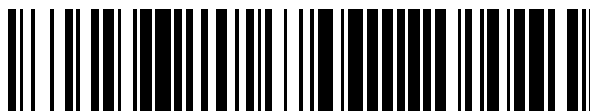


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 817**

51 Int. Cl.:

C07D 211/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2013 PCT/EP2013/078035**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14102313**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2013 E 13814987 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2938595**

54 Título: **Procedimiento de síntesis de una hidracina útil en el tratamiento del virus del papiloma**

30 Prioridad:

27.12.2012 FR 1262872

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

09.10.2017

73 Titular/es:

**ANACONDA PHARMA (100.0%)
Villejuif Biopark, 1
Mail du Professeur Georges Mathé
94800 Villejuif, FR**

72 Inventor/es:

**BLUMENFELD, MARTA;
COMPERE, DELPHINE y
CIUFOLINI, MARCO A.**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 636 817 T3

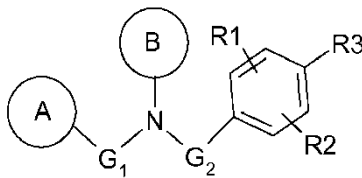
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 de síntesis de una hidracina útil en el tratamiento del virus del papiloma.

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de síntesis de compuestos útiles para el tratamiento del virus del papiloma descritos en particular en la solicitud WO 2007/135 106.

Los compuestos descritos en la solicitud WO 2007/135 106 tienen la estructura siguiente:



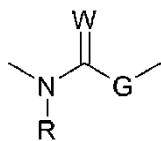
10

en la que:

15

- A representa un grupo arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo eventualmente sustituido,
- B representa un arilo o un heterociclo eventualmente sustituido,
- R1 y R2 representan independientemente un átomo de hidrógeno o diversos sustituyentes,
- 20 - R3 representa una función ácida o un radical profármaco o un bioisómero de esta función,
- G1 representa un enlace o una cadena hidrocarbonada, y
- 25 - G2 representa un grupo

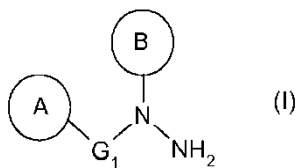
25



representando R un átomo de hidrógeno o diversos sustituyentes, representando W O, S o NH y representando G un enlace o una cadena hidrocarbonada.

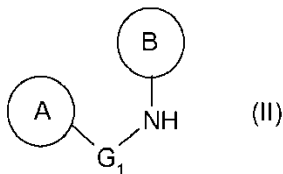
30

El procedimiento de síntesis de estos compuestos, descrito en la solicitud WO 2007/135 106, pasa por una hidracina, como producto intermedio de síntesis, de estructura siguiente:



35

que se prepara, por su parte, a partir de la amina de estructura siguiente:



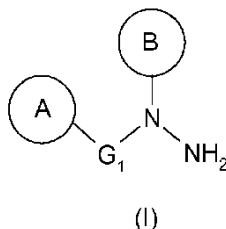
40

La preparación de la hidracina a partir de la amina correspondiente se realiza por nitrosación de la amina en presencia de NaNO₂ para dar el compuesto N-nitroso correspondiente que se reduce a continuación para dar la hidracina. Sin embargo, al ser los compuestos nitrosos peligrosos de utilizar, una vía de síntesis de este tipo no es la más adecuada desde un punto de vista industrial. Además, unas normas bastante estrictas que se refieren a los contenidos residuales aceptables de compuesto nitroso en un producto farmacéutico conducen a considerar

otra vía de síntesis.

Los inventores han descubierto así que era posible preparar la hidracina deseada a partir de la amina correspondiente pasando por una urea intermedia y no por un compuesto N-nitroso.

5 La presente invención tiene por lo tanto por objeto un procedimiento de preparación de una hidracina de fórmula general (I):

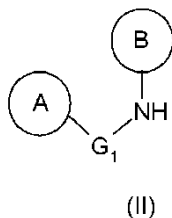


10 y de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en la que:

- 15
- G₁ representa un enlace o una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, saturada o insaturada, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos,
 - A representa un grupo arilo, tal como fenilo, eventualmente sustituido:
 - 20 - en posición meta o para por:
 - un átomo de halógeno o un grupo ciano, alcoxi, halogenoalcoxi, acilaminoalquilo o -XR en el que X representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -CO- y R representa un grupo arilalquilo, cicloalquilo o arilo, eventualmente sustituido cada uno por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tales como átomo de halógeno, grupo alcoxi o acilo, o
 - 25 • un grupo cicloalquilo, arilo o arilalquilo, sustituido cada uno eventualmente por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tales como un grupo acilo o alcoxi,
 - 30 - y/o en posición orto o meta por un grupo alquilo, y
 - B representa un grupo arilo, preferentemente un fenilo, sustituido en posición orto por un heterociclo, preferentemente un N-cicloalquilo, tal como un grupo piperidin-1-ilo, y eventualmente sustituido en posición orto' por un grupo alquilo, tal como un metilo,
- 35

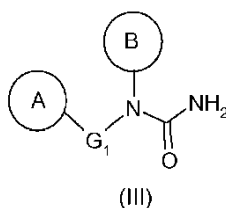
a partir de una amina de fórmula (II):



40 en la que G₁, A y B son tal como se han definido anteriormente,

caracterizado por que dicho procedimiento pasa por una urea de fórmula (III) como producto intermedio de síntesis:

45



en la que G₁, A y B son tal como se han definido anteriormente.

- 5 En la presente invención, se entiende por "farmacéuticamente aceptable" lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente seguro, no tóxico y ni biológicamente ni de otra manera indeseable y que es aceptable para una utilización veterinaria así como farmacéutica humana.

10 Por "sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto, se entiende designar en la presente invención unas sales que son farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales comprenden:

- (1) los hidratos y los solvatos,
- 15 (2) las sales de adición de ácido formadas con unos ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares; o formadas con unos ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido bencenosulfónico, el ácido benzoico, el ácido alcanforsulfónico, el ácido cítrico, el ácido etanosulfónico, el ácido fumárico, el ácido glucoheptónico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, el ácido glicólico, el ácido hidroxinaftoico, el ácido 2-
- 20 hidroxietanosulfónico, el ácido láctico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido mucónico, el ácido 2-naftalenosulfónico, el ácido propiónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido dibenzoil-L-tártrico, el ácido tártrico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido trimetilacético, el ácido trifluoroacético y similares; y
- 25 (3) las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original o bien es sustituido por un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino (Na⁺, K⁺ o Li⁺ por ejemplo), un ion de metal alcalinotérreo (como Ca²⁺ o Mg²⁺) o un ion de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables comprenden la dietanolamina, la etanolamina, la N-metilglucamina, la trietanolamina, la trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables
- 30 comprenden el hidróxido de aluminio, el hidróxido de calcio, el hidróxido de potasio, el carbonato de sodio y el hidróxido de sodio.

35 Por "insaturado" se entiende, en el sentido de la presente invención, que el grupo comprende una o varias insaturaciones.

Por "insaturación" se entiende, en el sentido de la presente invención, un doble enlace o un triple enlace.

40 Por "halógeno" se entiende, en el sentido de la presente invención, un átomo de flúor, de bromo, de cloro o de yodo. Ventajosamente, se trata de un átomo de flúor, de bromo o de cloro.

45 Por grupo "alquilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, en particular los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo o también n-hexilo. Ventajosamente, se trata del metilo.

50 Por grupo "cicloalquilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, un sistema monocíclico o policíclico, preferentemente mono-, bi- o tri-cíclico, saturado, que comprende de 3 a 12 átomos de carbono, pudiendo los ciclos estar de dos en dos fusionados o puenteados, tal como los grupos ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, decalinilo o también norbornilo.

55 Por grupo "N-cicloalquilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, para el cual un átomo de carbono ha sido sustituido por un átomo de nitrógeno, realizándose el enlace con la molécula por este átomo de nitrógeno. Se trata ventajosamente de un grupo piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Por grupo "acilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo de fórmula -C(O)-Z, en la que Z representa un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente o un fenilo. Puede tratarse ventajosamente de un grupo acetilo, etilcarbonilo o también benzoilo.

Por grupo "alcoxi" se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, unido a la molécula por medio de un átomo de oxígeno. Puede tratarse en particular de un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi o también terc-butoxi.

5 Por grupo "halogenoalcoxi" se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo alcoxi tal como se ha definido anteriormente, sustituido por uno o varios átomos de halógeno tal como se han definido anteriormente. Preferentemente, se tratará de fluoroalcoxi, es decir de un grupo alcoxi sustituido por uno o varios átomos de flúor, tal como un grupo -OCF₃ o también -OCH₂CF₃.

10 Por grupo "arilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo aromático, que comprende preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono y que comprende uno o varios ciclos unidos, como por ejemplo un grupo fenilo o naftilo. Ventajosamente, se trata del fenilo.

15 Por "heterociclo" se entiende, en el sentido de la presente invención, un sistema monocíclico o policíclico, y preferentemente mono- o bi-cíclico, saturado, insaturado o aromático, que comprende de 3 a 12 eslabones, pudiendo los ciclos estar fusionados de dos en dos, espiro-fusionados o puenteados, y que comprenden de 1 a 4 heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados de entre O, S y N, y que comprenden eventualmente uno o dos grupos oxo o tioxo, entendiéndose que, en el caso de un sistema policíclico, uno de los ciclos puede ser aromático, mientras que el o los otros pueden ser aromáticos, saturados o insaturados. Ventajosamente, se tratará de grupos piperidilo, piperazilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piradizinilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, benzo[1,2,5]oxadiazolilo, [1,2,3]triazolilo y [1,2,4]triazolilo.

20 Por grupo "aralquilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo arilo tal como se ha definido anteriormente unido a la molécula por medio de un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente. Preferentemente, se trata de un grupo bencilo.

25 Por "acilaminoalquilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo de fórmula -Alk-NHCO-Alk', en la que Alk y Alk' representan, independientemente el uno del otro, un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente.

La hidracina de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, podrá así ser preparada a partir de la urea de fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente mediante una reorganización de Shestakov.

35 Esta reacción se describe en la bibliografía para ureas sustituidas de forma diferente (Viret J. *et al.* Tetrahedron 1987, 43, 891-894; Murakami Y. *et al.* Chem. Pharm. Bull. 1983, 31, 423-428; Murakami Y. y Yokotama Y. Heterocycles 1979, 12, 1571-1574).

40 Esta reorganización de Shestakov se realizará ventajosamente en presencia de un agente inductor de reorganización seleccionado de entre NaOCl y KOCl, y siendo preferentemente NaOCl.

45 Preferentemente, el agente inductor de reorganización se introduce de manera escalonada en el tiempo. Así, el agente inductor podrá ser introducido en varias porciones espaciadas en el tiempo o gota a gota, o también en continuo de manera lenta para que la adición sea suficientemente espaciada en el tiempo. El experto en la materia sabrá adaptar el parámetro de adición (tal como la velocidad de adición para una adición en continuo) del agente inductor de manera que se obtenga una adición óptima.

50 Por lo menos un equivalente molar, ventajosamente entre 1 y 1,5 equivalentes molares, y preferentemente aproximadamente 1 equivalente molar, de agente inductor de reorganización se utiliza en esta reacción, para un equivalente molar de urea de fórmula (III).

55 En efecto, los inventores han observado de manera sorprendente que se obtenían mejores rendimientos cuando el agente inductor de reorganización se añadía progresivamente al medio de reacción con respecto a una única adición.

Por supuesto, el número de porciones añadidas y la duración de la adición dependerán de la escala a la que se efectúa la reacción, siendo tales adaptaciones la práctica habitual del experto en la materia.

60 La reorganización de Shestakov se podrá realizar en una mezcla de dioxano/agua o en un alcohol como disolvente, y preferentemente en el terc-butanol.

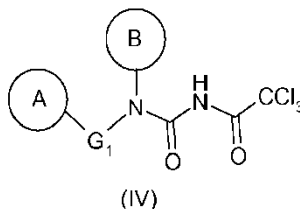
65 Por "alcohol" se entiende, en el sentido de la presente invención, un compuesto de fórmula Alk-OH, en la que Alk representa un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente. Preferentemente, se trata del metanol, del etanol o del terc-butanol.

Esta reorganización se realiza ventajosamente en condiciones básicas, en particular en presencia de hidróxido

de sodio o de potasio y preferentemente, en presencia de hidróxido de potasio.

Por otro lado, la urea de fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente se puede preparar a partir de la amina de fórmula (II) tal como se ha definido anteriormente según las etapas siguientes:

- 5 (1) puesta en reacción de la amina de fórmula (II) con el isocianato de tricloroacetilo ($\text{Cl}_3\text{CC}(\text{O})-\text{N}=\text{C}=\text{O}$) para dar el compuesto de fórmula (IV):



10 en la que G_1 , A y B son tal como se han definido anteriormente, y

- (2) tratamiento en medio básico del compuesto de fórmula (IV) obtenido en la etapa anterior para dar una urea de fórmula (III).

15 La etapa (1) se podrá realizar en un disolvente tal como el acetonitrilo, el tetrahidrofurano, el diclorometano o también el dioxano y preferentemente en el acetonitrilo.

20 La etapa (1) se puede realizar a temperatura ambiente, es decir a unas temperaturas que varían entre 20 y 40°C, y preferentemente a aproximadamente 25°C.

El hidróxido de potasio o de sodio, y preferentemente KOH, se podrá utilizar como base en la etapa (2).

25 El disolvente utilizado en esta etapa (2) será un alcohol tal como se ha definido anteriormente y preferentemente será el metanol, siendo la etapa (2) realizada en particular a reflujo de este disolvente.

Así, según un modo de realización particular del procedimiento de la invención, la hidracina de fórmula (I) anterior se podrá preparar según las etapas sucesivas siguientes:

- 30 (1) puesta en reacción de una amina de fórmula (II) tal como se ha definido anteriormente con $\text{Cl}_3\text{CC}(\text{O})-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ para dar un compuesto de fórmula (IV) tal como se ha definido anteriormente,

- 35 (2) tratamiento en medio básico del compuesto de fórmula (IV) obtenido en la etapa anterior para dar una urea de fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente,

- (3) reacción de Shestakov a partir de la urea de fórmula (III) obtenida en la etapa anterior para dar una hidracina de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, y

- 40 (4) aislamiento del medio de reacción de la hidracina de fórmula (I) obtenida en la etapa anterior.

El aislamiento del producto final se podrá realizar mediante unas técnicas bien conocidas por el experto en la materia, como por ejemplo por extracción, evaporación del disolvente o también por precipitación y filtración.

45 La hidracina así obtenida podrá, por otro lado, ser purificada si fuese necesario mediante unos métodos bien conocidos por el experto en la materia, como por recristalización si el compuesto es cristalino, o también por destilación.

Ventajosamente, G_1 representa un enlace o una cadena hidrocarbonada lineal y saturada, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, y preferentemente representa un enlace.

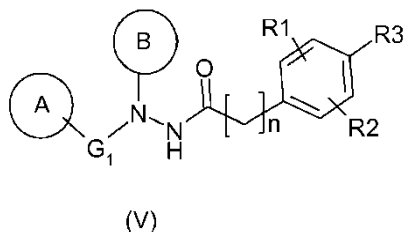
50 De manera ventajosa, el radical A definido anteriormente es un arilo, preferentemente un fenilo, sustituido en meta o en para, preferentemente en para, por un grupo alcoxi, tal como metoxi, o por un grupo arilo o arilalquilo, tal como fenilo o bencilo, eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tales como un grupo acilo o alcoxi.

55 Ventajosamente, B representa un grupo arilo, preferentemente un fenilo, sustituido en posición orto por un heterociclo, preferentemente un N-cicloalquilo, tal como un grupo piperidin-1-ilo, y eventualmente sustituido en posición orto' por un grupo alquilo, tal como un metilo.

En particular, la hidracina de fórmula (I) es la *N*-(4-bencil-fenil)-*N*-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidracina (hidracina (Ia)).

5 En consecuencia, la hidracina (Ia) anterior se prepara a partir de 1-(4-bencil-fenil)-1-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-urea (compuesto (IIIa)), preparada a su vez a partir de (4-bencil-fenil)-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-amina (compuesto (IIa)).

10 La presente invención tiene asimismo por objeto un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (V) siguiente:



y de sus sales farmacéuticamente aceptables,

15 en la que:

- R1 representa un grupo alcoxi, tal como metoxi, preferentemente en posición orto con respecto a R3,
- R2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, tal como cloro o bromo, o un grupo alquilo, tal como metilo, preferentemente en posición meta con respecto a R3,
- R3 representa un grupo ácido o éster, y preferentemente ácido,
- n es un número entero comprendido entre 1 y 4, preferentemente entre 1 y 2, y aún más preferentemente es 1,
- G₁ representa un enlace o una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, saturada o insaturada, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos,
- A representa un grupo arilo, tal como fenilo, eventualmente sustituido:
 - en posición meta o para por:
 - 35 • un átomo de halógeno o un grupo ciano, alcoxi, halogenoalcoxi, acilaminoalquilo o -XR en la que X representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -CO- y R representa un grupo arilalquilo, cicloalquilo o arilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tales como el átomo de halógeno, un grupo alcoxi o acilo, o
 - 40 • un grupo cicloalquilo, arilo o arilalquilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tales como un grupo acilo o alcoxi,
 - y/o en posición orto o meta por un grupo alquilo, y
- B representa un grupo arilo, preferentemente un fenilo, sustituido en posición orto por un heterociclo, preferentemente un N-cicloalquilo, tal como un grupo piperidin-1-ilo, y eventualmente sustituido en posición orto' por un grupo alquilo, tal como un metilo,

50 caracterizado por que comprende un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula (V) corresponden a unos compuestos útiles para el tratamiento del virus del papiloma descritos en la solicitud WO 2007/135 106. Esta solicitud de patente describe, por otro lado, el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (V) a partir de la hidracina de fórmula (I), así como el procedimiento de preparación de las aminas de fórmula (II).

Por "ácido" se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo COOH.

Por "éster" se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo -CO-O- Alk, en el que Alk representa un

grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente.

Ventajosamente, R2 representa un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo, preferentemente en posición meta con respecto a R3.

5 Ventajosamente, G₁ representa un enlace o una cadena hidrocarbonada lineal y saturada, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, y preferentemente representa un enlace.

10 De manera ventajosa, el radical A definido anteriormente es un arilo, preferentemente un fenilo, sustituido en meta o en para, preferentemente en para, por un grupo alcoxi, tal como metoxi, o por un grupo arilo o arilalquilo, tal como fenilo o bencilo, eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tales como un grupo acilo o alcoxi.

15 Ventajosamente, B representa un grupo arilo, preferentemente un fenilo, sustituido en posición orto por un heterociclo, preferentemente un N-cicloalquilo, tal como un grupo piperidin-1-ilo, y eventualmente sustituido en posición orto' por un grupo alquilo, tal como un metilo.

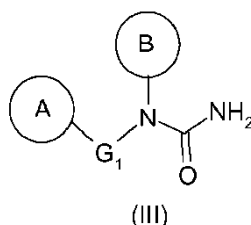
Preferentemente, el compuesto de fórmula (V) responde a las características siguientes:

- 20
- A representa un grupo fenilo sustituido en posición para por un grupo bencilo,
 - B representa un grupo fenilo sustituido en posición orto por un grupo piperidin-1-ilo y en posición orto' por un grupo metilo,
- 25
- G₁ representa un enlace, y
 - R1, R2, R3 y n son tal como se han definido anteriormente.

30 En particular, el compuesto de fórmula (V) es el clorhidrato del ácido 4-[N'-(4-bencil-fenil)-N-(2-metil-6-pipéridin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico (compuesto (Va))

En consecuencia, el compuesto (Va) se podrá preparar a partir de los productos intermedios (Ia), (IIa) y (IIIa) citados anteriormente.

35 La presente invención tiene asimismo por objeto un compuesto de fórmula general (III):



en la que:

- 40
- G₁ representa un enlace o una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, saturada o insaturada, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos,
- 45
- A representa un grupo arilo, tal como fenilo, eventualmente sustituido:
 - en posición meta o para por:
 - 50 • un átomo de halógeno o un grupo ciano, alcoxi, halogenoalcoxi, acilaminoalquilo o -XR en el que X representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -CO- y R representa un grupo arilalquilo, cicloalquilo o arilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tales como átomo de halógeno, grupo alcoxi o acilo, o
 - 55 • un grupo cicloalquilo, arilo o arilalquilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tales como un grupo acilo o alcoxi,
 - y/o en posición orto o meta por un grupo alquilo, y
 - B representa un grupo arilo, preferentemente un fenilo, sustituido en posición orto por un heterocíclico,

preferentemente un N-cicloalquilo, tal como un grupo piperidin-1-ilo, y eventualmente sustituido en posición orto' por un grupo alquilo, tal como un metilo.

5 Ventajosamente, G₁ representa un enlace o una cadena hidrocarbonada lineal y saturada, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, y preferentemente representa un enlace.

10 De manera ventajosa, el radical A definido anteriormente es un arilo, preferentemente un fenilo, sustituido en meta o en para, preferentemente en para, por un grupo alcoxi, tal como metoxi, o por un grupo arilo o arilalquilo, tal como fenilo o bencilo, eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tales como un grupo acilo o alcoxi.

15 Ventajosamente, B representa un grupo arilo, preferentemente un fenilo, sustituido en posición orto por un heterociclo, preferentemente un N-cicloalquilo, tal como un grupo piperidin-1-ilo, y eventualmente sustituido en posición orto' por un grupo alquilo, tal como un metilo.

En particular, el compuesto (III) será la 1-(4-bencil-fenil)-1-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-urea (compuesto (IIIa))

La presente invención se entenderá mejor a la luz de los ejemplos no limitativos siguientes.

20 Ejemplo

Abreviaturas utilizadas en los modos de realización:

25	CCM	Cromatografía sobre capa fina
	Eq.	Equivalente molar
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	SM	Espectrometría de masa

30 Ejemplo: síntesis del compuesto (Va)

Fase 1: Síntesis de la amina (IIa)

35 Este compuesto se sintetiza según el modo de realización descrito en la solicitud WO 2007/135 106. Corresponde al compuesto obtenido en la fase 3 del ejemplo 27 de esta solicitud (páginas 90-91).

Fase 2: Síntesis de la urea (IIIa)

Etapa (1)

40 A una suspensión de la amina (Ia) (4,00 g, 11,23 mmoles, 1,0 eq.) en acetonitrilo anhidro (100 ml), bajo argón y bajo agitación, se añade isocianato de tricloroacetilo (2,53 g, 13,48 mmoles, 1,2 eq.) gota a gota, a 18°C, durante 10 minutos. La solución amarilla límpida resultante se agita durante otros 15 minutos a temperatura ambiente. Después del consumo completo de la amina (Ia) (seguido por CCM y HPLC), el disolvente se evapora bajo presión reducida. El compuesto intermedio bruto marrón claro así obtenido (6,2 g, rendimiento cuantitativo) se utiliza directamente en la etapa siguiente sin purificación suplementaria.

Rendimiento: cuantitativo

50 HPLC: 92,24%

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 8,80 (s ancho, 1H), 6,95-7,31 (m, 12H), 3,92 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,53 (m, 6H)

Etapa (2)

60 A una solución del producto intermedio bruto obtenido en la etapa (1) anterior (6,13 g, 11,2 mmoles, 1,0 eq.) en metanol (120 ml), se añade una solución acuosa de KOH (12,73 g de KOH, 224,0 mmoles, 20 eq., en 25 ml de agua) bajo agitación. Se calienta entonces la mezcla de reacción a 75°C bajo agitación durante 1h30 a la misma temperatura. Después del consumo completo del producto intermedio (seguido por CCM), la mezcla de reacción se concentra en seco. La mezcla en bruto resultante se recoge entonces en agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (3x100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar la urea deseada (IIIa) (4,43 g, 11,1 mmoles, 99% de rendimiento) en forma de una goma incolora con una pureza del 83% determinada por HPLC. Esta urea se utiliza entonces tal cual en la etapa siguiente.

Rendimiento: 99%

SM: MH⁺ 400

5 HPLC: 83,01%

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 6,94-7,30 (m, 12H), 4,77 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,48 (m, 6H).

10 Fase 3: Síntesis de la hidracina (Ia)

A una solución de la urea en bruto (IIIa) obtenida en la fase 2 anterior (4,43 g, 11,1 mmoles, 1 eq.) en *tert*-butanol (50 ml) se añade una solución acuosa de KOH (12,58 g de KOH, 222,1 mmoles, 20 eq., en 25 ml de agua) a 18°C, bajo agitación, durante 10 min. A la mezcla de reacción resultante, se añade una solución acuosa de NaOCl (8,21 ml, 11,1 mmoles, 10% de cloro activo) por porciones (1 ml cada 15 min.) en un periodo de 2h15. Después de la agitación enérgica a 18°C durante 15 min. suplementarios, las fases se separan. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (3x100 ml). Las fases orgánicas reunidas se concentran hasta sequedad bajo presión reducida para dar la hidracina deseada (4 g, 83% de pureza determinada por HPLC). El resto así obtenido se purifica entonces por cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 95/5) para dar la hidracina deseada (3,4 g, 9,1 mmoles, 81% de rendimiento global) en forma de un sólido de color crema con una pureza del 95,6% determinada por HPLC.

Rendimiento global: 81%

25 SM: MH⁺ 372

HPLC: 95,60%

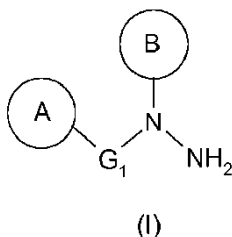
30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7,25 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,97 (m, 4H), 6,73 (m, 2H), 4,83 (s ancho, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,80 (s ancho, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,46-1,57 (m, 6H).

Fase 4: Síntesis del compuesto (Va)

35 Este compuesto se prepara a partir de la hidracina (Ia) obtenida en la fase 3 anterior según el protocolo descrito en la solicitud WO 2007/135 106. Este protocolo se describe en el ejemplo 27 de esta solicitud, y corresponde a las fases 5 y 6 de este ejemplo (páginas 91-92).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I):



5

y de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en la que:

10

- G_1 representa un enlace o una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, saturada o insaturada, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo,

15

- A representa un grupo arilo eventualmente sustituido:

- en posición meta o para por:

20

- un átomo de halógeno o un grupo ciano, alcoxi, halogenoalcoxi, acilaminoalquilo o -XR en el que X representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -CO- y R representa un grupo arilalquilo, cicloalquilo o arilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, o

25

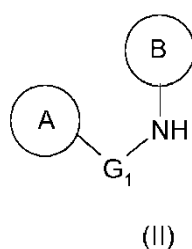
- un grupo cicloalquilo, arilo o arilalquilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes,

- y/o en posición orto o meta por un grupo alquilo, y

30

que comprende las etapas siguientes:

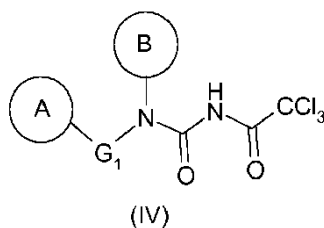
(1) poner en reacción de una amina de fórmula (II) siguiente:



35

en la que G_1 , A y B son tal como se han definido anteriormente,

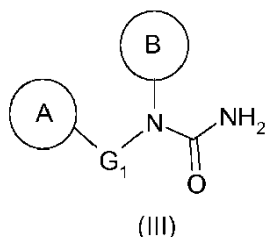
con $Cl_3CC(O)-N=C=O$ para dar un compuesto de fórmula (IV) siguiente:



40

en la que G_1 , A y B son tal como se han definido anteriormente,

(2) tratamiento en medio básico del compuesto de fórmula (IV) obtenido en la etapa anterior para dar una urea de fórmula (III) siguiente:



5

en la que G_1 , A y B son tal como se han definido anteriormente, y

(3) reorganización de Shestakov de la urea de fórmula (III) para dar el compuesto de fórmula (I).

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la reorganización de Shestakov se realiza en presencia de un agente inductor de reorganización seleccionado de entre NaOCl y KOCl, y siendo preferentemente NaOCl.

15 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que el agente inductor de reorganización se introduce de manera escalonada en el tiempo.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que:

- 20
- A representa un grupo fenilo eventualmente sustituido:
 - en posición meta o para por:
 - un átomo de halógeno o un grupo ciano, alcoxi, halogenoalcoxi, acilaminoalquilo o -XR en el que X representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -CO- y R representa un grupo arilalquilo, cicloalquilo o arilo, cada uno sustituido eventualmente por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi y un grupo acilo, o
 - un grupo cicloalquilo, arilo o arilalquilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre un grupo acilo y un grupo alcoxi,
 - y/o en posición orto o meta por un grupo alquilo, y
 - B representa un grupo fenilo sustituido en posición orto por un N-cicloalquilo, tal como un grupo piperidin-1-ilo, y eventualmente sustituido en posición orto' por un grupo alquilo.

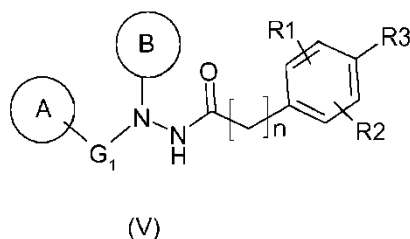
35

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que B representa un grupo fenilo sustituido en posición orto por un grupo piperidin-1-ilo y eventualmente sustituido en posición orto' por un grupo metilo.

40 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que A representa un arilo, preferentemente un fenilo, sustituido en meta o en para, preferentemente en para, por un grupo alcoxi tal como metoxi o por un grupo arilo o arilalquilo eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tales como un grupo acilo o alcoxi.

45 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) es la *N*-(4-bencil-fenil)-*N*-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidracina.

8. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (V) siguiente:



y de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en la que:

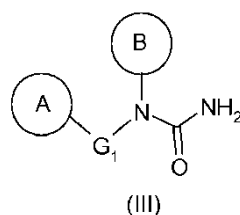
- 5
- R1 representa un grupo alcoxi, tal como metoxi, preferentemente en posición orto con respecto a R3,
 - R2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, tal como cloro o bromo, o un grupo alquilo, tal como metilo, preferentemente en posición meta con respecto a R3,
- 10
- R3 representa un grupo ácido o éster, y preferentemente ácido,
 - n es un número entero comprendido entre 1 y 4, preferentemente entre 1 y 2, y aún más preferentemente es 1,
- 15
- G₁ representa un enlace o una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, saturada o insaturada, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos,
- 20
- A representa un grupo arilo, tal como fenilo, eventualmente sustituido:
 - en posición meta o para por:
 - un átomo de halógeno o un grupo ciano, alcoxi, halogenoalcoxi, acilaminoalquilo o -XR en la que X representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -CO- y R representa un grupo arilalquilo, cicloalquilo o arilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tales como átomo de halógeno, grupo alcoxi o acilo, o
 - un grupo cicloalquilo, arilo o arilalquilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tales como un grupo acilo o alcoxi,
 - y/o en posición orto o meta por un grupo alquilo, y
 - B representa un grupo arilo, preferentemente un fenilo, sustituido en posición orto por un heterociclo, preferentemente un N-cicloalquilo, tal como un grupo piperidin-1-ilo, y eventualmente sustituido en posición orto' por un grupo alquilo, tal como un metilo,

caracterizado por que el compuesto de fórmula (V) se prepara a partir de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y el compuesto de fórmula (I) se prepara mediante un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

- 40
9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por que A representa un arilo, preferentemente un fenilo, sustituido en meta o en para, preferentemente en para, por un grupo alcoxi tal como metoxi o por un grupo arilo o arilalquilo eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes, tales como un grupo acilo o alcoxi.

- 45
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 y 9, caracterizado por que el compuesto de fórmula (V) es el clorhidrato del ácido 4-[N-(4-bencil-fenil)-N-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico.

- 50
11. Compuesto de fórmula general (III):



en la que:

- 55
- G₁ representa un enlace o una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, saturada o insaturada, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo,
 - A representa un grupo arilo eventualmente sustituido:

- en posición meta o para por:
 - 5 • un átomo de halógeno o un grupo ciano, alcoxi, halogenoalcoxi, acilaminoalquilo o -XR en el que X representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -CO- y R representa un grupo arilalquilo, cicloalquilo o arilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, o
 - 10 • un grupo cicloalquilo, arilo o arilalquilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes,
 - y/o en posición orto o meta por un grupo alquilo, y
 - 15 ▪ B representa un grupo arilo sustituido en posición orto por un heterocíclico, y eventualmente sustituido en posición orto' por un grupo alquilo.
12. Compuesto según la reivindicación 11, caracterizado por que:
- 20 ▪ A representa un grupo fenilo eventualmente sustituido:
 - en posición meta o para por:
 - 25 • un átomo de halógeno o un grupo ciano, alcoxi, halogenoalcoxi, acilaminoalquilo o -XR en el que X representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -CO- y R representa un grupo arilalquilo, cicloalquilo o arilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi y un grupo acilo, o
 - un grupo cicloalquilo, arilo o arilalquilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre un grupo acilo y un grupo alcoxi,
 - 30 - y/o en posición orto o meta por un grupo alquilo, y
 - 35 ▪ B representa un grupo fenilo sustituido en posición orto por un N-cicloalquilo, tal como un grupo piperidin-1-ilo, y eventualmente sustituido en posición orto' por un grupo alquilo.
13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, caracterizado por que B representa un grupo fenilo sustituido en posición orto por un grupo piperidin-1-ilo y eventualmente sustituido en posición orto por un grupo metilo.
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado por que A representa un arilo, preferentemente un fenilo, sustituido en meta o en para, preferentemente en para, por un grupo alcoxi tal como metoxi o por un grupo arilo o arilalquilo, eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tales como un grupo acilo o alcoxi.
15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado por que se trata de la 1-(4-bencil-fenil)-1-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-urea.