

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 513 441**

51 Int. Cl.:

C07D 213/73 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2010 E 10740595 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 2462116**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de compuestos farmacéuticamente activos**

30 Prioridad:

03.08.2009 EP 09167054

05.11.2009 EP 09175101

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

27.10.2014

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)

Grenzacherstrasse, 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

HILDBRAND, STEFAN;

MAIR, HANS-JUERGEN;

RADINOV, ROUMEN NIKOLAEV;

REN, YI y

WRIGHT, JAMES ANDERSON

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

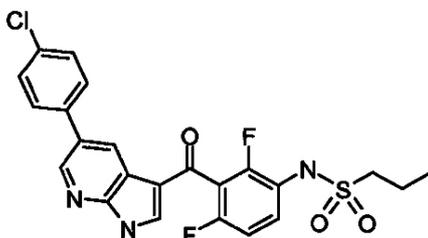
ES 2 513 441 T3

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

Procedimiento para la preparación de compuestos farmacéuticamente activos

- 5 La presente invención se refiere a vías de síntesis para obtener el compuesto {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridín-3-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propán-1-sulfónico (fórmula 1).



Fórmula (1)

- 10 La síntesis del compuesto de fórmula (1) ha sido descrita anteriormente, en los documentos nº WO 2007/002433 y nº WO 2007/002325.

Sin embargo, las vías de síntesis conocidas pueden no adaptarse con facilidad a la utilización a escala industrial.

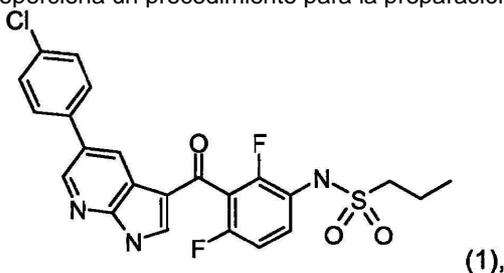
- 15 La presente invención proporciona rutas de síntesis nuevas y mejoradas del compuesto de fórmula (1), que utiliza condiciones de reacción que resultan especialmente adecuadas para su aplicación a escala industrial. En particular, el procedimiento según la presente invención utiliza eficientemente materias primas, evita la formación de cantidades elevadas de productos secundarios no deseables, proporciona un buen rendimiento y buenos rendimientos de producto y puede llevarse a cabo con seguridad en la producción a gran escala. Además resulta menos caro y, debido a la utilización eficiente de materias primas, medioambientalmente más respetuosa que los procedimientos dados a conocer en la técnica anterior.

- 25 En otra realización de la presente invención se identifican compuestos específicos (compuestos (A) y (B), tal como se indica posteriormente) que son productos secundarios del presente método de síntesis. Típicamente se observan cantidades residuales del compuesto (B), obtenido mediante desprotección, es decir corte de 2,6-diclorobenzamida del compuesto (A) durante la etapa final de la síntesis del compuesto de fórmula (1), en el producto final (fórmula (1)) en forma de impureza farmacéuticamente aceptable y en cantidades máximas de 0,30%, aunque habitualmente de 0,02% a 0,15%, identificadas mediante HPLC, con la condición de que dicho compuesto de fórmula (1) haya sido sintetizado según el presente método. Por lo tanto, aunque las impurezas/cantidades residuales de fórmula (B) no afectarán al perfil farmacológico o de toxicidad de cualquier futuro medicamento o preparación farmacéutica potencial que contenga el compuesto de fórmula (1), sin embargo pueden servir de huella para detectar si el presente procedimiento ha sido utilizado para preparar el compuesto de fórmula (1). Por lo tanto, permitirá una identificación inequívoca de si el presente procedimiento ha sido utilizado en la preparación del compuesto de fórmula (1).

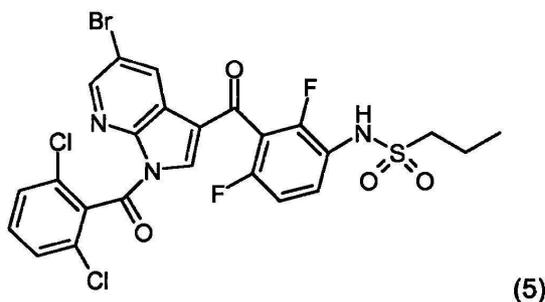
- 35 Por lo tanto, en otra realización, la presente invención proporciona un método analítico para detectar si el procedimiento según la presente invención ha sido utilizado, caracterizado porque dicho método analítico detecta el compuesto de fórmula (B) en una preparación farmacéutica del compuesto de fórmula (1).

Descripción detallada de la invención

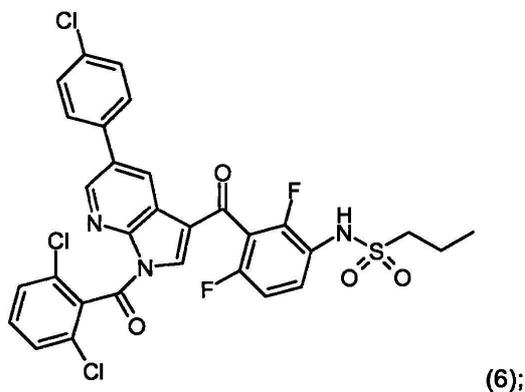
- 40 Según la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (1):



caracterizado porque el compuesto de fórmula (5):



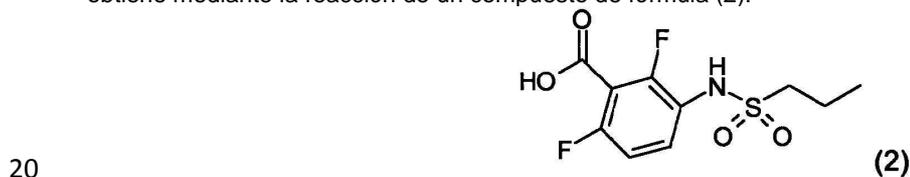
5 se hace reaccionar en presencia de ácido 4-clorofenilborónico (5a, esquema 1) y un catalizador de paladio, proporcionando el compuesto de fórmula (6):



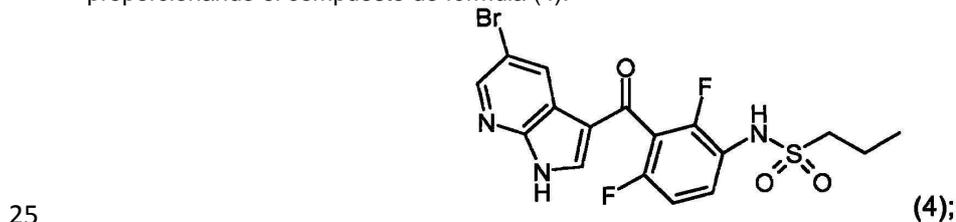
10 y el grupo 2,6-diclorobenzamida en dicho compuesto de fórmula (6) se corta utilizando amonio, proporcionando el compuesto de fórmula (1).

15 La expresión "catalizador de paladio" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier catalizador de paladio (Pd) adecuado, preferentemente dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) ((PPh₃)₂PdCl₂) y Pd sobre carbono. Preferentemente, la cantidad de (PPh₃)₂PdCl₂ es de aproximadamente 0,0025 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (5).

El compuesto de fórmula (5) puede obtenerse según métodos conocidos por el experto en la materia de la química orgánica. En una realización particularmente preferente según la presente invención, el compuesto de fórmula (5) se obtiene mediante la reacción de un compuesto de fórmula (2):



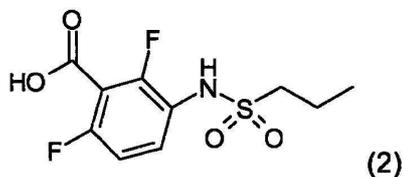
20 en presencia de un agente activador adecuado (por ejemplo cloruro de oxalilo ((COCl)₂), seguido de la adición de 5-bromo-7-azaindol (fórmula 3) y un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo tricloruro de aluminio), proporcionando el compuesto de fórmula (4):



25 y dicho compuesto de fórmula (4) se hace reaccionar adicionalmente en presencia de cloruro de 2,6-diclorobenziloil bajo condiciones adecuadas para proporcionar el compuesto de fórmula (5).

En otra realización particularmente preferente según la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (1), en el que:

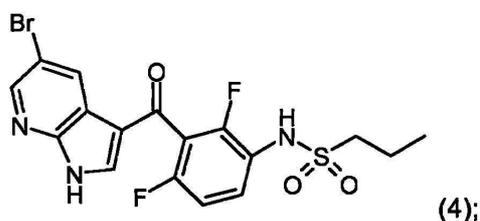
a) el compuesto de fórmula (2):



5

se hace reaccionar en un solvente adecuado (por ejemplo cloruro de metileno (CH_2Cl_2)) en presencia de un agente activador adecuado (por ejemplo sal de Vilsmeier preparada *in situ* a partir de cloruro de oxalilo (COCl_2) y N,N-dimetilformamida (DMF)) seguido de la adición de 5-bromo-7-azaindol (fórmula 3) y un agente activador adecuado (por ejemplo tricloruro de aluminio), proporcionando el compuesto de fórmula (4):

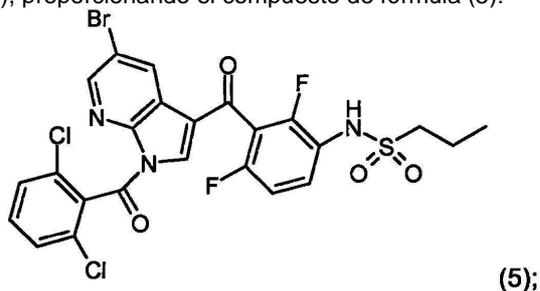
10



y

15

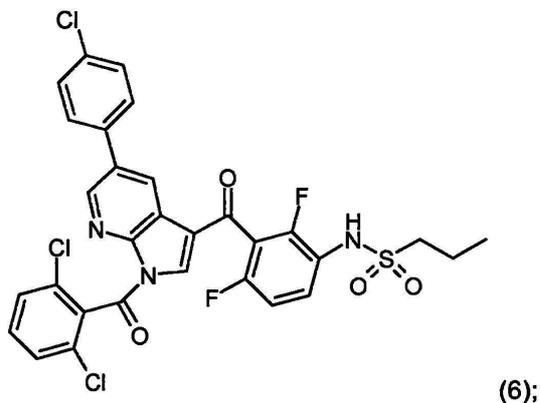
b) dicho compuesto de fórmula (4) se hace reaccionar adicionalmente con cloruro de 2,6-diclorobenzoilo en presencia de una base adecuada (por ejemplo n-tripropilamina ($n\text{-Pr}_3\text{N}$)) y un catalizador adecuado (por ejemplo N,N-dimetilaminopiridina (DMAP)), proporcionando el compuesto de fórmula (5):



y

20

c) dicho compuesto de fórmula (5) se hace reaccionar adicionalmente en presencia de ácido 4-clorofenilborónico y un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$), proporcionando el compuesto de fórmula (6):



y

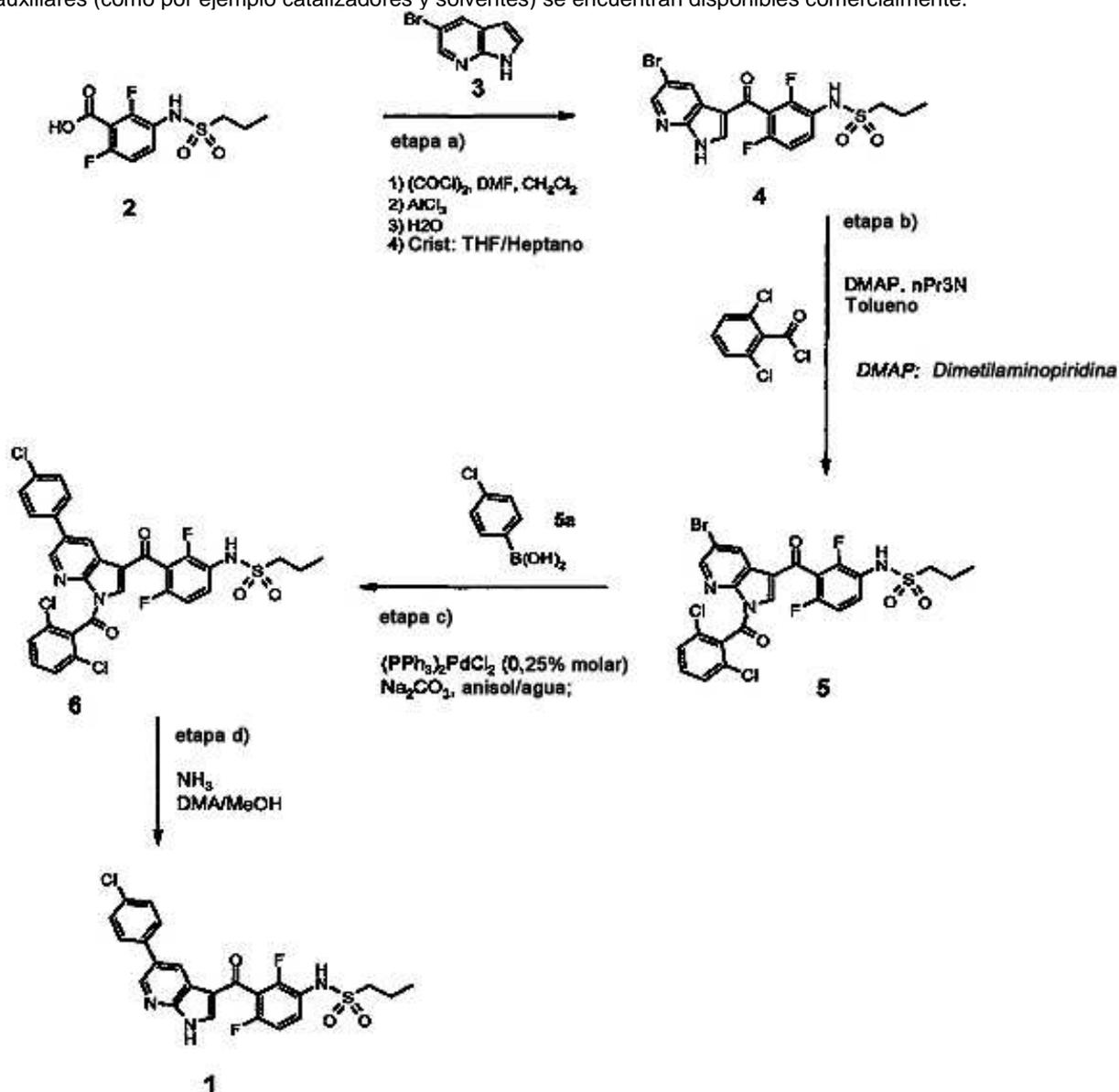
25

d) dicho compuesto de fórmula (6) se hace reaccionar finalmente con amonio (NH_3) o una amina primaria o secundaria (por ejemplo dimetilamina) en una solución de alcohol (metanol o etanol) diluida con un solvente aprótico polar como DMA, proporcionando el compuesto de fórmula (1).

En una realización preferente según la presente invención, la etapa de reacción c) anteriormente indicada se lleva a cabo en una mezcla de reacción de 2 fases que comprende un solvente aprótico no polar, tal como anisol o tolueno, y carbonato sódico o potásico acuoso (Na_2CO_3 , K_2CO_3).

5 Los compuestos (4), (5) y (6) son nuevos y cada uno de ellos forma otra realización de la presente invención.

El procedimiento según la presente invención puede resumirse según el esquema de reacción siguiente (Esquema 1), en el que, a menos que se indique explícitamente lo contrario, todas las abreviaturas y expresiones presentan significados perfectamente conocidos por el experto en química orgánica. Todas las parejas de reacción y agentes auxiliares (como por ejemplo catalizadores y solventes) se encuentran disponibles comercialmente.



Esquema 1

Según la presente invención, la primera reacción en la etapa a) es la formación de un cloruro de ácido del ácido carboxílico de fórmula (2). La reacción puede llevarse a cabo utilizando una suspensión del compuesto de fórmula (2) en medio adecuado, por ejemplo cloruro de metileno (CH_2Cl_2) que contiene cantidades catalíticas de DMF, al que se añade lentamente una solución de cloruro de oxalilo ($(\text{COCl})_2$ en CH_2Cl_2). La adición se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente (TA) y la mezcla de reacción se agita adicionalmente a TA hasta completar la reacción (aproximadamente 6 h). La siguiente reacción es una acilación de Friedel-Crafts. La solución recién obtenida de cloruro de ácido se añade a una suspensión fría ($T = -12^\circ\text{C}$ a 5°C , preferentemente 0°C a 5°C) de AlCl_3 y 5-bromo-7-

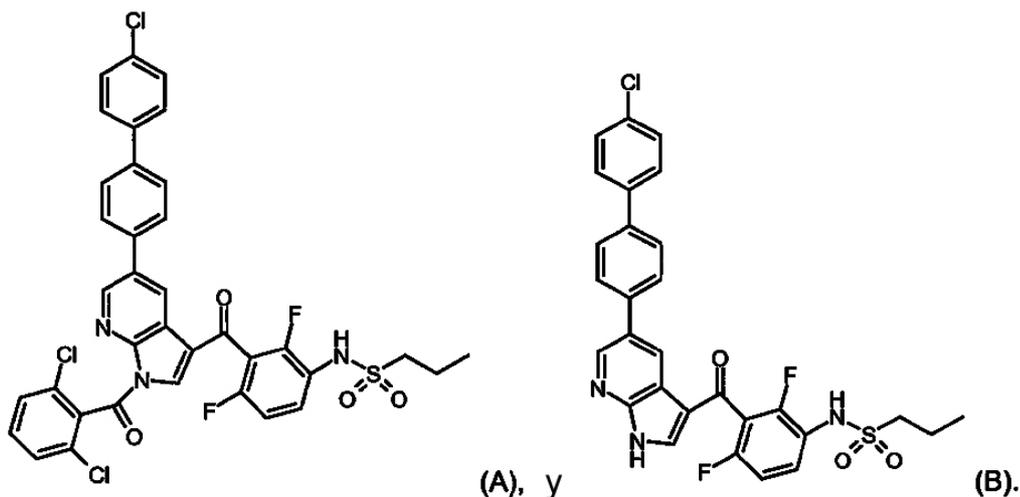
azaindol (3) en CH_2Cl_2 . Se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta la TA debido al calor liberado de la reacción exotérmica y se agita durante aproximadamente 8 h para completar la reacción. El procedimiento de preparación final y aislamiento implica el vertido de la mezcla de reacción en agua helada, seguido del tratamiento extractivo y cristalización del compuesto de fórmula (4) a partir de THF/cloruro de metileno/heptano. El compuesto de fórmula (4) puede purificarse adicionalmente mediante lavado con, por ejemplo, heptano.

La etapa de reacción b) se inicia con la preparación de una suspensión del compuesto de fórmula (4) en un solvente aprótico adecuado (por ejemplo tolueno). A continuación, se añaden a TA dimetilaminopiridina (DMAP), n-tripropilamina y cloruro de 2,6-diclorobenzoilo. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 60 minutos. Tras completar la reacción, se lleva a cabo un tratamiento final acuoso. A continuación, el tolueno se evapora lentamente de la solución orgánica, conduciendo a la cristalización del compuesto de fórmula (5), que finalmente puede aislarse y purificarse adicionalmente mediante lavado adicional con, por ejemplo, tolueno frío.

La etapa de reacción c) es una reacción de acoplamiento de Suzuki catalizada por Pd del compuesto de fórmula (5) con ácido 4-clorofenilborónico (5a). La reacción se inicia con la preparación de una suspensión del ácido 4-clorofenilborónico (5a) y el compuesto de fórmula (5) en un solvente aprótico, tal como anisol, al que se añade una solución acuosa de Na_2CO_3 . La mezcla de reacción se calienta lentamente hasta una temperatura de aproximadamente 85°C . Durante el calentamiento se añade el catalizador de Pd a una temperatura de entre la TA y aproximadamente 70°C . Puede utilizarse cualquier catalizador de Pd adecuado, resultando especialmente preferente dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) ($(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$). La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 120 minutos a una temperatura de aproximadamente 85°C hasta completar la reacción. La mezcla de reacción bifásica caliente se filtra para eliminar Pd potencialmente precipitado. Tras el tratamiento final acuoso, la fase orgánica (anisol) se concentra mediante evaporación, se diluye con metanol y se enfría hasta aproximadamente 0°C con el fin de iniciar la cristalización del compuesto de fórmula (6). Se aísla el precipitado, se lava varias veces con metanol frío y posteriormente se seca al vacío. En caso necesario, el compuesto de fórmula (6) puede purificarse adicionalmente mediante recristalización a partir de tolueno.

La etapa de reacción d) es la eliminación del grupo de protección 2,6-diclorobenzamida. La reacción se lleva a cabo en una suspensión/solución del compuesto de fórmula (6) en DMA/metanol (aproximadamente 1:1-2:1) mediante la adición de aproximadamente 3 a 7 equivalentes de una solución saturada de amonio (NH_3 en metanol) a TA. La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 55°C hasta la escisión completa del grupo protector (aproximadamente 10 h). La solución resultante se diluye con metanol y posteriormente se elimina el amonio mediante destilación azeotrópica bajo presión reducida. El residuo se diluye con metanol y se enfría hasta la TA con el fin de iniciar la cristalización del compuesto de fórmula (1), que seguidamente puede aislarse a partir de la mezcla de reacción mediante filtración. El compuesto de fórmula (1) puede purificarse adicionalmente mediante lavado con, por ejemplo, metanol.

El procedimiento según la presente invención puede conducir a la formación de productos secundarios de fórmulas (A) y (B).



En particular, el compuesto de fórmula (A) puede formarse durante la reacción del compuesto de fórmula (5) con ácido 4-clorofenilborónico (etapa c), Esquema 1). El compuesto de fórmula (B) es la forma desprotegida de fórmula (A), tal como se obtiene durante la etapa de reacción d) tal como se ha definido anteriormente (ver también el Esquema 1). Estos compuestos, en particular el compuesto de fórmula (B), pueden detectarse en cantidades de entre aproximadamente 0,02% y aproximadamente 0,15% en peso en una composición que, por otra parte, contiene

>99% en peso del compuesto de fórmula (1) tras completarse el procedimiento según la presente invención, e incluso utilizando métodos convencionales de purificación conocidos por el experto en la materia. Por lo tanto, incluso podrían detectarse cantidades residuales del compuesto de fórmula (B) en preparaciones farmacéuticas que contienen el compuesto de fórmula (1) al obtenerse siguiendo el presente procedimiento. Estos compuestos, en particular el compuesto de fórmula (B), pueden servir como huellas características para la utilización del presente procedimiento. Los compuestos de fórmulas (A) y (B) muestran las señales de RMN siguientes:

Compuesto A:

10 RMN-¹H (500 MHz, d₆-DMSO): δ 0,99 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,72-1,82 (m, 2H), 3,15-3,21 (m, 2H), 7,37 (t, J=9,0 Hz, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,65-7,74 (m, 4H), 7,76-7,85 (m, 4H), 7,87-7,92 (m, 2H), 8,58 (br. s, 1H), 8,82 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,90 (br. s, 1 H), 9,85 (br. s, 1 H).

Compuesto B:

15 RMN-¹H (600 MHz, d₆-DMSO): δ 0,97 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 3,10-3,15 (m, 2H), 7,29 (t, J=8,7 Hz, 1 H), 7,54-7,63 (m, 3H), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,83-7,90 (m, 4H), 8,25 (s, 1 H), 8,70 (br. s, 1 H), 8,79 (d, J=1,8 Hz, 1H), 9,78 (br. s, 1H), 13,02 (br. s, 1H).

20 Por lo tanto, como realización adicional según la presente invención, se proporcionan los compuestos de fórmulas (A) y (B) como tales.

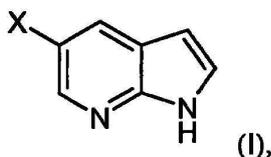
25 En todavía otra realización, la presente invención proporciona un método analítico para detectar si el procedimiento según la presente invención ha sido utilizado, caracterizado porque generalmente se encuentran presentes niveles detectables de los compuestos de fórmula (A) y/o (B) tal como se dan a conocer en la presente memoria en cualquier preparación farmacéutica que comprende principalmente el compuesto de fórmula (1) preparado utilizando el procedimiento sintético dado a conocer en la presente memoria. Preferentemente se utiliza el método analítico para detectar el compuesto de fórmula (B). Puede aplicarse cualquier método analítico adecuado concido por la química orgánica, tal como, por ejemplo, la espectroscopía de IR, la espectroscopía de RMN, la espectrometría de masas (EM) o la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Más preferentemente, el método analítico se basa en la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), que puede combinarse opcionalmente con un segundo método analítico tal como, por ejemplo, la EM (HPLC-EM).

35 El compuesto de fórmula (1) muestra potencial como ingrediente farmacéutico activo, tal como se describe en, entre otros, los documentos n° WO 2007/002433 y n° WO 2007/002325. En consecuencia, en una realización adicional de la presente invención, se proporciona una preparación farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (1) conjuntamente con cantidades detectables de por lo menos el compuesto de fórmula (B). Más particularmente se proporciona una composición que comprende el compuesto de fórmula (1) en una cantidad superior a 99% en peso y el compuesto de fórmula (B) en cantidades de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 0,15% en peso. Dicha composición puede procesarse adicionalmente con adyuvantes farmacéuticamente aceptables, proporcionando cualquier tipo de preparación farmacéutica, tales como las descritas en, entre otros, los documentos n° WO 2007/002433 y n° WO 2007/002325.

45 Las materias primas, solventes, catalizadores y reactivos auxiliares utilizados en el método según la presente invención (ver, por ejemplo, el Esquema 1) se encuentran disponibles comercialmente. Sin embargo, al producirlos a gran escala industrial, sigue existiendo una necesidad de obtención además de grandes cantidades de materias primas de buena calidad y a alto rendimiento.

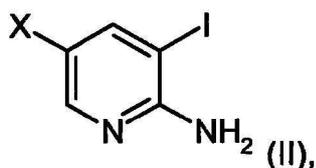
50 En consecuencia, según la presente invención, se proporcionan además métodos mejorados de preparación de derivados azaindol que se encuentran halogenados en su posición 5, en particular 5-bromo-7-azaindol ((3), CAS n° 183208-35-7) y 5-cloro-7-azaindol (CAS n° 866546-07-8). El 5-bromo-7-azaindol resulta una materia prima útil en el procedimiento anteriormente indicado según el Esquema 1.

55 En consecuencia, en una realización adicional según la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto (I):

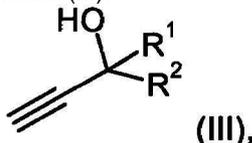


caracterizado porque:

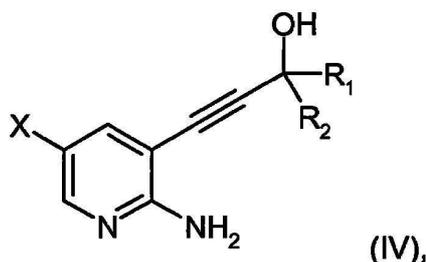
aa) el compuesto de fórmula (II):



se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (III):

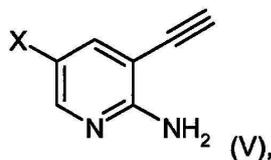


5 en presencia de un catalizador, yoduro de cobre (I) y una base, proporcionando el compuesto de fórmula (IV):



y

10 bb) dicho compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar en presencia de hidróxido de metal alcalino acuoso a 50-90°C y bajo presión reducida, proporcionando el compuesto de fórmula (V):



y

15 cc) dicho compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar en presencia de hidróxido de metal alcalino acuoso o una base fuerte, proporcionando el compuesto de fórmula (I);
 en el que:
 R¹ y R² se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, y
 X es -Br o -Cl.

20 En una realización particularmente preferente según la presente invención, se lleva a cabo el procedimiento anteriormente indicado aa) a cc), en el que X es -Br, conduciendo a los compuestos Ia, IIa, IVa y Va. Los compuestos 3 y la son, de esta manera, idénticos y ambos son 5-bromo-7-azaíndol.

25 En otra realización particularmente preferente según la presente invención, se lleva a cabo el procedimiento anteriormente indicado aa) a cc), en el que X es -Cl, conduciendo a los compuestos Ib, IIb, IVb y Vb.

En todavía otra realización preferente según la presente invención, R¹ y R² son ambos metilo.

30 La síntesis de los compuestos de fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente es un procedimiento secuencial. Tras cada reacción descritas en las etapas aa) a cc), se aplican procedimientos de tratamiento acuoso y el producto intermedio formado opcionalmente se aísla. En un procedimiento alternativo también resulta posible llevar a cabo las etapas de reacción bb) y cc) de manera prácticamente simultánea. Lo anterior implica que la conversión del compuesto (V) en compuesto (I) se inicia tan pronto como se forma el compuesto (V), y antes de que se termine la reacción de obtención del compuesto (V) (etapa bb)). Por lo tanto, las dos etapas de reacción bb) y cc) pueden producirse bajo las mismas condiciones de reacción. En consecuencia, no se requiere tratamiento del compuesto (V) antes de su reacción posterior a compuesto (I), según dicho método alternativo.

40 Por lo tanto, en todavía otra realización se proporciona un método para obtener el compuesto de fórmula (I) directamente de la fórmula (IV) sin necesidad de aplicar un tratamiento acuoso en la etapa del compuesto de fórmula (V). Lo anterior puede conseguirse mediante la adición al compuesto de fórmula (IV), disueltos en una mezcla

aproximadamente 1:1 (p/p) de agua y N-metilpirrolidona (NMP), de 5 a 10 equivalentes de hidróxido sódico acuoso a una temperatura de entre aproximadamente 75°C y aproximadamente 85°C aplicando simultáneamente una presión de aproximadamente 350 mbar, seguido de agitación a una temperatura de entre aproximadamente 75°C y aproximadamente 85°C y bajo presión reducida (<400 mbar) durante 15 a 20 horas. Durante todo el tiempo de reacción se sustituye continuamente por agua la acetona/agua destilada. Puede llevarse a cabo un seguimiento de la terminación de la reacción extrayendo una muestra de la mezcla de reacción tras 15 a 20 horas y analizando dicha muestra mediante HPLC. En el Ejemplo 7b se da a conocer un procedimiento específico para dicha reacción. La expresión "alquilo C₁-C₄" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, 2-butilo, *tert*-butilo, resultando el metilo especialmente preferente.

La expresión "hidróxido de metal alcalino" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a hidróxido de sodio, litio o potasio, resultando especialmente preferentes los hidróxidos de litio y de sodio.

La expresión "presión reducida" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a <500 mbar, preferentemente <400 mbar.

El término "catalizador" tal como se utiliza en la presente memoria en la etapa aa) se refiere a cualquier catalizador Pd(II) o Pd(0) habitualmente utilizado en este tipo de reacción de *Sonogashira*. Son ejemplos de dichos catalizadores, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(OAc)₂ y Pd₂(dba)₃, resultando especialmente preferente el dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II).

El término "base" tal como se utiliza en la presente memoria en la etapa aa) se refiere a bases débiles, tales como, por ejemplo, N-metilmorfolina o trietilaminas, resultando especialmente preferente la trietilamina.

La expresión "base fuerte" tal como se utiliza en la presente memoria en la etapa c) se refiere a alcoholatos de metal alcalino, preferentemente *tert*-butilato potásico.

En una realización particularmente preferente según la presente invención, la etapa de reacción anteriormente indicada aa) se lleva a cabo en presencia de dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II), yoduro de cobre (I) y trietilamina; la etapa de reacción bb) se lleva a cabo con hidróxido de litio o de sodio acuoso, y la etapa de reacción cc) se lleva a cabo en presencia de *tert*-butilato potásico o hidróxido sódico acuoso. La eliminación de la acetona (etapa bb) y la posterior formación de anillo de la etapa cc) preferentemente se llevan a cabo en N-metilpirrolidona o en una mezcla de N-metilpirrolidona y agua como solvente.

El procedimiento según las etapas de reacción aa) a cc) preferentemente se lleva a cabo según las condiciones y parámetros específicos proporcionados en el Ejemplo 7a) o b). En consecuencia, el procedimiento específico según el Ejemplo 7a) o b) forma, cada uno, otra realización preferente según la presente invención.

Los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse mediante, por ejemplo, yodación de las 2-aminopiridinas 5-halogenadas correspondientes. Entre las muchas condiciones de yodación conocidas por el experto en la materia, una mezcla de yodo y ácido peryódico demostró ser especialmente adecuada para la transformación indicada.

La vía de síntesis anteriormente descrita mediante el compuesto de fórmula (IV) es un nuevo método alternativo para la producción de los compuestos de otro modo bien conocidos de fórmula (I), en particular 5-bromo-7-azaindol (3 ó 1a). Una ventaja particular de dicho procedimiento es la utilización del compuesto intermediario de fórmula (IV), que puede purificarse y aislarse fácilmente a partir de la mezcla de reacción. Además, la utilización del compuesto (IV) evita la liberación de productos secundarios de Si medioambientalmente peligrosos con la ciclización, los cuales se forman en caso de que se utilice el derivado trimetilsilil-etinilo correspondiente, que es habitualmente conocido para este tipo de reacción (reacción de *Sonogashira*), tal como se describe en, entre otros, los documentos n° WO 2009/016460 y n° US 2006/0183758.

De esta manera, los compuestos de fórmula (IV) son intermediarios valiosos y nuevos en la síntesis anteriormente descrita para obtener 7-azaindoles 5-halogenados (I). Por lo tanto, en todavía otra realización según la presente invención se proporcionan los compuestos de fórmulas (IV) como tales.

A continuación se ilustra la presente invención mediante los ejemplos de trabajo adjuntos siguientes. En algunos ejemplos se utiliza la expresión "control dentro del procedimiento". Esta expresión se refiere a que se extrae una muestra de la mezcla de reacción mientras opera el procedimiento y dicha muestra se analiza mediante técnicas estándares conocidas por el experto en la materia, preferentemente mediante HPLC, con el fin de detectar el grado de conversión de la materia prima en producto.

Ejemplos

Ejemplo 1 (etapa a):*Formación de cloruro de ácido carboxílico (etapa a) 1) según el Esquema 1)*

- 5
- | | | |
|------|----|--|
| 55,8 | g | de ácido de sulfonamida (2) fueron introducidos en un primer recipiente de reacción seco |
| | | mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno, al que |
| 280 | ml | de cloruro de metileno fueron añadidos. A continuación, |
| 619 | ml | de DMF fueron añadidos a la suspensión obtenida y la mezcla resultante se mantuvo a una |
| | | temperatura de entre 18°C y 22°C. Seguidamente, |
| 25,4 | g | de cloruro de oxalilo fueron disueltos en |
| 66 | ml | de cloruro de metileno y esta solución se añadió lentamente durante aproximadamente 30 |
| | | minutos a la suspensión anteriormente indicada, en la que la temperatura de dicha suspensión |
| | | se mantuvo todavía entre 18°C y 22°C. Pudo observarse la formación de CO ₂ y CO durante |
| | | dicha adición. A continuación la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante |
| | | aproximadamente 4 a 6 horas y se mantuvo adicionalmente a una temperatura de entre 18°C y |
| | | 22°C hasta que la suspensión se convirtió prácticamente por completo en una solución y ya no |
| | | pudo observarse más producción de gas. |

Acilación de Friedel-Crafts

- 10
- En paralelo a la formación anteriormente indicada del cloruro de ácido, se preparó un recipiente para la segunda reacción, en la que:

- | | | |
|-------|----|---|
| 106,7 | g | de tricloruro de aluminio fueron mezclados con |
| 266 | ml | de cloruro de metileno, proporcionando una suspensión que seguidamente se enfrió hasta una |
| | | temperatura de entre aproximadamente -12°C y 2°C. En paralelo, se preparó una suspensión |
| | | de |
| 39,4 | g | de 5-bromo-7-azaindol en |
| 66 | ml | de cloruro de metileno en un tercer recipiente de reacción seco bajo una atmósfera de |
| | | nitrógeno. Se añadió dicha suspensión de bromoazaindol a dicha suspensión de tricloruro de |
| | | aluminio durante aproximadamente 30 minutos y a una temperatura de entre -12°C y 2°C. La |
| | | suspensión obtenida inmediatamente se hizo reaccionar adicionalmente mediante la adición de |
| | | la solución de cloruro ácido obtenida según el procedimiento descrito anteriormente, durante |
| | | aproximadamente 30 minutos, dejando seguidamente que la mezcla de reacción se calentase |
| | | hasta una temperatura de entre aproximadamente 20°C y 25°C utilizando la liberación |
| | | espontánea de calor observada al añadir dicha solución de cloruro ácido. Tras la adición de la |
| | | solución de cloruro ácido, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante |
| | | aproximadamente 8 a 10 horas, manteniendo la mezcla a una temperatura de entre 20°C y |
| | | 25°C. Durante este tiempo se observó una separación en 2 fases. |
| | | Simultáneamente se preparó un cuarto recipiente de reacción que contenía |
| 400 | ml | de agua que se enfriaron hasta una temperatura de entre 0°C y 5°C. La mezcla de reacción en |
| | | dos fases obtenida según las etapas anteriores se añadió lentamente durante |
| | | aproximadamente 30 minutos a dicho agua fría en dicho cuarto recipiente de reacción, |
| | | manteniendo la mezcla resultante a una temperatura de entre 0°C y 20°C. Lo anterior resultó en |
| | | una reacción exotérmica y en la precipitación del compuesto de fórmula (4) a partir de la mezcla |
| | | de reacción bifásica resultante. Se eliminó mayoritariamente el cloruro de metileno mediante |
| | | destilación bajo presión reducida de la mezcla heterogénea. A continuación, la suspensión |
| | | acuosa del compuesto de fórmula (4) se diluyó con cloruro de metileno y THF. Se obtuvo una |
| | | mezcla bifásica transparente mediante calentamiento de la mezcla de reacción a |
| | | aproximadamente 50°C. Tras la separación de fases, la fase orgánica se lavó dos veces con |
| | | 400 ml de solución hipersalina semisaturada a aproximadamente 50°C. La fase orgánica se |
| | | concentró bajo presión reducida a aproximadamente 50°C hasta un volumen de |
| | | aproximadamente 400 ml, iniciándose la cristalización del compuesto de fórmula (4). |
| 600 | ml | de heptano fueron añadidos aproximadamente dentro de los 30 min posteriores a |
| | | aproximadamente 50°C. La suspensión resultante se enfrió en aproximadamente 3 a 5 h hasta |
| | | aproximadamente 0°C. Tras agitar durante por lo menos una hora adicional a aproximadamente |
| | | 0°C para completar la cristalización, se filtró la suspensión y el precipitado húmedo se lavó dos |
| | | veces con |
| 120 | ml | De n-heptano. El producto húmedo se secó al vacío y a una temperatura de entre 50°C y 60°C. |

Rendimiento: 85 g (=90%) de azaindol cristalino (4), de color beige pálido.

Ejemplo 2 (etapa b):*Formación de compuesto (5)*

45,8 g del compuesto (4) obtenido según el Ejemplo 1 se suspendieron en
 600 ml de tolueno. Se eliminó el agua contenida en la suspensión a una temperatura de entre 60°C y 80°C y bajo presión reducida de entre 450 y 400 mbar. A continuación, se añadieron nuevamente
 200 ml de tolueno y la suspensión se enfrió a una temperatura de entre 20°C y 25°C. Seguidamente, se añadió una solución de
 1,22 g de dimetilaminopiridina en
 20 ml tolueno, antes de la adición de
 15,8 g de n-tripropilamina. A continuación, se añadieron
 22,0 g de cloruro de 2,6-diclorobenzoilo lentamente mediante un embudo de introducción durante aproximadamente 15 minutos, manteniendo simultáneamente la mezcla a una temperatura de entre 20°C y 25°C. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 a 2 horas a una temperatura de entre 20°C y 25°C, tornándose la mezcla de un color marrón. La mezcla de reacción parduzca obtenida mediante la última etapa, anteriormente, se diluyó con
 275 ml de agua y posteriormente con
 29,6 g de ácido clorhídrico (al 37%). La mezcla de dos fases resultante se calentó a una temperatura de entre 65°C y 70°C. Se dejó que se separasen las dos fases tras aproximadamente 10 minutos. La fase de tolueno se lavó a una temperatura de entre 65°C y 70°C, en primer lugar con
 300 ml de una solución acuosa que contenía hidrogenocarbonato sódico al 10%, y después con
 300 ml de agua. La fase orgánica (tolueno) se concentró mediante evaporación a temperaturas de entre 55°C y 60°C y a una presión reducida (200 a 80 mbar) hasta un volumen de aproximadamente 200 ml. Durante este procedimiento precipitó el producto en bruto (5) debido a la cristalización. A continuación, la suspensión resultante se enfrió lentamente (en aproximadamente 5 h) hasta una temperatura de entre -5°C y 0°C y se agitó adicionalmente a esa temperatura durante 1 h. Se separó el producto en bruto mediante filtración, se lavó dos veces con
 30 ml de tolueno (0°C) y posteriormente se secó a una temperatura de entre 50°C y 55°C y a 26-13 mbar.

5

Rendimiento: 57 g (90%) de compuesto de fórmula (5).

Ejemplo 3 (etapa c):10 *Formación de compuesto (6), acoplamiento de Suzuki*

23,16 g de ácido 4-clorfenilborónico (5a) fueron mezclados con
 85,00 g de compuesto (5) obtenidos según el Ejemplo 2 en un primer recipiente de reacción seco bajo una atmósfera de nitrógeno, y a la suspensión resultante se añadieron además
 395 ml de anisol. La suspensión se mantuvo a temperatura ambiente (20°C a 25°C) y se mezcló con una solución de
 57,08 g de carbonato sódico en
 337 ml de agua. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 70 +/-2°C. A esta temperatura, se añadieron a la mezcla de reacción
 0,236 g de dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) conjuntamente con
 110 ml de anisol, que posteriormente se calentó lentamente (en aproximadamente 60 minutos) hasta una temperatura de entre 80°C y 88°C (la temperatura de calentamiento exterior no excedió 110°C) y se agitó durante aproximadamente 2 h. Hacia el final de la reacción se consiguió la formación de una mezcla de reacción de dos fases transparente con una fase superior (orgánica) rojo oscuro. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de entre 60°C y 80°C y se transfirió mediante un filtro a un segundo recipiente de reacción. El primer recipiente de reacción y el filtro se lavaron con
 110 ml de anisol caliente que se añadió al segundo recipiente de reacción. Las dos fases obtenidas se separaron y la fase orgánica se lavó a una temperatura de entre 60°C y 80°C, en primer lugar con
 375 ml de ácido sulfúrico 0,1 N que contenía sulfato sódico al 10% (p/p) y posteriormente con
 375 ml de agua. Durante la última extracción se observó la inversión de las dos fases. La fase orgánica ahora es la fase inferior. Con el fin de obtener una separación completa de las fases, la última extracción se llevó a cabo a una temperatura de como mínimo 70°C. La solución naranja-amarilla obtenida se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 225 ml (+/-10%), manteniendo

la temperatura de la solución entre 60°C y 80°C. A continuación, la suspensión resultante se enfrió hasta aproximadamente 60°C. Seguidamente, durante un periodo de aproximadamente 30 minutos

- 628 ml de metanol fueron añadidos continuamente. A continuación, la suspensión se enfrió lentamente (en aproximadamente 4 horas) a 0°C (+/-2°C) y se agitó durante 3 horas adicionales a dicha temperatura hasta producirse la cristalización completa del producto de fórmula (6). La suspensión se separó mediante filtración y el residuo sólido húmedo se lavó dos veces con
- 112 ml de metanol frío. La clorofenilbenzamida (6) húmeda se secó en un evaporador giratorio bajo presión reducida y en una temperatura del baño de agua de entre 70°C y 80°C.

Rendimiento: 74 a 76 g (82% a 85%), clorofenilbenzamida (6) cristalina prácticamente incolora. El producto puede recristalizarse opcionalmente a partir de tolueno para la purificación adicional.

- 5 **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,09 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,86-1,99 (m, 2H), 3,10-3,19 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,11 (dt, J=8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,39-7,49 (m, 5H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,79 (td, J=9,0, 5,6 Hz, 1H), 8,32 (br. s, 1 H), 8,43 (br. s, 1H), 8,84 (d, J=2,3 Hz, 1H).

Ejemplo 4 (etapa d):

10 *Formación de compuesto (1)*

- 70,0 g de clorofenilbenzamida (6),
175 ml de DMA y
88 ml de metanol fueron introducidos en un recipiente de reacción seco bajo una atmósfera de nitrógeno.
- 48,0 g La suspensión resultante se mantuvo a una temperatura de entre 20°C y 25°C y se mezcló con de una solución de amonio en metanol (al 15%). A continuación se cerró el autoclave y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de entre 50°C y 55°C, resultando en la formación de una solución transparente. Se mantuvo esta temperatura bajo agitación de la mezcla de reacción durante aproximadamente 10 a 20 horas.
- 254 ml A continuación se transfirió la solución transparente a un recipiente de reacción de doble camisa y se diluyó adicionalmente con de metanol. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a su volumen original bajo presión reducida (600 a 500 mbar) y a una temperatura de la camisa máxima de 60°C. Seguidamente,
- 508 ml de metanol fueron nuevamente añadidos lentamente durante un periodo de aproximadamente 20 a 30 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción entre 45°C y 55°C. La suspensión resultante se enfrió lentamente (en aproximadamente 2 horas) a 20°C (±3°C) y posteriormente se agitó adicionalmente durante como mínimo 1 hora antes de la separación del producto de reacción sólido (1) mediante filtración. La torta de filtración se lavó dos veces con
- 120 ml de metanol. El producto húmedo se secó en un evaporador giratorio bajo presión reducida y aplicando una temperatura del baño de agua de entre 50°C y 60°C.

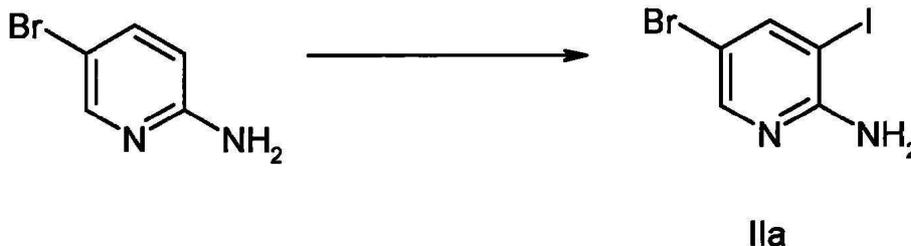
Rendimiento: 49 g (95%) de compuesto cristalino blanco de fórmula (1).

- 15 **RMN-¹H** (600 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,07 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,84-1,98 (m, 2H), 3,07-3,17 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,06 (dt, J=8,6 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,60-7,64 (m, 2H), 7,70 (td, J=9,0, 5,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,65 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,88 (d, J=1,9 Hz, 1H), 9,55 (br. s, 1H).

Pureza: ≥99% (m/m, HPLC); contenido de paladio ≤ 5 ppm; compuesto (B): aproximadamente 0,1%.

Ejemplo 5

20 *Preparación de 2-amino-5-bromo-3-iodopiridina (IIa)*



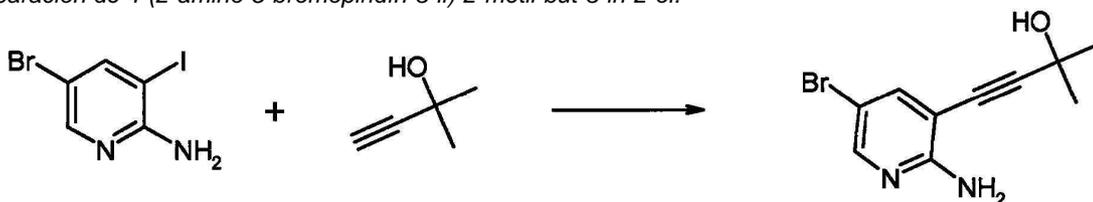
En un reactor de doble camisa de 1.000 ml (bajo una atmósfera de nitrógeno):

25

38,28 g de yodo se suspendieron en
 21 g de ácido acético y
 62 g de acetonitrilo. A la mezcla marrón se añadieron a una temperatura de entre 20°C y 40°C,
 14,6 g de ácido sulfúrico al 96%. La adición era fuertemente exotérmica. El embudo de introducción se enjuagó con
 20 g de agua. La mezcla resultante se calentó con una temperatura de la camisa de 90°C. Al alcanzar la temperatura de la mezcla 70°C, la mezcla se trató durante 3 a 6 minutos con
 45,20 g de ácido peryódico (al 50% en agua). La adición es endotérmica. El embudo de introducción se enjuagó con
 10 g de agua. A continuación, la solución se trató a una temperatura de entre 65°C y 75°C durante 5 a 10 minutos con una solución previamente preparada de
 58,00 g de 2-amino-5-bromopiridina en
 67 g de acetonitrilo y
 31,5 g de ácido acético. El embudo de introducción se enjuagó con
 15 g de acetonitrilo. La solución resultante se calentó a una temperatura de entre 77°C y 82°C y se agitó bajo condiciones de ligero reflujo durante 3 a 4 horas (temperatura de la camisa: aproximadamente 90°C). Control dentro del procedimiento (valor diana propuesto: <2,0% de materia prima). Tras la conversión completa, la mezcla se enfrió inmediatamente y se trató a una temperatura de entre 60°C y 70°C gota a gota con
 66 g de hidrogenosulfito sódico (al 38-40% en agua). Inmediatamente después de la adición la mezcla se diluyó a una temperatura de entre 60°C y 70°C durante un periodo de entre 30 y 60 minutos con
 360 g de agua. A continuación, la mezcla se trató a una temperatura de entre 60°C y 70°C en un periodo de entre 50 y 90 minutos con aproximadamente
 ~202 g de hidróxido sódico al 28% para ajustar el pH a un valor de entre 7,3 y 7,6. Tras alcanzar el pH deseado, la suspensión se agitó a una temperatura de entre 60°C y 70°C durante 30 a 60 minutos. La suspensión se enfrió a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante un periodo de entre 2 y 5 horas y después se agitó a dicha temperatura durante 2 a 5 horas. Se separaron los cristales mediante filtración y se lavaron en dos partes con una mezcla de
 270 g de agua y
 23 g de acetonitrilo. Los cristales húmedos (aproximadamente 120 g) se secaron a una temperatura de entre 40°C y 50°C / <30 mbar hasta peso constante.

Rendimiento: 90,5 g de cristales ligeramente parduzcos con un contenido de 95,0% (m/m). Lo anterior corresponde a un rendimiento corregido de 86%.

a) Preparación de 4-(2-amino-5-bromopiridín-3-il)-2-metil-but-3-in-2-ol.



- 5 Una suspensión de 2-amino-5-bromo-3-yodopiridina (10,0 g, 33,5 mmoles), dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (117 mg, 0,17 mmoles), yoduro de cobre (I) (79 mg, 0,41 mmoles) y trietilamina (6,1 ml, 43,5 mmoles) en diclorometano (40 ml) se trató a una temperatura de entre 23°C y 30°C en un periodo de 1 a 2 horas con una solución de 1,1-dimetil-2-propín-1-ol (3,70 g, 44 mmoles) en diclorometano (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (2x50 ml). A continuación,
 10 la fase orgánica se trató con HCl 1 M (80 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se extrajo con HCl 1 M (20 ml). Las capas acuosas agrupadas que contenían producto se lavaron con diclorometano (2x10 ml). Se ajustó el pH de la capa acuosa a pH 7-9 mediante la adición gota a gota de solución de hidróxido sódico (al 28% en agua, 18 g). La suspensión resultante se agitó a 20°C durante 2 horas y seguidamente se separaron los cristales mediante filtración y se lavaron con agua (2x20 ml). Los cristales húmedos se secaron a 50°C/<30 mbar, proporcionando 6,99
 15 g (82%) de 4-(2-amino-5-bromopiridín-3-il)-2-metil-but-3-in-2-ol en forma de una masa fundida con una pureza de 99,5% (HPLC, % de área).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,63 (s, 6H); 4,0 (br., 3H); 7,59 (d, J=2,4, 1H); 8,03 (d, J=2,4, 1H).

20 b) Preparación alternativa de 4-(2-amino-5-bromopiridín-3-il)-2-metil-but-3-in-2-ol.

En un reactor de doble camisa de 1.000 ml (bajo una atmósfera de nitrógeno):

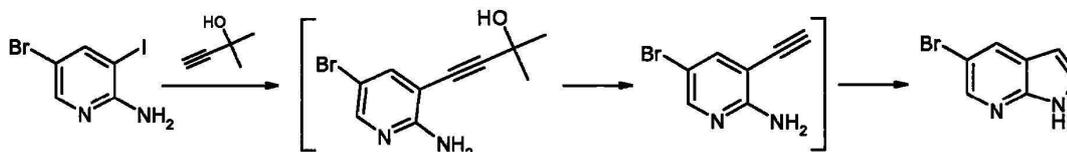
ES 2 513 441 T3

84,0 g de 2-amino-5-bromo-3-yodopiridina (al 96,4% (m/m)) se suspendieron en
 900 g de diclorometano. La suspensión se calentó bajo reflujo (temperatura de la camisa: 45°C) y se agitó bajo ligero reflujo durante 15 a 45 minutos. La solución pálida se enfrió hasta una temperatura de entre 30°C y 35°C y después se realizó una filtración de pulido (utilizando una placa de filtración Zeta plus cargada con Decalite Speedex). El primer reactor y el tubo de transferencia se enjuagaron con
 130 g de diclorometano (precalentado a una temperatura de entre 30°C y 35°C). El filtrado transparente se concentró hasta un volumen residual de entre 260 y 300 ml. La suspensión resultante se trató a aproximadamente 30°C con
 600 mg de dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II),
 400 mg de yoduro de cobre (I) y
 38,0 g de trietilamina. Los receptores utilizados se enjuagaron con
 10 g de diclorometano. La suspensión marrón se trató a una temperatura de entre 30°C y 34°C en un periodo de 1 a 2 horas con una solución de
 32,0 g de 2-metil-3-butín-2-ol en
 120 g de diclorometano. El embudo de introducción se enjuagó con
 15 g de diclorometano. La mezcla se agitó durante 10 horas a una temperatura de entre 30°C y 34°C. Control dentro del procedimiento. Tras la conversión completa, la mezcla se diluyó a una temperatura de entre 30°C y 34°C con
 240 g de diclorometano y
 200 g de agua y se trató a una temperatura de entre 28°C y 34°C en un periodo de 10 a 20 minutos con
 100 g de solución de hidróxido amónico (al 25% en agua). La solución bifásica (aproximadamente 950 ml) se agitó durante 15 a 30 minutos a una temperatura de entre 28°C y 34°C y las capas seguidamente se dejó que se separasen durante 15 a 30 minutos. La capa orgánica se separó y se extrajo la capa acuosa a una temperatura de entre 28°C y 34°C con
 80 g de diclorometano. Las capas orgánicas agrupadas se diluyeron a una temperatura de entre 30°C y 34°C con
 100 g de agua y después se trataron a una temperatura de entre 28°C y 34°C en un periodo de 10 a 20 minutos con
 50 g de solución de hidróxido amónico (al 25% en agua). La solución bifásica se agitó durante 15 a 30 minutos a una temperatura de entre 28°C y 34°C y las capas seguidamente se dejó que se separasen durante 15 a 30 minutos. La capa orgánica se separó y después se lavó a una temperatura de entre 28°C y 34°C con
 100 g de agua. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y a una temperatura máxima de 34°C hasta un volumen de entre 550 y 600 ml. La capa orgánica se diluyó a una temperatura de entre 25°C y 32°C con
 400 g de agua y se trató a una temperatura de entre 25°C y 32°C en un periodo de 15 a 30 minutos con
 45 g de ácido clorhídrico (al 37% en agua). La solución bifásica (980 ml) se agitó durante 15 a 30 minutos a una temperatura de entre 25°C y 32°C y las capas seguidamente se dejó que se separasen durante 30 a 60 minutos. Se separaron las capas y la capa orgánica se diluyó con
 225 g de agua y después se trataron a una temperatura de entre 25°C y 32°C en un periodo de 15 a 30 minutos con
 25 g de ácido clorhídrico (al 37% en agua). Las capas acuosas agrupadas que contenían producto se lavaron a una temperatura de entre 25°C y 32°C con
 100 g de diclorometano. A partir de la capa acuosa se eliminó azeotrópicamente el diclorometano con agua bajo presión reducida y a una temperatura interna máxima de 32°C. Al final de la destilación se ajustó el volumen a 550 a 600 ml. La solución acuosa resultante se sometió a una filtración de pulido (utilizando una placa de filtración Zeta plus). El primer reactor y los tubos de transferencia se enjuagaron con
 40 g de agua. A continuación, la solución transparente se trató a una temperatura de entre 22°C y 30°C en un periodo de entre 60 y 120 minutos con aproximadamente
 54 g de hidróxido sódico (al 28% en agua) hasta ajustar el pH a un valor de entre 7,5 y 9,5. Esto fuerza la precipitación del producto. Tras la dosificación, la suspensión resultante se agitó a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante 4 a 16 horas. Se separaron los cristales mediante filtración y se lavaron en dos partes con
 300 g de agua. Los cristales húmedos (aproximadamente 73 g) se secaron a una temperatura de entre 40°C y 50°C y <30 mbar hasta peso constante.
 Rendimiento: 65,04 g (93%) de cristales amarillos con un contenido de 98,6% (m/m). Este intermediario opcionalmente puede recristalizarse a partir de isopropanol/agua para la purificación posterior.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,61 (s, 6H); 2,3 (br., 1 H); 4,9 (br., 2H); 7,57 (d, J=2,4, 1H); 8,01 (d, J=2,4, 1H).

Ejemplo 7

a) Preparación de 5-bromo-7-azaindol (3 ó **1a**) a partir de 2-amino-5-bromo-3-yodopiridina aislada



5

10

15

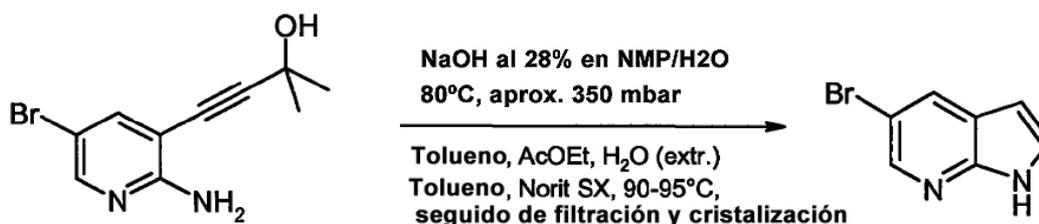
20

25

30

Una suspensión de 2-amino-5-bromo-3-yodopiridina (5,0 g, 16,7 mmoles), dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (43 mg, 0,061 mmoles), yoduro de cobre (I) (29,4 mg, 0,15 mmoles) y trietilamina (2,21 g, 21,8 mmoles) en diclorometano (20 ml) se trató a una temperatura de entre 23°C y 30°C en un periodo de 1 a 2 horas con una solución de 1,1-dimetil-2-propín-1-ol (1,85 g, 21,7 mmoles) en diclorometano (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con agua (2x25 ml). A continuación, la fase orgánica se trató con HCl 1 M (40 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se extrajo con HCl 1 M (15 ml). Las capas acuosas agrupadas que contenían producto se lavaron con diclorometano (2x8 ml). Se ajustó el pH de la capa acuosa a pH 7-9 mediante la adición gota a gota de solución de hidróxido sódico (al 28% en agua). La suspensión resultante se agitó a 20°C durante la noche y seguidamente se separaron los cristales mediante filtración y se lavaron con agua (2x5 ml). Se disolvieron los cristales húmedos en N-metilpirrolidona (50 ml) y se trataron en 2 horas a 60°C y a 50-100 mbar con una solución acuosa de hidróxido de litio (2,4 M, 32 ml). La mezcla resultante se calentó a 75°C y se agitó a esta temperatura y bajo presión reducida (50 a 100 mbar) durante 15 a 20 horas. A continuación, se añadieron tolueno (20 ml) y agua (20 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con tolueno (3x25 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (3x10 ml) y después se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en N-metilpirrolidona (50 ml) y se trató a 60°C con *tert*-butilato potásico (3,52 g, 30,7 mmoles). Tras agitar durante 3 horas a 60°C, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con tolueno (40 ml) y agua (40 ml). La capa acuosa se separó y se reextrajo con tolueno (3x50 ml). Las capas de tolueno agrupadas se lavaron con agua (3x10 ml) y después se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en una mezcla caliente de tolueno y *n*-heptano (20 ml). La solución transparente se enfrió a -5°C en un periodo de 4 a 6 horas, precipitando los cristales. La suspensión se agitó a -5°C durante 2 a 4 horas. Se separaron los cristales mediante filtración, se lavaron con heptano y se secaron a 45°C/<30 mbar durante la noche, proporcionando 5-bromo-7-azaindol (2,05 g, rendimiento: 62%) en forma de cristales ligeramente amarillos con una pureza de 99,6% (HPLC, % de área).

b) Preparación de 5-bromo-7-azaindol a partir de 4-(2-amino-5-bromopiridín-3-il)-2-metil-but-3-in-2-ol aislado.



35

Un reactor de doble camisa de 1.000 ml (bajo una atmósfera de nitrógeno) se cargó con:

80,0	g	de 4-(2-amino-5-bromopiridín-3-il)-2-metil-but-3-in-2-ol,
320	ml	de N-metilpirrolidona y
330	ml	de agua. La mezcla se calentó a una temperatura de entre 75°C y 80°C y se aplicó un vacío de aproximadamente 350 mbar. A continuación, la solución se trató a una temperatura de entre 75°C y 80°C en un periodo de entre 30 y 45 minutos con
181	ml	de hidróxido sódico (al 28% en agua). El embudo de introducción se enjuagó con
5	ml	de agua y la mezcla se agitó a una temperatura de entre 78°C y 8°C durante 15 a 20 horas. Bajo agitación la temperatura de la camisa y el vacío deben ajustarse de manera que la temperatura interna sea de entre 78°C y 81°C y se garantice un ligero flujo constante de destilado. Al alcanzar el volumen en el reactor aproximadamente 800 ml, se inicia la adición continua de agua para mantener el volumen constante durante el resto del tiempo de reacción. Control dentro del procedimiento. Tras completar la conversión, la mezcla de reacción se concentró hasta un volumen de aproximadamente 700 ml y después se enfrió hasta una temperatura de entre 50°C y 55°C. La mezcla se trató a esta temperatura con

200	ml	de tolueno. La solución bifásica (aproximadamente 900 ml) se agitó a una temperatura de entre 50°C y 55°C durante 15 a 30 minutos y las capas seguidamente se dejó que se separasen durante 15 a 30 minutos. La capa acuosa se separó y después se extrajo a una temperatura de entre 50°C y 55°C con 3x140 ml, totalmente con
420	ml	de tolueno. Las capas de tolueno agrupadas se lavaron a una temperatura de entre 50°C y 55°C con 2x100 ml, totalmente con
200	ml	de agua. La capa de tolueno se concentró bajo presión reducida a una temperatura de entre 45°C y 55°C hasta obtener un volumen residual de entre 450 y 500 ml. El residuo se trató a una temperatura de entre 50°C y 55°C con
225	g	de acetato de etilo y la solución resultante se lavó a una temperatura de entre 50°C y 55°C con 3x150 ml, totalmente con
450	ml	de agua. A partir de la capa orgánica se eliminaron mediante destilación azeotrópica agua y acetato de etilo con tolueno bajo presión reducida a una temperatura de entre 45°C y 55°C. Al final de la destilación se ajustó el volumen a 600 a 700 ml. La mezcla se calentó hasta una temperatura de entre 90°C y 95°C y se agitó hasta obtener una solución transparente. La solución se trató con
2,0	g	de carbono activado (Norit SX) y la mezcla resultante se agitó durante 15 a 30 minutos a una temperatura de entre 90°C y 95°C. Se eliminó el carbono mediante una filtración caliente a una temperatura de entre 90°C y 95°C. El primer reactor, el filtro y los tubos de transferencia se lavaron con 3x100 ml, totalmente con
300	ml	de tolueno. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 400 ml. La suspensión resultante se calentó hasta una temperatura de entre 90°C y 100°C para obtener una solución transparente. La solución se enfrió a una temperatura de entre -5°C y -10°C durante un periodo de entre 7 y 10 horas y la suspensión resultante se agitó a dicha temperatura durante 3 a 5 horas adicionales. Se separaron los cristales mediante filtración y se lavaron en dos partes con
120	ml	de tolueno (preenfriado a <0°C). Los cristales húmedos se secaron a una temperatura de entre 55°C y 65°C / <30 mbar hasta peso constante.

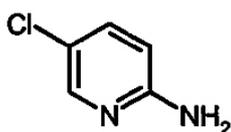
Rendimiento: 46,5 g (75%) de cristales ligeramente amarillos con un contenido de 100,1% (m/m).

Ejemplo 8

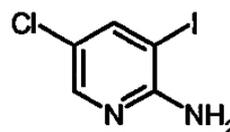
Preparación de 5-cloro-7-azaindol (Ib)

5

Etapa 1: síntesis de 2-amino-5-bromo-3-yodopiridina (IIb)



2-Amino-5-cloropiridina



2-Amino-5-cloro-3-yodopiridina (IIb)

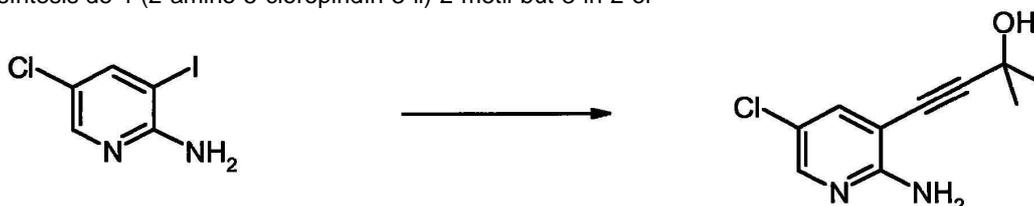
En un reactor de doble camisa de 1.000 ml bajo una atmósfera de nitrógeno:

38,28	g	de yodo se suspendieron en
21	g	de ácido acético y
62	g	de acetonitrilo. A la mezcla marrón se añadieron a una temperatura de entre 20°C y 40°C,
14,6	g	de ácido sulfúrico al 96%. La adición es fuertemente exotérmica. El embudo de introducción se enjuagó con
20	g	de agua. La mezcla resultante se calentó con una temperatura de la camisa de 90°C. Al alcanzar la temperatura de la mezcla 70°C, la mezcla se trató durante 3 a 6 minutos con
45,20	g	de ácido peryódico (al 50% en agua). La adición es endotérmica. El embudo de introducción se enjuagó con
10	g	de agua. A continuación, la solución se trató a una temperatura de entre 65°C y 75°C durante 5 a 10 minutos con una solución previamente preparada de
43,1	g	de 2-amino-5-cloropiridina en
67	g	de acetonitrilo y
31,5	g	de ácido acético. El embudo de introducción se enjuagó con
15	g	de acetonitrilo. La solución resultante se calentó a una temperatura de entre 77°C y 82°C y se

agitó bajo condiciones de ligero reflujo durante 4 horas (temperatura de la camisa: aproximadamente 90°C). A continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura de entre 60°C y 65°C y se trató con

66	g	de hidrogenosulfito sódico (al 39% en agua). Tras la adición, la mezcla se diluyó a una temperatura de entre 60°C y 70°C durante un periodo de entre 10 y 20 minutos con
360	g	de agua. A continuación, la mezcla se trató con
162	ml	de hidróxido sódico al 28% para ajustar el pH a 7,4, y la suspensión resultante se agitó a 50°C durante 30 a 60 minutos. La suspensión se enfrió a una temperatura de entre 20°C y 25°C y después se agitó a dicha temperatura durante la noche. Se separaron los cristales mediante filtración y se lavaron en dos partes con una mezcla de
270	g	de agua y
23	g	de acetonitrilo. Los cristales húmedos (aproximadamente 110 g) se secaron a una temperatura de entre 40°C y 50°C/<30 mbar, proporcionando 72,5 g (85%) de cristales ligeramente parduzcos con una pureza de 94,8% (área).

Etapa 2: síntesis de 4-(2-amino-5-cloropiridín-3-il)-2-metil-but-3-in-2-ol

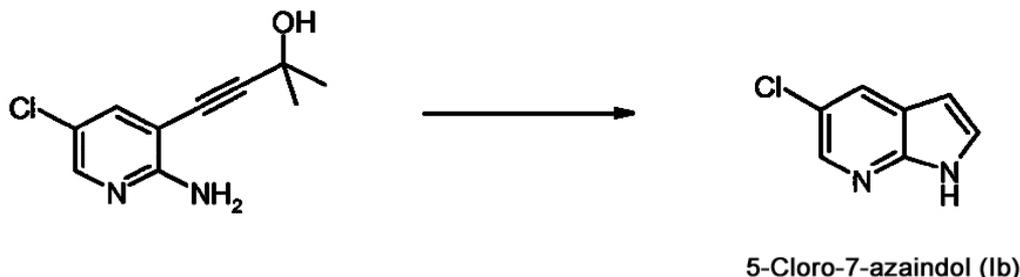


En un reactor de doble camisa de 1.000 ml:

5

38,0	g	de 2-amino-5-cloro-3-yodopiridina se suspendieron en
120	ml	de diclorometano. La suspensión se trató a aproximadamente 30°C con
0,60	g	de dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II),
0,41	g	de yoduro de cobre (I) y
27,5	ml	de trietilamina. Los receptores utilizados se enjuagaron con
10	g	diclorometano. La suspensión marrón se trató a una temperatura de entre 30°C y 34°C en 1 a 2 horas con una solución de
16,8	g	de 2-metil-3-butín-2-ol en
60	ml	de diclorometano. El embudo de introducción se enjuagó con
5	ml	de diclorometano. La mezcla se agitó durante 30 horas a una temperatura de entre 30°C y 34°C y después se trató a una temperatura de entre 30°C y 34°C con
100	ml	de diclorometano y
150	ml	de solución de hidróxido amónico (al 10% en agua). La solución bifásica se agitó durante 10 a 20 minutos a una temperatura de entre 30°C y 34°C y las capas seguidamente se dejó que se separasen durante 15 a 45 minutos. La capa orgánica se separó y se extrajo la capa acuosa a una temperatura de entre 30°C y 34°C con
40	ml	de diclorometano. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron a una temperatura de entre 28°C y 34°C con
150	ml	de solución de hidróxido amónico (al 10% en agua) y después con
150	ml	de agua. La capa orgánica seguidamente se trató a una temperatura de entre 25°C y 32°C con
300	ml	de ácido clorhídrico (1,0 M en agua). La solución bifásica se agitó durante 20 a 30 minutos a una temperatura de entre 25°C y 32°C y las capas seguidamente se dejó que se separasen durante 30 a 60 minutos. La capa orgánica se separó y se extrajo a una temperatura de entre 25°C y 32°C con
100	ml	de ácido clorhídrico (1,0 M en agua). Las capas acuosas agrupadas que contenían producto se lavaron a una temperatura de entre 25°C y 32°C con
100	ml	de diclorometano. A partir de la capa acuosa se eliminó azeotrópicamente el diclorometano con agua bajo presión reducida y a una temperatura interna máxima de 30°C. La solución acuosa seguidamente se trató a una temperatura de entre 22°C y 30°C en un periodo de 60 a 120 minutos con aproximadamente
32	ml	de hidróxido sódico (al 28% en agua) hasta ajustar el pH a 9. Lo anterior fuerza la precipitación del producto. Tras la dosificación, la suspensión resultante se agitó a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante la noche. Se separaron los cristales mediante filtración y se lavaron en dos partes con totalmente
150	g	de agua. Los cristales húmedos (aproximadamente 40,2 g) se secaron a una temperatura de entre 40°C y 50°C/<30 mbar hasta peso constante, proporcionando 29,2 g (92%) de cristales ligeramente parduzcos con una pureza de 98,7% (área).

Etapa 3: síntesis de 5-cloro-7-azaindol (Ib)

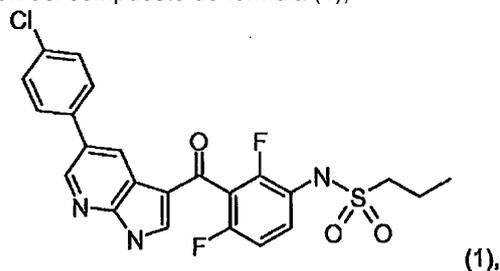


Un reactor de doble camisa de 500 ml (bajo una atmósfera de nitrógeno) se cargó con:

- 5
- | | | |
|------|----|--|
| 25,0 | g | de 4-(2-amino-5-cloropiridín-3-il)-2-metil-but-3-in-2-ol, |
| 120 | ml | de N-metilpirrolidona y |
| 130 | ml | de agua. La mezcla se calentó a una temperatura de entre 75°C y 80°C (temperatura de la camisa: aproximadamente 95°C) y se aplicó un vacío de aproximadamente 350 mbar. A continuación, la solución se trató a una temperatura de entre 75°C y 80°C en un periodo de entre 30 y 45 minutos con |
| 85 | ml | de hidróxido sódico (al 28% en agua). El embudo de introducción se enjuagó con |
| 5 | ml | de agua y la mezcla se agitó a una temperatura de entre 78°C y 81°C durante la noche. Durante la agitación la temperatura de la camisa y el vacío deben ajustarse de manera que se garantice un ligero flujo constante de destilado. En un experimento de laboratorio típico se eliminan mediante destilación aproximadamente 50 ml de agua/acetona en 2 horas. Durante la reacción, se añade continuamente agua para mantener el volumen constante en aproximadamente 270 ml. Tras completarse la conversión, la mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura de entre 50°C y 55°C. La mezcla se trató a esta temperatura con |
| 60 | ml | de tolueno. La mezcla bifásica se agitó a una temperatura de entre 50°C y 55°C durante 15 a 30 minutos y las capas seguidamente se dejó que se separasen durante 15 a 30 minutos. La capa acuosa se separó y después se extrajo a una temperatura de entre 50°C y 55°C con 3x50 ml, totalmente con |
| 150 | ml | de tolueno. Las capas de tolueno agrupadas se lavaron a una temperatura de entre 50°C y 55°C con 5x40 ml, totalmente con |
| 200 | ml | de agua. La capa de tolueno se concentró a sequedad. El residuo (17,3 g) se cristalizó a partir de |
| 90 | ml | de tolueno, proporcionando 13,0 g (71%) de 5-cloro-7-azaindol (Ib) en forma de cristales ligeramente amarillos con una pureza de 96,7% (área). |

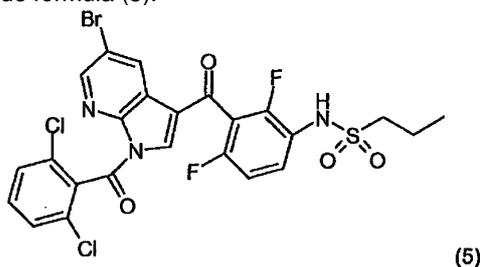
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (1),



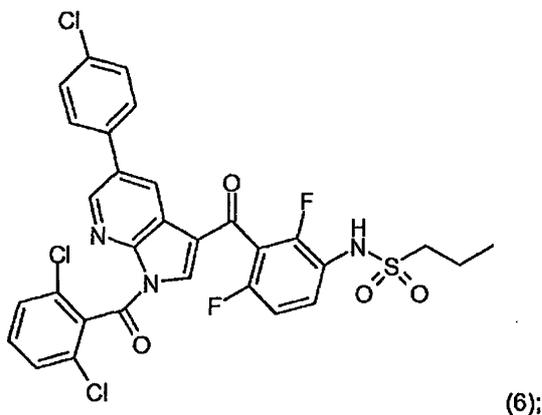
5

caracterizado porque el compuesto de fórmula (5):



10

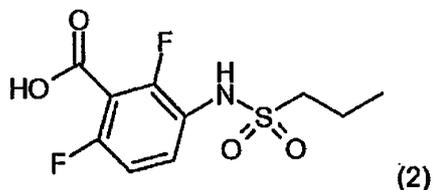
se hace reaccionar en presencia de ácido 4-clorofenilborónico y un catalizador de paladio, proporcionando el compuesto de fórmula (6):



15

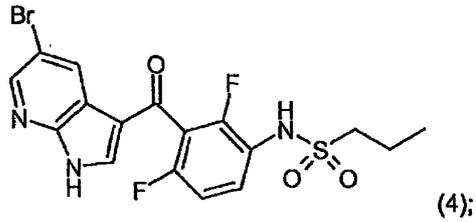
y el grupo 2,6-diclorobenzamida en dicho compuesto de fórmula (6) se corta, proporcionando el compuesto de fórmula (1).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (5) se obtiene mediante reacción de un compuesto de fórmula (2):



20

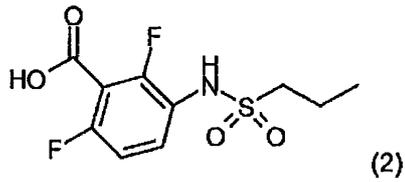
en presencia de cloruro de oxalilo ((COCl)₂), seguido de la adición de 5-bromo-7-azaindol y tricloruro de aluminio, proporcionando el compuesto de fórmula (4):



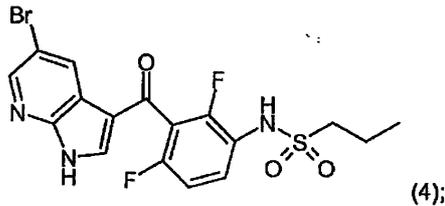
5 y dicho compuesto de fórmula (4) se hace reaccionar adicionalmente en presencia de cloruro de 2,6-diclorobenzoilo, proporcionando el compuesto de fórmula (5) según la reivindicación 1.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

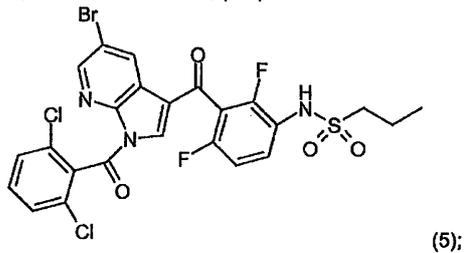
a) el compuesto de fórmula (2):



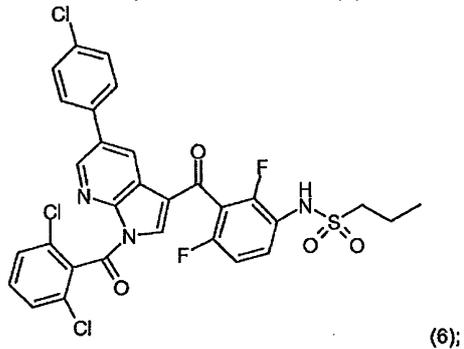
10 se hace reaccionar en cloruro de metileno (CH_2Cl_2) en presencia de N,N-dimetilformamida (DMF) y cloruro de oxalilo ($(\text{COCl})_2$), seguido de la adición de 5-bromo-7-azaindol (fórmula 3) y tricloruro de aluminio, proporcionando el compuesto de fórmula (4):



15 b) dicho compuesto de fórmula (4) se hace reaccionar adicionalmente en presencia de dimetilaminopiridina (DMAP), n-tripropilamina ($n\text{-Pr}_3\text{N}$) y cloruro de 2,6-diclorobenzoilo, proporcionando el compuesto de fórmula (5):



20 y c) dicho compuesto de fórmula (5) se hace reaccionar adicionalmente en presencia de ácido 4-clorofenilborónico y un catalizador de paladio, proporcionando el compuesto de fórmula (6):

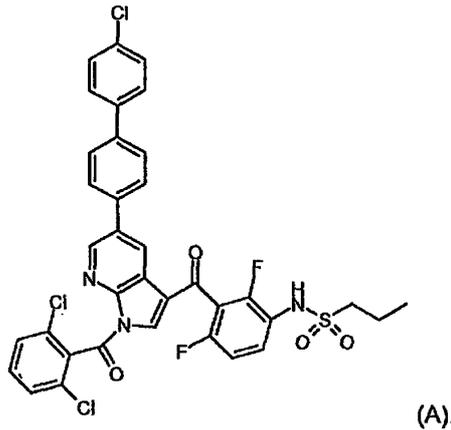


y el compuesto de fórmula (A) según la reivindicación 4 a modo de producto secundario, y

5 d) dicho compuesto de fórmula (6) se hace reaccionar finalmente con amonio (NH_3) en solución de metanol o etanol diluida con un solvente aprótico polar, tal como DMA o DMF, proporcionando el compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1 a modo de producto principal, y el compuesto de fórmula (B) según la reivindicación 5 a modo de producto secundario.

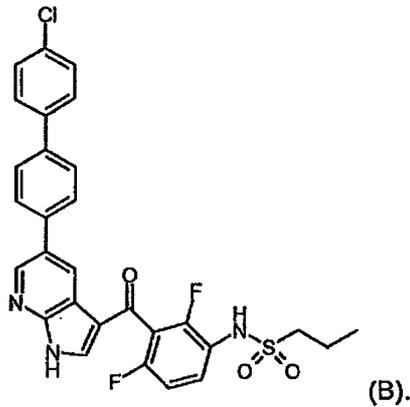
4. Compuesto de fórmula (A):

10



5. Compuesto de fórmula (B):

15

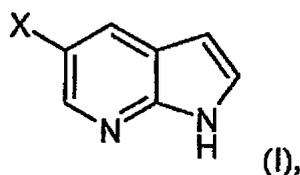


6. Composición que contiene el compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1 conjuntamente con el compuesto (B) según la reivindicación 5.

20 7. Composición según la reivindicación 6, caracterizada porque el compuesto de fórmula (B) se encuentra presente en una proporción de entre 0,02% y 0,15% en peso con respecto a la cantidad de fórmula (1).

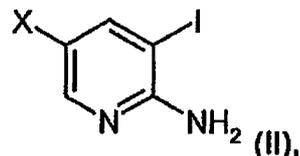
25 8. Método analítico para la detección de si se ha utilizado el procedimiento según la reivindicación 1 en la preparación del compuesto de fórmula (1), que comprende obtener una muestra de un medicamento que contiene principalmente el compuesto de fórmula (1) como ingrediente activo y aplicar un método analítico adecuado con el fin de detectar si dicha muestra contiene el compuesto de fórmula (B), mientras que la presencia de cualquier cantidad del compuesto de fórmula (B) indica que se ha utilizado el procedimiento según la reivindicación 1.

9. Procedimiento para la preparación de compuesto (I),

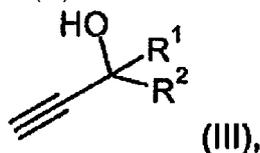


caracterizado porque:

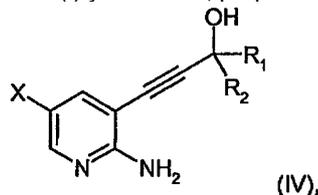
aa) el compuesto de fórmula (II):



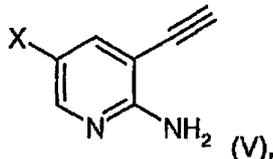
5 se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (III):



en presencia de un catalizador, yoduro de cobre (I) y una base, proporcionando el compuesto de fórmula (IV):



10 y
bb) dicho compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar adicionalmente en presencia de hidróxido de metal alcalino acuoso a una temperatura de entre 50°C y 90°C bajo presión reducida, proporcionando el compuesto de fórmula (V):



15 y
cc) dicho compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar en presencia de hidróxido de metal alcalino acuoso o una base fuerte, proporcionando el compuesto de fórmula (I);
en el que:
R¹ y R² se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, y X es -Br o -Cl.

20 10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que X es -Br.

11. Procedimiento según la reivindicación 9 ó 10, en el que R¹ y R² son ambos metilo.

25 12. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la etapa de reacción bb) se lleva a cabo en presencia de hidróxido de metal alcalino acuoso a una temperatura de entre 50°C y 80°C y bajo una presión reducida inferior a 100 mbar.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que el catalizador en la etapa aa) es PdCl₂(PPh₃)₂ y el hidróxido de metal alcalino en la etapa bb) es hidróxido de litio o de sodio.

30 14. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula (IV) se disuelve en una mezcla de agua y N-metilpirrolidona y se hace reaccionar en presencia de hidróxido sódico acuoso a una temperatura de entre aproximadamente 75°C y aproximadamente 85°C y bajo presión reducida durante 15 a 20 horas, proporcionando directamente el compuesto de fórmula (I) sin necesidad de aplicar un tratamiento final acuoso al compuesto de fórmula (V).

35 15. Compuesto de fórmula (IV) según la reivindicación 9.