

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 820**

51 Int. Cl.:

C07D 233/68 (2006.01)

C07D 233/70 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2010 PCT/US2010/050481**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2011 WO11041284**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2010 E 10763266 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2483246**

54 Título: **Proceso para preparar compuestos de bifenilimidazol**

30 Prioridad:

29.09.2009 US 246608 P

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

28.02.2018

73 Titular/es:

**THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC
(100.0%)**

**901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, WEIJIANG;
COLSON, PIERRE-JEAN y
FASS, TIMOTHY**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 656 820 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 preparar compuestos de bifenilimidazol

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a procesos e intermediarios para preparar compuestos de bifenilimidazol que son útiles en la preparación de compuestos que tienen actividad antagonista del receptor de angiotensina II tipo 1 y actividad de inhibición de neprilisina.

10

Estado de la técnica

Las publicaciones de los Estados Unidos asignadas comúnmente N° 2008/0269305 y 2009/0023228, ambas de Allegretti et al. depositadas el 23 de abril de 2008, describen nuevos compuestos que poseen actividad antagonista del receptor AT1 y actividad de inhibición de la enzima neprilisina (NEP). En una realización, estas aplicaciones describen nuevos compuestos tales como 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

15

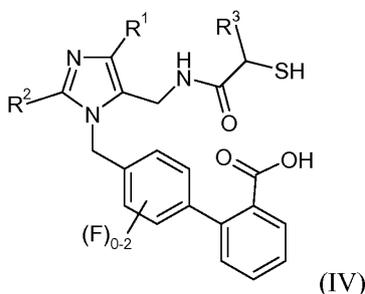
20

25

Cuando se preparan compuestos para almacenamiento a largo plazo y cuando se preparan composiciones y formulaciones farmacéuticas, a menudo es deseable tener una forma cristalina del agente terapéutico que no sea ni higroscópica ni delicuescente. También es ventajoso tener una forma cristalina que tenga un punto de fusión relativamente alto, lo que permite que el material se procese sin una descomposición significativa. Una forma de base libre cristalina de ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico se describe en la Publicación de Estados Unidos asignada comúnmente N° 2010/0081697, a Chao et al. depositada el 29 de septiembre de 2009. Los compuestos descritos en estas publicaciones y aplicaciones se preparan mediante técnicas que típicamente requieren que uno o más productos intermedios de bifenilimidazol se purifiquen por cromatografía. Existen varias ventajas en el desarrollo de procesos donde tales pasos de purificación no son necesarios. Esta invención aborda esa necesidad.

30 Resumen de la invención

La presente invención se refiere a nuevos productos intermedios y procedimientos mejorados para preparar productos intermedios útiles para preparar compuestos de fórmula IV:

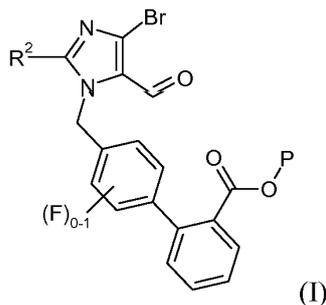


35

o una sal del mismo, en la que R¹ es alquilo-C₁₋₆; R² es -O-alquilo-C₁₋₅; y R³ es alquilo-C₁₋₆, alquilenoarilo-C₀₋₃, alquilenheteroarilo-C₀₋₃, o alquileno-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇. En una realización particular, la invención se refiere a procesos para preparar productos intermedios útiles para preparar ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil}imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico.

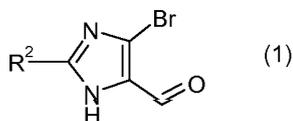
40

Un aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:

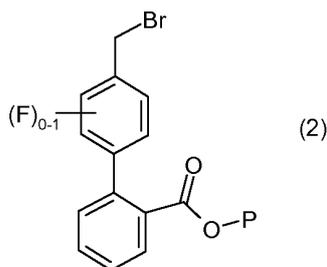


45

En el que R² es -O-alquilo-C₁₋₅; y P es un grupo protector de ácido carboxílico; P se selecciona de metilo, etilo, t-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y difenilmetilo; el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1:



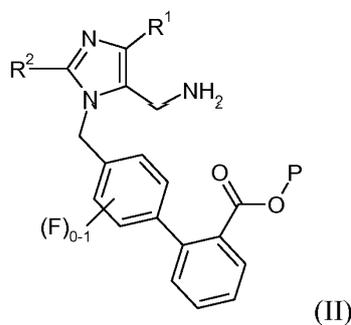
con un compuesto de fórmula 2:



en un diluyente orgánico y un diluyente acuoso básico en presencia de un catalizador de transferencia de fase, donde los diluyentes no se mezclan para formar una solución, para formar un compuesto de fórmula I.

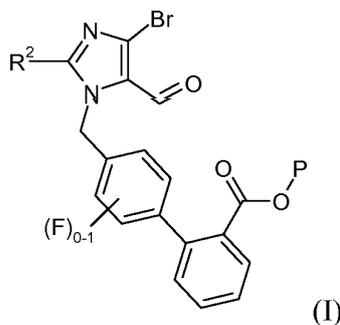
En una realización, este proceso comprende además la etapa de preparar una forma cristalina del compuesto de fórmula I. Un aspecto de la invención se refiere a 4'-(4-bromo-2-etoxi-5-formilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxilato de terc-butilo cristalino.

Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula II:

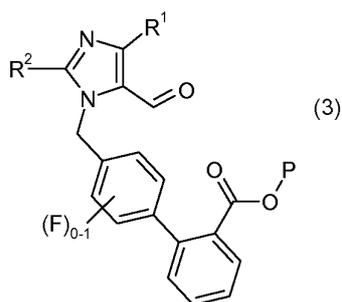


o una sal del mismo; en el que R¹ es alquilo-C₁₋₆; R² es -O-alquilo-C₁₋₅; y P es un grupo protector de ácido carboxílico; P se selecciona de metilo, etilo, t-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y difenilmetilo; comprendiendo el proceso los pasos de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula I:

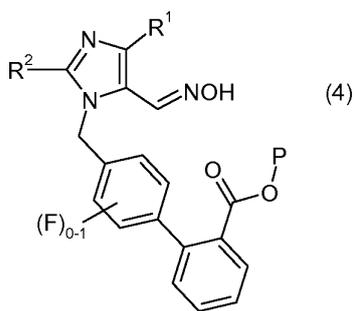


con un reactivo de potasio-trifluoroborato de alquilo C₁₋₆ en presencia de un catalizador de paladio-fosfina para formar un compuesto de fórmula 3:



(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con hidroxilamina o una sal del mismo para formar un compuesto de fórmula 4:

5

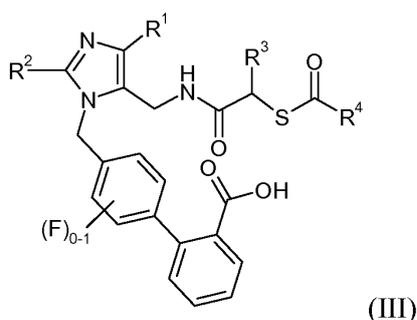


y (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula II o una sal del mismo.

10

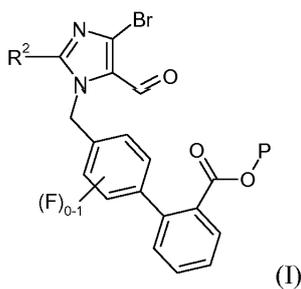
En una realización, este proceso comprende además la etapa de preparar una forma cristalina del compuesto de fórmula II. Un aspecto de la invención se refiere a 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxilato de t-butilo cristalino.

15 Aún otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula III:



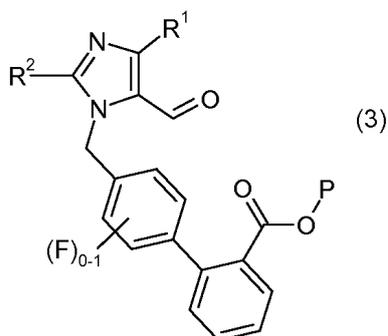
20 o una sal del mismo; en el que R¹ es alquilo-C₁₋₆; R² es -O-alquilo-C₁₋₅; R³ es alquilo-C₁₋₆, alquilenoarilo-C₀₋₃, alquilenoheteroarilo-C₀₋₃, o alquilen-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇; y R⁴ es alquilo-C₁₋₆, alquilen-C₀₋₆-cicloalquilo-C₃₋₇, alquilenoarilo-C₀₋₆ o alquilen-C₀₋₆-morfolina; el proceso comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula I:



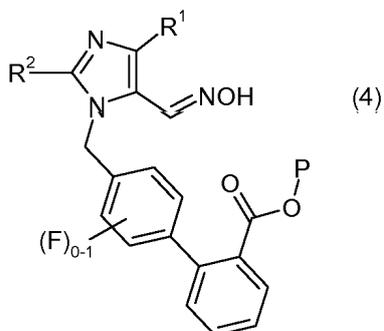
25

con un reactivo de potasio-trifluoroborato de alquilo C₁₋₆ en presencia de un catalizador de paladio-fosfina para formar un compuesto de fórmula 3:



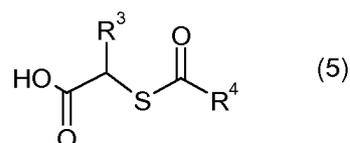
5 en el que P es un grupo protector de ácido carboxílico; P se selecciona de metilo, etilo, t-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y difenilmetilo;

10 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con hidroxilamina o una sal del mismo para formar un compuesto de fórmula 4:

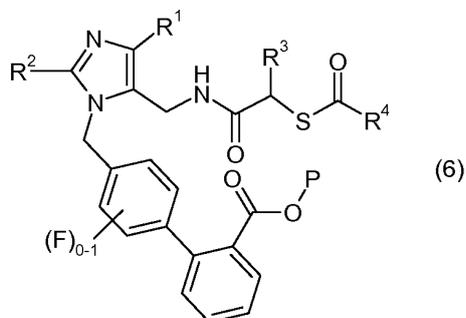


15 (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula II o una sal del mismo.

(d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II o una sal del mismo con un compuesto de fórmula 5:



20 o una sal del mismo, en presencia de un reactivo de acoplamiento de ácido aminacarboxílico para formar un compuesto de fórmula 6:



25 o una sal del mismo; y

(e) eliminar el grupo protector de ácido carboxílico, P, a partir del compuesto de fórmula 5 o una sal del mismo, para formar un compuesto de fórmula III o una sal del mismo.

En una realización, este proceso comprende además la etapa de preparar una forma cristalina del compuesto de fórmula III. Un aspecto de la invención se refiere a ácido 4'-{5-[(S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico cristalino.

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a nuevos productos intermedios usados en los procedimientos de la invención. En uno de tales aspectos de la invención, el nuevo producto intermedio tiene la fórmula 3.

Breve descripción de los dibujos

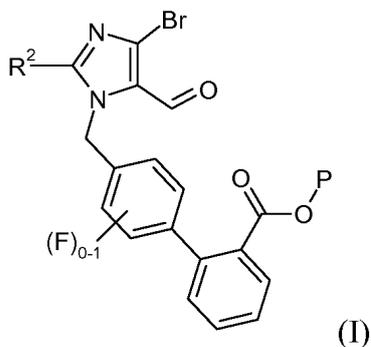
- 10 Varios aspectos de la presente invención se ilustran haciendo referencia a los dibujos adjuntos.

La Fig. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la forma cristalina del 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxilato de t-butilo (fórmula IIa). La Fig. 2 muestra un termógrafo de calorimetría de barrido diferencial (DSC) y un análisis gravimétrico térmico (TGA) para este compuesto cristalino. La Fig. 3 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la forma cristalina del ácido 4'-{5-[(S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico (fórmula IIIa). La Fig. 4 muestra un termógrafo de DSC y un TGA para este compuesto cristalino.

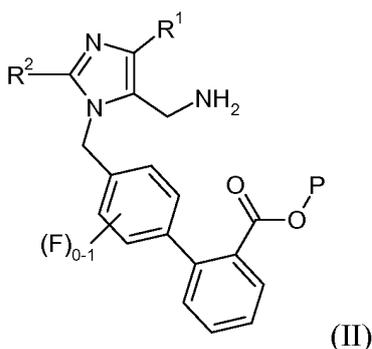
Descripción detallada de la invención

20

La invención se refiere a nuevos procedimientos para preparar compuestos de fórmula I:

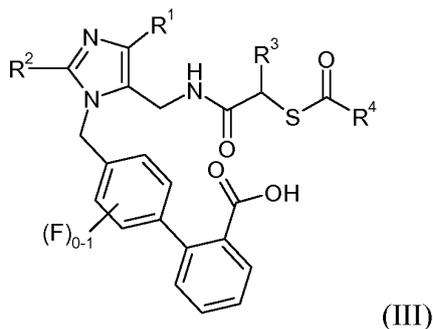


- 25 y compuestos de fórmula II:



y compuestos de fórmula III:

30



o una sal del mismo.

La porción R¹ es alquilo-C₁₋₆, ejemplos de los cuales incluyen -CH₃ y -CH₂CH₃. En una realización particular, R¹ es -CH₂CH₃.

La porción R² es -O-alquilo C₁₋₅, ejemplos de los cuales incluyen -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃ y -OCH₂CH(CH₃)₂. En una realización particular, R² es -O-CH₂CH₃.

La porción R³ se selecciona de alquilo-C₁₋₆, alquilenoarilo-C₀₋₃, alquilenoheteroarilo-C₀₋₃, y alquileno-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇. Los ejemplos de alquilo-C₁₋₆ incluyen -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂ y -(CH₂)₄CH₃. En una realización particular, R³ es -CH₂CH(CH₃)₂. Los ejemplos de alquilenoarilo-C₀₋₃ incluyen fenilo, bencilo, -CH₂-bifenilo, -(CH₂)₂-fenilo y -CH₂-naftalen-1-ilo. Los ejemplos de alquileno-C₀₋₃-heteroarilo incluyen -CH₂-piridilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo y -CH₂-tiofenilo. Los ejemplos de alquileno-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇ incluyen -CH₂-ciclopropilo, ciclopentilo, -CH₂-ciclopentilo, -ciclohexilo y -CH₂-ciclohexilo.

La porción R⁴ se selecciona de alquilo-C₁₋₆, -alquileno-C₀₋₆-cicloalquilo-C₃₋₇, alquilenoarilo-C₀₋₆ y alquileno-C₀₋₆-morfolina. Los ejemplos de alquilo-C₁₋₆ incluyen -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃ y -CH₂CH(CH₃)₂. En una realización particular, R⁴ es -CH₃. Los ejemplos de alquileno-C₀₋₆-cicloalquilo-C₃₋₇ incluyen -ciclopentilo, -ciclohexilo y -CH₂-ciclopentilo. Los ejemplos de alquilenoarilo-C₀₋₆ incluyen fenilo. Los ejemplos de alquileno-C₀₋₆-morfolina incluyen -morfolina-CH₂ y -morfolina-(CH₂)₂.

La porción P es un "grupo protector de ácido carboxílico", un término usado en la presente invención para indicar un grupo unido covalentemente a un grupo funcional carboxilo que evita que el grupo funcional experimente reacciones no deseadas pero que permite regenerar el grupo funcional (es decir, desprotegido o desbloqueado) tras el tratamiento del grupo protector con un reactivo adecuado. Los grupos protectores de ácido carboxílico representativos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, t-butilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), t-butildimetilsililo (TBDMS), difenilmetilo (benzhidrido, DPM) y similares. En una realización particular, P es t-butilo. Se describen otros grupos protectores de ácido carboxílico representativos, por ejemplo, en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999.

Definiciones

Cuando se describen los compuestos y procesos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. Adicionalmente, como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen las formas plurales correspondientes a menos que el contexto de uso indique claramente lo contrario. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados. Se debe entender que todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc. usados en este documento están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente", a menos que se indique lo contrario. De acuerdo con esto, los números establecidos en este documento son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener mediante la presente invención. Al menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada número debe al menos interpretarse a la luz de los dígitos significativos informados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias.

Los compuestos descritos en la presente memoria han sido típicamente nombrados usando la característica AutoNom del software MDL® ISIS / Draw comercialmente disponible (Symyx, Santa Clara, California).

Como se usa en este documento, la frase "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura" no pretende ser limitante y se usa de la misma manera que el término "que comprende" utilizado comúnmente.

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarbonado saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina lo contrario, dichos grupos alquilo típicamente contienen de 1 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquilo-C₁₋₅ y alquilo-C₁₋₆. Los grupos alquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, y similares.

Cuando se pretende un número específico de átomos de carbono para un término particular utilizado en la presente memoria, se muestra el número de átomos de carbono a continuación del término como subíndice. Por ejemplo, el término "alquilo-C₁₋₆" significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y el término "cicloalquilo-C₃₋₇" significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, donde los átomos de carbono están en cualquier configuración aceptable.

El término "alquileo" significa un grupo hidrocarbonado saturado divalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina lo contrario, tales grupos alquileo contienen típicamente de 0 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -alquileo-C₀₋₃- y -alquileo-C₀₋₆-. Los grupos alquileo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metileno, etano-1,2-diilo ("etileno"), propano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, y similares. Se entiende que cuando el término alquileo incluye carbonos cero, tales como -alquileo-C₀₋₃-, dichos términos pretenden incluir un enlace sencillo.

El término "arilo" significa un hidrocarburo aromático monovalente que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o anillos condensados. Los sistemas de anillos fusionados incluyen aquellos que están completamente insaturados (por ejemplo, naftaleno) así como aquellos que están parcialmente insaturados (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno). A menos que se defina lo contrario, tales grupos arilo contienen típicamente de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo e incluyen, por ejemplo, -arilo-C₆₋₁₀-. Los grupos arilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, fenilo y naftaleno-1-ilo, naftaleno-2-ilo, y similares.

El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo carbocíclico saturado monovalente. A menos que se defina lo contrario, tales grupos cicloalquilo típicamente contienen de 3 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, -cicloalquilo-C₃₋₆ y -cicloalquilo-C₃₋₇-. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término "heteroarilo" significa un grupo aromático monovalente que tiene un único anillo o dos anillos fusionados y que contiene en el(los) anillo(s) al menos un heteroátomo (típicamente de 1 a 3) seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se defina lo contrario, tales grupos heteroarilo contienen típicamente de 5 a 10 átomos en el anillo e incluyen, por ejemplo, -heteroarilo-C₂₋₉-. Los grupos heteroarilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, especies monovalentes de pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, furano, tiofeno, triazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, triazina, indol, benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y similares, donde el punto de unión está en cualquier átomo del anillo de carbono o nitrógeno disponible.

El término "punto de fusión" como se usa en la presente memoria significa la temperatura a la que se observa el flujo de calor endotérmico máximo mediante calorimetría de barrido diferencial, para la transición térmica que corresponde al cambio de fase de sólido a líquido.

El término "sal" cuando se usa junto con un compuesto significa una sal del compuesto derivado de una base inorgánica u orgánica o de un ácido inorgánico u orgánico. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganeso, potasio, sodio, zinc y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, que incluyen aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas naturales y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Las sales derivadas de ácidos incluyen ácido acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, camposulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glucurónico, glutámico, hipúrico, hidrobromico, clorhídrico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucático, naftalenosulfónico, nicotínico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares. Particularmente preferidos son los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico. Además, cuando un compuesto contiene tanto una porción básica, tal como una amina o imidazol, como una porción ácida tal como un ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones y se incluyen dentro del término "sal" como se usa en el presente documento. El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada a partir de una base o un ácido que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen seguridad aceptable para mamíferos para un régimen de dosificación determinado). Sin embargo, se entiende que las sales cubiertas por la invención no requieren que sean sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de intermediarios que no están destinados a la administración a un paciente.

Condiciones del proceso

Los diluyentes inertes adecuados para uso en el procedimiento de la invención incluyen, a modo de ilustración y sin limitación, diluyentes orgánicos tales como ácido acético, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metil-t-butil-éter, cloroformo (CHCl₃), tetracloruro de carbono (CCl₄), 1,4-dioxano, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol y similares. También se pueden usar diluyentes acuosos, e incluyen agua así como diluyentes acuosos básicos y ácidos. También se contemplan combinaciones de cualquiera de los diluyentes anteriores.

Los disolventes práticos polares adecuados para utilizar en el procedimiento de la invención incluyen, a modo de ilustración y sin limitación, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol, agua, ácido acético y similares.

5 Existen numerosas bases que son adecuadas para utilizar en el procedimiento de la invención. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen, a modo de ilustración y no de limitación: aminas que incluyen alquilaminas primarias (por ejemplo, metilamina, etanolamina, el agente tamponador tris y similares), alquilaminas secundarias (por ejemplo, dimetilamina, metiletanolamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), y similares), aminas terciarias (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina y similares); compuestos de amoníaco tales como hidróxido de amonio e hidrazina;
10 hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido sódico, metóxido sódico, hidróxido potásico, t-butóxido potásico y similares; hidruros metálicos; y sales de carboxilato de metal alcalino tales como acetato de sodio y similares). Las bases inorgánicas ilustrativas incluyen, a modo de ilustración y no de limitación: carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y similares; otros carbonatos tales como carbonato de calcio y similares; y fosfatos de metales alcalinos tales como fosfato de potasio y similares).

Existen numerosos ácidos que son adecuados para utilizar en el procedimiento de la invención, e incluyen, a modo de ilustración y sin limitación, ácido bórico, carbónico, nítrico (HNO_3), fosfórico (H_3PO_4), sulfámico y sulfúrico (H_2SO_4)
20 ácidos, así como ácidos halídricos tales como ácido bromhídrico (HBr), ácido clorhídrico (HCl), ácido fluorhídrico (HF) y ácido yodhídrico (HI).

Después de completar cualquiera de los pasos del procedimiento, la mezcla o producto de reacción resultante puede tratarse adicionalmente para obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla o producto de reacción resultante puede estar sujeto a uno o más de los siguientes procedimientos: concentración o división (por ejemplo, entre EtOAc y agua o entre 5% de THF en EtOAc y 1M de ácido fosfórico); extracción (por ejemplo, con EtOAc, CHCl_3 , DCM, HCl); lavado (por ejemplo, con etanol, heptanos, NaCl acuoso saturado, NaHCO_3 saturado, Na_2CO_3 (5%), CHCl_3 o NaOH 1M); destilación; secado (por ejemplo, sobre MgSO_4 , sobre Na_2SO_4 , bajo nitrógeno, o bajo presión reducida); precipitación; filtración; cristalización (por ejemplo, a partir de etanol, heptanos o acetato de isopropilo); y/o
25 concentración (por ejemplo, al vacío).

Después de completar cualquiera de los pasos de cristalización, el compuesto cristalino se puede aislar de la mezcla de reacción por cualquier medio convencional tal como precipitación, concentración, centrifugación, secado (por ejemplo, a temperatura ambiente) y similares.

35 El proceso para preparar un compuesto de fórmula I es una reacción de alquilación en un paso, que implica combinar un compuesto de imidazol de fórmula 1 con un compuesto de bifenilo de fórmula 2 para formar un compuesto de fórmula I. Los compuestos de fórmula 1 y 2 pueden prepararse mediante procedimientos convencionales usando materiales de partida comercialmente disponibles y reactivos convencionales. Por ejemplo, véanse las Preparaciones descritas aquí así como las Publicaciones de los Estados Unidos N° 2008/0269305 y 2009/0023228, ambas de Allegretti et al.

En una realización, se usa un ligero exceso del compuesto de imidazol de fórmula 1 basado en la cantidad del compuesto de bifenilo de fórmula 2. En una realización, se usan entre aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes del imidazol, y en otra realización, se usan aproximadamente de 1 a 1,5 equivalentes.

45 Típicamente, los compuestos de fórmula 1 y 2 se combinan en un diluyente orgánico y un diluyente acuoso básico en presencia de un catalizador de transferencia de fase. En una realización, se usa un ligero exceso del diluyente acuoso básico basado en la cantidad del compuesto de imidazol de fórmula 1. En una realización, se usan entre aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes del diluyente acuoso básico, y en otra realización, se usan de 1 a 1,5 equivalentes.

Los ejemplos de catalizadores de transferencia de fase incluyen sales de amonio cuaternario tales como bromuro de tetrabutilamonio (Bu_4NBr), bromuro de didecildimetilamonio (DDAB), bromuro de metiltrifenilfosfonio, cloruro de metiltridecilonio y similares; y en una realización es bromuro de tetrabutilamonio. En una realización, se usan entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 equivalentes de un catalizador de transferencia de fase en base a la cantidad del compuesto de bifenilo de fórmula 2; y en otra realización, se usan entre aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,07 equivalentes.

60 El diluyente orgánico y el diluyente acuoso básico son sustancialmente inmiscibles, lo que significa que los dos diluyentes no se mezclan para formar una solución, es decir, son sustancialmente insolubles entre sí y habitualmente existen en fases separadas cuando se mezclan; observando, sin embargo, que potencialmente podría haber una pequeña cantidad de mezcla entre los dos diluyentes en su interfaz. En una realización, el diluyente orgánico es tolueno y el diluyente acuoso básico es NaOH.

65 La formación del compuesto de fórmula I se realiza típicamente a una temperatura que varía entre aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C; y en una realización a una temperatura que varía entre aproximadamente 25°C a

aproximadamente 35°C entre aproximadamente 24 a aproximadamente 72 horas, y en una realización entre aproximadamente 48 a 60 horas, o hasta que la formación del compuesto de fórmula I se haya completado sustancialmente.

5 Cuando la formación del compuesto de fórmula I está sustancialmente completa, el producto resultante se aísla y purifica mediante procedimientos convencionales. El compuesto de fórmula I se cristaliza opcionalmente por
tratamiento con etanol para completar la disolución, enfriar para efectuar la cristalización y aislar los sólidos
10 resultantes para producir el material cristalino. Típicamente, la disolución se lleva a cabo a una temperatura que varía entre aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C, y en una realización a una temperatura que varía
entre aproximadamente 50 °C a 60 °C. La etapa de enfriamiento se realiza a una temperatura que varía entre
aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C, y en una realización a una temperatura que varía entre
aproximadamente 2 °C a 6 °C, durante aproximadamente 2 a 6 horas, o hasta la formación de cristales. Una vez
completada la etapa de cristalización, el compuesto cristalino de fórmula I se puede aislar de la mezcla de reacción
por cualquier medio convencional.

15 Los métodos previos para preparar compuestos de fórmula I a menudo dieron como resultado la obtención de un alto porcentaje de subproductos de fórmula 1, a menudo tan altos como el 15%. El uso de un diluyente orgánico y un diluyente acuoso básico, en combinación con un catalizador de transferencia de fase, como en el presente método,
20 ha reducido la cantidad de subproducto a menos del 2%, proporcionando una reacción con mejor selectividad que en los métodos anteriores.

El proceso para preparar un compuesto de fórmula II o una sal del mismo se lleva a cabo en tres etapas. El primer
25 paso del proceso es una reacción de acoplamiento de Suzuki, que implica combinar un equivalente de un aldehído de fórmula I con uno o más equivalentes de un reactivo de trifluoroborato de potasio-alquilo-C₁₋₆ en presencia de un catalizador de paladio-fosfina para formar un compuesto de fórmula 3.

Los aldehídos de fórmula I utilizados en el proceso de la invención se pueden preparar mediante los métodos
30 descritos en la presente descripción o se pueden preparar mediante procedimientos convencionales usando materiales de partida comercialmente disponibles y reactivos convencionales. Por ejemplo, véanse las Preparaciones descritas aquí, así como las Publicaciones de EE.UU. Nº 2008/0269305 y 2009/0023228, ambas de Allegretti et al., Que describen diversos métodos para preparar tales compuestos

Típicamente, el aldehído de fórmula I y el reactivo de trifluoroborato de potasio-alquilo-C₁₋₆ se combinan con el
35 catalizador de paladio-fosfina en un diluyente inerte en presencia de una cantidad en exceso de una base adecuada para formar una mezcla de reacción. En una realización, se usan entre aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes del reactivo de trifluoroborato de potasio-alquilo-C₁₋₆ basado en la cantidad de aldehído; y en otra realización, se usan aproximadamente 1,4 a aproximadamente 1,5 equivalentes.

El reactivo de trifluoroborato de potasio-alquilo-C₁₋₆ se selecciona en base al grupo R¹ deseado. Por ejemplo, para
40 preparar un compuesto de fórmula 3 en la que R¹ es etilo, un reactivo de trifluoroborato de potasio-alquilo-C₁₋₆ adecuado es trifluoroborato de potasio etilo.

El catalizador de paladio-fosfina puede ser un único catalizador que contiene paladio y fosfina, tal como bis
45 (trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (Pd(PPh₃)₄), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaladio (II), bis[1,2-bis(difenilfosfino)propano]paladio (0) y similares. Alternativamente, el catalizador de paladio-fosfina puede ser una combinación de un catalizador de paladio y una fuente de fosfina. Ejemplos de catalizadores de paladio incluyen acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂), cloruro de paladio (II) (PdCl₂) y similares. Las fuentes adecuadas de fosfina incluyen di(1-adamantil)-n-butilfosfina, trifenilfosfina, etildifenilfosfina, dicitclohexilfenilfosfina, 2-piridildifenilfosfina, bis(6-metil-2piridil)fenilfosfina, tri-p-clorofenilfosfina, tripmetoxifenilfosfina, y similares. En una realización, el catalizador de paladio es acetato de paladio (II) y la fuente de fosfina es di(1-adamantil)-n-butilfosfina.

En una realización, se usan entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,04 equivalentes de un catalizador de
55 paladio y entre aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,06 equivalentes de una fuente de fosfina en base a la cantidad de aldehído; y en otra realización, se usan entre aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,03 equivalentes de un catalizador de paladio y entre aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,05 equivalentes de una fuente de fosfina. En otra realización, se usa entre aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,1 equivalentes de un catalizador de paladio-fosfina basándose en la cantidad de aldehído; y en otra realización, se usan entre aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,08 equivalentes.

60 Se usa una cantidad en exceso de base, típicamente entre aproximadamente 3,0 a aproximadamente 6,0 equivalentes basados en la cantidad de aldehído, y en una realización, entre aproximadamente 3,0 a aproximadamente 4,0 equivalentes. En una realización, el diluyente inerte es una mezcla de tolueno y agua. En otra realización, la base es un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de cesio.

65

- 5 La formación del compuesto de fórmula 3 se realiza típicamente a una temperatura que varía entre aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C; y en una realización a una temperatura que varía entre aproximadamente 85 °C a aproximadamente 95 °C durante aproximadamente 12 a aproximadamente 20 horas, y en una realización durante aproximadamente 14 a 18 horas, o hasta que la formación del compuesto de fórmula 3 se haya completado sustancialmente. Cuando la formación del compuesto de fórmula 3 está sustancialmente completa, el producto resultante se aísla y se purifica mediante procedimientos convencionales. En una realización, el compuesto de fórmula 3 se obtiene en solución.
- 10 El segundo paso del proceso es un paso de formación de oxima, que implica combinar un equivalente del aldehído de fórmula 3 con uno o más equivalentes de hidroxilamina o una sal del mismo para formar una oxima de fórmula 4.
- 15 Típicamente, el compuesto de fórmula 3 y la hidroxilamina o una sal del mismo se combinan en presencia de una cantidad en exceso de una base adecuada para formar una mezcla de reacción. En una realización, se usan entre aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes de hidroxilamina o una de sus sales en base a la cantidad de compuesto de fórmula 3; y en otra realización, se usan entre aproximadamente 1,4 a aproximadamente 1,5 equivalentes.
- 20 Se usa una cantidad en exceso de base, típicamente entre aproximadamente 3,0 a aproximadamente 6,0 equivalentes basados en la cantidad de compuesto de fórmula 3, y en una realización, entre aproximadamente 3,0 a aproximadamente 4,0 equivalentes. En una realización, la base es un carbonato de metal alcalino tal como bicarbonato de sodio.
- 25 La formación de la oxima de fórmula 4 se realiza típicamente a una temperatura que varía entre aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C; y en una realización a una temperatura que varía entre aproximadamente 30°C a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 20 a aproximadamente 28 horas, y en una realización durante aproximadamente 22 a 26 horas, o hasta que la formación de la oxima se haya completado sustancialmente. Cuando la formación de la oxima se completa sustancialmente, el producto resultante se aísla y se purifica mediante procedimientos convencionales.
- 30 El tercer paso del proceso es la reducción de la oxima a una amina primaria, e implica hacer reaccionar la oxima de fórmula 4 con un agente reductor para formar una amina de fórmula II o una sal de la misma.
- 35 Los ejemplos de agentes reductores son aquellos adecuados para reducir la oxima a una amina, e incluyen hidrógeno/níquel Raney, paladio sobre carbono (Pd/C) y Zn-HCl. Típicamente, la oxima de fórmula 4 y el agente reductor se combinan en un disolvente polar prótico y una base de amina para formar una mezcla de reacción. La formación de la amina se realiza típicamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas, y en una realización durante aproximadamente 2 a 4 horas, o hasta que la formación de la amina se haya completado sustancialmente. En una realización, la base de amina es hidróxido de amonio y el disolvente es etanol.
- 40 Cuando la formación de la amina se completa sustancialmente, el producto resultante se aísla y se purifica mediante procedimientos convencionales. La amina se cristaliza opcionalmente por tratamiento con heptanos para completar la disolución, enfriar para efectuar la cristalización y aislar los sólidos resultantes para producir el material cristalino. Típicamente, la etapa de enfriamiento se realiza a una temperatura que varía entre aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C, y en una realización a una temperatura que varía entre aproximadamente 2 °C a 6 °C, durante aproximadamente 22 a 26 horas, o hasta la formación de cristales. Una vez completada la etapa de cristalización, el compuesto cristalino de fórmula II o una sal del mismo se puede aislar de la mezcla de reacción por cualquier medio convencional.
- 45 El proceso para preparar un compuesto de fórmula III o una sal del mismo se lleva a cabo en cinco etapas. Los pasos primero, segundo y tercero se describen anteriormente con referencia al proceso de preparación del compuesto de fórmula II.
- 50 La cuarta etapa del proceso es una etapa de acoplamiento, que implica hacer reaccionar un equivalente de la amina de fórmula II o una sal del mismo con uno o más equivalentes de un ácido carboxílico de fórmula 5 o una sal del mismo, en presencia de uno o más equivalentes de un reactivo de acoplamiento de ácido aminocarboxílico para formar un compuesto de fórmula 6 o una sal del mismo.
- 55 Los ácidos carboxílicos de fórmula 5 usados en el proceso de la invención son conocidos en la técnica y están comercialmente disponibles o pueden prepararse por procedimientos convencionales usando materiales de partida comercialmente disponibles y reactivos convencionales. Por ejemplo, véanse las Preparaciones descritas aquí, así como las Publicaciones de los Estados Unidos N° 2008/0269305 y 2009/0023228, ambas de Allegretti et al., que describen diversos métodos para preparar tales compuestos.
- 60 Típicamente, la amina o una de sus sales y el ácido carboxílico o una de sus sales se combinan en un diluyente inerte en presencia de un reactivo de acoplamiento para formar una mezcla de reacción. En una realización, se usan
- 65

entre aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes del ácido carboxílico en base a la cantidad de amina; y en otra realización, se usan entre aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,3 equivalentes. En una realización, se usan entre aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes del reactivo de acoplamiento en base a la cantidad de amina; y en otra realización, se usan entre aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,3 equivalentes. Ejemplos de diluyentes inertes incluyen diclorometano y acetato de isopropilo.

Los reactivos de acoplamiento de ácido carboxílico-amina adecuados incluyen hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (HCTU), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloitris(dimetilamino) fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloitriprolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il) N,N,N,N'-tetrametiluronio (HATU), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), carbonildiimidazol (CDI), y similares, y en una realización particular, el reactivo de acoplamiento es HCTU.

La reacción de acoplamiento se realiza típicamente a una temperatura que varía entre aproximadamente -5°C a aproximadamente 5°C; y en una realización a una temperatura que varía entre aproximadamente -1°C a aproximadamente 3°C durante aproximadamente 5 a aproximadamente 15 horas, o hasta que la formación del compuesto de fórmula 6 se completa sustancialmente. El pH de la mezcla de reacción se ajusta entre aproximadamente 5 a aproximadamente 5 por adición de un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico 1N. Cuando la formación del compuesto de fórmula 6 está sustancialmente completa, el producto resultante se aísla y se purifica por procedimientos convencionales.

La quinta etapa del proceso es una etapa de desprotección, que implica eliminar el grupo protector de ácido carboxílico, P, del compuesto de fórmula 6 o una sal del mismo, para formar un compuesto de fórmula III o una sal del mismo.

Se usan técnicas y reactivos de desprotección convencionales para eliminar el grupo P, y pueden variar dependiendo del grupo que se use. Por ejemplo, NaOH se usa comúnmente cuando P es metilo, un ácido como TFA o HCl se usa comúnmente cuando P es t-butilo, y condición de hidrogenación catalítica como H₂ (1 atm) y 10% Pd/C en solvente alcohólico ("H₂/Pd/C") puede usarse cuando P es bencilo. En una realización particular, se usa TFA.

Típicamente, el compuesto de fórmula 6 o una de sus sales y el reactivo desprotector se combinan en un diluyente inerte. Se usa una cantidad en exceso de reactivo; en una realización se usan entre aproximadamente 10 a aproximadamente 30 equivalentes del reactivo en base a la cantidad del compuesto de fórmula 6. En una realización, el diluyente inerte es anhidro, tal como tetrahidrofurano, diclorometano, N, N-dimetilformamida y 1,4-dioxano

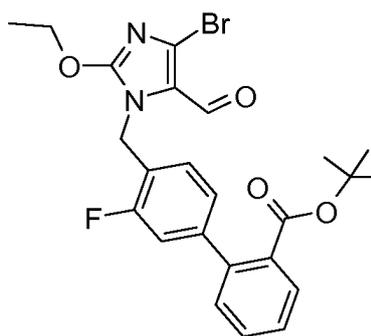
Esta etapa de desprotección se realiza típicamente a una temperatura que varía entre aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C; y en una realización a una temperatura que varía entre aproximadamente 15°C a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 12 a aproximadamente 20 horas, y en una realización durante aproximadamente 14 a 18 horas, o la reacción es sustancialmente completa. El pH de la mezcla de reacción se ajusta entonces entre aproximadamente 6 a aproximadamente 7 por adición de una base adecuada, tal como carbonato de potasio acuoso.

Cuando la formación del compuesto de fórmula III se completa sustancialmente, el producto resultante se aísla y purifica mediante procedimientos convencionales. El compuesto de fórmula III se cristaliza opcionalmente por tratamiento con acetato de isopropilo para completar la disolución, enfriar para efectuar la cristalización y aislar los sólidos resultantes para producir el material cristalino. Típicamente, la etapa de enfriamiento se realiza a una temperatura que varía entre aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C, y en una realización a una temperatura que varía entre aproximadamente 2 °C a 6 °C, durante aproximadamente 14 a 18 horas, o hasta la formación de cristales. Una vez completada la etapa de cristalización, el compuesto cristalino de fórmula III puede aislarse de la mezcla de reacción por cualquier medio convencional.

El compuesto de fórmula III puede usarse entonces para preparar el compuesto de fórmula IV, convirtiendo el grupo tioéster, -SC(O)-R⁴ en un tiol, -SH. Esto puede hacerse por métodos convencionales tales como por tratamiento con bases tales como hidróxido de sodio, metóxido de sodio, alquilaminas primarias e hidrazina.

Propiedades cristalinas

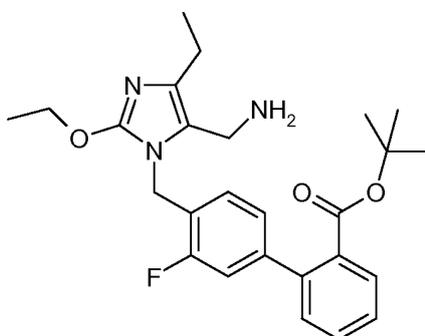
Un ejemplo de compuesto de fórmula I es el 4'-(4-bromo-2-etoxi-5-formilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxilato de terc-butilo, que está representado por la fórmula la:



(Ia)

en una realización, el compuesto de fórmula Ia está en una forma cristalina.

- 5 Un ejemplo de compuesto de fórmula II es el 4'-((5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxilato de t-butilo, que está representado por la fórmula IIa:

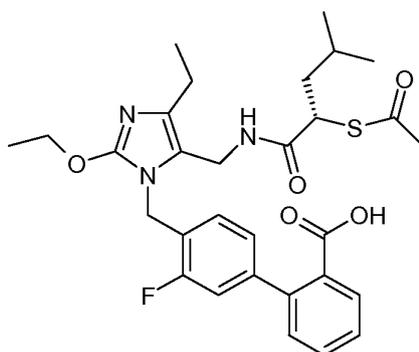


(IIa)

- 10 en una realización, el compuesto de fórmula IIa está en una forma cristalina. En otra realización, la forma cristalina no está asociada con ningún contraión y se denomina forma cristalina de base libre.

Un ejemplo de compuesto de fórmula III es ácido 4'-{5-[(S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico, que se representa por la fórmula IIIa:

15



(IIIa)

en una realización, el compuesto de fórmula IIIa está en forma cristalina. En otra realización, la forma cristalina es un zwitterión.

- 20 Como es bien conocido en el campo de la difracción de rayos X de polvo, las alturas de pico relativas de los espectros de PXRD dependen de varios factores relacionados con la preparación de la muestra y la geometría del instrumento, mientras que las posiciones de los picos son relativamente insensibles a los detalles experimentales. Se obtuvo un patrón PXRD como se expone en el Ejemplo 4. Por lo tanto, en una realización, los compuestos
- 25 cristalinos de la invención se caracterizan por un patrón PXRD que tiene ciertas posiciones de pico.

La forma cristalina del 4'-((5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxilato de t-butilo (fórmula IIa) se caracteriza por un patrón de PXRD en el que las posiciones de los picos están sustancialmente de acuerdo con las mostradas en la FIG. 1. Esos picos se enumeran a continuación, en orden de intensidad relativa

30 descendente.

I%	2-Theta
100	31,91
87	20,63
72	10,43
57	15,65
53	23,96
32	18,20
25	24,86
24	12,74
24	23,03
18	5,24
16	14,90
14	21,71

5 Así, en una realización, la forma cristalina de fórmula IIa se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) que comprende picos de difracción a valores de 2θ de $5,24\pm 0,2$, $10,43\pm 0,2$, $15,65\pm 0,2$, $20,63\pm 0,2$ y $31,91\pm 0,2$; y caracterizado además por comprender uno o más picos de difracción adicionales a valores de 2θ seleccionados entre $12,74\pm 0,2$, $14,90\pm 0,2$, $18,20\pm 0,2$, $21,71\pm 0,2$, $23,03\pm 0,2$, $23,96\pm 0,2$ y $24,86\pm 0,2$.

10 La forma cristalina del ácido 4'-{5-[[[(S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)-metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenilo-2-carboxílico (fórmula IIIa) se caracteriza por un patrón de PXRD en el que las posiciones de los picos están sustancialmente de acuerdo con las mostradas en la FIG. 3. Esos picos se enumeran a continuación, en orden de intensidad relativa descendente.

I%	2-Theta
100	7,16
61	23,24
57	20,12
53	13,68
48	15,98
41	8,10
36	20,78
30	26,28
26	12,06
24	16,62
21	5,24
13	11,26

15 Por tanto, en una realización, la forma cristalina de fórmula IIIa se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) que comprende picos de difracción a valores de 2θ de $5,24\pm 0,2$, $7,16\pm 0,2$, $13,68\pm 0,2$ y $15,98\pm 0,2$; y caracterizado además por comprender uno o más picos de difracción adicionales a valores de 2θ seleccionados de $8,10\pm 0,2$, $11,26\pm 0,2$, $12,06\pm 0,2$, $16,62\pm 0,2$, $20,12\pm 0,2$, $20,78\pm 0,2$, $23,24\pm 0,2$, y $26,28\pm 0,2$.

20 Se obtuvieron trazas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como se expone en el Ejemplo 5. Por lo tanto, en una realización, los compuestos cristalinos de la invención se caracterizan por sus termógrafos DSC. En una realización, la forma cristalina de fórmula IIa se caracteriza por un termógrafo de DSC que muestra un punto de fusión de aproximadamente $76,0^{\circ}\text{C}$, sin descomposición térmica significativa por debajo de aproximadamente $150,0^{\circ}\text{C}$, como se observa en la FIG. 2. En una realización, la forma cristalina de fórmula IIIa se caracteriza por un termógrafo de DSC que muestra un punto de fusión de aproximadamente $130,9^{\circ}\text{C}$, sin descomposición térmica significativa por debajo de aproximadamente $150,0^{\circ}\text{C}$, como se observa en la FIG. 4.

25 El análisis termogravimétrico (TGA) se realizó sobre los compuestos cristalinos de la invención como se describe en el Ejemplo 5. Por lo tanto, en una realización, los compuestos cristalinos de la invención se caracterizan por su traza TGA. En una realización, la forma cristalina de fórmula IIa se caracteriza por una traza TGA que muestra una pérdida de disolventes y/o agua ($<0,5\%$) a temperaturas por debajo de aproximadamente 150°C (que es significativamente mayor que el punto de fusión), como se observa en la FIG. 2. En una realización, la forma cristalina de fórmula IIIa se caracteriza por una traza TGA que muestra una pérdida de disolventes y/o agua ($<0,5\%$) a temperaturas por debajo de aproximadamente 150°C (que es significativamente mayor que el punto de fusión), como se observa en la FIG. 4.

35 Estas propiedades de los compuestos cristalinos de la invención se ilustran adicionalmente en los siguientes Ejemplos.

Ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones específicas de esta invención. Sin embargo, estas realizaciones específicas no pretenden limitar el alcance de esta invención de ninguna manera a menos que se indique específicamente.

Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario y cualquier otra abreviatura utilizada en este documento y no definida tiene su significado estándar generalmente aceptado:

10	AcOH	ácido acético
	Bu ₄ NBr	bromuro de tetrabutilamonio
	DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano o cloruro de metileno
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
15	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DTT	1,4-ditiotreitol
	EtOAc	acetato de etilo
20	EtOH	etanol
	HCTU	hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio
	IPAc	acetato de isopropilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
25	MTBE	metil t-butil éter
	NaOMe	metóxido de sodio
	NBS	N-bromosuccinimida
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

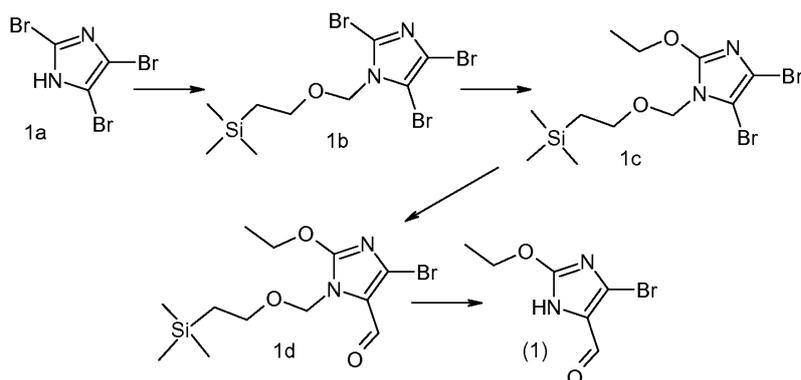
A menos que se indique lo contrario, todos los materiales, tales como reactivos, materiales de partida y disolventes, se compraron a proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, Strem Chemicals, Inc., y similares) y se usaron sin más purificación

Las reacciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique lo contrario. El progreso de las reacciones se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida analítica de alta resolución (HPLC analítica) y espectrometría de masas, cuyos detalles se dan en ejemplos específicos. Los disolventes usados en la HPLC analítica fueron los siguientes: el disolvente A era 98% de agua/2% de MeCN/1,0 ml/l de TFA; el disolvente B era MeCN al 90%/agua al 10%/TFA 1,0 ml/l.

Las reacciones se trataron como se describe específicamente en cada preparación o ejemplo; comúnmente las mezclas de reacción se purificaron por extracción y otros métodos de purificación tales como temperatura y cristalización dependiente del disolvente y precipitación. Además, las mezclas de reacción se purificaron de forma rutinaria mediante HPLC preparativa, típicamente utilizando empaquetamientos de columna Microsorb C18 y Microsorb BDS y eluyentes convencionales. La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo rutinariamente mediante espectrometría de masa y ¹H-RMN. Para la medición de RMN, las muestras se disolvieron en disolvente deuterado (CD₃OD, CDCl₃ o DMSO-d₆) y los espectros de ¹H-RMN se adquirieron con un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) en condiciones de observación estándar. La identificación por espectrometría de masas de los compuestos se realizó típicamente usando un método de ionización por electrospray (ESMS) con un instrumento API 150 EX de Applied Biosystems (Foster City, CA) o un instrumento 1200 LC/MSD modelo Agilent (Palo Alto, CA).

Preparación 1

55 5-Bromo-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído



5 Se disolvió 2,4,5-Tribromo-1H-imidazol (1a) (98,7 g, 324 mmol, 1,0 eq) en 1,20 l de DCM y se enfrió a 0 °C. A esto se añadió DIPEA (62 ml, 360 mmol, 1,1 eq) seguido de la adición lenta de cloruro de [β -(trimetilsilil)etoxi]metilo (60,2 ml, 340 mmol, 1,05 eq). La solución se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se lavó con H_3PO_4 1M/NaCl acuoso saturado (1:10; 2x 600 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a sequedad, produciendo el producto intermedio (1b) como un líquido amarillo tenue que se solidificó al dejarlo en reposo (137 g).

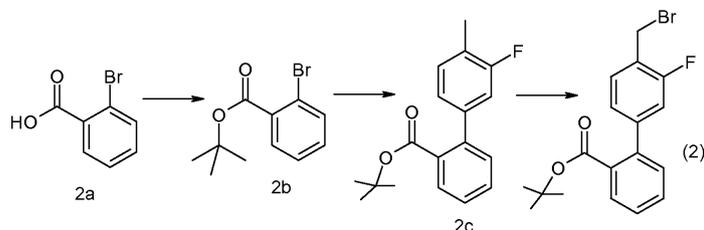
10 Se disolvió el producto intermedio (1b) (130 g, 290 mmol, 1,0 eq) en EtOH anhidro (650 ml). A esto se añadió lentamente t-butoxido de potasio (98,6 g, 879 mmol, 3,0 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El aceite resultante se disolvió en EtOAc (800 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado (400 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, produciendo el producto intermedio (1c) como un aceite marrón (115,3 g). EM m/z: $[\text{M} + \text{H}^+]$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$, 401,9 hallado 401,2.

20 Se disolvió el producto intermedio (1c) (69,5 g, 174 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (600 ml) y se enfrió a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexanos (72,9 mL, 180 mmol, 1,05 eq) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Luego se añadió DMF (40 ml, 520 mmol, 3,0 eq) y la mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml), se diluyó con EtOAc (600 ml) y se lavó con agua (100 ml), NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El material recuperado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-30% de EtOAc: hexanos) para producir el producto intermedio (1d) como un aceite amarillo pálido (45 g).

25 El producto intermedio (1d) (105,8 g, 303 mmol, 1,0 eq) se enfrió a 0 °C en hielo. Se añadió TFA (300 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente. Después de 90 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida y se redisolvió en EtOAc (700 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato saturado (2x600 ml), NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida para producir un sólido amarillo. El material se suspendió en hexanos (300 ml) y se agitó a 0°C durante 30 minutos. El material se filtró y el sólido se lavó con hexanos fríos (150 ml) para producir el compuesto del título (1) como un sólido blanco pálido (61,2 g). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,4 (m, 3 H), 4,5 (m, 2 H), 5,2 (s, 1 H), 9,2 (d, 1 H).

Preparación 2

35 4'-Bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxilato de t-butilo



40 A una solución de DCC 1,0 M en DCM (800 ml, 800 mol) enfriada a 0°C se añadió ácido 2-bromobenzoico (2a) (161 g, 800 mmol) seguido de DMAP (9,0 g, 740 mmol) y alcohol t-butílico (82,4 ml, 880 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó. Después de 16 horas, la mezcla se filtró. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (400 ml), NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para producir el producto intermedio bruto (2b) en forma de un aceite (228,8 g).

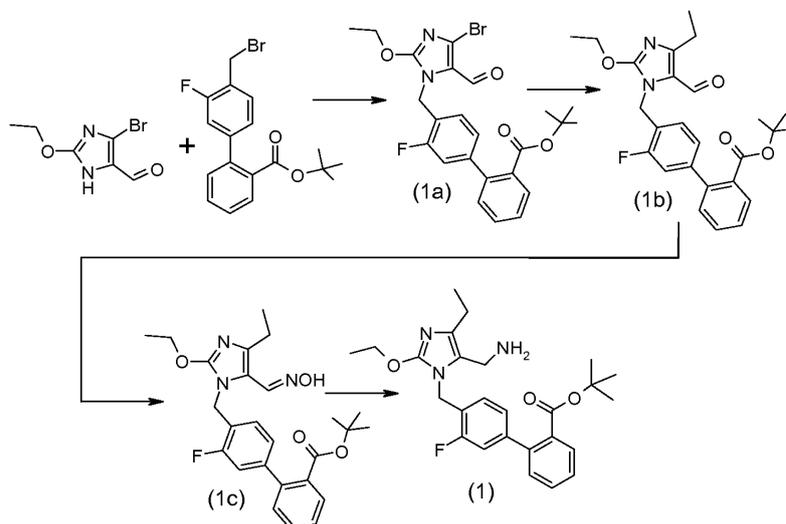
45

El producto intermedio en bruto (2b) (109,6 g, 426 mmol) y el ácido 3-fluoro-4-metilfenil-borónico (72,2 g, 449 mmol) se suspendieron en alcohol isopropílico (360 ml, 4,7 mmol). Se añadió una solución 2,0 M de carbonato de sodio en agua (360 mL, 720 mmol) y la mezcla se desgasificó bajo nitrógeno. A continuación se añadió tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (4,9 g, 4,3 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 46 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (800 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado y se concentró a presión reducida. El aceite recuperado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (3x 4-6% de EtOAc: hexanos) para proporcionar el producto intermedio (2c) en forma de un aceite transparente (93,3 g).

Se disolvió el producto intermedio (2c) (89,8 g, 314 mmol, 1,0 eq) en CCl₄ (620 ml, 6,4 mol) y se desgasificó en nitrógeno. Se añadió NBS (55,8 g, 314 mmol), seguido de peróxido de benzoilo (1,5 g, 6,3 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 7 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite recuperado se trituró con 150 ml de EtOAc al 3%: hexanos. La solución se enfrió a -20°C durante 2 horas, luego se filtró y se lavó con solución fría de EtOAc al 3%: hexanos (200 ml) para proporcionar el compuesto del título (2) como un sólido blanquecino (88,9 g). ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,3 (m, 9H), 4,6 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,3 (dd, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (dd, 1H).

Ejemplo 1:

4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxilato de t-butilo cristalino



5-Bromo-2-etoxi-3H-imidazol-4-carbaldehído (22,0 g, 100 mmol, 1,1 eq.) y 4'-bromometil-3'-fluorobifenil-2-carboxilato de t-butilo (33,0 g, 90 mmol, 1 eq.) y Bu₄NBr (1,6 g, 5 mmol, 0,05 eq.) se disolvieron en tolueno (400 ml) y NaOH 1 N (120 ml, 120 mmol, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 27 °C durante 48-60 horas. La capa de tolueno se separó, se lavó con agua (2x200 ml), luego se eliminó mediante destilación. Se añadió EtOH (350 ml) al residuo y la mezcla se calentó a 50-60°C hasta que se disolvieron los sólidos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se enfrió a 4 °C y se agitó a 4 °C durante 4 horas. Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con EtOH frío (60 ml) y se secaron a temperatura ambiente al vacío durante 24 horas para proporcionar el producto intermedio (1a) (-39 g).

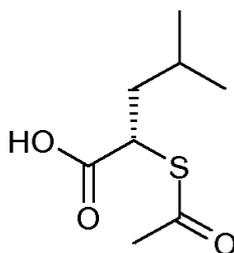
Producto intermedio (1a) (20,0 g, 40 mmol, 1 eq.), trifluoroborato de potasio y etilo (7,1 g, 52 mmol, 1,3 eq.), acetato de paladio (II) (224 mg, 1 mmol, 0,025 eq.), cataCXium® A (butildi-1-adamantilfosfina, CAS N° 321921-71-5; 538 mg, 1,45 mmol, 0,04 eq.) y Cs₂CO₃ (45 g, 138 mmol, 3,45 eq.) se disolvieron en tolueno (240 mL) y agua (80 ml). La mezcla se lavó con nitrógeno (3x) al vacío, luego se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2x200 ml) y luego se destiló a presión reducida para producir un aceite. El aceite se disolvió en EtOH (240 ml). Se añadió agua (80 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró para eliminar los sólidos, los sólidos se lavaron con EtOH al 75% (130 ml), y el filtrado se recogió para dar el producto intermedio (1b) en una solución de EtOH, que se usó directamente en la siguiente etapa.

La solución de EtOH del producto intermedio (1b) (10 mmol, 1 eq.) Se combinó con hidrocloreto de hidroxilamina (27,2 g, 52 mmol, 1,3 eq.) y NaHCO₃ (35,2 g, 3,45 eq.). La mezcla se agitó a 40 °C durante 24 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. El precipitante se separó por filtración, se lavó con EtOH al 75% (100 ml) y EtOH al 50% (200 ml), luego se secó a presión reducida a 30°C durante 24 horas para proporcionar el producto intermedio (1c) (15 g).

Se combinó el producto intermedio (1c) (5 g) con EtOH (100 ml), NH₄OH (28%, 6 ml) y níquel Raney (10 g húmedo) para formar una suspensión. La mezcla se desgasificó bajo nitrógeno (3x), se desgasificó bajo hidrógeno (3x), luego se agitó en hidrógeno (1 atm) durante 3 horas. La mezcla se filtró para eliminar el catalizador y los sólidos se lavaron con EtOH (20 ml). El filtrado se trató luego con carbón vegetal (0,5 g) y se filtró de nuevo. El filtrado se destiló luego al vacío para producir un aceite. Se añadieron heptanos (50 ml) y la mezcla se destiló a un aceite (2x). El aceite restante se disolvió en heptanos (60 ml) calentando la mezcla y agitando a 4°C durante 24 horas. Los sólidos se filtraron a continuación, se lavaron con heptanos fríos (10 ml) y se secaron a temperatura ambiente durante 24 horas para producir el compuesto del título como un material cristalino (3,8 g).

10 Preparación 3

Ácido (S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico

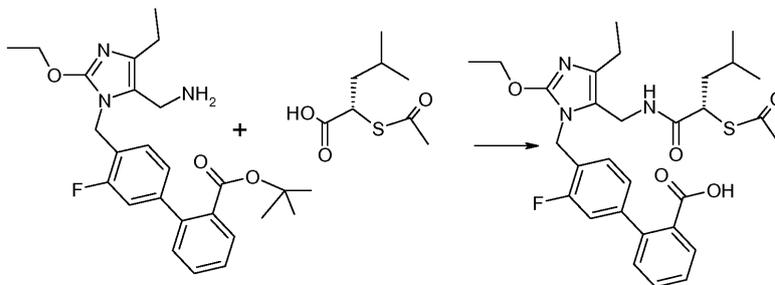


15 Se disolvió D-Leucina (8,2 g, 62,7 mmol) en HBr 3,0 M en agua (99 ml, 0,3 mol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente una solución de NaNO₂ (6,9 g, 100 mmol) en agua (11,3 ml, 627 mmol) durante 20 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas y luego se extrajo dos veces con éter etílico, se lavó con agua y luego con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar ácido (R)-2-bromo-4-metilpentanoico (11.5 g) como un aceite amarillo apagado. Este se llevó al siguiente paso sin más purificación.

20 Se combinaron ácido tioacético (4,2 g, 54,4 mmol) y DMF (100 ml, 1,0 mol), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió carbonato sódico (5,8 g, 54,4 mmol). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota ácido (R)-2-bromo-4-metilpentanoico (10,1 g, 51,8 mmol) en DMF (20 ml) y la mezcla se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se diluyó con 100 ml de EtOAc y se extrajo con 100 ml de 1:1N HCl 1N: solución acuosa saturada de NaCl. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional (100 ml). Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite recuperado se disolvió en éter diisopropílico (45 ml, 320 mmol) y se enfrió a 0°C. Se añadió dicitohexilamina (10,1 ml, 50,7 mmol) gota a gota y se dejó que el sólido se desprendiera de la solución. Después de agitar durante 30 minutos adicionales, el material se filtró y se lavó con 75 ml de éter diisopropílico frío. El sólido recuperado (14 g) se suspendió en 100 ml de EtOAc. Se añadieron 150 ml de KHSO₄ al 5% y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite recuperado se trató azeotrópicamente (3x25 ml de tolueno) para producir el compuesto del título (6,1 g) como una sal de dicitohexilamina.

35 Ejemplo 2

Ácido 4'-[5-(((S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino)metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico cristalino

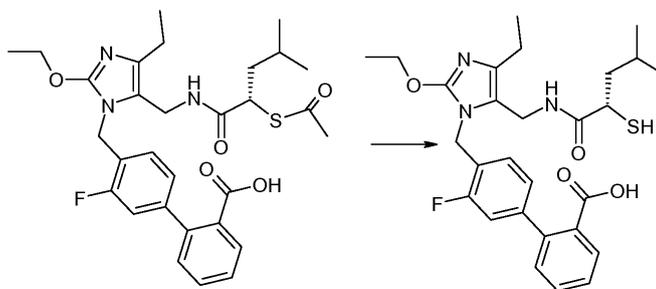


45 4'-[5-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxilato de t-butilo cristalino (sal de dicitohexilamina; 18 g, 40 mmol, 1 eq.), ácido (S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoico (18 g, 48 mmol, 1,2 eq.) y HCTU (19 g, 48 mmol, 1.2 eq.) Se combinaron en un recipiente enfriado previamente (0 °C durante 10 minutos) y se añadió DCM frío (240 ml). La mezcla se agitó a 162 °C durante 5-15 horas. Se añadió NaHCO₃ al 4% (200 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La capa de DCM se separó y se destiló a ~100 ml. Se añadió IPAc (150 ml) y se destiló a 150 ml. Se añadió IPAc adicional (200 ml) y la mezcla se lavó con NaHCO₃ al 4% (2x200 ml) y agua (200 ml). La

solución se agitó con NH_4Cl al 15% (300 ml) durante 15 minutos, el pH se ajustó a 5,5 con HCl 1N y luego se agitó durante 1 hora. Los sólidos se filtraron. El filtrado se lavó con IPAc (50 ml) y la capa de IPAc se separó. La capa de IPAc se agitó con NH_4Cl al 15% (200 ml) durante 3 horas y se filtró cualquier sólido. El filtrado se lavó con NaCl acuoso saturado (150 ml) y se destiló al vacío hasta ~ 60 ml. Se añadió DCM (50 ml) y se separó por destilación. Se añadió DCM (200 ml) y la mezcla se enfrió a 0 - 5°C . Se añadió TFA (70 ml) lentamente (ligeramente exotérmico) a menos de 15°C , y la mezcla se agitó a 20°C durante 16 horas. La mezcla se concentró a ~ 150 ml, y se añadió IPAc (150 ml). La mezcla se destiló a ~ 150 ml. Se añadió IPAc adicional (150 ml) y nuevamente se destiló a ~ 150 ml. Se añadió IPAc (200 ml) y la solución resultante se añadió lentamente a K_2CO_3 preenfriado (52 g) en agua (250 ml) a menos de 10°C (ligeramente exotérmico, $\text{pH} > 7$ preferiblemente > 6 durante el enfriamiento rápido) durante 15 minutos. El pH se controló durante la transferencia, y se añadió una base adicional (8 g) cuando el pH cayó por debajo de 6. La capa de IPAc se separó y se lavó con NaCl acuoso saturado (150 ml). La solución de IPAc se destiló a ~ 50 ml. Se añadió MTBE (100 ml) y la mezcla se destiló a ~ 50 ml. Se añadió MTBE adicional (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, formando una suspensión espesa, que luego se agitó a 4°C durante 16 horas. Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con MTBE/éter diisopropílico (1:1, 100 ml). Los sólidos se secaron luego a temperatura ambiente durante 60 horas bajo nitrógeno para producir el compuesto del título como un material cristalino (18,2 g).

Ejemplo 3

20 Acido cristalino 4'-[2-etoxi-4-etil-5-[[[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino]metil]imidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico



25 Acido 4'-[5-[[[(S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil]-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil]-3'-fluorobifenil-2-carboxílico cristalino (2,3 g, 4 mmol, 1 eq.) y DTT (62 mg, 0,4 mmol, 0,1 eq.) se disolvieron en MeOH (30 ml). La solución resultante se desgasificó con nitrógeno (3 veces) y se enfrió a 0°C . Se añadió NaOMe (25% en MeOH, 1,7 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió AcOH (3 g, 50 mmol, 4 eq.) para enfriar la reacción a 0°C . La mezcla se calentó a 20°C . Se añadió agua desionizada (10 ml) lentamente. La mezcla se agitó a 20°C durante 3 horas y luego se agitó a 4°C durante 1 hora hasta que se formaron los precipitados. Los sólidos se filtraron y se lavaron con MeOH/ H_2O (2:1, 30 ml), luego se secaron en nitrógeno a 20°C durante 48 horas para producir el compuesto cristalino del título (1,2 g).

Ejemplo 4

35 Difracción de rayos X en polvo

Se obtuvieron patrones de difracción de rayos X en polvo con un difractómetro Rigaku Miniflex PXRD usando radiación $\text{Cu K}\alpha$ (30,0 kV, 15,0 mA). El análisis se realizó con el goniómetro funcionando en modo de exploración continua de 2° (2θ) por minuto con un tamaño de paso de $0,03^\circ$ en un rango de 2 a 40° en ángulo de dos theta. Las muestras se prepararon sobre soportes de especímenes de cuarzo como una capa delgada de material en polvo. El instrumento fue calibrado con un estándar de metal de silicio, dentro de un ángulo dos-theta de $60,02^\circ$.

Se muestra un patrón de PXRD representativo para una muestra del compuesto cristalino del Ejemplo 1 en la FIG. 1. Un patrón de PXRD representativo para una muestra del compuesto cristalino del Ejemplo 2 se muestra en la FIG. 3. Los numerosos picos de difracción de polvo intenso y la línea base relativamente plana representada en las Figs. 1 y 3 indicaban fuertemente que los compuestos cristalinos de fórmula IIa y IIIa poseían buena cristalinidad.

Ejemplo 5

50 Análisis térmico

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó usando un módulo TA Instruments Modelo Q-100 con un controlador Thermal Analyst. Los datos fueron recolectados y analizados utilizando el software TA Instruments Thermal Solutions. Una muestra de 2,05 mg del compuesto cristalino del Ejemplo 1 se pesó con precisión en un recipiente cubierto de aluminio. Después de un período de equilibrio isotérmico de 5 minutos a 22°C , la muestra se

ES 2 656 820 T3

calentó usando una rampa de calentamiento lineal de 10 °C/min desde 22 °C a 250 °C. Un termógrafo de DSC representativo se muestra en la FIG. 2.

5 El termógrafo DSC demuestra que este compuesto cristalino tiene una excelente estabilidad térmica con un punto de fusión a aproximadamente 76,0 °C y sin descomposición térmica por debajo de 150,0°C. El perfil térmico no complejo no muestra ningún pico endotérmico o exotérmico indeseado antes de la endoterma de fusión a 76,0 °C, lo que sugiere que este sólido cristalino es muy probablemente una forma cristalina anhidra.

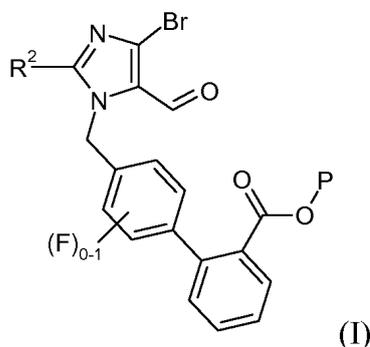
10 Se muestra un trazado de TGA representativo en la FIG. 2, e indica que una muestra del compuesto cristalino del Ejemplo 1 perdió una pequeña cantidad (<0,5%) de peso desde la temperatura ambiente hasta 150,0 °C, lo que es consistente con la pérdida de humedad residual o disolvente.

15 Una muestra de 1,12 mg del compuesto cristalino del Ejemplo 2 se evaluó de forma similar. Un termógrafo de DSC representativo se muestra en la FIG. 4. El termógrafo DSC demuestra que este compuesto cristalino tiene una estabilidad térmica excelente con un punto de fusión de aproximadamente 130,9 °C y sin descomposición térmica por debajo de 150,0 °C. El perfil térmico no complejo no muestra ningún pico endotérmico o exotérmico indeseado antes de la endoterma de fusión a 130,9 °C, lo que sugiere que este sólido cristalino es muy probablemente una forma cristalina anhidra.

20 Se muestra un trazado de TGA representativo en la FIG. 4, e indica que una muestra del compuesto cristalino del Ejemplo 1 perdió una pequeña cantidad (<0,5%) de peso desde temperatura ambiente a 150,0 °C, lo que es consistente con la pérdida de humedad residual o disolvente.

REIVINDICACIONES

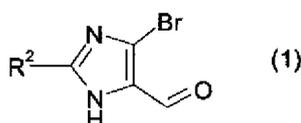
1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:



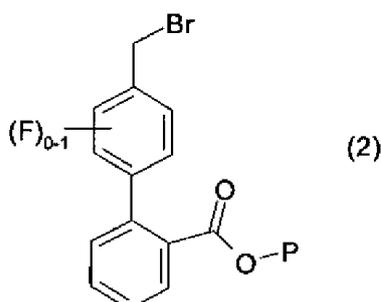
5

En el que R² es -O-alquilo-C₁₋₅ y P es un grupo protector de ácido carboxílico seleccionado de metilo, etilo, t-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y difenilmetilo; el proceso comprende la

10



con un compuesto de fórmula 2:



15

en un diluyente orgánico y un diluyente acuoso básico en presencia de un catalizador de transferencia de fase, donde los diluyentes no se mezclan para formar una solución, para formar un compuesto de fórmula I.

20

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el diluyente orgánico es tolueno.

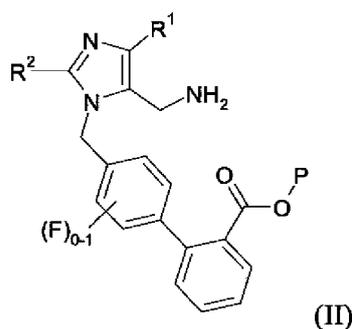
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el diluyente acuoso básico es NaOH.

25

4. El proceso de la reivindicación 1, en el que el catalizador de transferencia de fase es bromuro de tetrabutilamonio.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I se obtiene en forma cristalina.

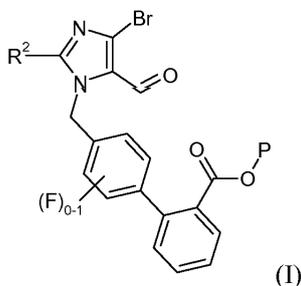
6. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula II:



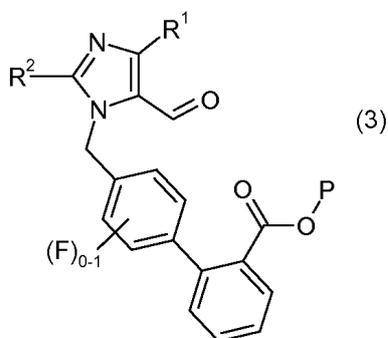
30

o una sal del mismo; en el que R¹ es -alquilo-C₁₋₆; R² es -O-alquilo-C₁₋₅; y P es un grupo protector de ácido carboxílico seleccionado entre metilo, etilo, t-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y difenilmetilo; comprendiendo el proceso los pasos de:

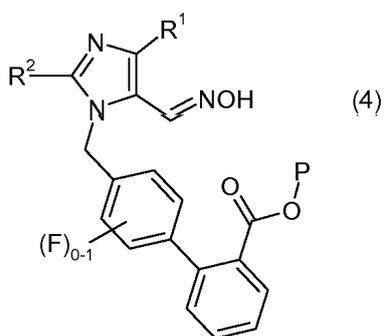
- 5 (a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula I:



- 10 con un reactivo de potasio-trifluoroborato de alquilo C₁₋₆ en presencia de un catalizador de paladio-fosfina para formar un compuesto de fórmula 3:



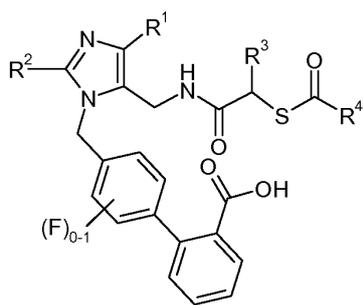
- 15 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con hidroxilamina o una sal del mismo para formar un compuesto de fórmula 4:



- 20 y
(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula II o una sal del mismo.

7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula II se obtiene en forma cristalina.

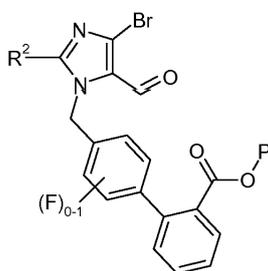
- 25 8. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula III:



(III)

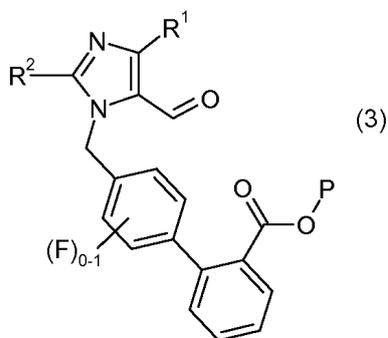
o una sal del mismo; en el que R¹ es alquilo-C₁₋₆; R² es -O-alquilo-C₁₋₅; R³ es alquilo-C₁₋₆, alquilenoarilo-C₀₋₃, alquilenoheteroarilo-C₀₋₃, o alquilen-C₀₋₃-cicloalquilo-C₃₋₇; y R⁴ es alquilo-C₁₋₆, alquilen-C₀₋₆-cicloalquilo-C₃₋₇, alquilenoarilo-C₀₋₆ o alquilen-C₀₋₆-morfolina; el proceso comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula I:



(I)

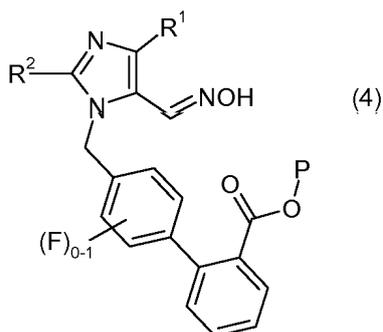
con un reactivo de potasio-trifluoroborato de alquilo C₁₋₆ en presencia de un catalizador de paladio-fosfina para formar un compuesto de fórmula 3:



(3)

en el que P es un grupo protector de ácido carboxílico que se selecciona de metilo, etilo, t-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y difenilmetilo;

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con hidroxilamina o una sal del mismo para formar un compuesto de fórmula 4:

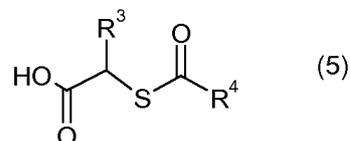


(4)

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula II o una sal del mismo.

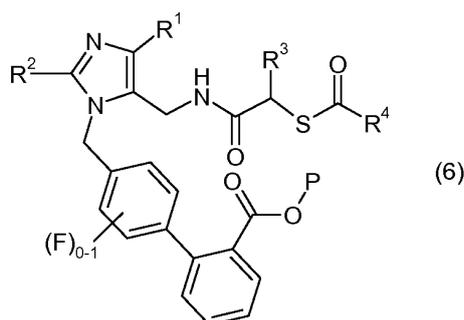
(d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II o una sal del mismo con un compuesto de fórmula 5:

5



o una sal del mismo, en presencia de un reactivo de acoplamiento de ácido aminocarboxílico para formar un compuesto de fórmula 6:

10



o una sal del mismo; y

(e) eliminar el grupo protector de ácido carboxílico, P, a partir del compuesto de fórmula 6 o una sal del mismo, para formar un compuesto de fórmula III o una sal del mismo.

15

9. El procedimiento de la reivindicación 6 o la reivindicación 8, en el que el catalizador de paladio-fosfina en la etapa (a) es una combinación de un catalizador de paladio y una fuente de fosfina.

20

10. El procedimiento de la reivindicación 6 o la reivindicación 8, en el que el catalizador de paladio es acetato de paladio (II) y la fuente de fosfina es di (1-adamantil)-n-butilfosfina.

25

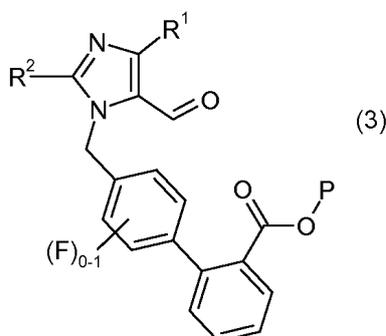
11. El procedimiento de la reivindicación 6 o la reivindicación 8, en el que el agente reductor en la etapa (c) es hidrógeno/níquel Raney.

30

12. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el compuesto de fórmula III se obtiene en forma cristalina.

13. Un compuesto de fórmula 3:

35

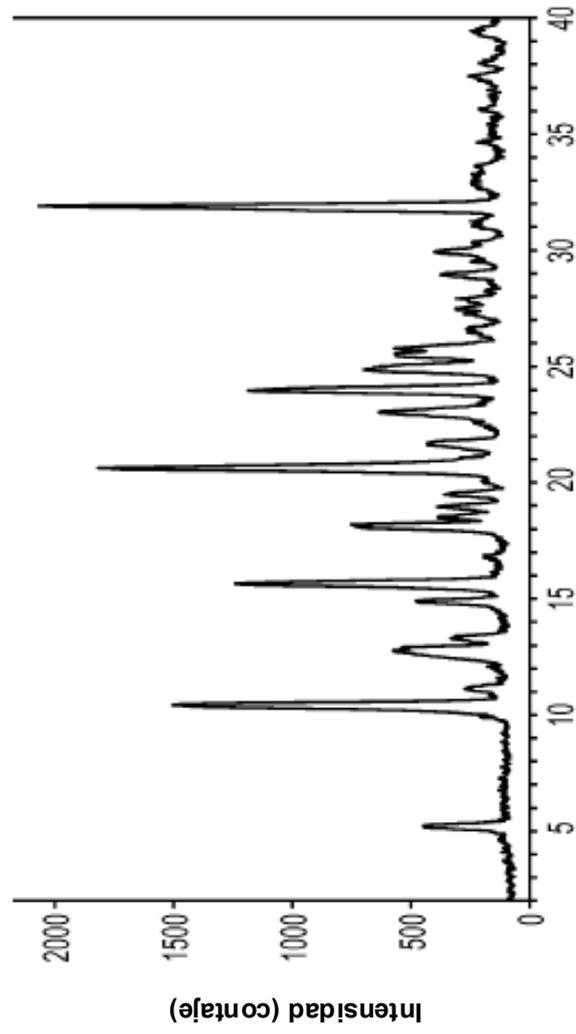


En el que R¹ es -alquilo C1-6; R² es -O-alquilo-C₁₋₅; y P es un grupo protector de ácido carboxílico seleccionado de metilo, etilo, t-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y difenilmetilo.

40

14. 4¹-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3¹-fluorobifenil-2-carboxilato de t-butilo cristalino, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de 5,24±0,2, 10,43±0,2, 15,65±0,2, 20,63±0,2 y 31,91±0,2.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que el compuesto se caracteriza además por comprender uno o más picos de difracción adicionales a valores 2θ seleccionados entre $12,74\pm 0,2$, $14,90\pm 0,2$, $18,20\pm 0,2$, $21,71\pm 0,2$, $23,03\pm 0,2$, $23,96\pm 0,2$ y $24,86\pm 0,2$
- 5 16. El compuesto de la reivindicación 14, en el que el compuesto se caracteriza por una traza de calorimetría de barrido diferencial que tiene un punto de fusión a $76,0\text{ }^{\circ}\text{C}$.
17. Un procedimiento para preparar el compuesto cristalino de la reivindicación 14, que comprende:
- 10 a) tratar el 4'-(5-aminometil-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil)-3'-fluorobifenil-2-carboxilato de t-butilo con heptanos para completar la disolución;
 b) enfriar para efectuar la cristalización; y
 c) aislar los sólidos resultantes para producir el compuesto cristalino de la reivindicación 14.
- 15 18. Ácido 4'-{5-[(S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico cristalino, caracterizado mediante un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $5,24\pm 0,2$, $7,16\pm 0,2$, $13,68\pm 0,2$ y $15,98\pm 0,2$.
- 20 19. El compuesto de la reivindicación 18, en el que el compuesto se caracteriza adicionalmente por comprender uno o más picos de difracción adicionales a valores 2θ seleccionados de $8,10\pm 0,2$, $11,26\pm 0,2$, $12,06\pm 0,2$, $16,62\pm 0,2$, $20,12\pm 0,2$, $20,78\pm 0,2$, $23,24\pm 0,2$ y $26,28\pm 0,2$.
- 25 20. El compuesto de la reivindicación 18, en el que el compuesto se caracteriza por una traza de calorimetría de barrido diferencial que tiene un punto de fusión a $130,9\text{ }^{\circ}\text{C}$.
21. Un procedimiento para preparar el compuesto cristalino de la reivindicación 18, que comprende:
- 30 a) tratar el ácido 4'-{5-[(S)-2-acetilsulfanil-4-metilpentanoilamino]metil}-2-etoxi-4-etilimidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico con acetato de isopropilo para completar la disolución;
 b) enfriar para efectuar la cristalización; y
 c) aislar los sólidos resultantes para producir el compuesto cristalino de la reivindicación 18.



Dos-theta (grados)

FIG. 1

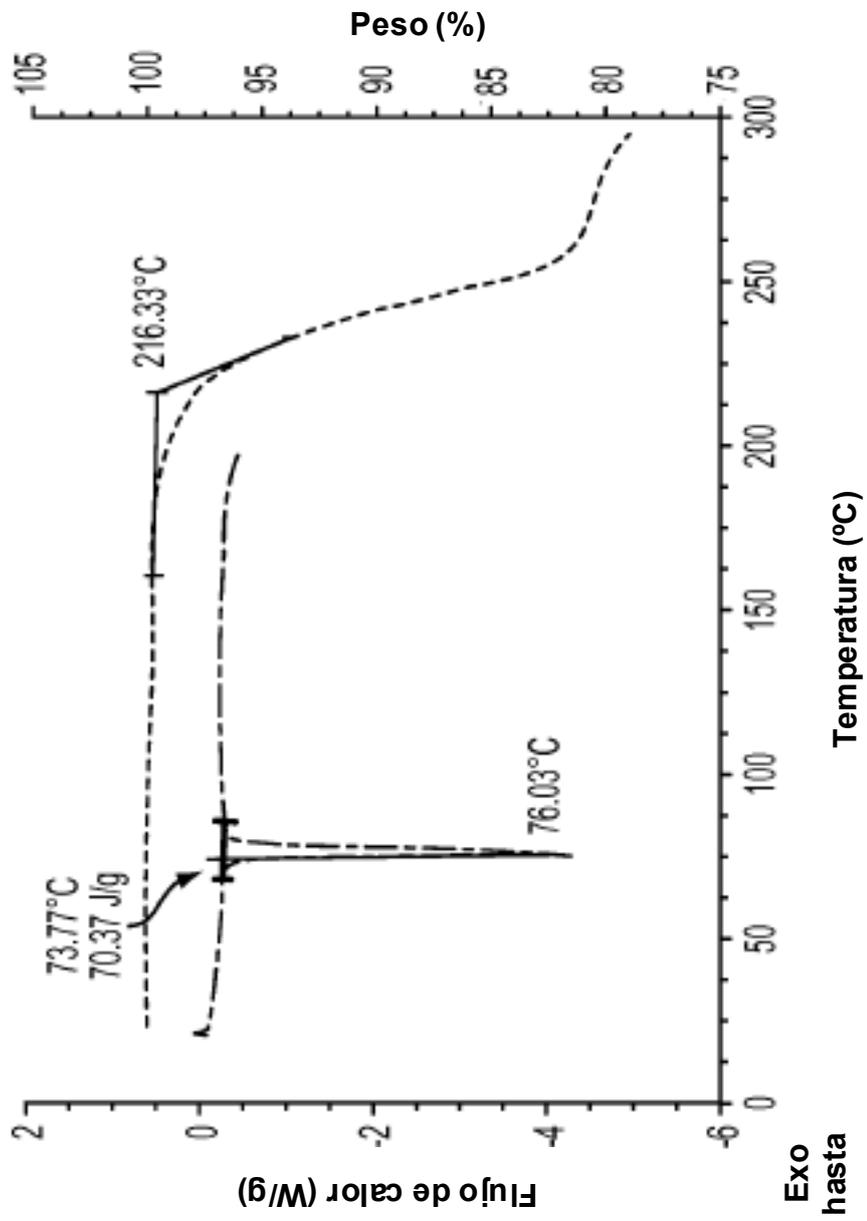
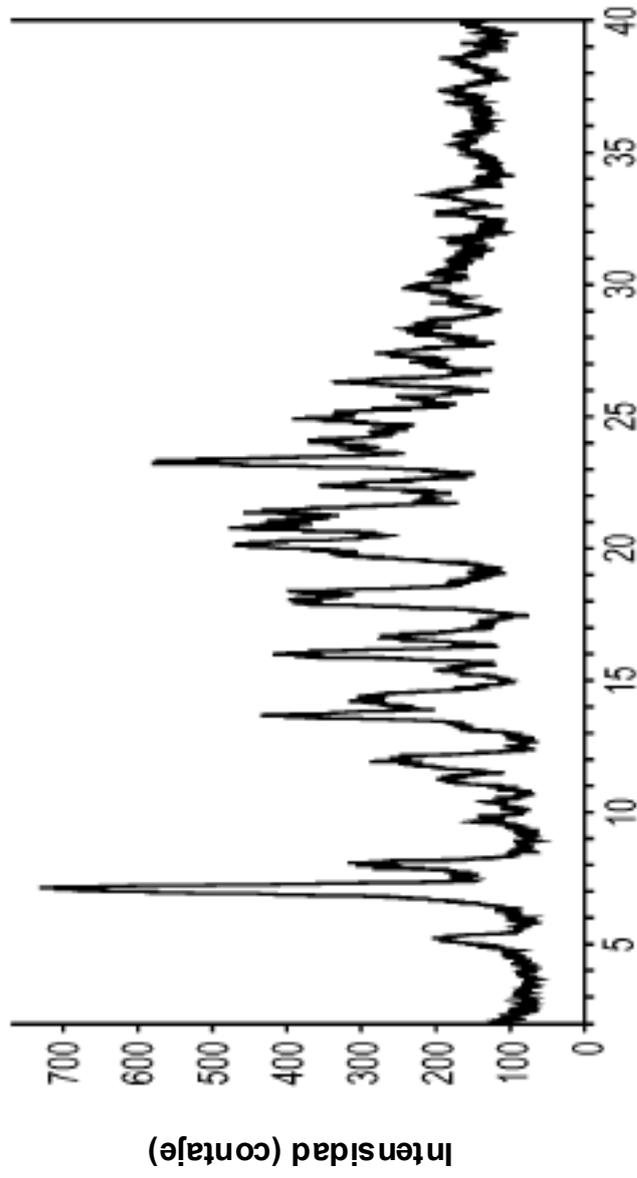


FIG. 2



Dos-theta (grados)

FIG. 3

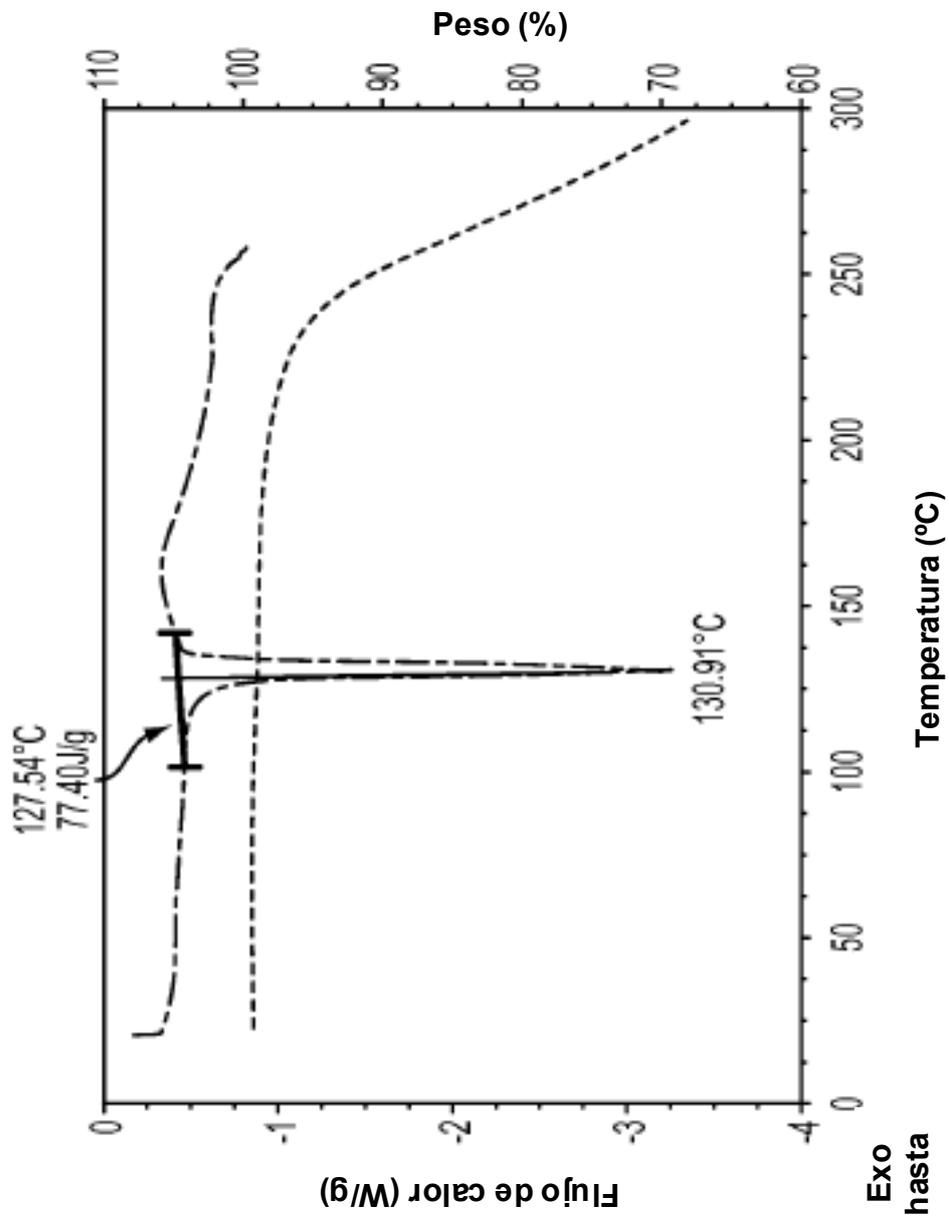


FIG. 4