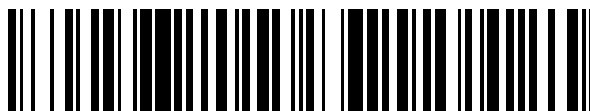


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 696**

51 Int. Cl.:

C07D 233/61 (2006.01)

C07C 205/12 (2006.01)

C07D 233/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2006 E 10171941 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2266961**

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:

08.02.2016

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:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

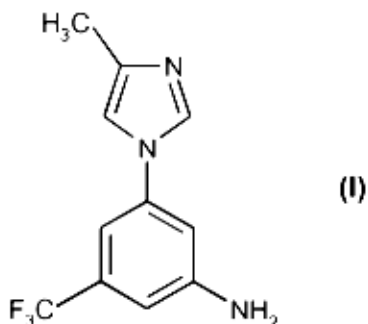
ES 2 558 696 T3

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).

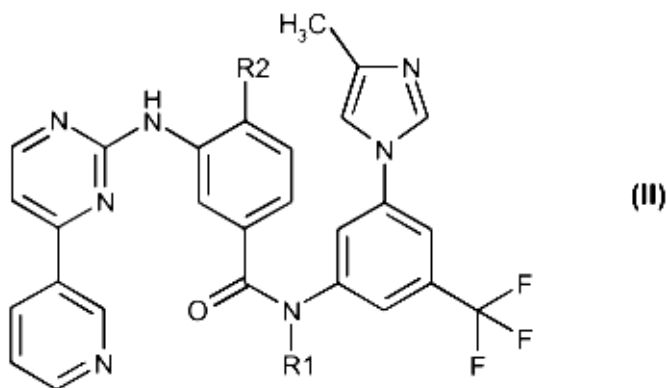
DESCRIPCIÓN

Proceso para la síntesis de compuestos orgánicos

- 5 La presente divulgación proporciona un modo eficiente, seguro y rentable para preparar 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il-3-(trifluorometil)-bencenamina de la siguiente fórmula (I):



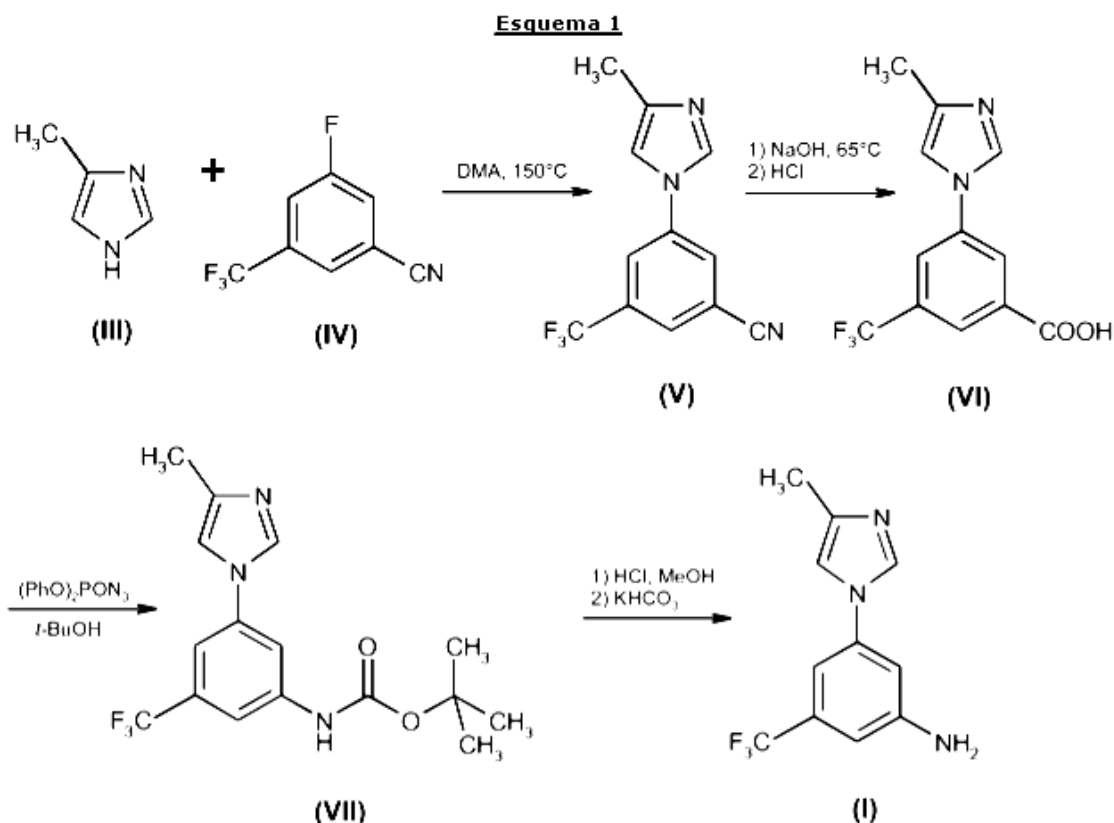
- 10 que es un intermedio para la preparación de pirimidinilaminobenzamidas sustituidas de fórmula (II):



- 15 Los compuestos de fórmula (II) se han desvelado en W. Breitenstein *et al*, documento WO 04/005281 A1. Estos compuestos han mostrado inhibir una o más tirosina quinasas, tales como c-Abl, Bcr-Abl, el receptor de tirosina quinasas PDGF-R, Flt3, VEGF-R, EGF-R y c-Kit. Por ello, los compuestos de fórmula (II) pueden utilizarse para el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas, tales como leucemia.

- 20 Se describe la bromación de algunos compuestos aromáticos desactivados en Duan *et al*, *Synlett* 1999, n.º 8, págs. 1245-1246; Eguchi *et al*, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 67, 1994, págs. 1918-1921 y Porwisiak *et al*, *Chem. Ber.* 1996, 129, págs. 233-235.

- 25 La síntesis previa del compuesto (I) implica una ruta de síntesis de 4 etapas que se inicia con una reacción de sustitución aromática del compuesto (III) con el compuesto (IV), que requiere el empleo de alta energía (150 °C) (Esquema 1).



Además, la transformación del compuesto (VI) al compuesto (VII) mediante la transposición de Curtius utiliza un reactivo poco seguro, difenilfosforilazida. Esta reacción produce rendimientos y calidad del producto inconsistentes, y resulta difícil eliminar el subproducto del ácido difenilfosfórico resultante. El producto de carbamato (VII) necesita purificarse por cromatografía, lo cual es caro y requiere mucho tiempo para las operaciones comerciales.

Es objetivo de la presente divulgación proporcionar procesos alternativos para fabricar el compuesto de fórmula (I) de manera eficiente y con altos rendimientos.

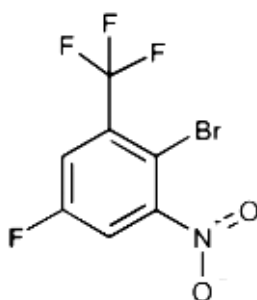
Es objetivo adicional de la presente divulgación fabricar el compuesto (I) a partir de materiales de partida y reactivos de costo menor.

Es objetivo adicional de la presente divulgación proporcionar un proceso para fabricar el compuesto de fórmula (I) utilizando reactivos más seguros.

Es 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 la capacidad del intercambiador de calor adicional en recipientes de lotes o utilizando un equipo de reacción continua que dará lugar a una descomposición menor y una reacción más límpida.

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

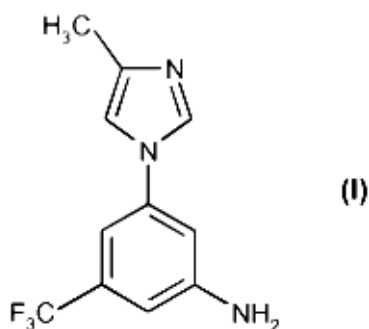
La presente divulgación también incluye un compuesto intermedio innovador (XVIII), y su preparación.



(XVIII)

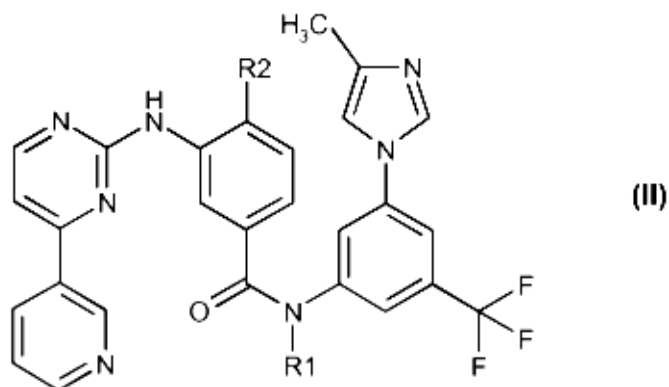
Sumario de la invención

- 5 La presente invención proporciona un novedoso proceso de síntesis para la fabricación de 1-bromo-3-nitro-5-trifluoro-metil-benceno. Este compuesto es un intermedio en la preparación de 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenammina que presenta la fórmula (I):



(I)

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



(II)

- 15 Los compuestos de fórmula (II) se han desvelado en W. Breitenstein *et al.*, documento WO 04/005281, publicado el 15 de enero de 2004. Un compuesto preferente de fórmula (II) es 4-metil-3-[(4-(3-piridinil)-2-pirimidinil)amino]-*N*-[5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida. Los compuestos de fórmula (II) pueden utilizarse para el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas, tales como leucemia.

- 20 La presente invención proporciona un proceso para preparar 1-bromo-3-nitro-5-trifluorometil-benceno que

comprende tratar 1-nitro-3-trifluoro-metil-benceno con el agente bromante 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, en presencia de un ácido fuerte, para obtener 1-bromo-3-nitro-5-trifluoro-metil-benceno.

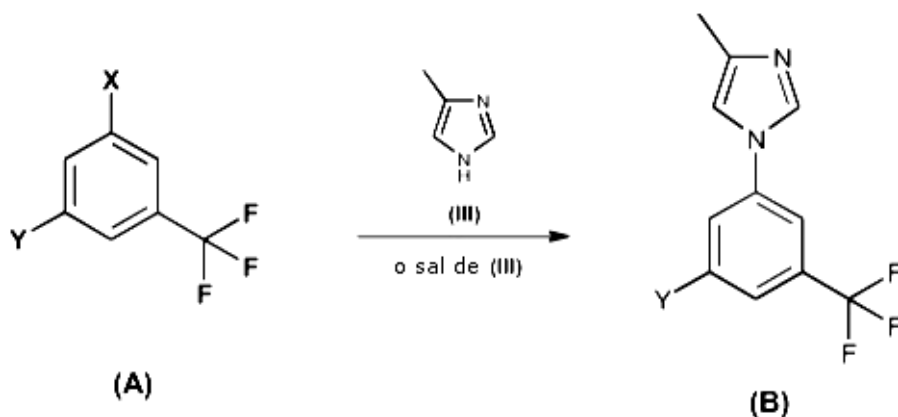
5 La presente invención también proporciona un proceso que comprende tratar 1-nitro-3-trifluoro-metilbenceno con el agente bromante 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, en presencia de un ácido fuerte, en un disolvente inerte, a una temperatura de 25-40 °C, para obtener 1-bromo-3-nitro-5-trifluoro-metil-benceno.

El ácido fuerte puede ser ácido sulfúrico

10 El disolvente inerte puede ser diclorometano.

Más específicamente, la presente divulgación proporciona el proceso general de fabricación de un compuesto (I) de la siguiente manera:

Esquema 2



15

en el que

X es halógeno, sulfonato o NO₂; e

20

Y es NH₂, NO₂, halógeno o CN.

El esquema de reacción general es hacer reaccionar **(A)** y **(III)** en condiciones de reacción adecuadas para preparar **(B)**. Cuando Y es NH₂, entonces **(B)** es el compuesto de fórmula (I). Cuando Y es NO₂ o CN, o X e Y son halógenos, se necesitan etapas adicionales del proceso, como se expone a continuación.

25

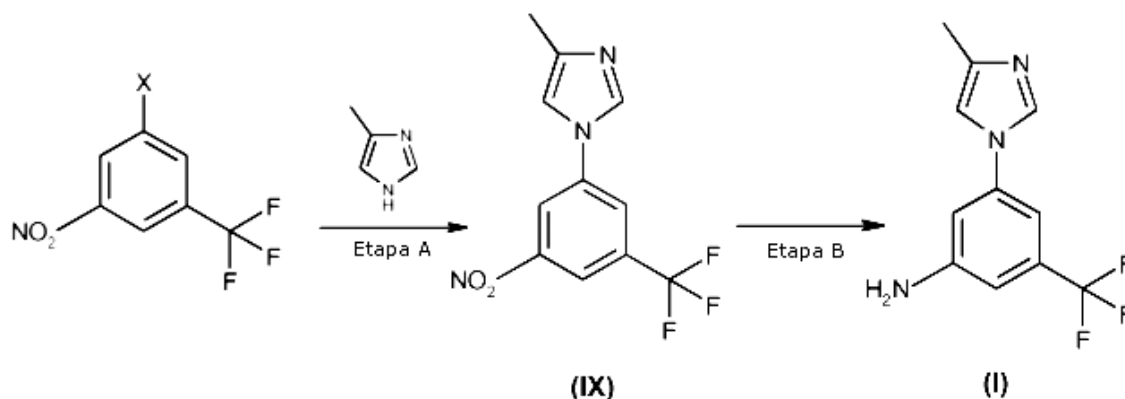
Descripción detallada de la invención

El esquema de reacción general de la divulgación puede ilustrarse en las siguientes realizaciones:

30

La primera realización de referencia se representa mediante el Esquema de reacción 3:

Esquema 3



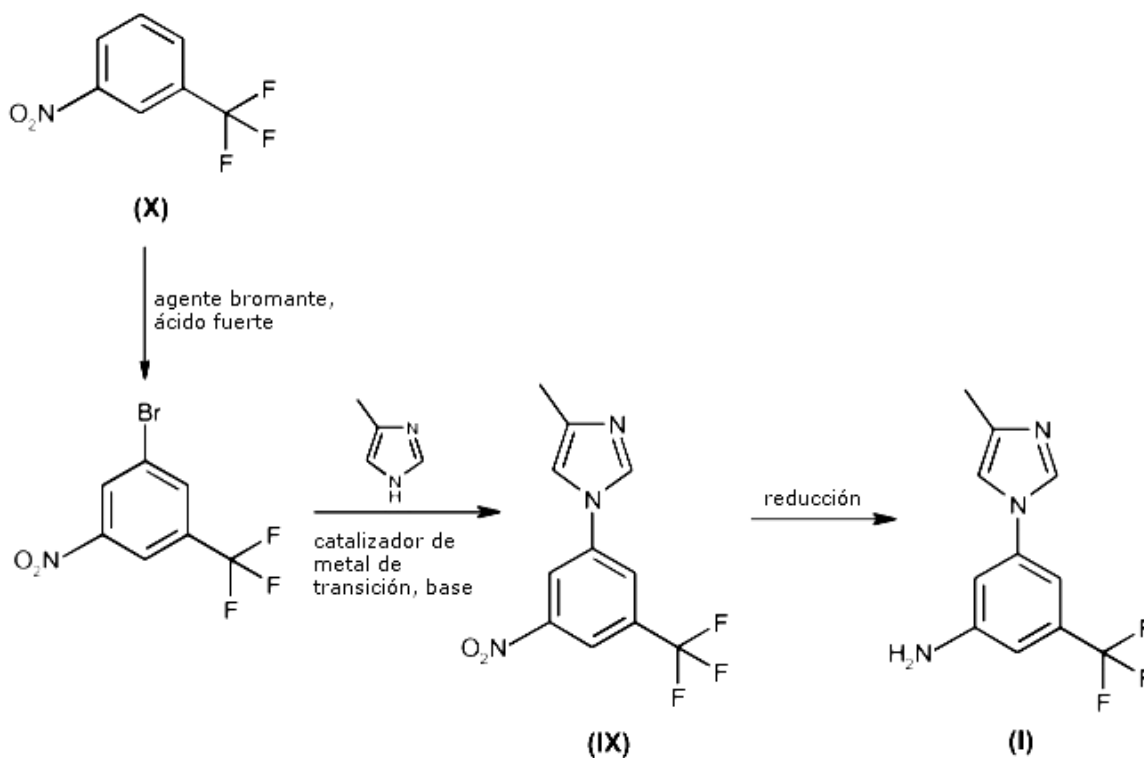
en el que Y en el compuesto A es NO₂:

- 5 En este caso, X puede ser halógeno, sulfonato o NO₂.

Cuando X es Br, la etapa A comprende el uso de un catalizador de metal de transición y una base suave a fuerte, y la etapa B comprende una etapa de reducción que utiliza un catalizador de metal de transición en un disolvente polar adecuado.

- 10 Cuando X es hidrógeno, la reacción se modifica por el Esquema 4. La presente invención se representa en la primera etapa de reacción del Esquema 4, en el que el reactivo bromante es 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína.

Esquema 4



- 15 Este proceso comprende:

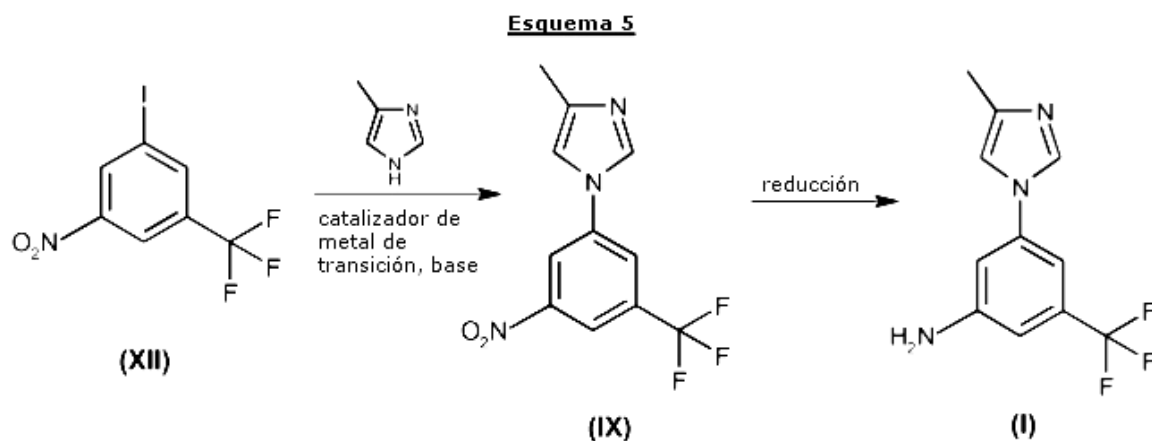
(i) tratar 1-nitro-3-trifluorometilbenceno (X) con un agente bromante, preferentemente con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (es decir, 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona), en presencia de un ácido fuerte,

preferentemente ácido sulfúrico concentrado, en un disolvente inerte, preferentemente diclorometano, a una temperatura de 25-40 °C, preferentemente 35 °C, para obtener 1-bromo-3-nitro-5-trifluorometil-benceno (**XI**) como producto principal,

(ii) hacer reaccionar una mezcla de 1-bromo-3-nitro-5-trifluorometil-benceno (**XI**) y 4-metil-1*H*-imidazol en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como un compuesto de cobre, paladio o níquel, preferentemente una sal de cobre (I), y una base moderadamente fuerte a suave, preferentemente un carbonato, alcanoato o sal de hidrogenocarbonato, y opcionalmente un aditivo de coordinación, tal como una 1,2-diamina, preferentemente etilendiamina, en un disolvente aprótico dipolar, preferentemente *N,N*-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona, a temperatura elevada, preferentemente a 100-120 °C, para obtener 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol (**IX**) como el producto principal,

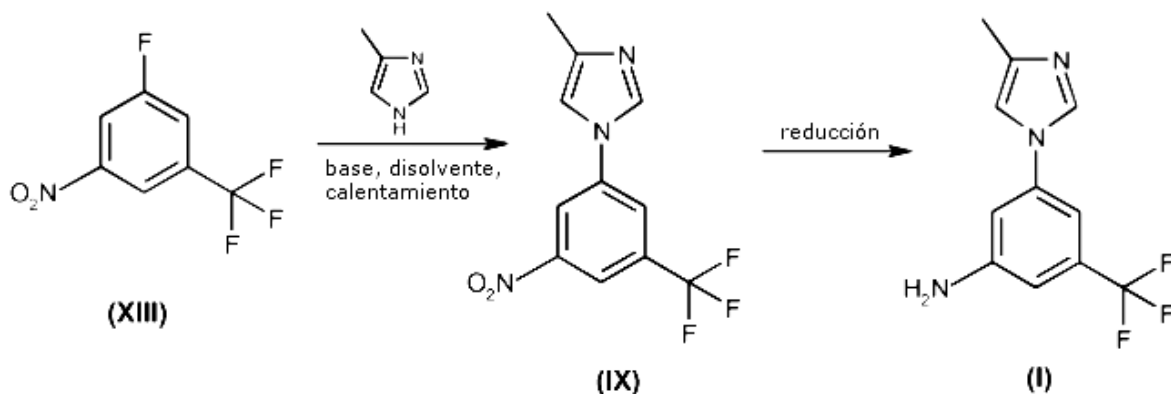
(iii) reducir 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol (**IX**), preferentemente utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición, en un disolvente polar, preferentemente metanol o etanol, y preferentemente a temperatura elevada para obtener 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina (**I**). Los materiales de partida 1-Nitro-3-trifluorometil-benceno (**X**) y 4-metil-1*H*-imidazol se disponen comercialmente.

Cuando X es yodo, Esquema 3 previo, la etapa A comprende el uso de un catalizador de metal de transición y una base suave a fuerte, y la etapa B comprende una etapa de reducción que utiliza un catalizador de metal de transición en un disolvente polar adecuado como se muestra a continuación en el Esquema 5:



El compuesto (**I**) puede prepararse a partir de 1-yodo-3-nitro-5-trifluorometil-benceno (**XII**) utilizando la metodología de las etapas (ii) y (iii) que se han descrito previamente. La preparación de 1-yodo-3-nitro-5-trifluorometil-benceno (**XII**) se describe en *J Med Chem*, vol. 44, pág. 4641 (2001).

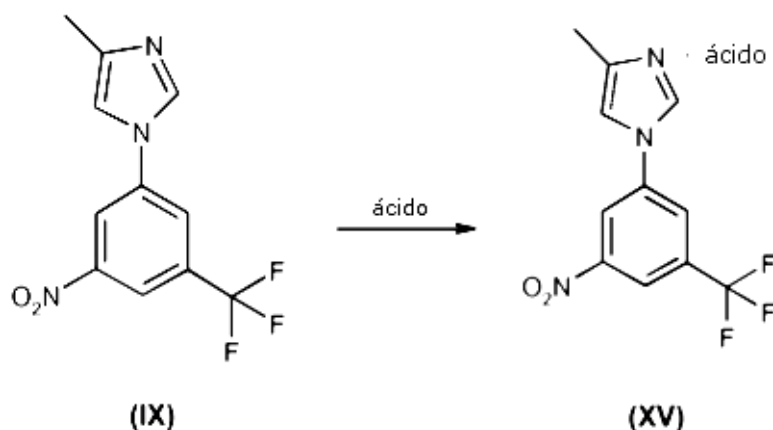
Cuando X es F, en el Esquema 3 previo, la etapa A comprende el uso de una base fuerte a suave en un disolvente a una temperatura elevada (70-130 °C) y la etapa B comprende una etapa de reducción que utiliza un catalizador de metal de transición en un disolvente polar adecuado como se muestra a continuación:

Esquema 6

Este proceso comprende:

- 5 (i) hacer reaccionar una mezcla de 1-fluoro-3-nitro-5-trifluorometil-benceno (**XIII**) y 4-metil-1H-imidazol en presencia de una base moderadamente fuerte a suave, preferentemente un carbonato o sal de hidrogenocarbonato, en un disolvente adecuado, preferentemente *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidinona, a 70-130 °C, preferentemente a 75-100 °C, para obtener 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol (**IX**) como el producto principal; y
- 10 (ii) reducir 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol (**IX**), preferentemente utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición, en un disolvente polar adecuado, preferentemente metanol o etanol, y preferentemente a una temperatura elevada para obtener 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-benzenamina (**I**). Esta realización de referencia también puede ser una reacción de acoplamiento.

Además, cada uno de los procesos que se han descrito previamente, puede implicar opcionalmente la transformación del compuesto (**IX**) en una sal de fórmula (XV), por ejemplo, por razones de purificación, como se ilustra mediante el siguiente esquema:

Esquema 7

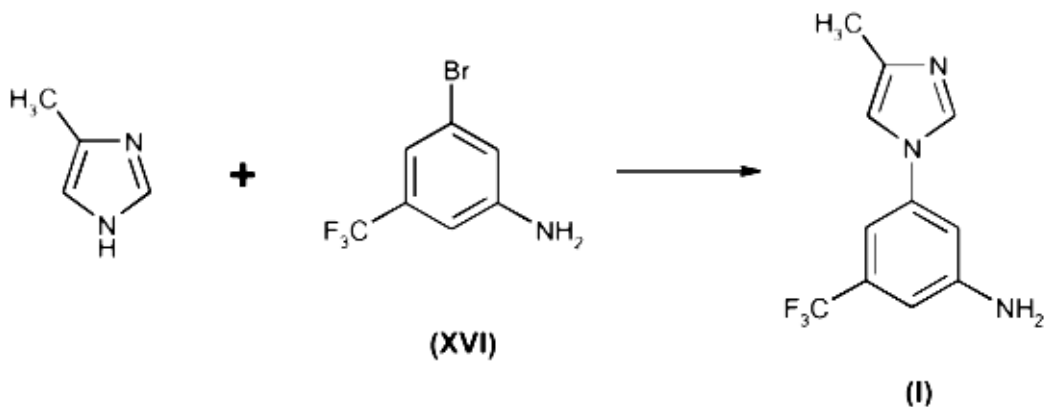
En este caso, se trata una solución del compuesto (**IX**) con un ácido, o su solución en agua o un disolvente orgánico, seguido por aislamiento de la sal (**XV**), por ejemplo, por filtración. El compuesto (**IX**) puede obtenerse entonces tratando la sal (**XV**) con una base, preferentemente con solución de hidróxido de sodio acuoso, y aislando la base libre (**IX**) mediante extracción o cristalización.

Para la primera realización de referencia, la base fuerte a suave es preferentemente un carbonato, alconato o hidrogenocarbonato; más preferentemente alcóxido de potasio, alcóxido de sodio, alcóxido de litio, hidruro de potasio, hidruro de sodio, o un carbonato de litio, sodio, potasio o cesio.

Una segunda realización de referencia del Esquema 2 es cuando Y es NH₂. En este caso, una primera realización

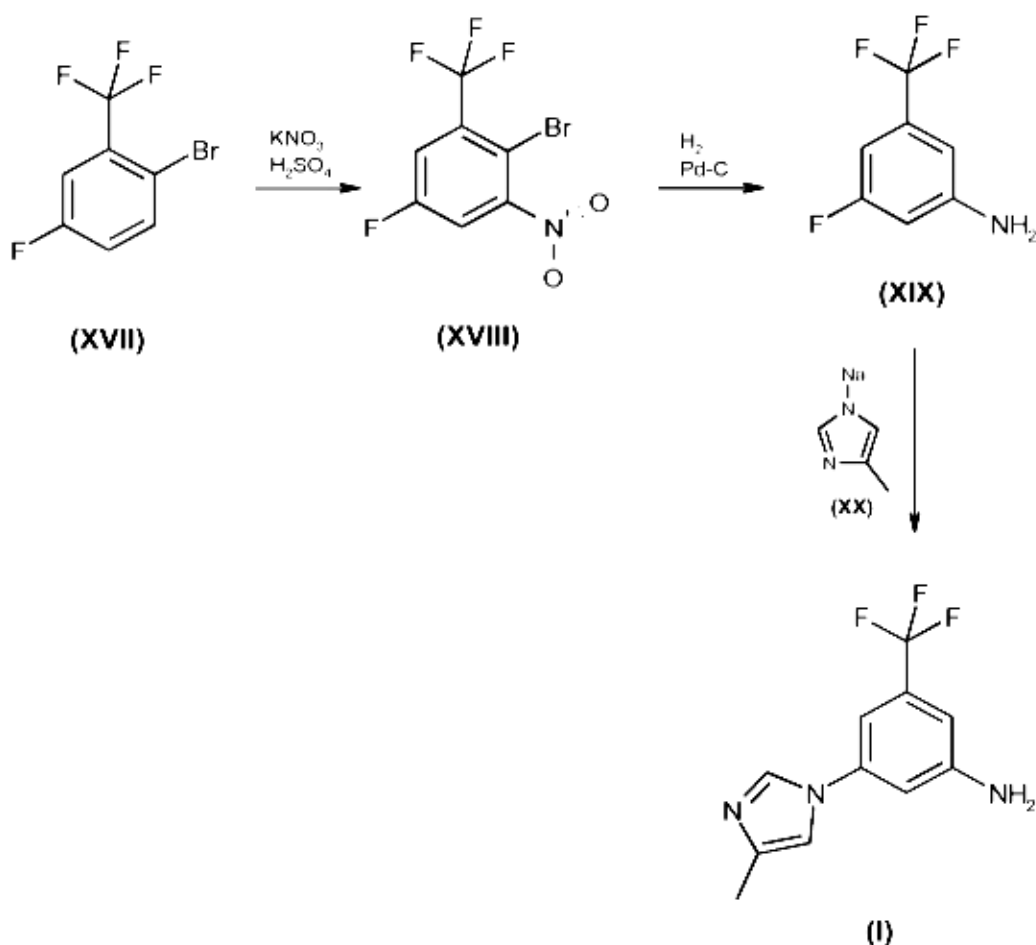
de subreferencia es cuando X es halógeno. Cuando X es Br, la reacción se representa por el Esquema 8:

Esquema 8



- 5 Esta reacción implica hacer reaccionar una mezcla de 3-bromo-5-trifluorometil-fenilamina (XVI) y 4-metil-1*H*-imidazol en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como un compuesto de cobre, paladio o níquel, preferentemente una sal de cobre (I), y una base fuerte a suave, preferentemente un carbonato, alcanoato o sal de hidrogenocarbonato, y opcionalmente un aditivo de coordinación, tal como una 1,2-diamina, preferentemente ciclohexanodiamina, en un disolvente aprótico dipolar, preferentemente diglima, *N,N*-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona, a temperatura elevada, preferentemente a 100-150 °C, para obtener 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)-bencenamina (**I**) como el producto principal.
- 10

15 Cuando X es F, se proporciona una síntesis alternativa de (**XIX**) y (**I**) utilizando un material de partida económico 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (**XVII**). Por lo tanto, un compuesto de fórmula (I) puede sintetizarse por el siguiente esquema:

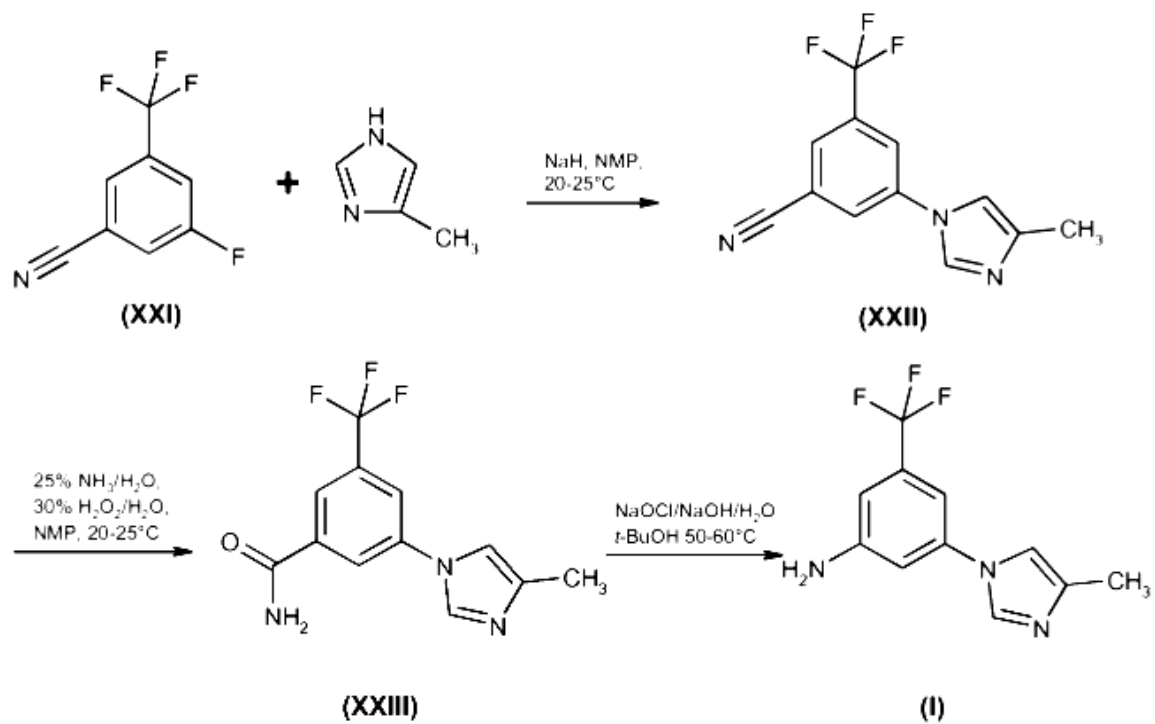
Esquema 9

La nitración del 2-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (**XVII**) comercialmente disponible con nitrato de potasio y ácido sulfúrico da el novedoso compuesto 2-bromo-5-fluoro-1-nitro-3-trifluoro-metil-benceno (**XVIII**). La reducción del compuesto (**XVIII**) por hidrogenación catalítica en paladio/carbón proporciona 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilamina [compuesto (**XIX**)], que se hace reaccionar con la sal sódica de 4-metil-imidazol para producir el compuesto (**I**). El compuesto crudo (**I**) comprende el producto deseado como el producto principal y al menos un regioisómero como un subproducto. El compuesto crudo (**I**) puede volverse a cristalizar a partir de tolueno y da un compuesto puro (**I**) con una pureza de área > al 99,8 % utilizando HPLC.

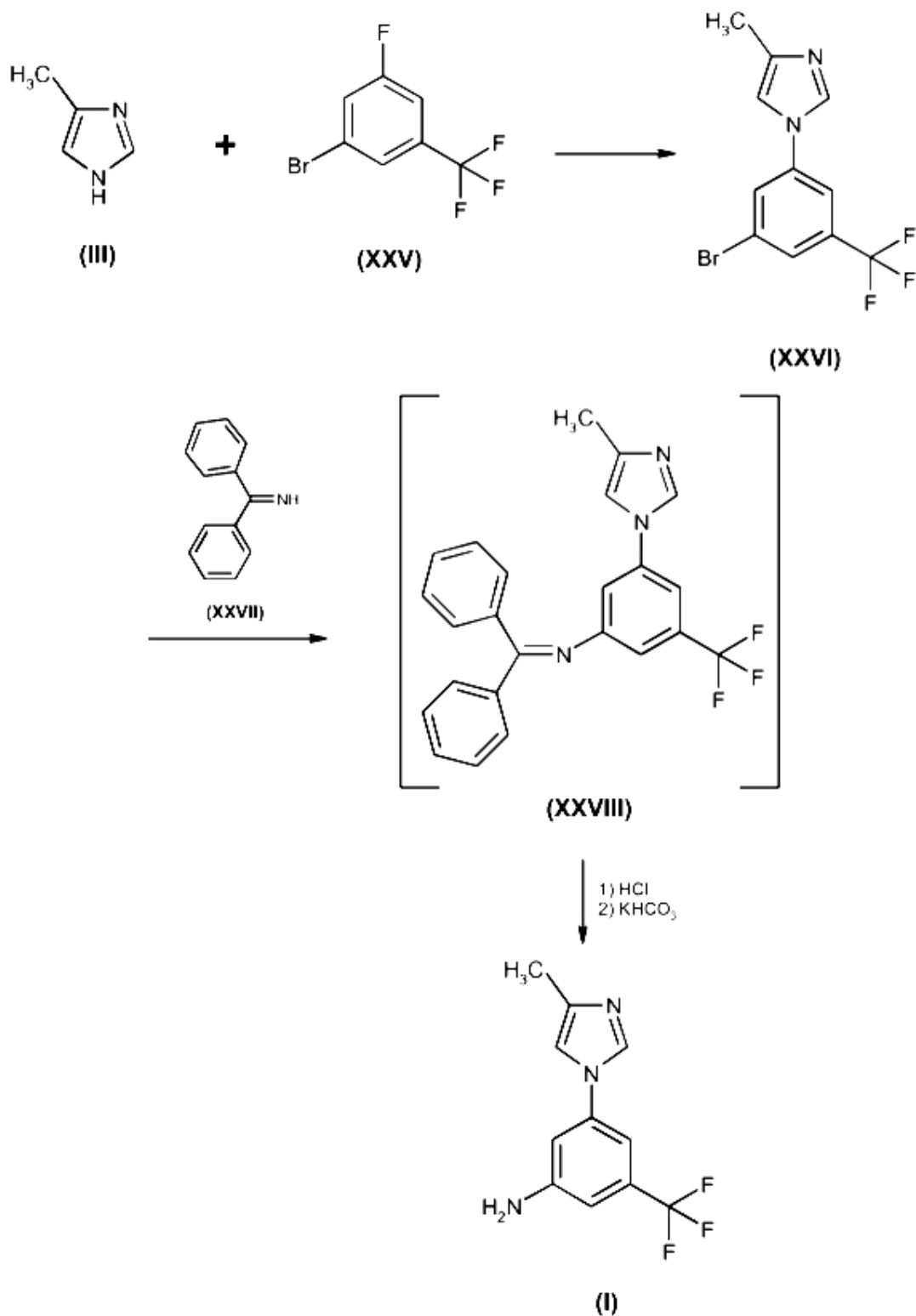
Cabe mencionar que 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilamina (**XIX**) también se dispone comercialmente en pequeñas cantidades, por ejemplo, en ABCR. La ruta de síntesis descrita en el presente documento proporciona una nueva ruta de síntesis para fabricar el compuesto (**XIX**) a partir del novedoso compuesto versátil (**XVIII**). 3-Fluoro-5-trifluorometil-fenilamina (**XIX**) preparado por esta ruta resultó ser idéntico a una muestra comercialmente adquirida en ABCR (ABCR F01075).

El compuesto novedoso (**XVIII**) desvelado en el presente documento es un compuesto versátil y puede utilizarse como material de partida para la síntesis de varios derivados interesantes de trifluorometil-benceno, que son intermediarios para la preparación de pirimidinilaminobenzamidas sustituidas de fórmula (II) que han demostrado tener actividades antileucémicas. Véase el documento WO 04/005281.

Una tercera realización de referencia del Esquema 2 es cuando X es F e Y es CN. La reacción, por degradación de Hofmann, se representa a continuación por el Esquema 10:

Esquema 10

En una cuarta realización de referencia del Esquema 2, X e Y son halógenos. Esta reacción se representa mediante el siguiente esquema:

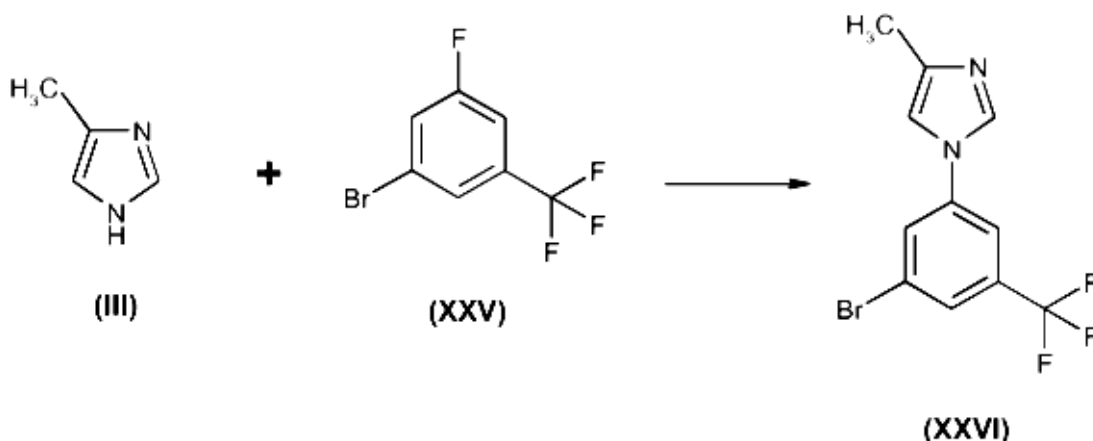
Esquema 11

Según este proceso comercialmente disponible, se hace reaccionar 3-bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (**XXV**) con 4-metilimidazol (**III**) a 25 °C en presencia de una base fuerte, tal como NaH, generando así el compuesto crudo (**XXVI**) [que contiene un regioisómero al 16 %]. El compuesto crudo (**XXVI**) puede volverse a cristalizar a partir de heptano y proporciona bromoareno puro (**XXVI**) sin cantidad detectable de regioisómero. La arilaminación del compuesto (**XXVI**) y difenilimina (**XXVII**) en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de fosfina, y una base, tal como la combinación de Pd(OAc)₂/Xantphos/NaO^tBu o Pd(OAc)₂/BINAP/NaO^tBu, proporciona imina (**XXVIII**). Los contenidos

residuales de paladio en el compuesto (XXVIII) pueden reducirse a 3,4 ppm después del tratamiento con carbón PICA. La hidrólisis del compuesto (XXVIII) con solución clorhídrica acuosa produce el compuesto (I) en forma de sal de HCl. La sal puede convertirse en su base libre [compuesto (I)] con bicarbonato de potasio y por consiguiente proporciona el compuesto puro (I) de alta calidad: pureza por HPLC > 99 %; contenido de paladio 0,5 ppm. El proceso de la presente divulgación es más seguro, más práctico y comercialmente aceptable que la ruta de síntesis que se ha utilizado previamente (Esquema 1). Otro catalizador de paladio útil en la reacción previa incluye tetraquis(trifenil)fosfina paladio (0); tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) o cloruro de paladio, y otros catalizadores conocidos por un experto en la materia. Otros ligandos útiles en la reacción previa incluyen trifenilfosfina o trialquil fosfinas.

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

Esquema 12



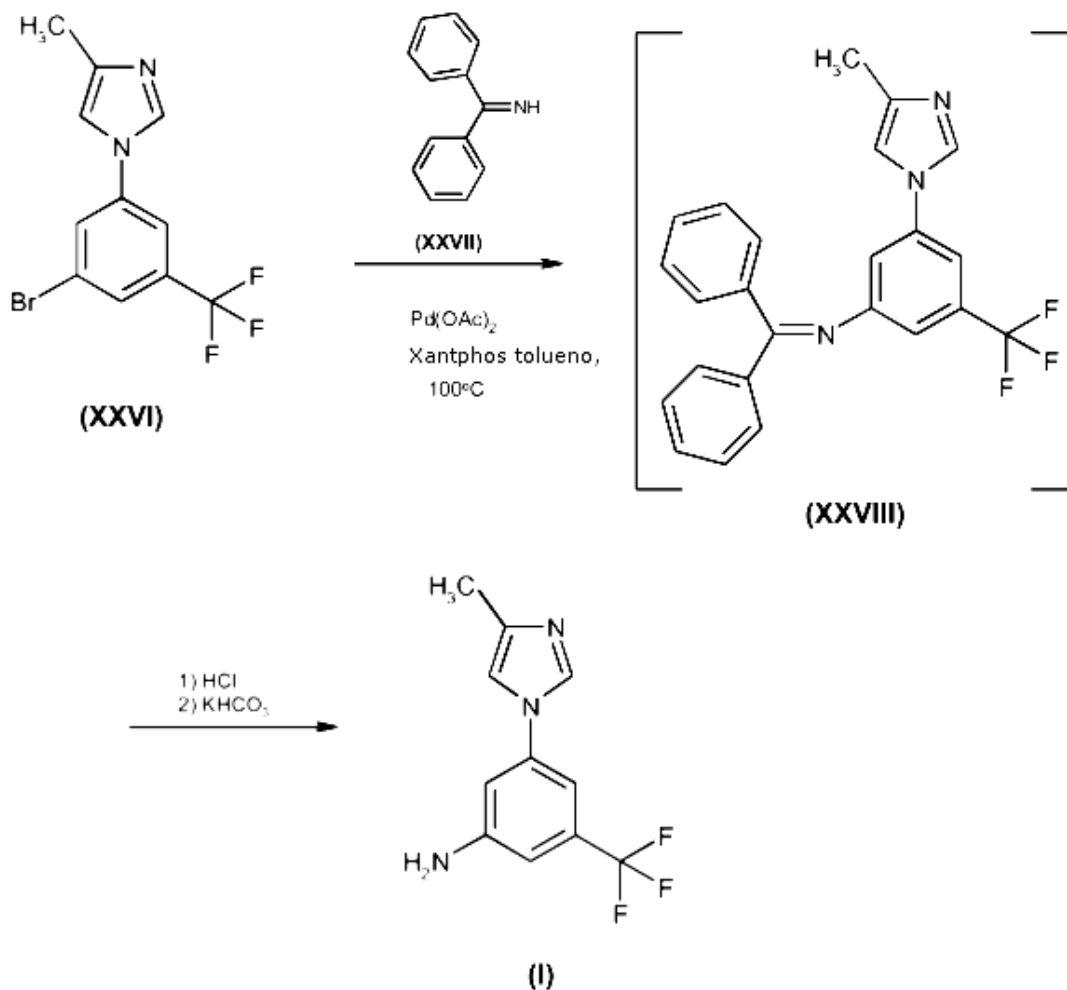
Un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2 l, equipado con un agitador mecánico, un termómetro digital, capacidad de calentamiento/enfriamiento, un embudo de adición, y una entrada/salida de nitrógeno se carga 1-metil-2-pirrolidinona (113 g) e hidruro de sodio (8,0 g, 60 % en aceite) en purga de nitrógeno. La mezcla se agita a 20-25 °C durante 15 minutos. Se añade gradualmente una solución de 4-metilimidazol (17,6 g) y 1-metil-2-pirrolidinona (181 g) a la mezcla durante 30 minutos, manteniendo la temperatura del lote entre 20-25 °C. Después de la adición, la mezcla se agita a 20-25 °C durante 2 horas. Una solución de 3-bromo-5-fluorobenzotrifluoruro (XXV) (40 g) y 1-metil-2-pirrolidinona (76 g) se añade gradualmente a la mezcla durante 10 minutos, manteniendo la temperatura del lote entre 20-25 °C. Después de la adición, la mezcla se agita a 20-25 °C durante 16 horas.

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

Un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2 l en purga de nitrógeno se carga con el sólido (-50 g) y acetato de etilo (361 g). La mezcla se agita durante 5 minutos a 20-25 °C hasta que se obtiene una solución. La solución se lava con agua (2 x 100 g). La capa orgánica se destila a 100 mm Hg a 40 °C hasta que se alcanza un volumen residual de 100 ml. Se añade heptano (342 g), y la mezcla se destila a 400 mm Hg a 60 °C hasta que se alcanza un volumen residual de 300 ml. Esta operación se repite una vez más. El residuo se enfría de 55 °C a 20 °C durante 5 horas, y se agita durante 1 hora adicional a 20 °C. La mezcla se enfría a 5 °C durante 1 hora y se agita durante 1 hora a 5 °C. Cualquier sólido se aísla por filtración y se enjuaga con heptano frío (5 °C) (68 g). La torta se seca a 5 mm Hg/20-25 °C durante 4 horas para proporcionar (XXVI) (24,3 g, rendimiento del 48 %) como un sólido blanco:

RMN ¹H 300 MHz, DMSO-d₆, δ 8,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 2,10 (s, 3H).

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

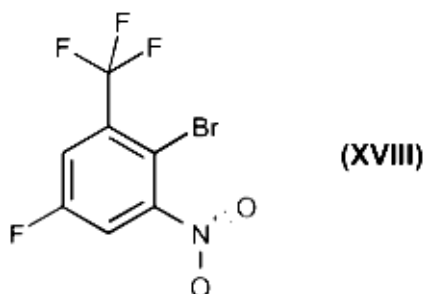
Esquema 13

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 1 l, equipado con un agitador mecánico, un termómetro digital, capacidad de calentamiento/enfriamiento, un condensador, un embudo de adición y una entrada/salida de nitrógeno, se carga con tolueno (400 ml) en purga de nitrógeno. El tolueno se calienta a 113 °C, se agita a esta temperatura durante 1 hora adicional, y se enfría a 20-25 °C. Un matraz de 1 l distinto, equipado con un agitador mecánico, un termómetro digital, capacidad de calentamiento/enfriamiento, un condensador, un embudo de adición y una entrada/salida de nitrógeno se carga con (XXVI) (40 g) y el tolueno desgasificado previamente (240 ml). La suspensión se agita a 20-25 °C durante 5 minutos para obtener una solución límpida. Se añade *t*-butóxido de sodio (17,6 g) a la mezcla, seguido de 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 añade una solución de benzofenona imina (XXVII) (26,4 g) y tolueno desgasificado (40 ml). La mezcla se calienta a 97-103 °C y se agita a esta temperatura durante 3 horas adicionales. La mezcla se enfría a 60 °C. Se añade agua (200 ml), mientras se mantiene la temperatura a 20-40 °C. La capa orgánica se separa.

Una suspensión de carbono activado PICA P1400 (8 g) en tolueno (80 ml) se añade a la capa orgánica. La suspensión resultante se calienta a 80-85 °C y se agita durante 5 horas adicionales. La mezcla se enfría a 20-25 °C y se agita a 20-25 °C durante 1 hora adicional. La mezcla se filtra a través de un lecho de Hyflo Super Celite (4 g) y se enjuaga con tolueno (160 ml). Se repiten una vez más las mismas operaciones del párrafo previo. La solución orgánica se concentra al vacío hasta que se alcanza un volumen de 200 ml. Se añade acetona (600 ml) y la mezcla se calienta a 35 ± 3 °C. Se añade 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. Cualquier sólido se recoge por filtración, se enjuaga con acetona (40 ml), y se seca a 60 °C/5 mm Hg durante 8 horas para proporcionar sal de HCl (I) (31,2 g) como un sólido blanco. El sólido se disuelve en metanol (312 ml) a 40 °C. Se añade una solución de hidrogenocarbonato 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. Cualquier sólido se recoge por filtración, se enjuaga con agua (80 g), y se seca a 60-75 °C/5 mm Hg durante 16 horas para proporcionar (I) (23,5 g, rendimiento del 74 %) como un sólido blanco:

RMN ^1H (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).

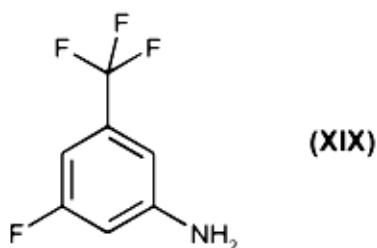
Ejemplo de referencia 3 Preparación de 2-Bromo-5-fluoro-1-nitro-3-trifluorometil-benceno, compuesto de fórmula (XVIII)



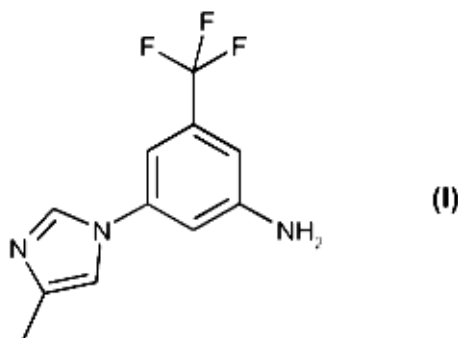
Se disuelve 2-Bromo-5-fluoro-benzotrifluoruro (XVII) (50 g, adquirido en ABCR, F01421) en 750 ml de diclorometano. Se añade nitrato de potasio (60,54 g) con agitación, seguido de la adición lenta de ácido sulfúrico (587,3 g, SO_3 al 20 %, Riedel de Haen 30736). La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a 25-30 °C por enfriamiento de manera suave durante la adición del ácido sulfúrico. La mezcla de reacción se agita durante 25 horas adicionales a temperatura ambiente, tras lo cual un IPC indicó una conversión > 97 %. Para el tratamiento final, 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 se lavan secuencialmente con 1000 ml de solución NaHCO_3 acuoso saturado, 1000 ml de solución de ácido sulfámico acuoso (5 % m/m), 1000 ml de solución NaHCO_3 acuoso saturado y 1000 ml de agua. La solución de diclorometano se seca en MgSO_4 anhidro y el disolvente se evapora a 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 se acompañan por los correspondientes picos de isótopos característicos para los compuestos que contienen bromo. IR (película): 3101, 1618, 1591, 1554, 1454, 1423, 1365, 1319, 1232, 1186, 1153, 1113, 883 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (dd, $J = 8,5$ y $J = 2,5$ Hz), 8,42 (dd, $J = 7,6$ y $J = 3,0$ Hz).

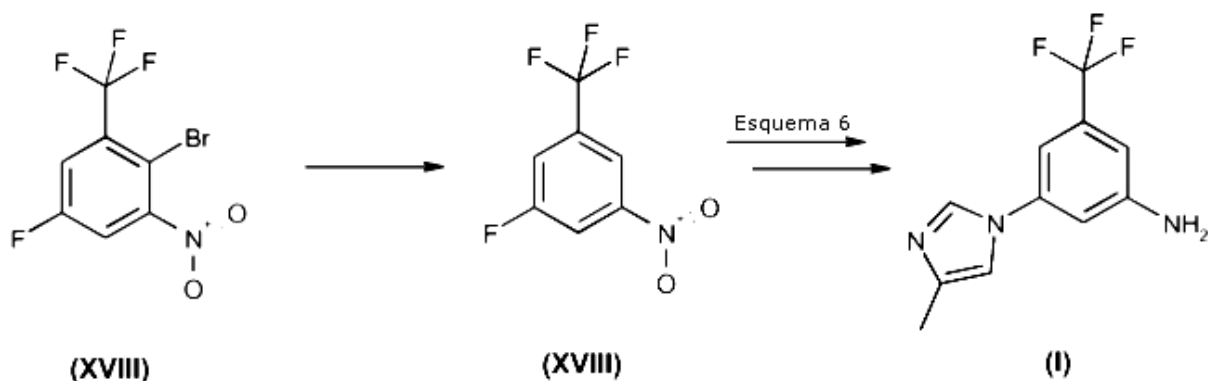
Ejemplo de referencia 4 3-Fluoro-5-trifluorometil-fenilamina, compuesto de fórmula (XIX)

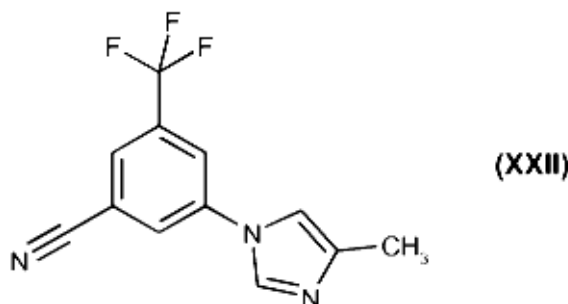


Se disuelve 2-Bromo-5-fluoro-1-nitro-3-trifluorometil-benceno (XVIII) (55,5 g) en 500 ml de etanol. Se añaden trietilamina (19,63 g) y paladio en carbón (6 g, Pd/C al 10 %, Engelhard 4505) y la mezcla se somete a hidrogenación a 20-25 °C. Tras 20 horas de tiempo de reacción, el consumo de hidrógeno había cesado. La presión de hidrógeno se libera y la solución se separa del catalizador por filtración en Cellflock. El residuo del filtro que comprende el catalizador se lava con etanol (2 x 100 ml). El filtrado y las fracciones del lavado se combinan y la solución así obtenida se concentra a 45 °C a presión reducida hasta un volumen final de aprox. 400 ml. Se añade tolueno (400 ml) y la solución resultante se concentra hasta un volumen final de aprox. 250 ml para obtener una suspensión. El precipitado se elimina por filtración y la torta del filtro se lava con tolueno (2 x 100 ml). La solución se concentra de nuevo hasta un volumen final de 200 ml y el precipitado formado se elimina de nuevo por filtración. La torta del filtro se lava con tolueno (3 x 50 ml). El proceso de dilución con tolueno, la concentración y la filtración se repiten hasta que no se produzca una precipitación sustancial en la solución de tolueno. Por último, el disolvente se evapora a 45-50 °C a presión reducida y el residuo se seca al vacío 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, adquirida en ABCR (ABCR F01075). También los espectros de RMN son idénticos a la muestra adquirida en ABCR.

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

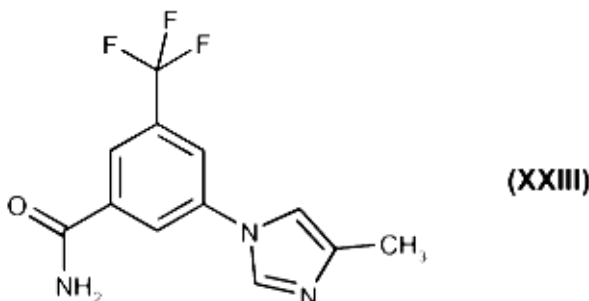
- 5 Se suspende hidruro de sodio (12,18g, 55-65 % m/m, Fluka 71620) en tetrahidrofurano (60 ml) y se añade gradualmente una solución de 4-metilimidazol (24,5 g) en tetrahidrofurano (65 ml) a la suspensión agitada a 20-25 °C. Es necesario un enfriamiento suave para mantener la temperatura a 20-25 °C durante la adición. Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos adicionales a 20-25 °C, hasta que haya cesado la evolución de gas. Se añade gradualmente una solución de 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilamina (**XIX**) (25 g)
- 10 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. A continuación, la mezcla de reacción se calienta en un baño de aceite a una temperatura de 100 °C para destilar el disolvente volátil (tetrahidrofurano). Por último, la temperatura se eleva a 165 °C (baño de aceite) y la mezcla de reacción se agita durante 22 horas a esta temperatura. Para el tratamiento final, la mezcla de reacción se vierte en agua (500 ml) y la fase acuosa se extrae con éter *t*-butil metílico (2 x 500 ml). Las fases de éter *t*-butil metílico se combinan y se extraen con agua (2 x 500 ml). La capa orgánica se seca en sulfato de magnesio anhidro (19 g) y el disolvente se evapora a 45 °C a presión reducida para obtener 3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina cruda como un sólido amarillento. El producto crudo se contamina con al menos 1 regioisómero. El producto crudo se disuelve en tolueno (93,4 g) a 80-90 °C y la solución se deja enfriar a temperatura ambiente. La cristalización se produce a aprox. 35-40 °C. La suspensión se agita durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente y el producto se aísla por filtración. La torta del filtro se lava con tolueno enfriado con hielo (25 ml) y se seca al vacío a 50 °C para obtener 5-(4-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenilamina pura (**I**). GC- MS: m/z 241, 222, 213, 200, 186, 172, 160.
- 20 RMN ¹H (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).
- 25 En particular, como se ha descrito previamente, el sustituyente de bromo puede eliminarse selectivamente por reducción para obtener 3-fluoro-5-nitro-benzotrifluoruro (**XIII**). La síntesis del compuesto (**I**) a partir del compuesto (**XIII**) se describe en el Esquema 6 previo.

Esquema 15

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

5 Se añade una solución de 4-metil-1H-imidazol (1,98 g, 24,11 mmol) en N-metilpirrolidinona (NMP) (18 ml) a una solución de hidruro de sodio (0,82 g, 60 %, 20,5 mmol) en NMP (18 ml) a 20-25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita durante 1 hora, antes de añadir una solución de 3-fluoro-5-trifluorometil benzonitrilo (XXI) (3,2 g, 16,4 mmol) a NMP (8 ml). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 20-25 °C y a continuación se añade agua (120 ml) a los 20 minutos y la suspensión resultante se agita durante 16 horas.

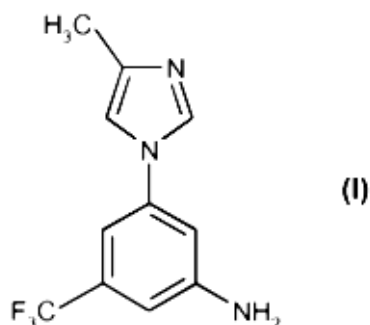
10 El precipitado se filtra, se lava con agua (20 ml), se disuelve en acetato de etilo (70 ml) y la capa orgánica se lava con agua (50 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 40 ml) y las capas orgánicas combinadas se reducen a un volumen de 50 ml al vacío. Después de una adición en heptano (68 ml), se produce la cristalización del producto. La suspensión se enfría a 0 °C y se agita durante 2 horas antes de filtrarse. La torta del filtro se lava con heptano frío (2 x 15 ml) y se seca al vacío para obtener 3,1 g del compuesto del título (75,3 %) como cristales blancos (área al 73,7 % por HPLC).

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

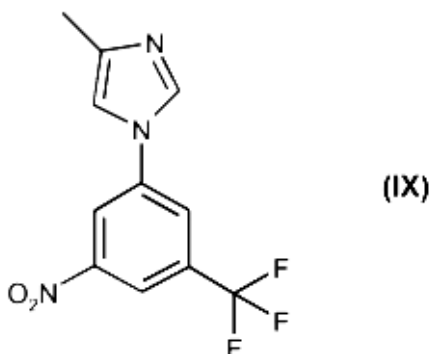
20 Se trata una solución de 5-(4-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-benzonitrilo (3,5 g, 13,93 mmol) en NMP (28 ml) con amoníaco acuoso (9,8 ml, 25 %) y peróxido de hidrógeno acuoso (3,5 ml, 30 %). La mezcla resultante se agita durante 1 hora a 20-25 °C y a continuación se vierte en agua helada (420 ml). La suspensión resultante se filtra y la torta del filtro se lava con agua (50 ml), y se seca al vacío a 50 °C para obtener 3,2 g del compuesto del título (XXIII) (85,4 %) como cristales blancos (área al 98 % por HPLC).

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

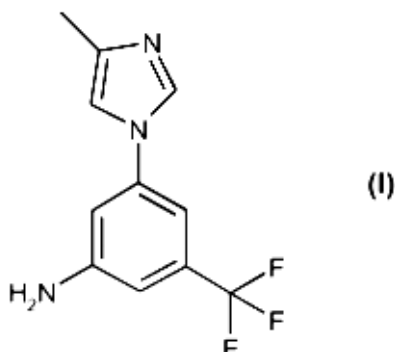
30 Una solución de 3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida (XXIII) (1 g, 3,71 mmol) en t-butanol (10 ml) y agua (3,8 ml) se trata con soluciones acuosas de hipoclorito de sodio (3,7 ml, 9 %) e hidróxido sódico (1,5 ml, 30 %). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a 60 °C y seguido por una adición de una solución de hidrogenosulfito de sodio (2 ml, 10 %). Las fases orgánicas se separan y se tratan con tolueno (5 ml) y agua (2,5 ml) y a continuación se añade 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 al vacío para obtener 0,39 g del clorhidrato del compuesto del título (43,2 %) como cristales naranjas, (área al 99,7 % por HPLC). Para la liberación de la anilina, el producto se trata con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio (2,2 ml, 5 %) en etanol (1 ml) a 45 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se enfría entonces a 0 °C 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 al vacío a 50 °C para obtener 0,27 g del compuesto del título (I) (32,8 %) como cristales blanquecinos (área > 99,9 % por HPLC).

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

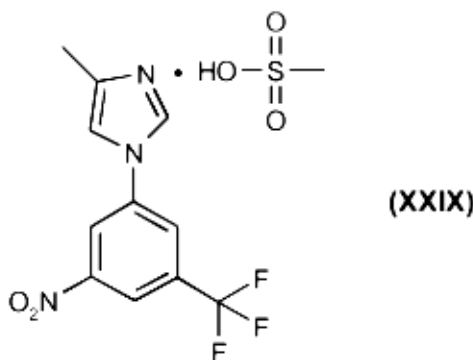
- 5 A un matraz de boca única equipado con un condensador se añaden CuI (89,5 mg, 0,47 mmol), ciclohexanodiamina (107,3 mg, 0,94 mmol) y diglima (10 ml). La mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla heterogénea púrpura, se añaden 3-bromo-5-trifluorometil-fenilamina (**XVI**) (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 calienta a 150 °C y se agita durante 24 horas adicionales. La mezcla se enfría a 25 °C y se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc/MeOH 95:5) para proporcionar (**I**) como el producto principal (840 mg).

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

- 15 A una suspensión agitada 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 añaden etilendiamina (0,141 ml, 2,1 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,204 g, 1,05 mmol). La mezcla agitada vigorosamente se calienta a 110 °C durante 23 horas. Tras esto, se convierte la mayor parte de 1-bromo-3-nitro-5-trifluorometil-benceno, y se deja que la suspensión se enfríe a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con éter *terc*-butil metílico (30 ml) y se añaden solución de NaCl acuoso al 5 % (30 ml) y acetato de isopropilo (15 ml). La capa acuosa se separa y se extrae con una mezcla de éter *terc*-butil metílico (10 ml) y acetato de isopropilo (5 ml). Las capas orgánicas se combinan y se filtran. El filtrado se lava con agua (10 ml), se trata durante 5 minutos con etilendiamina (0,303 ml), se lava con agua (10 ml), solución de metabisulfito de sodio acuoso al 5 % (10 ml) y agua (10 ml) antes de que se trate con carbono activado (1,2 g) a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtra utilizando un auxiliar de filtro, y el filtrado se evapora a sequedad a presión reducida para obtener un aceite límpido, marrón rojizo que se solidifica al reposar a temperatura ambiente. El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice al eluirse con una mezcla 4:5 de acetato de etilo y hexano (en presencia de un volumen al 0,5 % de trietilamina) para proporcionar principalmente 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 21,1 % (pureza por HPLC: área al 96,7 %). Punto de fusión: 118-119 °C.

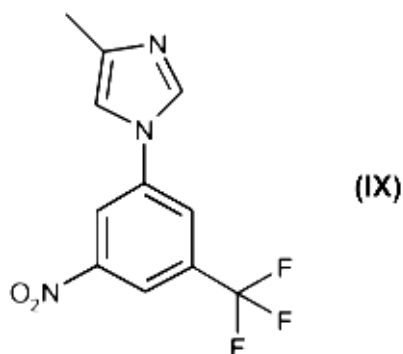
Ejemplo de referencia 11 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina (I)

- 5 En un autoclave, se prehidrogena una suspensión de paladio al 5 % en carbono activado (0,6 g) en etanol acuoso al 94 % (200 ml). Tras esto, se añade 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol (6,0 g, 22,1 mmol), y la mezcla se hidrogena a 70 °C y a 4 bar de presión durante 3 horas. Posteriormente, se convierte la mayor parte del material de partida. La suspensión se filtra en un auxiliar de filtro. El filtrado obtenido se añade gradualmente a agua (250 ml) de 0-5 °C. La mezcla resultante se concentra hasta un peso de 270 g, se agita, se enfría a 0 °C y se agita
- 10 adicionalmente durante casi 3 horas. El sólido formado se filtra, se lava con agua (20 ml) y se seca a 50 °C a presión reducida para proporcionar 3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenilamina como un sólido blanquecino. Rendimiento: 85,8 % (pureza por HPLC: área al 94 %). Intervalo de fusión: 123-124 °C.

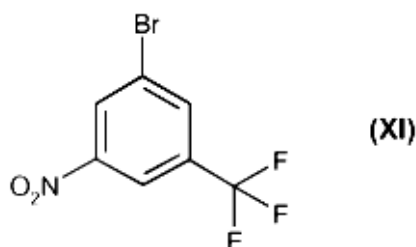
Ejemplo de referencia 12 sal del ácido 4-Metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol metanosulfónico (XXIX)

- 20 Se disuelve 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol crudo (IX) (1,85 g, 6 mmol, área al 88 %, pureza por HPLC) en acetato de etilo (6 ml) a aproximadamente 50 °C. A la solución negra resultante agitada se añade gradualmente ácido metanosulfónico (0,397 ml, 6 mmol) a aproximadamente 50 °C. Al final de la adición, un sólido brillante comienza a precipitarse. La mezcla se deja enfriar gradualmente a temperatura ambiente y se agita adicionalmente a aproximadamente 5 °C durante 75 minutos. El sólido formado se filtra, se lava con acetato de etilo (4 ml) y se seca a temperatura ambiente y a presión reducida. Una suspensión del material obtenido en 2-propanol
- 25 (5 ml) se agita a 50 °C durante 90 minutos, se deja enfriar a temperatura ambiente, se agita durante 1 hora y a 0-5 °C durante otra hora. El sólido formado se filtra, se lava con 2-propanol frío (5 ml) y se seca a temperatura ambiente y a presión reducida para proporcionar sal del ácido 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol metanosulfónico como un sólido beige. Rendimiento: 54,1 % (pureza por HPLC: área al 99,5 %). Punto de fusión: 208-213 °C.

30

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

- 5 Se suspenden 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 añade 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 una temperatura interna de 108 °C durante 3 horas. El análisis por HPLC muestra el consumo completo del material de partida de flúor. La mezcla se enfría a aproximadamente 20 °C y se añade agua (200 ml) durante 1 hora. La suspensión resultante se filtra para obtener 17,5 g de sólido húmedo (HPLC: área al 88,8 % del isómero deseado, área al 8,9 % del isómero no deseado/subproducto). Una suspensión de este material en agua (100 ml) se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido se filtra, se lava con agua (100 ml) y se seca a 50 °C a presión reducida para obtener el producto crudo. El análisis por HPLC muestra más del 90 % de área del producto deseado. Recristalización: Una solución del producto crudo previo (9,5 g) en acetato de etilo (50 ml) se trata durante 2 horas a 70 °C con carbono activado (1 g) y auxiliar de filtro (1 g) y posteriormente, se filtra, y el filtrado se evapora a sequedad para obtener 11,1 g de un residuo. Este material se disuelve en acetato de etilo (3,25 g) y heptano (50 ml) a reflujo. La solución se siembra a 65 °C con 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol y se deja enfriar a temperatura ambiente durante la noche y después se agita a 0 °C durante 3 horas. El sólido formado se filtra, se lava con heptano (20 ml) y se seca a 50 °C a presión reducida para obtener 4-metil-1-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol como un sólido. Rendimiento total: 53,3 % (pureza por HPLC: área al 98,2 %). Punto de fusión: 117-118 °C.

Ejemplo 1 1-Bromo-3-nitro-5-trifluorometil-benceno (XI)

- 25 A una solución de 1-nitro-3-trifluorometil-benceno (41,1 ml, 300 mmol, 97 %, adquirida en Aldrich) en diclorometano (240 ml) se añade 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 añade 1,3-dibromo-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (53,1 g en total, 180 mmol) en seis partes iguales durante cinco horas. La mezcla se agita a 35 °C durante 19 horas adicionales. Posteriormente, se convierte más de 97 % del material de partida según el análisis por HPLC. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade durante 20 minutos a una solución agitada de NaOH acuoso 2 M (210 ml) de 0-5 °C mientras se enfría con un baño de agua helada. La temperatura interna se eleva temporalmente a aproximadamente 35 °C. Las dos capas se separan. La capa acuosa se extrae con hexano (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (200 ml), solución de metabisulfito de sodio acuoso al 5 % (2 x 200 ml), solución de NaHCO₃ acuoso al 8 % (200 ml) y solución de NaCl acuoso al 10 % (200 ml) y posteriormente, se evaporan los disolventes a presión reducida y a 45 °C. El líquido obtenido se destila a 0,71 mbar y a una temperatura de baño de 70-80 °C para obtener 1-bromo-3-nitro-5-trifluorometil-benceno como un líquido amarillo pálido. Rendimiento: 89,6 % (pureza por RMN ¹H: aproximadamente 95 %). RMN ¹H (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 1-bromo-3-nitro-5-trifluoro-metil-benceno que comprende tratar 1-nitro-3-trifluoro-metil-benceno con el agente bromante 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, en presencia de un ácido fuerte, para obtener 1-bromo-3-nitro-5-trifluorometil-benceno.
2. Un proceso según la reivindicación 1, que comprende tratar 1-nitro-3-trifluoro-metilbenceno con el agente bromante 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, en presencia de un ácido fuerte, en un disolvente inerte, a una temperatura de 25-40 °C, para dar 1-bromo-3-nitro-5-trifluorometil-benceno.
3. Un proceso según la reivindicación 2, en el que el ácido fuerte es ácido sulfúrico.
4. Un proceso según la reivindicación 3, en el que el disolvente inerte es diclorometano.