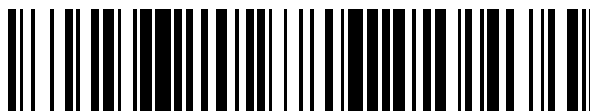


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 045**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2012 PCT/EP2012/058338**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12156221**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2012 E 12718262 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2709988**

54 Título: **Procedimiento de preparación del ácido [4,6-bis-dimetilamino-2-[4-(4-trifluorometilbenzoil-amino)bencil]pirimidin-5-il]acético**

30 Prioridad:

16.05.2011 US 201161486363 P

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

25.10.2017

73 Titular/es:

**ACTIMIS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
400 S. El Camino Real, Suite 1200
San Mateo, CA 94402, US**

72 Inventor/es:

**RODRIGUEZ DEHLI, JUAN M.;
HAGENKOETTER, ROBERT;
SCHUL, MICHAEL;
STANGE, CHRISTIAN;
WANG, XIAO-JUN;
ZHANG, LI y
MASSOT, ORIOL**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

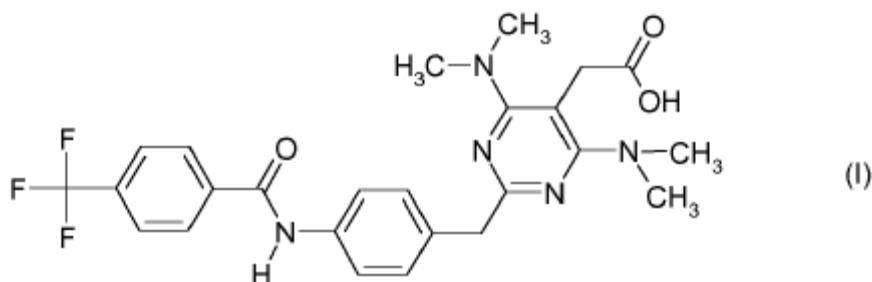
ES 2 639 045 T3

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 preparación del ácido [4,6-bis-dimetilamino-2-[4-(4-trifluorometilbenzoil-amino)encil]pirimidin-5-il]acético

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I),

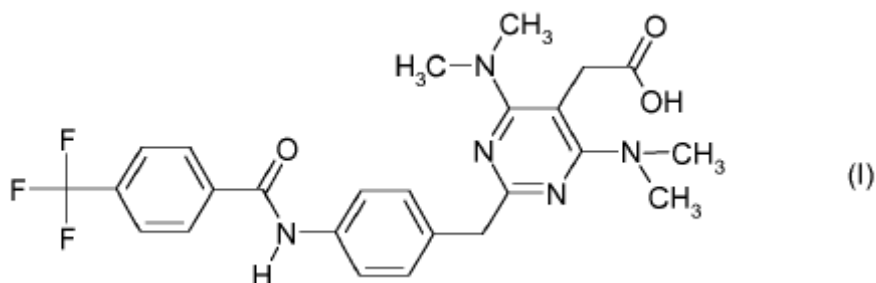


El documento WO 2004096777 describe el uso del compuesto de fórmula (I) como antagonista de CRTH2, así como un procedimiento de preparación de dicho compuesto en pequeñas cantidades.

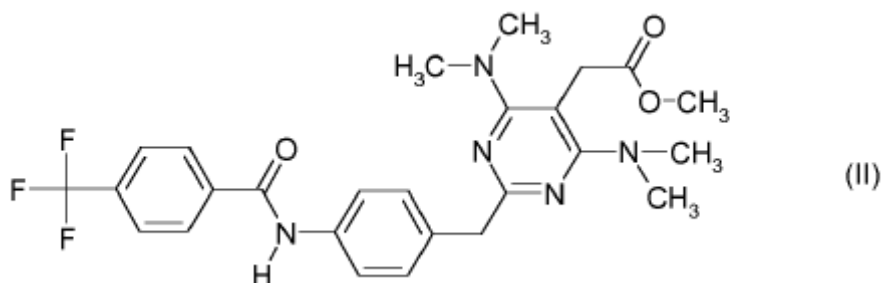
El documento WO2010027448 describe un procedimiento apropiado para la producción del compuesto de fórmula (I) usando compuestos marcados isotópicamente.

- 10 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento apropiado para la producción a gran escala del compuesto de fórmula (I). Dicho procedimiento debe proporcionar el compuesto de fórmula (I) con alto rendimiento y alta pureza. Dicho procedimiento debe ser más eficiente en términos de esfuerzo, energía y gastos.

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación un compuesto de fórmula (I),

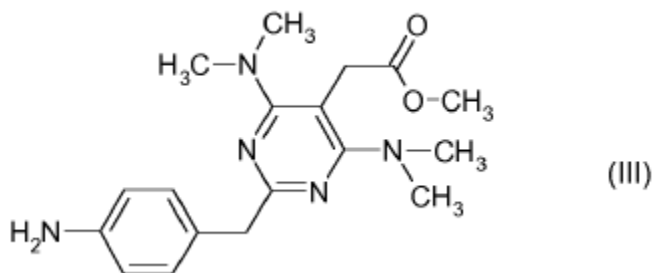


- 15 en el que el compuesto de fórmula (I) se obtiene a partir de la hidrólisis de un compuesto de fórmula (II)



en presencia de una primera base y de un solvente o de una primera mezcla de solventes (también denominada como la etapa A) y

en la que el compuesto de fórmula (II) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III)



con cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo en presencia de una segunda base y de un segundo solvente, en el que el segundo solvente es metanol.

- 5 El procedimiento de acuerdo con la presente invención es especialmente apropiado para la producción a gran escala del compuesto de fórmula (I). Dicho procedimiento proporciona el compuesto de fórmula (I) con alto rendimiento y alta pureza. Dicho procedimiento es además eficiente en términos de esfuerzo, energía y gastos.

Etapa A:

- 10 El término "hidrólisis" como se usa en este documento se refiere a la escisión de la función éster por adición formal de una molécula de agua. De acuerdo con lo anterior, el solvente o la mezcla de solventes contiene agua al menos en una cantidad suficiente para realizar la hidrólisis completa del compuesto de fórmula (II), esto es, al menos 1 mol de agua por 1 mol del compuesto de fórmula (II), preferiblemente al menos 5 moles de agua por 1 mol del compuesto de fórmula (II), más preferiblemente al menos 10 moles de agua por 1 mol del compuesto de fórmula (II), en particular 30 a 50 moles de agua por 1 mol del compuesto de fórmula (II).

- 15 Además, el solvente o la mezcla de solventes usados en la etapa A preferiblemente es una mezcla de agua con al menos un solvente miscible con agua seleccionado de éteres y/o alcoholes, preferiblemente de tetrahidrofurano y/o metanol. En particular, el solvente o la mezcla de solventes usados en la etapa A es una mezcla que consiste en 40 a 55% en volumen de tetrahidrofurano, 10 a 40% en volumen de metanol y 15 a 50% en volumen de agua.

- 20 En general, el solvente o la mezcla de solventes usados en la etapa A se usa en una cantidad de 1.0 a 3.0 litros por 1 mol del compuesto de fórmula (II), preferiblemente en una cantidad de 1.0 a 2.0 litros por 1 mol del compuesto de fórmula (II).

La base usada de acuerdo con la etapa A (también denominada como primera base) se puede seleccionar entre hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como NaOH, LiOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ o Li₂CO₃. Preferiblemente, la base usada de acuerdo con la etapa A es LiOH, en particular el monohidrato de LiOH.

- 25 En general, la base usada de acuerdo con la etapa A se usa en una cantidad de al menos 1 mol por 1 mol del compuesto de fórmula (II), preferiblemente en una cantidad de 1.0 a 2.0 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (II) en particular en una cantidad de 1.3 a 1.7 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (II).

La etapa A del procedimiento de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo usualmente a presión atmosférica.

- 30 La etapa A del procedimiento de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo normalmente a una temperatura entre 15°C y el punto de ebullición del solvente o la mezcla de solventes a presión atmosférica. En particular, la etapa A se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 60°C cuando se usa una mezcla que consiste en 40 a 55% en volumen de tetrahidrofurano, 40 a 55% en volumen de metanol y 5 a 20% en volumen de agua como mezcla de solventes.

- 35 El tiempo de reacción para la etapa A del procedimiento de acuerdo con la presente invención depende de las condiciones de reacción usadas. En general, las condiciones de reacción se seleccionan de manera que el tiempo de reacción esté entre 1 y 10 horas, preferiblemente entre 2 y 4 horas.

En la técnica se conocen equipos apropiados para realizar la etapa A del procedimiento de acuerdo con la presente invención, tales como recipientes de doble camisa.

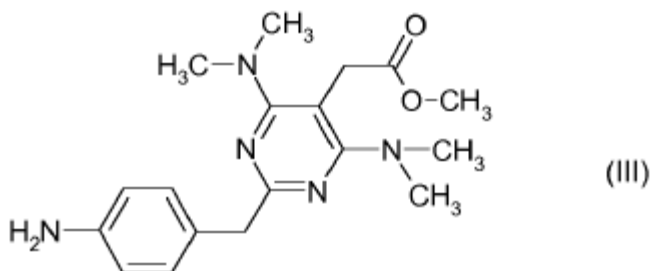
- 40 En una realización preferida de la presente invención, la mezcla de reacción obtenida en la etapa A del procedimiento de acuerdo con la presente invención que comprende una sal del compuesto de fórmula (I) se neutraliza posteriormente con un ácido, preferiblemente un ácido orgánico tal como ácido acético.

En general, se usa ácido acético en una cantidad de 0.5 a 5 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (II), preferiblemente en una cantidad de 1 a 3 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (II).

El compuesto de fórmula (I) se puede aislar como un sólido por medios habituales tales como filtración y lavado del producto en bruto con un solvente en el que el compuesto de fórmula (I) es poco soluble, tal como metanol.

5 Etapa B:

Una realización particular de la presente invención se refiere al procedimiento como se ha descrito anteriormente, en el que el compuesto de fórmula (II) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III)



10 con cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo en presencia de una segunda base y de un solvente o de una mezcla de solventes (denominada como etapa B).

En la etapa B se usa en general el cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo en una proporción al menos equimolar con respecto a la cantidad molar del compuesto de fórmula (III). Preferiblemente se usa cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo en una cantidad de 1 a 1.5 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (III), en particular en una cantidad de 1.01 a 1.15 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (III).

15 La base usada de acuerdo con la etapa B (también denominada como segunda base) se puede seleccionar entre bases inorgánicas, tales como Na₂CO₃ o K₂CO₃, o de bases orgánicas, tales como aminas terciarias o compuestos heteroaromáticos que contienen nitrógeno, tales como diisopropiletilamina, trietilamina o piridina. Preferiblemente, la base usada de acuerdo con la etapa B es diisopropiletilamina.

20 En general, la base usada de acuerdo con la etapa B se usa en una cantidad de al menos 1 mol por 1 mol del compuesto de fórmula (III), preferiblemente en una cantidad de 1.0 a 1.5 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (III), más preferiblemente en una cantidad de 1.05 a 1.2 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (III).

El solvente o la mezcla de solventes usados en la etapa B se pueden seleccionar de solventes apróticos polares, tales como dimetilformamida o N-metil-2-pirrolidona, o de alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol.

25 Sorprendentemente se ha encontrado que la reacción de la etapa B es muy rápida y, de este modo, altamente selectiva. De acuerdo con lo anterior, el solvente preferido o la mezcla de solventes usada en la etapa B en particular es metanol.

En general, el solvente o la mezcla de solventes usados en la etapa B se usa en una cantidad de 1 a 5 litros por 1 mol del compuesto de fórmula (II), preferiblemente en una cantidad de 2.0 a 3.0 litros por 1 mol del compuesto de fórmula (II).

30 La etapa B del procedimiento de acuerdo con la presente invención se realiza usualmente a presión atmosférica.

La etapa B del procedimiento de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo usualmente a una temperatura entre 15°C y el punto de ebullición del solvente o la mezcla de solventes a presión atmosférica. En particular, la etapa A se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40 a 60°C cuando se usa metanol como solvente.

35 El tiempo de reacción para la etapa B del procedimiento de acuerdo con la presente invención depende de la velocidad de adición del cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo. En general, las condiciones de reacción se seleccionan de manera que el tiempo de adición esté entre 0.1 y 5 horas, preferiblemente entre 0.5 y 1.5 horas.

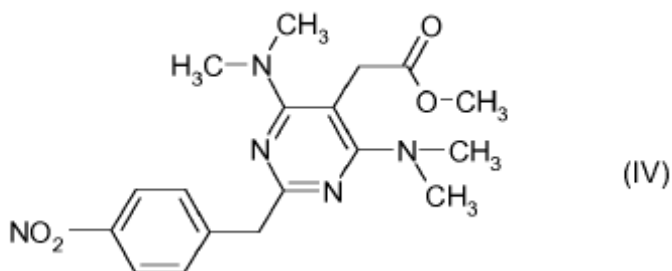
En la técnica se conocen equipos apropiados para llevar a cabo la etapa B del procedimiento de acuerdo con la presente invención, tales como recipientes de doble camisa.

40 El compuesto de fórmula (II) se puede aislar como un sólido por medios habituales tales como filtración. Para mejorar las propiedades de filtración, el envejecimiento de los cristales puede llevarse a cabo calentando a reflujo

después de la adición de cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo y antes de enfriar. Para la purificación, el producto en bruto se puede lavar después con un solvente en el que el compuesto de fórmula (II) es poco soluble, tal como isopropanol.

Etapa C:

- 5 Otra realización particular de la presente invención se refiere al procedimiento como se ha descrito anteriormente, en el que el compuesto de fórmula (III) se obtiene por hidrogenación de un compuesto de fórmula (IV) (denominado como etapa C)



- 10 La hidrogenación del compuesto de fórmula (IV) en la etapa C se lleva a cabo en general en presencia de un catalizador de hidrogenación. En la técnica se conocen catalizadores de hidrogenación apropiados. En particular, la etapa C del procedimiento de acuerdo con la presente invención se realiza en presencia de paladio sobre carbón activado.

- 15 El solvente o la mezcla de solventes usados en la etapa C se pueden seleccionar entre solventes inertes tales como alcoholes, ésteres, hidrocarburos saturados, hidrocarburos saturados halogenados, éteres o éteres cíclicos y mezclas de los mismos. En particular, el solvente preferido utilizado en la etapa C es una mezcla de metanol y acetato de isopropilo.

En general, el solvente o la mezcla de solventes usados en la etapa C se usa en una cantidad de 0.01 a 5 litros por 1 mol del compuesto de fórmula (IV), preferiblemente en una cantidad de 1 a 3 litros por 1 mol del compuesto de fórmula (IV).

- 20 La reacción de acuerdo con la etapa C de la presente invención se realiza usualmente a una presión de hidrógeno de 1 a 5 bares, preferiblemente a una presión de hidrógeno de 2.0 a 3.0 bares.

La etapa C del procedimiento de acuerdo con la presente invención se inicia usualmente a una temperatura entre 15°C y 60°C, preferiblemente a una temperatura de 25°C a 40°C. Durante la hidrogenación la temperatura puede aumentar a 70°C.

- 25 El tiempo de reacción para la etapa C del procedimiento de acuerdo con la presente invención depende de las condiciones de reacción usadas. En general, las condiciones de reacción se seleccionan de manera que el tiempo de reacción esté entre 0.05 y 5 horas, preferiblemente entre 0.5 y 3 horas.

En la técnica se conocen equipos apropiados para realizar la etapa C del procedimiento de acuerdo con la presente invención, tales como recipientes de doble camisa o autoclaves.

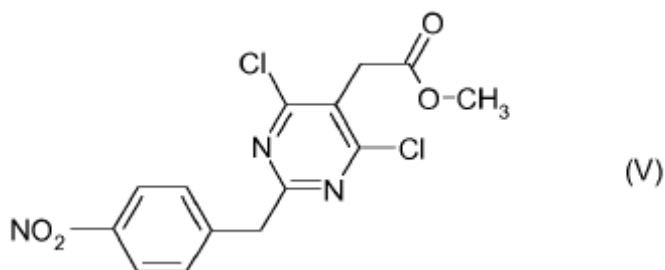
- 30 El compuesto de fórmula (III) puede purificarse reemplazando el cambio del solvente usado en la etapa C con un nuevo solvente en el que el compuesto de fórmula (III) es poco soluble, tal como isopropanol. Se puede adicionar isopropanol en una cantidad de 1 a 10 litros por mol del compuesto de fórmula (III), preferiblemente en una cantidad de 1 a 4 litros por mol del compuesto de fórmula (III).

- 35 El compuesto de fórmula (III) se puede aislar como un sólido por medios habituales tales como filtración y lavado del producto en bruto con un solvente en el que el compuesto de fórmula (III) es poco soluble, tal como isopropanol.

El compuesto de fórmula (III) se obtiene de este modo como su base libre.

Etapa D:

Otra realización particular de la presente invención se refiere al procedimiento como se ha descrito anteriormente, en el que el compuesto de fórmula (IV) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)



con un exceso de dimetilamina en presencia de un solvente o de una mezcla de solventes (denominada como etapa D).

- 5 En la etapa D, se usa en general una dimetilamina en una cantidad de al menos 4 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (V). Preferiblemente se usa dimetilamina en una cantidad de 5 a 20 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (V), en particular en una cantidad de 7 a 15 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (V). La dimetilamina se adiciona pura preferiblemente a la mezcla de reacción.

- 10 El solvente o la mezcla de solventes usados en la etapa D se pueden seleccionar entre solventes polares tales como éteres, ésteres, amidas y mezclas de los mismos. En particular, el solvente preferido utilizado en la etapa D es acetato de isopropilo.

En general, el solvente o la mezcla de solventes usados en la etapa D se usa en una cantidad de 0.3 a 5 litros por 1 mol del compuesto de fórmula (V), preferiblemente en una cantidad de 0.7 a 2 litros por 1 mol del compuesto de fórmula (V).

- 15 La reacción de acuerdo con la etapa D de la presente invención se realiza usualmente a una presión de 1 a 5 bar, preferiblemente a una presión de 2.0 a 3.5 bar.

La etapa D del procedimiento de acuerdo con la presente invención se realiza usualmente a una temperatura entre 40°C y 100°C, preferiblemente a una temperatura de 60°C a 80°C.

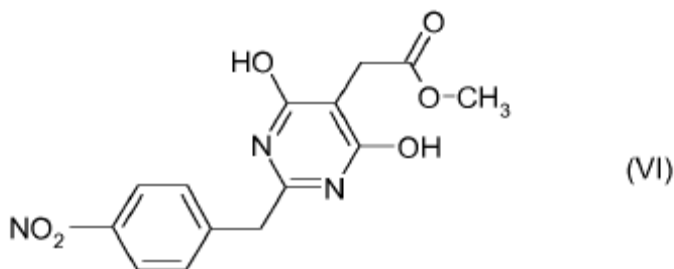
- 20 El tiempo de reacción para la etapa D del procedimiento de acuerdo con la presente invención depende de las condiciones de reacción usadas. En general, las condiciones de reacción se seleccionan de manera que el tiempo de reacción esté entre 1 y 12 horas, preferiblemente entre 4 y 10 horas.

En la técnica se conocen equipos apropiados para realizar la etapa D del procedimiento de acuerdo con la presente invención, tales como recipientes de doble camisa.

- 25 El compuesto de fórmula (IV) se puede aislar usando técnicas estándar. Sin embargo, preferiblemente la hidrogenación del compuesto de fórmula (IV) obtenido en la etapa D se realiza sin aislamiento previo de dicho compuesto, esto es, la mezcla de reacción cruda obtenida en la etapa D se usa como material de partida para la etapa C. En esta realización particular la mezcla de reacción obtenida en la etapa D se lava preferiblemente con agua antes de realizar la hidrogenación. Después del lavado de la mezcla de reacción obtenida en la etapa D, la mezcla de reacción se puede diluir con un solvente polar prótico tal como metanol.

Etapa E:

- 30 Otra realización particular de la presente invención se refiere al procedimiento como se ha descrito anteriormente, en el que el compuesto de fórmula (V) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



con un agente de cloración en presencia de una tercera base (denominada como etapa E).

El agente de cloración usado en la etapa E se puede seleccionar entre SOCl_2 , PCl_3 , PCl_5 o POCl_3 . Preferiblemente, el agente de cloración es POCl_3 .

5 En la etapa E el agente de cloración en general se usa en una cantidad de al menos 1.5 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (VI). Preferiblemente, el agente de cloración se usa en una cantidad de 1.5 a 3.5 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (VI), en particular en una cantidad de 2.3 a 2.8 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (VI).

La base usada de acuerdo con la etapa E (también denominada como tercera base) se puede seleccionar entre aminas terciarias o compuestos heteroaromáticos que contienen nitrógeno, tales como trietilamina, diisopropilamina o piridina. Preferiblemente, la base usada de acuerdo con la etapa D es trietilamina.

10 En general, la base usada de acuerdo con la etapa E se usa en una cantidad de al menos 1 mol por 1 mol del compuesto de fórmula (VI), preferiblemente en una cantidad de 1 a 3 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (VI), más preferiblemente en una cantidad de 1.2 a 1.8 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (VI).

15 El solvente o la mezcla de solventes usados en la etapa E preferiblemente se selecciona entre solventes, tales como hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, ésteres, éteres y mezclas de los mismos. En particular, el solvente preferido o la mezcla de solventes usada en la etapa E es tolueno.

En general, el solvente o la mezcla de solventes usados en la etapa E se usa en una cantidad de 1 a 3 litros por 1 mol del compuesto de fórmula (VI), preferiblemente en una cantidad de 1.1 a 1.5 litros por 1 mol del compuesto de fórmula (VI).

La etapa E del procedimiento de acuerdo con la presente invención se realiza usualmente a presión atmosférica.

20 La etapa E del procedimiento de acuerdo con la presente invención se realiza usualmente a una temperatura entre 15°C y el punto de ebullición del solvente o la mezcla de solventes a presión atmosférica. En particular, la etapa E se lleva a cabo a una temperatura de 90°C a 110°C cuando se usa tolueno como solvente.

25 El tiempo de reacción para la etapa E del procedimiento de acuerdo con la presente invención depende de las condiciones de reacción usadas. En general, las condiciones de reacción se seleccionan de manera que el tiempo de reacción esté entre 1 y 10 horas, preferiblemente entre 2 y 4 horas.

En la técnica se conocen equipos apropiados para realizar la etapa E del procedimiento de acuerdo con la presente invención, tales como recipientes de doble camisa.

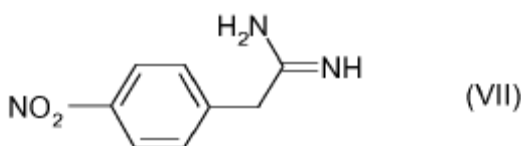
30 En una realización preferida de la presente invención, la mezcla de reacción obtenida en la etapa E del procedimiento de acuerdo con la presente invención se neutraliza con una base inorgánica, preferiblemente una solución acuosa de hidróxido de sodio, después de la eliminación con vacío del agente de cloración en exceso.

En general, se usa hidróxido sódico en una cantidad de 1.5 a 5 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (VI), preferiblemente en una cantidad de 2.5 a 3.5 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (VI).

35 El compuesto de fórmula (V) se puede aislar como un sólido por medios habituales tales como filtración y lavado del producto en bruto con un solvente en el que el compuesto de fórmula (V) es poco soluble, tal como metanol y/o agua.

Etapa F:

Otra realización particular de la presente invención se refiere al procedimiento tal como se ha descrito anteriormente, en el que el compuesto de fórmula (VI) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o un hidrohalegeno del mismo



40 con 1,1,2-etanotricarboxilato de trimetilo en presencia de una cuarta base (denominada como etapa F). El compuesto de fórmula (VII) se usa preferiblemente como el clorhidrato del mismo.

En la etapa F del procedimiento de acuerdo con la presente invención, el 1,1,2-etanotricarboxilato de trimetilo en general se usa en una cantidad de al menos 1 mol por 1 mol del compuesto de fórmula (VII). Preferiblemente se usa

1,1,2-etanotricarboxilato de trimetilo en una cantidad de 1 a 5 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (VII), en particular en una cantidad de 1.1 a 1.5 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (VII).

5 La base usada de acuerdo con la etapa F (también denominada como cuarta base) se puede seleccionar entre alcanolatos inferiores de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como NaOCH₃, KOCH₃ o LiOCH₃. Preferiblemente, la base usada de acuerdo con la etapa A es metilato de sodio (NaOCH₃).

En general, la base usada de acuerdo con la etapa F se usa en una cantidad de al menos 1 mol por 1 mol del compuesto de fórmula (VII), preferiblemente en una cantidad de 1.5 a 5 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (VII), más preferiblemente en una cantidad de 2 a 3 moles por 1 mol del compuesto de fórmula (VII).

10 El solvente o la mezcla de solventes usados en la etapa F se selecciona preferiblemente de solventes próticos polares, tales como alcoholes, o solventes apróticos polares tales como éteres, ésteres o amidas, tales como N-metil-2-pirrolidona o dimetilformamida, y sus mezclas. En particular, el solvente o la mezcla de solventes usados en la etapa F es metanol.

15 En general, el solvente o la mezcla de solventes usados en la etapa F se usa en una cantidad de 1 a 10 litros por 1 mol del compuesto de fórmula (VII), preferiblemente en una cantidad de 2 a 5 litros por 1 mol del compuesto de fórmula (VII).

La etapa F del procedimiento de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo usualmente a presión atmosférica.

20 La etapa F del procedimiento de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo usualmente a una temperatura entre 15°C y el punto de ebullición del solvente o la mezcla de solventes a presión atmosférica. En particular, la etapa F se lleva a cabo a una temperatura de 35°C a 55°C cuando se usa metanol como solvente.

El tiempo de reacción para la etapa F del procedimiento de acuerdo con la presente invención depende de las condiciones de reacción usadas. En general, las condiciones de reacción se seleccionan de manera que el tiempo de reacción esté entre 1 y 10 horas, preferiblemente entre 3 y 6 horas.

25 En la técnica se conocen equipos apropiados para realizar la etapa F del procedimiento de acuerdo con la presente invención, tales como recipientes de doble camisa.

En una realización preferida de la presente invención, la mezcla de reacción obtenida en la etapa F del procedimiento de acuerdo con la presente invención se ajusta a un valor de pH de 6 a 7 con ácido acético antes de diluir la mezcla de reacción con agua.

30 El compuesto de fórmula (VI) se puede aislar como un sólido por medios habituales tales como filtración y lavado del producto en bruto con un solvente en el que el compuesto de fórmula (VI) es poco soluble, tal como metanol y/o agua.

Etapa G:

35 Otra realización particular de la presente invención se refiere al procedimiento tal como se ha descrito anteriormente, en el que el compuesto de fórmula (VII) o el hidrohalegeno del mismo se obtiene haciendo reaccionar 4-nitrofenilacetoniitrilo con cloruro de acetilo en presencia de metanol y haciendo reaccionar posteriormente el intermedio obtenido con amoníaco (denominado como etapa G).

En la etapa G del procedimiento de acuerdo con la presente invención, el cloruro de acetilo en general se usa en una cantidad de al menos 2 moles por 1 mol de 4-nitrofenilacetoniitrilo. Preferiblemente se usa cloruro de acetilo en una cantidad de 2.5 a 3.5 moles por 1 mol de 4-nitrofenilacetoniitrilo.

40 En la etapa G del procedimiento de acuerdo con la presente invención se usa metanol en general en una cantidad de al menos 2 moles por 1 mol de 4-nitrofenilacetoniitrilo. Preferiblemente se usa metanol en una cantidad de 4 a 6 moles por 1 mol de 4-nitrofenilacetoniitrilo.

El solvente o la mezcla de solventes usados preferiblemente se selecciona entre solventes apróticos, tales como hidrocarburos aromáticos. En particular, el solvente o la mezcla de solventes usados es tolueno.

45 En la etapa G del procedimiento de acuerdo con la presente invención, la mezcla de reacción se concentra en general con vacío hasta cierto punto antes de la adición de amoníaco.

El amoníaco en general se usa en una cantidad de al menos 1 mol por 1 mol de 4-nitrofenilacetoniitrilo. Preferiblemente se usa amoníaco en una cantidad de 1 a 10 moles por 1 mol de 4-nitrofenilacetoniitrilo, en particular en una cantidad de 2 a 5 moles por 1 mol de 4-nitrofenilacetoniitrilo.

En la etapa G del procedimiento de acuerdo con la presente invención, el amoníaco se usa preferiblemente como una solución de amoníaco en un solvente orgánico, tal como metanol.

5 El solvente o la mezcla de solventes usados en la etapa G se selecciona preferiblemente entre solventes próticos, tales como alcoholes, que se pueden mezclar con hidrocarburos aromáticos u otros solventes apróticos. En particular, el solvente o la mezcla de solventes usados en la etapa G es una mezcla de metanol y tolueno.

En general, el solvente o la mezcla de solventes usados para la aminación en la etapa G se usa en una cantidad de 0.5 a 5 litros por 1 mol de 4-nitrofenilacetoniitrilo, preferiblemente en una cantidad de 0,7 a 3 litros por 1 mol de 4-nitrofenilacetoniitrilo.

10 La etapa G del procedimiento de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo usualmente a presión atmosférica.

La etapa G del procedimiento de acuerdo con la presente invención se realiza usualmente a una temperatura entre 15°C y 50°C. En particular, la etapa G se lleva a cabo a una temperatura de 18°C a 30°C.

15 El tiempo de reacción para la etapa G del procedimiento de acuerdo con la presente invención depende de las condiciones de reacción usadas. En general, las condiciones de reacción se seleccionan de manera que el tiempo de reacción esté entre 1 y 10 horas, preferiblemente entre 5 y 8 horas.

En la técnica se conocen equipos apropiados para realizar la etapa G del procedimiento de acuerdo con la presente invención, tales como recipientes de doble camisa.

20 En una realización preferida de la presente invención, el exceso de amoníaco y al menos una parte del solvente de reacción se elimina con vacío y el residuo se diluye con acetona y se enfría a temperatura ambiente para facilitar la precipitación del compuesto de fórmula (VII).

El compuesto de fórmula (VII) se puede aislar como un sólido por medios habituales tales como filtración y lavado del producto en bruto con un solvente en el que el compuesto de fórmula (VII) es poco soluble, tal como acetona.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar adicionalmente la presente invención sin limitar su alcance.

25 Ejemplo 1: Procedimiento de preparación del ácido [4,6-bis-dimetilamino-2-[4-(4-trifluorometilbenzoil-amino)encil]pirimidin-5-il] acético (Compuesto de fórmula (I))

Etapa G:

30 A una suspensión agitada de 4-nitrofenilacetoniitrilo (150.0 g) en tolueno (900 mL) en un recipiente de doble camisa de 2500 mL a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ se le adiciona metanol (182 mL). A esta suspensión se le adiciona lentamente cloruro de acetilo (217.9 g) durante un periodo de 1 hora con el fin de no exceder una temperatura de reacción de 25°C . Posteriormente la suspensión se agita a $25 \pm 5^\circ\text{C}$, durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se calienta a 45°C y se concentra a vacío para obtener un volumen de aproximadamente 950 mL del residuo. El residuo se diluye con tolueno (450 mL) y se concentra de nuevo a vacío para obtener un volumen de aproximadamente 1000 mL. Después de enfriar a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ una solución de amoníaco en metanol (7 M, 308.7 g) se adiciona durante un periodo de 10 minutos. La suspensión obtenida se agita durante 2 horas adicionales, se calienta a 45°C y se concentra a vacío para obtener un volumen del residuo de aproximadamente 600 mL. El residuo se enfría a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ y se trató con acetona (450 mL). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. El sólido se separa por filtración, se lava y se seca a vacío a 35°C para producir clorhidrato de 2-(4-nitrofenil)acetamidina como cristales incoloros en una cantidad de 185.8 g (rendimiento: 95%; pureza HPLC: 99.95%).

Etapa F:

40 A una suspensión agitada de clorhidrato de 2-(4-nitrofenil)acetamidina (100 g, obtenido de acuerdo con la etapa G) en metanol (850 mL) en un recipiente de doble camisa de 2500 mL, se adiciona 1,1,2-etanotricarboxilato de trimetilo fundido que tiene una temperatura de aproximadamente 65°C . La mezcla de reacción se calienta a $40 \pm 5^\circ\text{C}$. Se adiciona una solución de metanolato de sodio (30% en metanol, 230 g), durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agita a $40 \pm 5^\circ\text{C}$, durante 4 horas adicionales. La mezcla de reacción se ajusta a un valor de pH de 6.2 con ácido acético (76.6 g), se adicionan 500 mL de agua y la mezcla de reacción se agita a $40 \pm 5^\circ\text{C}$, durante aproximadamente 2 horas. Después de enfriar a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ el sólido se separa por filtración, se lava con metanol (225 mL) y con una mezcla de metanol y agua (175 mL). El sólido se seca a vacío a 60°C , para producir 238.6 g de un producto en bruto que contiene éster metílico del ácido [4,6-dihidroxi-2-(4-nitroencil)-pirimidin-5-il]-acético en una cantidad de 119.3 g (rendimiento: 81%; pureza HPLC: 97.5%).

50 Etapa E:

5 A una suspensión agitada del éster metílico del ácido [4,6-dihidroxi-2-(4-nitrobencil)pirimidin-5-il]acético (200 g, obtenido de acuerdo con la etapa F) en tolueno (800 mL) en un recipiente de doble camisa de 2500 mL a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ se le adicionan 245 g POCl_3 . A esta mezcla de reacción se le adiciona trietilamina (95 g) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción se calienta a $103 \pm 2^\circ\text{C}$ (condiciones de reflujo) y se agita, durante 3 horas. El exceso de POCl_3 se elimina con vacío. La suspensión resultante se enfrió a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ y se adicionan 800 mL de metanol. Posteriormente se adiciona una solución acuosa de NaOH (13% en peso, 164 g) y la mezcla de reacción se agita a $20 \pm 5^\circ\text{C}$, durante 30 minutos. El sólido se separa por filtración y se lava posteriormente con metanol (600 mL), agua desionizada (440 mL) y de nuevo con metanol (200 mL). El producto cristalino se seca a vacío a 30°C para producir el éster metílico del ácido [4,6-dicloro-2-(4-nitrobencil)pirimidin-5-il]acético en una cantidad de 201 g (rendimiento: 90%; pureza HPLC: 98,2%).

Etapa D y C:

15 a) En un autoclave inertizado éster metílico del ácido [4,6-dicloro-2-(4-nitrobencil)pirimidin-5-il]acético (200 g, obtenido de acuerdo con la etapa E) se suspende en 600 mL de éster isopropílico del ácido acético. El autoclave se evacua y a la suspensión agitada, se le adiciona dimetilamina pura (232.5 g) a una presión de hasta 2.5 bar y a una temperatura enfriada a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ durante un periodo de aproximadamente 90 minutos. La mezcla de reacción se calienta a $70 \pm 5^\circ\text{C}$ y se agita, durante otras 4 horas. Se adiciona agua desionizada (400 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calienta a $62 \pm 3^\circ\text{C}$. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se elimina para producir una solución orgánica que comprende éster metílico del ácido [4,6-bis-dimetilamino-2-(4-nitrobencil)pirimidin-5-il]acético.

20 b) La solución orgánica obtenida en a) (800mL, correspondiente a 208 g de éster metílico del ácido 4,6-bis-dimetilamino-2-(4-nitrobencil)pirimidin-5-il]acético) se transfirió a un recipiente de hidrogenación y se diluyó con 400 mL de metanol. Se adicionó paladio sobre carbón activado (10% en peso de Pd, 1000 mg) y la hidrogenación se realizó a $30\text{-}60^\circ\text{C}$ y aproximadamente 3 bar de presión de hidrógeno, durante 1 hora. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con 300 mL de metanol. El filtrado obtenido se transfirió a un recipiente de doble camisa, se calentó a $60 \pm 5^\circ\text{C}$ y se concentró a vacío para obtener 480 mL de un residuo. Al residuo se le adicionaron 1000 mL de isopropanol. Después de calentar a $60 \pm 5^\circ\text{C}$ la suspensión resultante se enfrió a $0 \pm 5^\circ\text{C}$ y se agitó, durante una hora. El sólido se separa por filtración, se lava con 400 mL de isopropanol y se seca a vacío a 50°C para producir el éster metílico del ácido [4,6-bis-dimetilamino-2-(4-aminobencil)pirimidin-5-il]acético en una cantidad de 164.0 g (rendimiento: 85% (rendimiento global para las etapas D y E); pureza HPLC: 98.2%).

30 Etapa B:

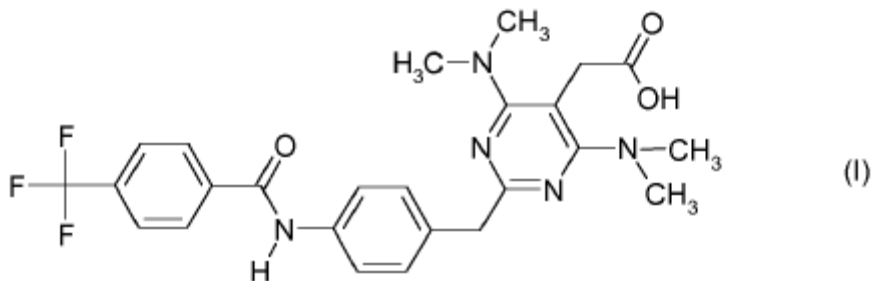
A una suspensión agitada del éster metílico del ácido [4,6-bis-dimetilamino-2-(4-aminobencil)pirimidin-5-il]acético (100 g, obtenido de acuerdo con la etapa C) en 700 mL de metanol en un recipiente de doble camisa de 1500 mL a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ se le adiciona diisopropiletilamina (41.4 g) durante un periodo de 30 minutos mientras se calienta la mezcla de reacción a $50 \pm 5^\circ\text{C}$. Se adiciona cloruro de ácido 4-trifluorometilbenzoico (63.8 g) durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a $50 \pm 5^\circ\text{C}$ y posteriormente se calienta a $65 \pm 5^\circ\text{C}$ (condiciones de reflujo) y se agita, durante otros 30 minutos. La suspensión resultante se enfría gradualmente a $5 \pm 5^\circ\text{C}$ durante un periodo de 2 horas y se agita a esta temperatura, durante 1 hora. El sólido se separa por filtración, se lava con 200 mL de isopropanol y se seca a vacío a 50°C para producir el éster metílico del ácido [4,6-bis-dimetilamino-2-[4-(4-trifluorometilbenzoilamino)bencil]pirimidin-5-il]acético en una cantidad de 135.8 g (rendimiento: 90%; pureza HPLC: 99.5%).

Etapa A:

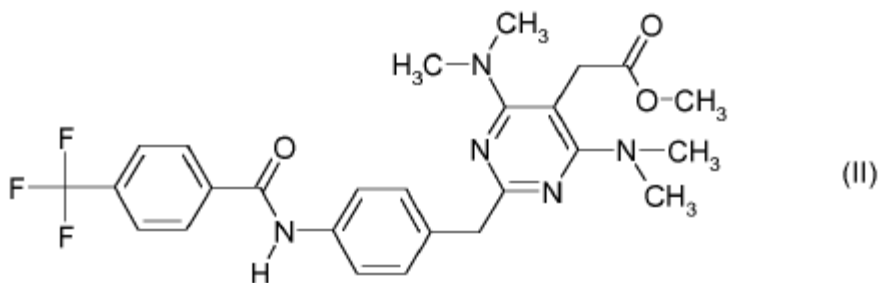
45 Una suspensión agitada del éster metílico del ácido [4,6-bis-dimetilamino-2-[4-(4-trifluorometilbenzoilamino)bencil]pirimidin-5-il]acético (50 g, obtenido de acuerdo con la etapa B) y monohidrato de hidróxido de litio (6.3 g) en una mezcla de 100 mL de tetrahidrofurano y 50 mL de metanol en un recipiente de doble camisa de 1500 mL se calienta a $60 \pm 5^\circ\text{C}$, durante un periodo de 1 hora. Se adiciona lentamente agua desionizada (75 mL). La solución obtenida se agita durante 2 horas a $60 \pm 5^\circ\text{C}$. Una solución de ácido acético (11.6 g) en 50 mL de metanol se adiciona a $60 \pm 5^\circ\text{C}$. La suspensión resultante se enfría gradualmente a $5 \pm 5^\circ\text{C}$, durante un periodo de 2 horas y se agita a esta temperatura, durante otros 30 minutos. El sólido se separa por filtración, se lava con 200 mL de metanol y se seca a vacío a 50°C , para producir el ácido [4,6-bis-dimetilamino-2-[4-(4-trifluorometilbenzoil-amino)bencil]pirimidin-5-il]acético (compuesto de fórmula (I)) en una cantidad de 43.65 g (rendimiento: 90%; pureza HPLC: 99.6 %).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I),

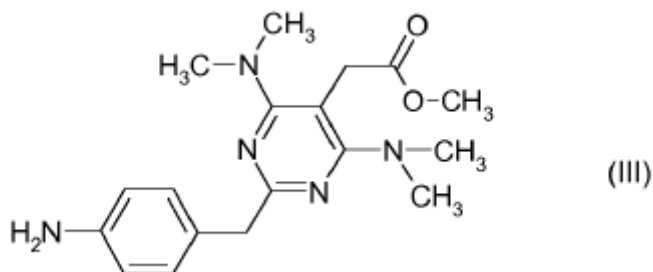


en el que el compuesto de fórmula (I) se obtiene a partir de la hidrólisis de un compuesto de fórmula (II)



5

en presencia de una primera base y de un primer solvente o de una primera mezcla de solventes, y en donde el compuesto de fórmula (II) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III)



10 con cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo en presencia de una segunda base y de un segundo solvente, en el que el segundo solvente es metanol.

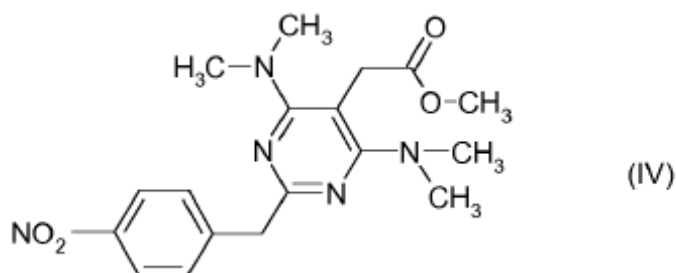
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la primera base es el monohidrato de LiOH.

3. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la primera mezcla de solventes es una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua.

15 4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la mezcla de reacción obtenida que comprende una sal del compuesto de fórmula (I) se neutraliza posteriormente con ácido acético.

5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la segunda base es diisopropiletilamina.

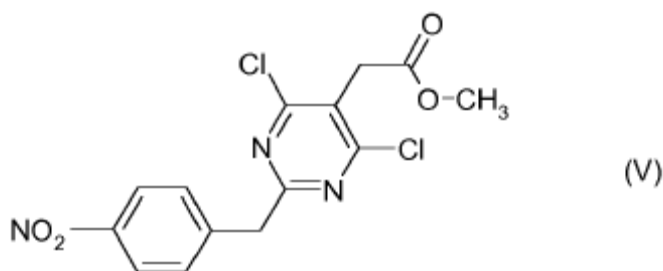
6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de fórmula (III) se obtiene por hidrogenación de un compuesto de fórmula (IV)



7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que la hidrogenación tiene lugar en presencia de paladio sobre carbón activado.

5 8. El procedimiento según la reivindicación 6 o 7, en el que el compuesto de fórmula (III) se aísla a partir de isopropanol como su base libre.

9. El procedimiento según la reivindicación 6, 7 u 8, en el que el compuesto de fórmula (IV) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)



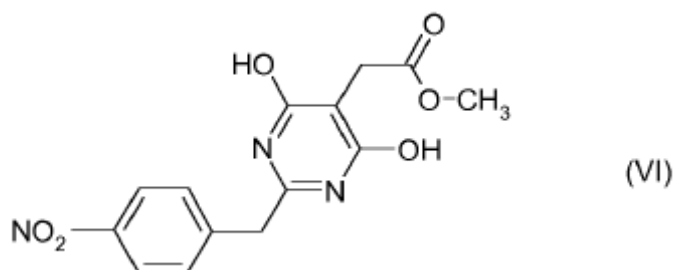
con un exceso de dimetilamina en presencia de un solvente o de una mezcla de solventes.

10 10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el solvente o la mezcla de solventes es acetato de isopropilo.

11. El procedimiento según la reivindicación 9 o 10, en el que la hidrogenación del compuesto de fórmula (IV) según cualquiera de las reivindicaciones 7, 8 o 9 se realiza posteriormente sin aislamiento previo de dicho compuesto.

15 12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que la mezcla de reacción obtenida según la reivindicación 9 o 10 se lava con agua antes de realizar la hidrogenación.

13. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que el compuesto de fórmula (V) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI)

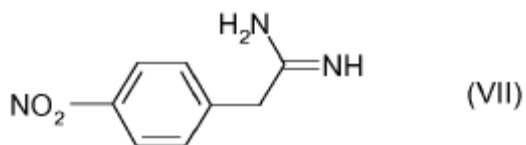


con un agente de cloración en presencia de una tercera base.

20 14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que el agente de cloración es POCl₃.

15. El procedimiento según la reivindicación 13 o 14, en el que la tercera base es trietilamina.

16. El procedimiento según las reivindicaciones 9 a 11, en el que el compuesto de fórmula (VI) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o un hidrohalegeno del mismo



con 1,1,2-etanotricarboxilato de trimetilo en presencia de una cuarta base.

5 17. El procedimiento según la reivindicación 16, en el que la cuarta base es metilato de sodio.

18. El procedimiento según la reivindicación 16 o 17, en el que el compuesto de fórmula (VII) o el hidrohalegeno del mismo se obtiene haciendo reaccionar 4-nitrofenilacetoniitrilo en presencia de metanol y cloruro de acetilo y haciendo reaccionar posteriormente el intermedio obtenido con amoníaco.