcla se agita a 20 – 25°C durante 15 minutos. Se agrega lentamente una solución de 4-metil imidazol (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 entonces una solución de 3-bromo-5-fluorobenzotrifluoruro (XXV) (40 g) y 1-metil-2-pirrolidinona (76 g) en 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.

15 Se agrega agua lentamente (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 se aísla por filtración, se enjuaga con una solución de 1-metil-2-pirrolidinona (41 g) y agua (100 g), y luego se enjuaga con agua (100g). El sólido es secado con aire en el embudo durante 1 hora.

20 Un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 2 L, bajo purga de nitrógeno es cargado 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 la solución. La solución es lavada con agua (2 x 100 g). La capa orgánica es destilada a 100 mg de 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 de Hg a 60°C hasta que se alcanza un volumen residual de 300 ml. Esta operación se repite una vez más. El residuo es enfriado desde 55°C hasta 20°C durante 5 horas, y agitado durante 1 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 enjuagado con heptano frío (5°C) (68 g). La torta es secada 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 amarillo: ¹H NMR 300 MHz, DMSO-d₆, δ 8.45 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 2.10 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 2. 5-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-bencenamina (I)

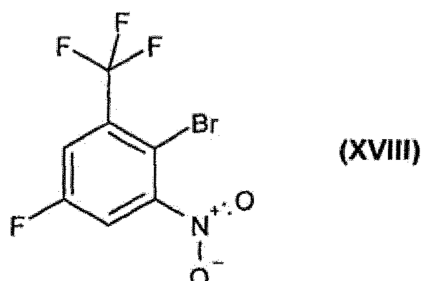
Esquema 13



- 5 Un matraz de fondo redondo de 4 bocas, equipado con un agitador mecánico, un termómetro digital, dispositivos de calentamiento/enfriamiento, un condensador, un embudo de adición y una entrada/salida de nitrógeno, es cargado con tolueno (400 mL) bajo purga con nitrógeno. El tolueno es calentado a 113°C, agitado a está temperatura durante 1 hora adicional y enfriado a 20 – 25°C. En un matraz separado de 1 litro equipado con un agitador mecánico, un termómetro digital, dispositivos de calentamiento/enfriamiento, un condensador, un embudo de adición y una entrada/salida de nitrógeno se carga con (XXVI) (40 g) y el tolueno anterior desgasificado (240 ml). La suspensión se agita a 20 – 25°C durante 5 minutos para obtener una solución clara. Se agrega t-butoxido de sodio (17.6 g) a la
- 10 mezcla, seguido 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 imine benzofenona (XXVII) (26,4 g) y tolueno desgasificado (40 mL). La mezcla se calienta a 97 – 103°C y se agita a está 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.
- 15 Una pasta de carbón activado PICA P1400 (8 g) en tolueno (80 mL) se agrega a la capa orgánica. La pasta resultante es calentada a 80 – 85°C y agitada 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 enjuagada con tolueno (160 mL). Las mismas operaciones en el parágrafo anterior se repiten una vez más. La solución orgánica es concentrada 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 40°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. Todo el sólido se recolecta por filtración, se enjuaga con acetona (40 mL) y se seca a 60°C/5 mm de Hg durante 8 horas para producir sal de HCl de (I) (31.2 g) en forma de un sólido blanco. El sólido es disuelto en metanol (312 mL) a 40°C. Se agrega una solución de hidrógeno carbonato de potasio (15.7 g) y agua (936 mL) durante 2 horas, mientras se mantiene la temperatura del lote a 30°C. La mezcla se enfría a 20°C y se agita a 20°C durante 1 hora adicional. Todo el sólido es recolectado por filtración, enjuagado 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
- 25 sólido blanco:

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 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).

Ejemplo de referencia 3. Preparación de 2-Bromo-5-fluoro-1-nitro-3-trifluorometil-benceno, compuesto de fórmula (XVIII)



5

Se agrega 2-Bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (XVII) (50 g, comprado de ABCR, F01421) en 750 mL de diclorometano. Se agrega nitrato de potasio (60.54 g) bajo agitación, seguido por la adición lenta de ácido sulfúrico (587.3 g, 20% SO_3 , Riedel de Haen 30736). La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a 25 – 30°C mediante 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 indica una conversión >97%. Para la manipulación, las capas se separan y la capa ácida se extrae por agitación con diclorometano (2 x 300 mL). Las fases de diclorometano se combinan y lavan secuencialmente con 1,000 mL de solución saturada acuosa de NaHCO_3 , 1,000 mL de solución acuosa de ácido sulfámico (5% m/m), 1,000 mL de solución acuosa saturada de NaHCO_3 y 1,000 mL de agua. La solución en diclorometano es secada sobre MgSO_4 anhidro y el solvente es evaporado bajo presión reducida para obtener 2-bromo-5-fluoro-1-nitro-3-trifluorometil-benceno (XVIII) como un líquido amarillo. GC-MS: m/z: 287, 268, 257, 241, 229. Estos picos de masa son acompañados por los picos del isótopo correspondiente característicos para los compuestos que contienen bromo. IR (película): 3101, 1618, 1591, 1554, 1454, 1423, 1365, 1319, 1232, 1186, 1153, 1113, 883 cm^{-1} .

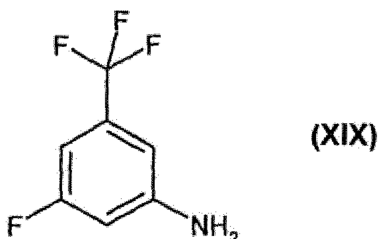
10

15

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 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 de referencia 4. 3-Fluoro-5-trifluorometil-fenilamina, compuesto de fórmula (XIX)



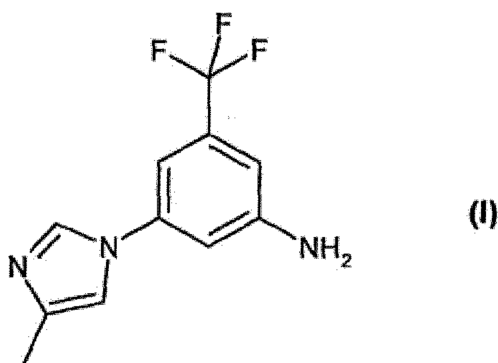
25

30

35

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, ha cesado el consumo de hidrógeno. La presión de hidrógeno es liberada y la solución se separa del catalizador por filtración sobre Cellflock. El residuo en el filtro que comprende el catalizador se lava con etanol (2 x 100 mL). El filtrado y las reacciones del lavado se combinan y la solución así 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 de 250 mL para obtener una suspensión. El precipitado es retirado por filtración y la torta del filtro es lavada con tolueno (2 x 100 mL). La solución se concentra de nuevo hasta un volumen final de 200 mL y el precipitado formado es retirado de nuevo por filtración. La torta de filtración es lavada con tolueno (3 x 50 mL). El proceso de dilución con tolueno, concentración y filtración se repite hasta que no haya una precipitación sustancial en la solución final de tolueno. Finalmente, el solvente es evaporado a 45 – 50°C bajo presión reducida y el residuo es secado *in vacuo* a 45°C para obtener 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilamina como 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-benzotrifluoruro, comprada de ABCR (ABCR F01075). También los espectros de RMN son idénticos a la muestra comprada de ABCR.

Ejemplo de referencia 5. 3-(4-Metil-imidazol-1-il)4-trifluorometil-fenilamina (I)



Se suspende hidruro de sodio (12.18 g, 55-65% m/m, Fluka 71620) en tetrahidrofurano (60 mL) y se agrega lentamente una solución de 4-metil imidazol (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

5 terminar la adición, la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos adicionales a 20 – 25°C, hasta que haya cesado la liberación de gas. Se agrega lentamente 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

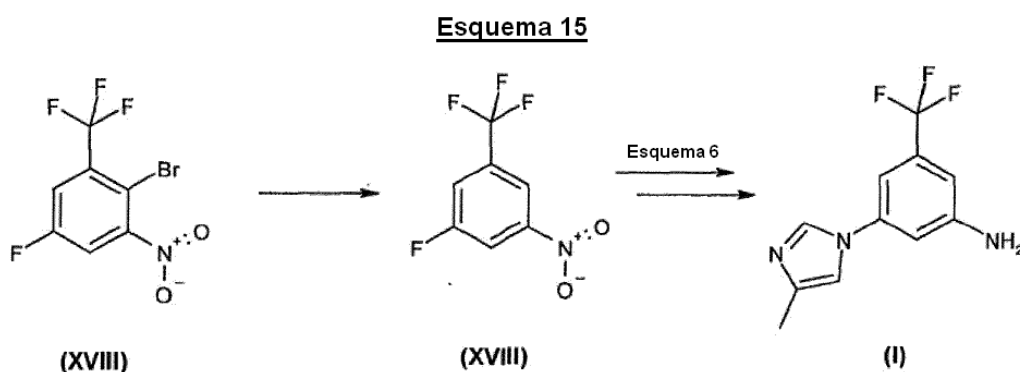
10 solvente volátil (tetrahidrofurano). Finalmente, la temperatura se eleva hasta 165°C (baño de aceite) y la mezcla de reacción se agita durante 22 horas en esta temperatura. Para su manipulación, la mezcla de reacción es vertida sobre agua (500 mL) y la fase en agua es extraída con t-butil metil éter (2 x 500 mL). Las fases en t-butil metil éter son combinadas y extraídas con agua (2 x 500 mL). La capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio anhidro (19 g) y el solvente es evaporado 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 está contaminado con al menos un

15 regioisómero. El producto crudo es disuelto en tolueno (93.4 g) a 80 – 90°C y la solución se deja enfriar hasta temperatura ambiente. La cristalización se presentó a cerca de 35 – 40°C. La suspensión se agita durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente y el producto es aislado por filtración. La torta del filtro es lavada con tolueno enfriado con hielo (25 mL) y secada *in vacuo* a 50°C para obtener 5-(4-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenilamina (I) puro. GC-MS: m/z 241, 222, 213, 200, 186, 172, 160.

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) - δ 2.15 (3H), 5.85 (2H), 6.79 (1H), 6.91 (1H), 6.95 (1H), 7.34 (1H), 8.04 (1H).

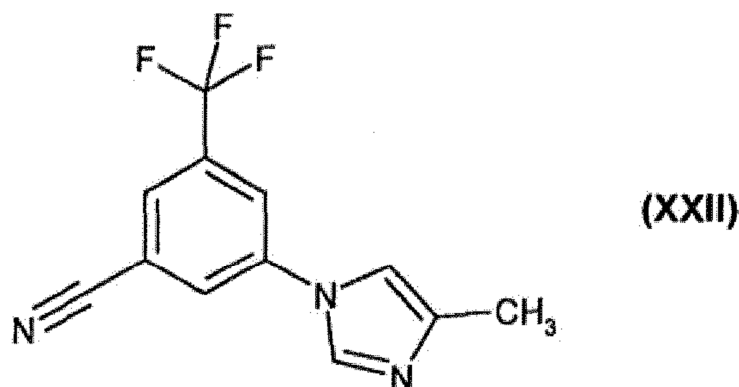
En particular, como se describió anteriormente, el sustituyente de bromo puede ser eliminado selectivamente por reducción para obtener 3-fluoro-5-nitro-benzotrifluoruro (XIII). La síntesis del compuesto (I) a partir del compuesto (XIII) está descrita en el Esquema 6 más arriba.

Esquema 15



25

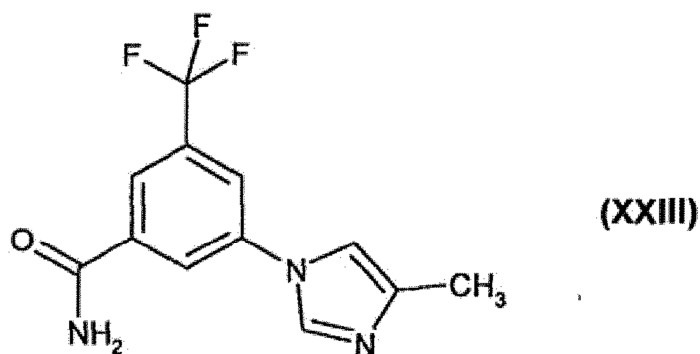
Ejemplo de referencia 6. 5-(4-Metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-benzonitril (XXII)



5 Una solución de 4-metil-1H-imidazol (1.98 g, 24.11 mmol) en N-metil pirrolidona (NMP) (18mL) se agrega a una solución de hidruro de sodio (0.82 g, 60%, 20.5 mmol) en NMP (18 mL) a 20 – 25°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita durante 1 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) durante 20 minutos y la suspensión resultante es agitada durante 16 horas.

10 El precipitado es filtrado, lavado con agua (20 mL), disuelto en acetato de etilo (70 mL) y la capa orgánica es lavada con agua (50 mL). La fase acuosa es extraída con acetato de etilo (2 x 40 mL) y las capas orgánicas combinadas son reducidas hasta un volumen de 50 mL *in vacuo*. Después de una adición de heptano (68 mL) ocurre la cristalización del producto. La suspensión es enfriada hasta 0°C y agitada durante 2 horas antes de ser filtrada. La torta del filtro es lavada con heptano frío (2 x 15 mL) y secada *in vacuo* para dar 3.1 g del compuesto del título (75.3%) en forma de cristales blancos (73.7% de área por HPLC).

Ejemplo de referencia 7. 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida (XXIII)



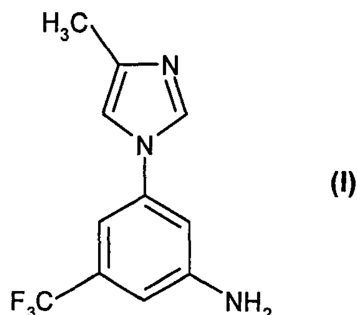
15 Una solución de 5-(4-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-benzonitril (3.5 g, 13.93 mmol) en NMP (28 mL) es tratada con amoníaco acuoso (9.8 mL, 25%) y peróxido de hidrógeno acuoso (3.5 mL, 30%). La mezcla resultante es agitada durante 1 hora a 20 – 25°C y luego vertida sobre agua helada (420 mL). La suspensión resultante es filtrada y la torta del filtro es lavada con agua (50 mL), y secada *in vacuo* a 50°C para dar 3.2 g del compuesto del título (XXIII) (85.4%) en forma de cristales blancos (98% de área por HPLC).

20

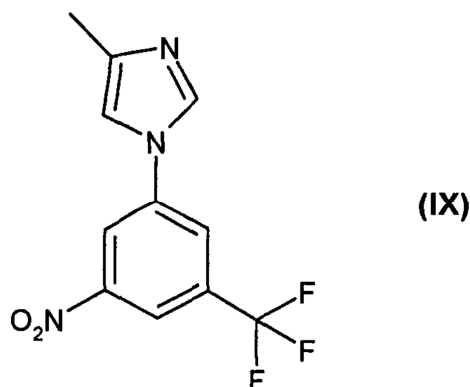
Ejemplo de referencia 8. 5-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenilamina (I)

25 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%) e 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 hidrógenosulfito de sodio (2 mL, 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, 5 mL). La suspensión resultante se agita durante 1.5 horas, se enfría a 0°C y se filtra. La torta del 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%) como cristales color naranja (99.7% de área por HPLC). Para la liberación de la anilina el producto se trata con una solución acuosa de hidrógenocarbonato de potasio (2.2 mL, 5%) en etanol (1 mL) a 45°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se enfría entonces hasta 0°C durante 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%) como cristales blancuzcos (>99.9% de área por HPLC).

30

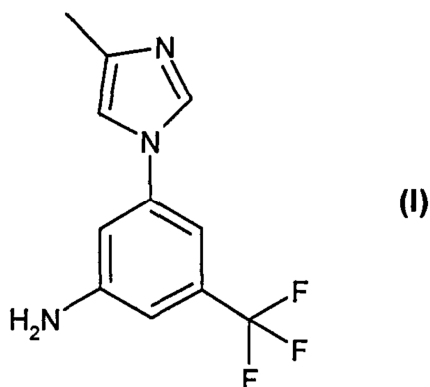
Ejemplo de referencia 9. 5-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenilamina (I)

5 A un matraz de cuello sencillo provisto de un condensador se agrega 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 heterogénea 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 Cs₂CO₃ (1.53 g, 4.7 mmol). La mezcla se agita 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).

10 **Ejemplo 10.** 4-Metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol (IX) (por acoplamiento catalizado)

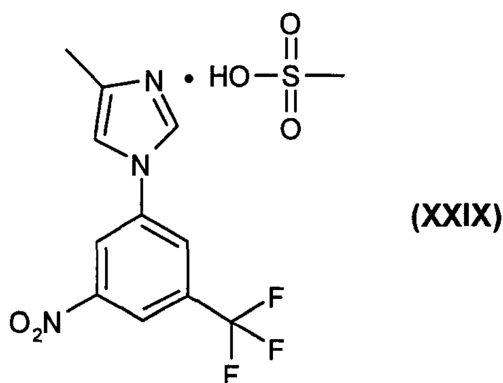
15 A una suspensión en agitación de 1-bromo-3-nitro-5-trifluorometil-benceno (4.05 g, 15 mmol), 4-metil-1H-imidazol (2.01 g, 24 mmol, 98%) y carbonato de potasio (3.73 g, 27 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agrega etilendiamina (0.141 mL, 2.1 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.204 g, 1.05 mmol). La mezcla agitada vigorosamente se calienta hasta 110°C durante 23 horas. Después de esto, la mayor parte del 1-bromo-3-nitro-5-trifluorometilbenceno está convertida y la suspensión se deja enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluye con tert-butil metil éter (30 mL) y se agregan solución acuosa de NaCl al 5% (30 mL) y acetato de isopropilo (15 mL). La capa acuosa se separa y extrae con una mezcla de tert-butil metil éter (10 mL) y acetato de isopropilo (5 mL). Las capas orgánicas se combinan y filtran. El filtrado es lavado con agua (10 mL), tratado durante 5 minutos con etilendiamina (0.303 mL), lavado con agua (10 mL), solución acuosa al 5% de metabisulfito de sodio (10 mL) y agua (10 mL) antes de ser tratada con carbón activado (1.2 g) a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtra utilizando auxiliares de filtración, y el filtrado es evaporado hasta sequedad bajo presión reducida para dar un aceite color rojo-marrón claro el cual solidifica por reposo a temperatura ambiente. El sólido obtenido es purificado por cromatografía de columna sobre sílica gel eluyendo con una mezcla 4:5 de acetato de etilo y hexano (en la presencia de 0.5% de trietilamina en volumen) para producir principalmente 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol en forma de un sólido color amarillo pálido. Rendimiento: 21.1 % (pureza por HPLC: 96.7% de área). Punto de fusión: 118-119°C.

Ejemplo 11. 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina (I)



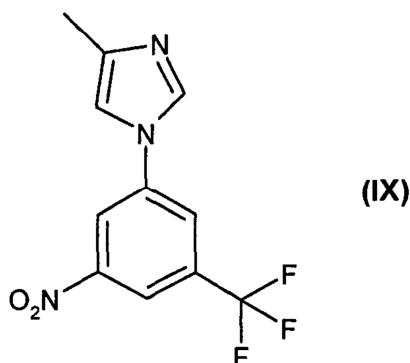
En un autoclave se prehidrogena una suspensión de 5% de paladio sobre carbón activado (0.6 g) en 94% de etanol acuoso (200 mL). Después de esto, se agrega 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol (6.0 g, 22.1 mmol), y la mezcla se hidrogena a 70°C y a una presión de 4 bar durante 3 horas. Después de esto, la mayor parte del material de partida está convertido. La suspensión se filtra sobre el auxiliar de filtración. El filtrado obtenido se agrega lentamente a agua (250 mL) de 0-5°C. La mezcla resultante se concentra hasta un peso de 270 g, se agita, se enfría hasta 0°C y se agita adicionalmente durante casi 3 horas. El sólido formado se filtra, se lava con agua (20 mL) y se seca a 50°C bajo presión reducida para producir 3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina en forma de un sólido blancuzco. Rendimiento: 85.8% (pureza por HPLC: 94% de área). Rango de fusión: 123-124°C.

10 **Ejemplo 12.** Sal del ácido metanosulfónico de 4-Metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol (XXIX)



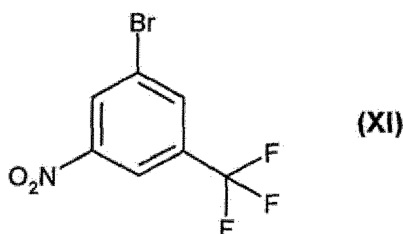
Se disuelve 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol (IX) (1.85 g, 6 mmol, pureza de 88% de área en HPLC) crudo en acetato de etilo (6 mL) a aproximadamente 50 °C. A la solución negra resultante en agitación se agrega lentamente ácido metanosulfónico (0.397 mL, 6 mmol) a aproximadamente 50°C. Al final de la adición comienza a precipitar un sólido brillante. La mezcla se deja enfriar lentamente hasta temperatura ambiente y se agita adicionalmente a aproximadamente 5 °C durante 75 minutos. El sólido formado se filtra, lava con acetato de etilo (4 mL) y seca a temperatura ambiente y presión reducida. Una suspensión del material obtenido en 2-propanol (5 mL) se agita a 50 °C durante 90 minutos, se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se agita durante 1 hora y a 0-5°C durante otra hora. El sólido formado se filtra, lava con 2-propanol frío (5 mL) y se seca a temperatura ambiente y presión reducida para producir sal del ácido metanosulfónico de 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol en forma de un sólido de color beige. Rendimiento: 54.1% (pureza por HPLC: 99.5% de área). Punto de fusión: 208-213°C.

Ejemplo 13. 4-Metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol (IX) (por sustitución aromática)



Se suspende 4-metilimidazol (10.5 g, 125.5 mmol) y carbonato de potasio (12.0 g, 119.6 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 mL) y se agita a 100°C durante 1 hora. Se agrega una solución de 1-fluoro-3-nitro-5-trifluorometil-benceno (12.5 g, 59.8 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) durante 10 minutos. La mezcla se agita a 108°C de temperatura interna durante 3 horas. El análisis por HPLC muestra consumo completo del material de partida de fluoruro. La mezcla se enfría hasta aproximadamente 20°C y se agrega agua (200 mL) durante 1 hora. La suspensión resultante se filtra para dar 17.5 g de un sólido húmedo (HPLC: 88.8% de área de isómero deseado, 8.9% de área de isómero/subproducto no deseado). Una suspensión de este material en agua (100 mL) se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido es filtrado, lavado con agua (100 mL) y secado a 50°C bajo presión reducida para dar el producto crudo. El análisis por HPLC muestra más de 90% de área del producto deseado. Recristalización: Una solución del producto crudo anterior (9.5 g) en acetato de etilo (50 mL) se trata durante 2 horas a 70°C con carbón activado (1 g) y auxiliar de filtración (1 g) y, después de esto, se filtra, y el filtrado es evaporado hasta sequedad para dar 11.1 g de un residuo. Este material es disuelto en acetato de etilo (3.25 g) y heptano (50 mL) bajo reflujo. La solución es sembrada a 65°C con 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol y se deja en enfriamiento hasta temperatura ambiente durante la noche y después de esto se agita a 0°C durante 3 horas. El sólido formado es filtrado, lavado con heptano (20 mL) y secado a 50°C bajo presión reducida para dar 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol en forma de un sólido. Rendimiento global: 53.3% (pureza por HPLC: 98.2% de área). Punto de fusión: 117-118°C.

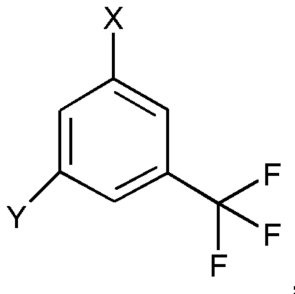
Ejemplo de referencia 14. 1-Bromo-3-nitro-5-trifluorometil-benceno (XI)



A una solución de 1-nitro-3-trifluorometil-benceno (41.1 mL, 300 mmol, 97%, comprado en Aldrich) en diclorometano (240 mL) se agrega ácido sulfúrico al 98% (45.7 mL, 840 mmol) durante 10 minutos. La mezcla bifásica resultante agitada vigorosamente se calienta a 35°C y se agrega 1,3-dibromo-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (53.1 g en total, 180 mmol) en seis porciones iguales durante cinco horas. La mezcla se agita a 35°C durante 19 horas adicionales. Después de esto, más del 97% del material de partida está convertido de acuerdo con el análisis por HPLC. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se agrega durante 20 minutos a una solución acuosa de NaOH 2 M agitada (210 mL) de 0-5°C mientras que se enfría con un baño de hielo-agua. La temperatura interna se eleva temporalmente hasta aproximadamente 35°C. Se separan las dos capas. La capa acuosa se extrae con hexano (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (200 mL), solución acuosa de metabisulfito de sodio al 5% (2 x 200 mL), solución acuosa de NaHCO₃ (200 mL) y solución acuosa de NaCl al 10% (200 mL) y, después de esto, los solventes se evaporan a presión reducida y 45°C. El líquido obtenido es destilado a 0.71 mbar y una temperatura de baño de 70-80°C para dar 1-bromo-3-nitro-5-trifluorometil-benceno en forma de un líquido amarillo pálido. Rendimiento: 89.6% (pureza por ¹H-RMN: aproximadamente 95%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.11 ppm (m, 1 H), 8.45 ppm (m, 1 H), 8.58-8.59 ppm (m, 1 H). Punto de ebullición: aproximadamente 68 °C a 0.71 mbar.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenammina que comprende hacer reaccionar 4-metil-1H-imidazol, o una sal del mismo, y un compuesto de la fórmula:

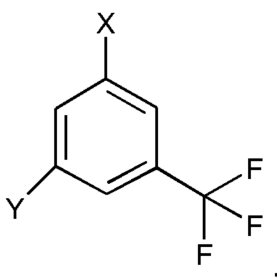


5 en donde

Y es NO₂; y

X es halógeno, sulfonato o NO₂, que comprende las etapas de:

Etapa a) hacer reaccionar, utilizando una base adecuada adicional en un solvente apropiado, 4-metil-1H-imidazol, o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula:



10

para preparar 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol; y

etapa b) reducir el 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol resultante utilizando un catalizador de metal de transición en un solvente polar adecuado.

2. El proceso de la reivindicación 1,

15 en donde

Y es NO₂; y

X es Br o I, en donde

La etapa a) comprende el uso de un catalizador de metal de transición y una base adecuada en un solvente apropiado; y

20 La etapa b) comprende una etapa de reducción usando un catalizador de metal de transición en un solvente polar adecuado.

3. El proceso de la reivindicación 1,

en donde

Y es NO₂; y

25 X es F, en donde

La etapa a) comprende el uso de una base adecuada en un solvente apropiado a temperatura elevada; y

La etapa b) comprende una etapa de reducción usando un catalizador de metal de transición en un solvente polar adecuado.

- 5 4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 3, en donde la etapa a) lleva a cabo a aproximadamente 70° hasta aproximadamente 130°C.
5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 3, en donde la base es un alcóxido de potasio, alcóxido de sodio, alcóxido de litio, hidruro de potasio, hidruro de sodio, o un carbonato de litio, sodio, potasio o cesio.
6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 3, en donde el solvente usado en la etapa a) es N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidinona.
- 10 7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 3, en donde el solvente polar usado en la etapa b) es etanol.
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se usan campos de microondas.
- 15 9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un ciclo de calentamiento y enfriamiento más rápido se logra mediante un dispositivo de intercambio de calor adicional en recipientes por lotes o utilizando equipos de reacción continua para obtener una selectividad superior.