

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 343**

51 Int. Cl.:

A01N 43/50 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

C07D 233/86 (2006.01)

C07D 235/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2011 PCT/US2011/026135**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2011 WO11106570**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2011 E 11748095 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2538785**

54 Título: **Procesos para la síntesis de compuestos de diariltiohidantoína y diarilhidantoína**

30 Prioridad:

24.02.2010 US 307796 P

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

06.06.2018

73 Titular/es:

**MEDIVATION PROSTATE THERAPEUTICS LLC
(100.0%)**

**525 Market Street 36th Floor
San Francisco, CA 94105, US**

72 Inventor/es:

**THOMPSON, ANDREW;
LAMBERSON, CAROL;
GREENFIELD, SCOTT;
JAIN, RAJENDRA, PARASMAL y
ANGELAUD, REMY**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 2 671 343 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

Procesos para la síntesis de compuestos de diariltiohidantoína y diarilhidantoína

5 **Campo de la invención**

La invención está en el campo de los productos terapéuticos para el cáncer, tal como procesos para la síntesis de productos terapéuticos para cáncer de próstata.

10 **Antecedentes de la invención**

De acuerdo con la Sociedad Americana del Cáncer, el cáncer de próstata es el cáncer diagnosticado de forma más habitual entre los hombres en los Estados Unidos de América, además del cáncer de piel. La Sociedad Americana del Cáncer estima que se diagnosticaron aproximadamente 186.000 nuevos casos de cáncer de próstata, y que murieron aproximadamente 29.000 hombres de cáncer de próstata en los Estados Unidos de América solo durante 2008. El cáncer de próstata es, de ese modo, la segunda causa principal de muerte por cáncer en el hombre en los Estados Unidos de América, después del cáncer de pulmón.

El cáncer de próstata metastásico es el cáncer que se extiende más allá de la próstata y los tejidos circundantes a órganos y tejidos distantes. La mayoría de los hombres que mueren de cáncer de próstata mueren debido a las consecuencias de enfermedad metastásica. De acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer, la mediana de la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata que ha metastatizado a órganos distantes es habitualmente de uno a tres años, y la mayoría de tales pacientes morirán de cáncer de próstata. El cáncer de próstata metastásico se divide generalmente en dos estados: el estado sensible a hormonas y el estado resistente a la castración (también denominado estado resistente a hormonas).

La testosterona y otras hormonas sexuales masculinas, conocidas colectivamente como andrógenos, pueden impulsar el crecimiento de las células de cáncer de próstata. Los andrógenos ejercen sus efectos en las células de cáncer de próstata mediante la unión y la activación del receptor de andrógeno, que se expresa en las células de cáncer de próstata. Cuando metastatizan por primera vez a sitios distantes, la mayoría de los cánceres de próstata dependen de los andrógenos para su crecimiento. Estos cánceres de próstata se conocen como cánceres "sensibles a hormonas". Por lo tanto, las terapias principales usadas en la actualidad para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico se centran en disminuir, o antagonizar, los efectos de los andrógenos en las células de cáncer de próstata. Un enfoque que utiliza los denominados "antiandrógenos", que son moléculas que bloquean la interacción de los andrógenos con el receptor de andrógenos. Esto se puede conseguir quirúrgicamente por retirada de ambos testículos (orquiectomía) o a través del uso de fármacos conocidos como fármacos agonistas de la hormona de liberación de hormona luteinizante, o LHRH, que disminuyen la producción nativa de testosterona en los testículos (denominado en ocasiones "castración química").

La mayoría del cáncer de próstata metastásico es inicialmente sensible a hormonas y de ese modo responde a terapias hormonales. Sin embargo, de acuerdo con un estudio publicado en el número del 7 de octubre de 2004 de The New Engly Journal of Medicine, prácticamente todos los cánceres de próstata metastásicos sensibles a hormonas experimentan cambios que los convierten en el estado resistente a la castración con una mediana de 18-24 meses después del inicio de la terapia hormonal [Debes, J. et ál. "Mechanisms of Androgen-Refractory Prostate Cancer." New. England. J. Med. (2004), 351:1488-1490]. Uno de los mecanismos importantes mediante el que las células de cáncer de próstata cambian del estado sensible a hormonas al estado resistente a la castración parece ser mediante la sobreexpresión del receptor de andrógenos. En experimentos que comparan la expresión génica en células de cáncer de próstata sensibles a hormonas y resistentes a la castración, el aumento en la expresión de receptores de andrógenos fue el único cambio génico asociado de forma consistente con enfermedad resistente a la castración [Chen, C. et ál. "Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy." Nat. Med. (2004), 10(1):33-39]. Una vez en este estado, los cánceres de próstata continúan creciendo generalmente de forma dependiente de andrógenos a pesar de la reducción de la producción de testosterona a niveles muy bajos (es decir, posterior a la castración). El cáncer de próstata en este estado se conoce como cáncer de próstata "resistente a la castración", o CRPC. El cambio de estado sensible a hormonas a estado resistente a la castración después del inicio de la terapia hormonal se determina generalmente basándose en el aumento de los niveles del antígeno prostático específico, o PSA, o el progreso documentado de la enfermedad que se evidencia mediante ensayos de formación de imágenes o síntomas clínicos. El cáncer de próstata metastásico que se ha vuelto resistente a la castración es extremadamente agresivo; estos pacientes tienen una mediana de supervivencia de solo 10 a 16 meses.

La razón principal de que el CRPC sea tan mortal es que es difícil de tratar. Debido a que las terapias usadas en la actualidad para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico operan mediante la reducción de la capacidad los andrógenos para impulsar el crecimiento de las células de cáncer de próstata, generalmente solo son eficaces en cánceres de próstata que siguen siendo sensibles a hormonas que dependen de andrógenos para su crecimiento. El CRPC ya no responde a terapias hormonales que son eficaces en el estado sensible a hormonas. Para complicar más la situación, debido a los cambios biológicos del cáncer de próstata que ha entrado en el estado resistente a la castración, los fármacos que inicialmente bloquean el receptor de andrógenos e inhiben el crecimiento del cáncer de

próstata sensible a hormonas pueden tener exactamente el efecto opuesto y empezar a impulsar el crecimiento del CRPC. Por ejemplo, Casodex® (bicalutamida), comercializado por AstraZeneca PLC, bloquea directamente la interacción de los andrógenos con el receptor de andrógenos y es la más vendida de las terapias de antiandrógenos. Sin embargo, en un modelo *in vitro* de cáncer de próstata resistente a la castración en el que se modificaron por ingeniería genética las líneas celulares de cáncer de próstata para sobreexpresar el receptor de andrógenos (convirtiéndolas de ese modo del estado sensible a hormonas al estado resistente a la castración), Casodex® fracasó en inhibir de forma eficaz el receptor de andrógenos en estas células, y en algunos casos se convirtió en un estimulante del receptor de andrógenos. Estos descubrimientos, que son consistentes con la experiencia clínica humana publicada de Casodex en CRPC, convierten a Casodex® en una terapia ineficaz para el estado resistente a la castración del cáncer de próstata metastásico.

Se han desarrollado compuestos que se unen al receptor de andrógenos, la misma diana a la que se unen Casodex® y otros fármacos comercializados para cáncer de próstata metastásico, para su uso en el estado resistente a la castración de cáncer de próstata metastásico. Estos compuestos se unen al receptor de andrógenos de una forma que los vuelve eficaces en el tratamiento de cánceres que se han vuelto resistentes a los fármacos usados en la actualidad. Por ejemplo, ciertos compuestos que se desvelan en los documentos de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos con números 2007/0004753, 2007/0254933 (vuelto a publicar como 2008/0139634), y 2009/0111864 son nuevos antagonistas del receptor de andrógenos de molécula pequeña que inhiben la función del receptor de andrógenos bloqueando la translocación nuclear del receptor de andrógenos y uniéndose al ADN.

La ruta sintética a los compuestos de la invención, como se describe en los documentos de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos mencionados anteriormente, comprende el acoplamiento de un isotiocianato con un isobutironitrilo. Las desventajas principales del proceso que se ha descrito anteriormente incluyen que solo se consigue un 25 % de rendimiento del producto deseado en la etapa final, dando como resultado un 15 % de rendimiento global a partir de los materiales de partida disponibles en el mercado. Además, cada compuesto intermedio requiere cromatografía en columna laboriosa para su purificación, dando como resultado un tiempo de producción global prolongado que es desventajoso desde el punto de vista industrial. En comparación, la presente invención que se describe en el presente documento comprende un rendimiento global de un 50 %, y cualquier purificación requerida se consigue mediante medios sencillos de precipitación o cristalización. Además, la presente invención evita el uso del reactivo extremadamente tóxico acetona cianohidrina. Como resultado, el proceso de acuerdo con la presente invención es un proceso más seguro dado que se disminuye la cantidad de disolvente, minimizando los residuos y el impacto medioambiental, se reduce el tiempo de ciclo, y se aumentan la producción y el rendimiento global del proceso.

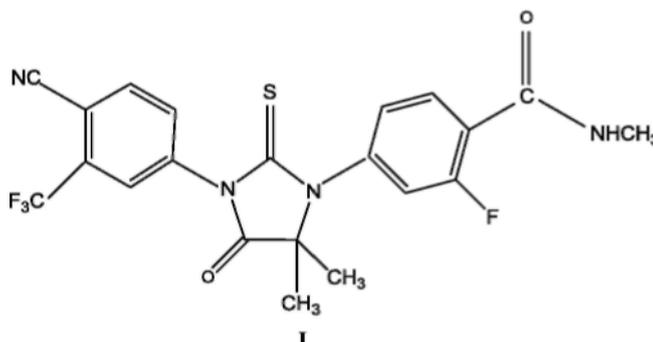
El documento de Patente WO 2010/099238 describe compuestos de diarilhidantoína y diariltiohidantoína.

El documento de Patente WO 2010/118354 describe compuestos sustituidos de diarilhidantoína y diariltiohidantoína que pueden encontrar uso como moduladores del receptor de andrógenos.

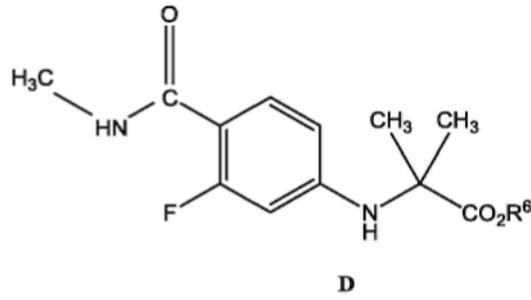
El documento de Patente EP-A-1790640 describe derivados de imidazolidina que tienen un grupo cíclico sustituido en la posición 3.

Breve sumario de la invención

La presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):

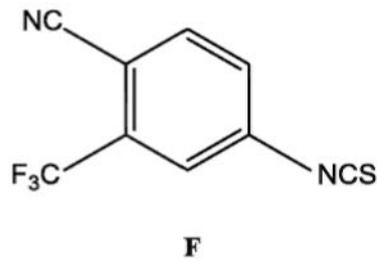


comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar el compuesto de fórmula **D**:

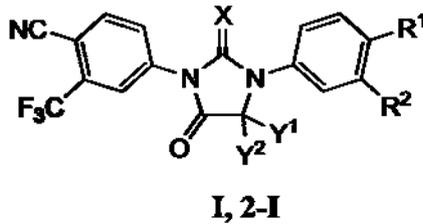


en la que R⁶ es alquilo C₁-C₈;
con el compuesto de fórmula (F):

5



La presente invención comprende un proceso altamente eficaz para preparar un compuesto de fórmula (I,2-I):



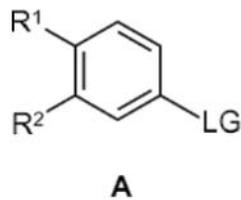
10

en la que:

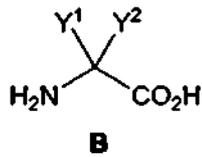
15 X es S;
Y¹ e Y² son cada uno metilo;
R¹ es -C(=O)-NHCH₃; y
R² es flúor;

comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar el compuesto de fórmula A:

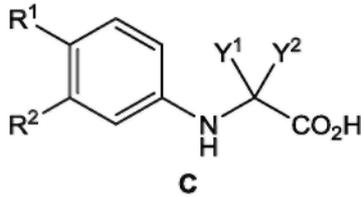
20



en la que LG es Br, I u otro buen grupo saliente, con un compuesto de fórmula B:

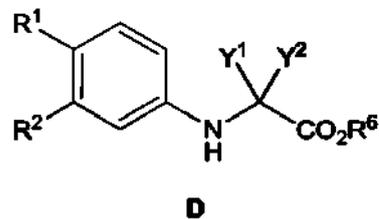


para producir un compuesto de fórmula C:



5

haciendo reaccionar el compuesto de fórmula C con un compuesto de fórmula R⁶-LG en condiciones de alquilación o con un compuesto de fórmula R⁶-OH en condiciones de esterificación para formar el compuesto de fórmula D:



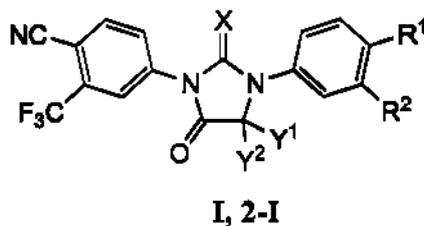
10

en la que R⁶ es alquilo C₁-C₈; y hacer reaccionar el compuesto de fórmula D con el compuesto de fórmula (F,2-F):



15

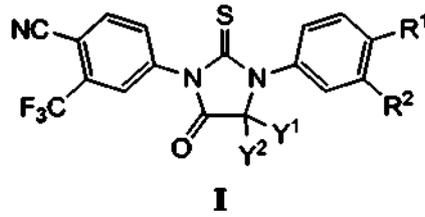
donde X es S u O, para producir el compuesto de diariltiohidantoína o diarilhidantoína de fórmula (I,2-I):



20

En una realización, con respecto a los compuestos de fórmula A, LG es Br o I. En una realización particular, LG es Br.

25 En una realización particular, la presente invención comprende un proceso altamente eficaz para preparar un compuesto de fórmula (I):



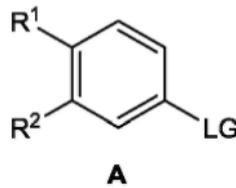
en la que:

- 5 Y^1 e Y^2 son cada uno metilo;
 R^1 es $L^1-C(=O)-NR^4R^5$, donde L^1 es un enlace sencillo y $-NR^4R^5$ es $-NHCH_3$; y
 R^2 es fluoro;

comprendiendo dicho proceso las siguientes etapas:

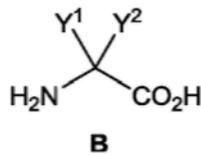
10

hacer reaccionar un compuesto de fórmula A:



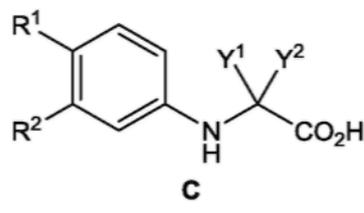
15

en la que LG es Br, I u otro buen grupo saliente, con un compuesto de fórmula B:



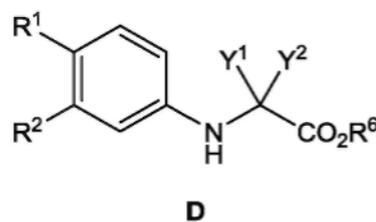
para formar un compuesto de fórmula C:

20

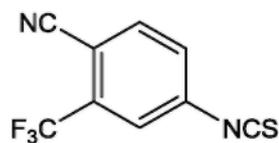


hacer reaccionar el compuesto de fórmula C con un compuesto de fórmula R^6-OH en condiciones de esterificación, o como alternativa hacer reaccionar el compuesto de fórmula C con un compuesto de fórmula R^6-LG , donde R^6 es alquilo C_1-C_8 y LG es Br, I, u otro buen grupo saliente, para formar un compuesto de fórmula D:

25



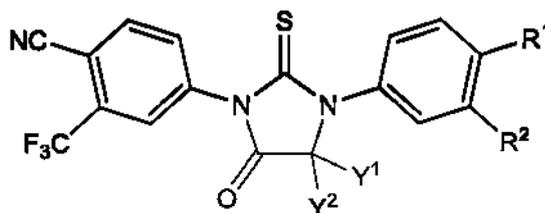
hacer reaccionar el compuesto de fórmula **D** con el compuesto de fórmula **F**, 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo,



F

5

para formar el compuesto de fórmula (**I**):

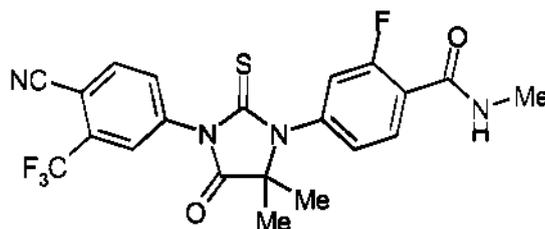


I

10 En una realización, con respecto a los compuestos de fórmula A, LG es Br o I. En una realización particular, LG es Br.

El compuesto de fórmulas **I** preparado mediante el proceso de la invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula II:

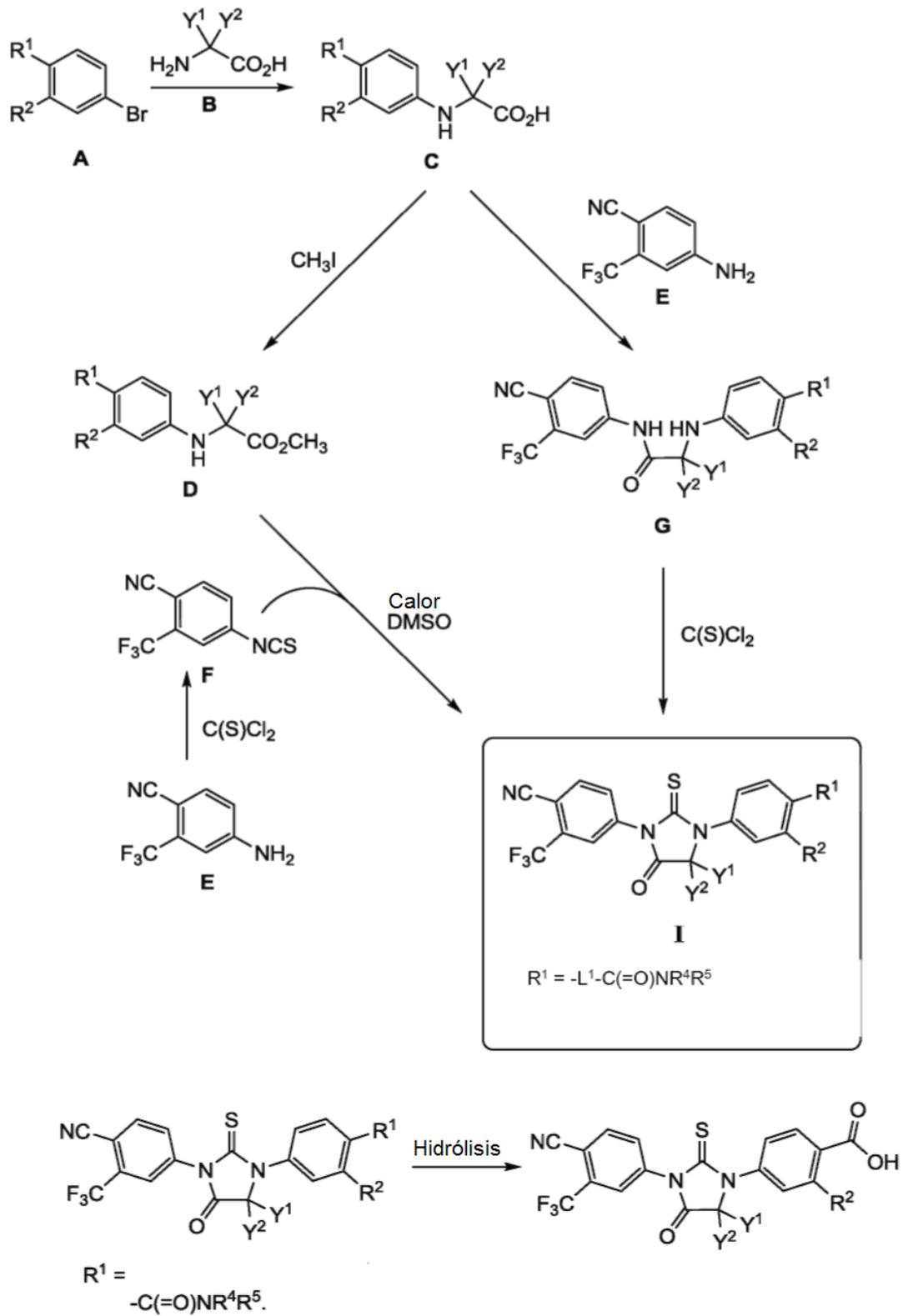
15



II

El esquema general para una realización de la reacción, que se ilustra en la siguiente ruta que transcurre **A** → **C** → **D** → **I**, se resume a continuación en el Esquema 1:

20



Esquema 1

5 donde se ilustran a) una síntesis opcional de a) el compuesto F a partir de 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (compuesto E) y tiofosgeno, y b) la hidrólisis opcional del sustituyente R^1 del compuesto I en un grupo ácido carboxílico, para la síntesis cuando se desea un ácido carboxílico en la posición R^1 .

En un procedimiento alternativo, el compuesto de fórmula **C** se trata con el compuesto **E**, en condiciones de formación de enlace amida para dar el compuesto de fórmula **G**, que es seguido de tratamiento con un reactivo tal como tiofosgeno para formar el compuesto de fórmula **I** (es decir, la ruta **C** → **G** → **I** en el esquema anterior).

5 En una realización, un compuesto de fórmula **A** se mezcla con un compuesto de fórmula **B** en presencia de una cantidad catalítica tanto de un catalizador de cobre (**I**) como de un ligando de beta-diona tal como 2-acetilciclohexanona, en un disolvente polar y con calentamiento a una temperatura de aproximadamente 90-120 °C, aproximadamente 100-110 °C o aproximadamente 105 °C. El catalizador de cobre (**I**) puede ser cloruro de cobre (**I**) o yoduro de cobre (**I**). El catalizador de cobre (**I**), tal como CuCl, puede estar presente en una cantidad de
 10 aproximadamente 0,05-0,35 equivalentes con respecto al compuesto **A**, aproximadamente 0,15-0,25 equivalentes con respecto al compuesto **A**, o aproximadamente 0,2 equivalentes con respecto al compuesto **A**. El ligando, tal como 2-acetilciclohexanona, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,05-0,35 equivalentes con respecto al compuesto **A**, aproximadamente 0,15-0,25 equivalentes con respecto al compuesto **A**, o aproximadamente 0,2 equivalentes con respecto al compuesto **A**. En otra realización, el ligando, tal como 2-acetilciclohexanona, está presente en una cantidad aproximadamente igual a la cantidad del catalizador de cobre (**I**), tal como cloruro de cobre (**I**), usada. El compuesto **B** se puede añadir en una cantidad de aproximadamente 1-2 equivalentes con respecto al compuesto **A**, aproximadamente 1,25-1,75 equivalentes con respecto al compuesto **A**, o aproximadamente 1,5 equivalentes con respecto al compuesto **A**. Los expertos en la materia conocerán una selección de ligandos de beta-diona, tal como 2,4-pentanodiona, 2,4-hexanodiona, 1-fenil-1,3-butanodiona, 2-acetilciclohexanona, y similares. El disolvente polar se puede seleccionar entre el grupo que consiste en dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilacetamida (DMA), acetato de isopropilo (IPAc), alcohol isopropílico (IPA), y similar; en otra realización, el disolvente polar es DMF, agua, o una mezcla de DMF y agua. En otra realización, después de reaccionar durante aproximadamente 6-24 h, aproximadamente 8-20 h, o aproximadamente 12-14 h, o después de un análisis que muestre que se haya consumido aproximadamente un 90 % o más del compuesto **A**, la mezcla de reacción se enfría a continuación a aproximadamente 15-25 °C, tal como a aproximadamente 25 °C o a temperatura ambiente. En otra realización, se añade agua a la mezcla enfriada de reacción seguido de lavado con un disolvente orgánico inmiscible en agua tal como acetato de isopropilo; la mezcla se separa a continuación en fases acuosa y orgánica. En otra realización, la fase acuosa se acidifica para aislar el compuesto **C** por precipitación, filtración y secado.

30 En una realización, el compuesto **C** se hace reaccionar con un agente de alquilación de fórmula R^6-LG , donde R^6 es alquilo C_1-C_8 y LG es Br, I, u otro buen grupo saliente, para formar el compuesto de fórmula **D**. Los compuestos de fórmula R^6-LG incluyen compuestos tales como yoduro de metilo. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica, tal como K_2CO_3 , $KHCO_3$, Na_2CO_3 , o $NaHCO_3$, en un disolvente polar, tal como DMSO, DMF, NMP, DMA, o IPAc, y con una cantidad catalítica de agua. La cantidad catalítica de agua puede ser aproximadamente un 5-25 %, un 10-20 %, o un 14 % de los equivalentes del compuesto **C**, o aproximadamente un 0,05-0,25 %, un 0,10-0,20 %, o un 0,14 % del volumen del disolvente polar. La mezcla de reacción se puede calentar a aproximadamente 35-50 °C o aproximadamente 40-46 °C, durante aproximadamente 5-60 min, o hasta que un análisis muestre una conversión mayor de aproximadamente un 90 % o aproximadamente un 95 % o aproximadamente un 99 % del compuesto **C** en el compuesto **D**. Después de la reacción, la mezcla se puede enfriar a aproximadamente 5-25 °C o aproximadamente 15-25 °C. La mezcla de reacción que contiene el compuesto **D** se puede combinar con agua para precipitar el producto **D** de la solución. El producto **D** se puede aislar por filtración y secado. En una realización, la cantidad de base inorgánica que se usa, tal como K_2CO_3 , es aproximadamente 2 equivalentes o menos de aproximadamente 2 equivalentes con respecto al compuesto **C**. En otra realización, la cantidad de base inorgánica que se usa, tal como K_2CO_3 , es aproximadamente 1,5 equivalentes o menos de aproximadamente 1,5 equivalentes con respecto al compuesto **C**. En otra realización, la cantidad de base inorgánica que se usa, tal como K_2CO_3 , es aproximadamente 1,2 equivalentes o menos de aproximadamente 1,2 equivalentes con respecto al compuesto **C**. En otra realización, la cantidad de base inorgánica que se usa, tal como K_2CO_3 , es aproximadamente 1,1 equivalentes o menos de aproximadamente 1,1 equivalentes con respecto al compuesto **C**. En otra realización, la cantidad de base inorgánica que se usa, tal como K_2CO_3 , es aproximadamente 1,0 equivalentes o menos de aproximadamente 1,0 equivalentes con respecto al compuesto **C**. En otra realización, la cantidad de base inorgánica que se usa, tal como K_2CO_3 , es aproximadamente 0,9 equivalentes o menos de aproximadamente 0,9 equivalentes con respecto al compuesto **C**. En otra realización, la cantidad de base inorgánica que se usa, tal como K_2CO_3 , es aproximadamente 0,8 equivalentes o menos de aproximadamente 0,8 equivalentes con respecto al compuesto **C**. En otra realización, la cantidad de base inorgánica que se usa, tal como K_2CO_3 , es aproximadamente 0,7 equivalentes o menos de aproximadamente 0,7 equivalentes con respecto al compuesto **C**. En otra realización, la cantidad de base inorgánica que se usa, tal como K_2CO_3 , es aproximadamente 0,6 equivalentes o menos de aproximadamente 0,6 equivalentes con respecto al compuesto **C**.

60 En otra realización, cuando se usa CH_3I para generar **D** (donde $R^6 = CH_3$), el exceso de CH_3I se inactiva con ácido acético. Se puede usar CH_3I en aproximadamente 1-1,5 equivalentes con respecto al compuesto **C**, tal como en una cantidad de aproximadamente 1,2 equivalentes con respecto al compuesto **C**, y se puede añadir una cantidad de AcOH en aproximadamente la cantidad de, o ligeramente más de, la cantidad en exceso de yoduro de metilo (por ejemplo, cuando se usan 1,2 equivalentes de yoduro de metilo, donde se usa yoduro de metilo en un exceso de 0,2 equivalentes con respecto al compuesto **C**, entonces se pueden usar aproximadamente 0,21-0,25 equivalentes, o aproximadamente 0,23 equivalentes, de AcOH con respecto al compuesto **C**) para inactivar el CH_3I que no ha
 65

reaccionado. También se pueden utilizar para esta etapa agentes de metilación alternativos conocidos por los expertos en la materia, tales como sulfato de dimetilo.

5 En otra realización, la etapa de combinar la mezcla de reacción que contiene el compuesto **D** con agua se lleva a cabo por adición gradual de agua a la mezcla caliente de reacción durante un tiempo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 3,5 horas, de aproximadamente 0,6 horas a 3,4 horas, de aproximadamente 1 hora a 2 horas, o durante un tiempo de aproximadamente 0,5, 0,6, 1, 2, 3, 3,4, o 3,5 horas, hasta que se hayan añadido aproximadamente 1-5 volúmenes de agua, o aproximadamente 1-3 volúmenes de agua, o aproximadamente 2 volúmenes de agua (con respecto al volumen de la mezcla de reacción original), con el fin de precipitar el compuesto **D** de forma más lenta y reducir la cantidad de catión inorgánico y base, tal como K^+ , y CO_3^{2-} de la base inorgánica, tal como K_2CO_3 , que se usa en la reacción. En una realización, el agua añadida está a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 80 °C, de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C, de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 75 °C, de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C, de aproximadamente 57 °C a aproximadamente 63 °C, de aproximadamente 48 °C a aproximadamente 53 °C, o de aproximadamente 68 °C a aproximadamente 71 °C, o aproximadamente 57 °C, o aproximadamente 70 °C. En otra realización, el compuesto precipitado **D** se resuspende o se vuelve a convertir en una suspensión en agua, y a continuación el agua se retira por filtración, con el fin de reducir más la cantidad del catión inorgánico presente. En otra realización, el volumen de agua para la resuspensión o la nueva conversión en suspensión es aproximadamente 5-15 volúmenes, o aproximadamente 10 volúmenes. En otra realización, la resuspensión o la nueva conversión en suspensión se lleva a cabo durante aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 3 horas, aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 horas, aproximadamente 1,0 hora, aproximadamente 1,5 horas, o aproximadamente 2 horas. En otra realización, la temperatura del agua de la resuspensión o la nueva conversión en suspensión es de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C, o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 23hi Va °C.

25 En una realización, la cantidad residual del catión inorgánico, tal como ion potasio, que permanece en el compuesto **D** es menor o igual que aproximadamente 1000 partes por millón (ppm). En otra realización, la cantidad residual del catión inorgánico, tal como ion potasio, que permanece en el compuesto **D** es menor o igual que aproximadamente 500 ppm. En otra realización, la cantidad residual del catión inorgánico, tal como ion potasio, que permanece en el compuesto **D** es menor o igual que aproximadamente 300 ppm.

30 En una realización, la cantidad residual de base, tal como ion bicarbonato, ion carbonato, u otra base, que permanece en el compuesto **D** es menor o igual que aproximadamente 1000 partes por millón (ppm). En otra realización, la cantidad residual de base que permanece en el compuesto **D** es menor o igual que aproximadamente 500 ppm. En otra realización, la cantidad residual de base que permanece en el compuesto **D** es menor o igual que aproximadamente 300 ppm.

35 En una realización, el compuesto **D** se puede secar por soplado o succión de aire seco, nitrógeno seco o argón, u otro gas inerte seco, sobre el compuesto. En otra realización, el compuesto **D** se puede secar poniendo el compuesto al vacío (tal como en un vacío de aproximadamente 1 mmHg o menos, un vacío de 0,5 mmHg o menos, o un vacío de 0,1 mmHg o menos). En una realización, la cantidad residual de agua que permanece en el compuesto **D** es menor o igual que aproximadamente un 0,5 %. En una realización, la cantidad residual de agua que permanece en el compuesto **D** es menor o igual que aproximadamente un 0,3 %. En una realización, la cantidad residual de agua que permanece en el compuesto **D** es menor o igual que aproximadamente un 0,1 %. En una realización, la cantidad residual de agua que permanece en el compuesto **D** es menor o igual que aproximadamente 500 ppm. En una realización, la cantidad residual de agua que permanece en el compuesto **D** es menor o igual que aproximadamente 300 ppm. En una realización, la cantidad residual de agua que permanece en el compuesto **D** es menor o igual que aproximadamente 100 ppm.

40 Un método alternativo para la formación del compuesto **D** a partir del compuesto **C** utiliza condiciones convencionales de esterificación de Fischer que comprenden mezclar el compuesto **C** en metanol y calentar durante aproximadamente 1-16 h a aproximadamente 40-100 °C (o a reflujo) con una cantidad catalítica de ácido, tal como de una a cinco gotas de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico u otro ácido mineral, ácido p-toluenosulfónico, o una resina de intercambio iónico que contiene ácido sulfónico; en una realización, se usa H_2SO_4 .
45 Se puede retirar el agua mediante destilación azeotrópica (tal como mediante un purgador Dean-Stark) en algunas realizaciones. Después de que se complete la esterificación (aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, o aproximadamente un 99 % de conclusión), se puede llevar a cabo el aislamiento del compuesto **D** como se ha descrito anteriormente.

50 En otra realización de la invención, la etapa de formación del compuesto **I** comprende mezclar el compuesto **D** con el compuesto **F** en un disolvente polar, o una mezcla de un primer disolvente polar y un segundo disolvente polar, y calentar a aproximadamente 60-100 °C, aproximadamente 80-100 °C, o aproximadamente 80-85 °C, durante un tiempo de aproximadamente 1-48 h o aproximadamente 12-24 h. En otra realización, después de la reacción, el proceso continúa por enfriamiento de la mezcla de reacción a aproximadamente 15-30 °C, a aproximadamente 25 °C, o a temperatura ambiente, y combinación con agua, seguido de extracción del producto deseado con un disolvente polar, o una mezcla de un tercer disolvente polar y un cuarto disolvente polar. El compuesto **F** se puede
65

añadir en una cantidad de aproximadamente 1-3 equivalentes con respecto al compuesto **D**, o aproximadamente 1,5-2,5 equivalentes con respecto al compuesto **D**, o aproximadamente 1,5 equivalentes o aproximadamente 2 equivalentes con respecto al compuesto **D**, o en una cantidad de aproximadamente 1,5 equivalentes, seguido de una porción adicional de aproximadamente 0,5 equivalentes a medida que transcurre la reacción. La fase combinada del extracto orgánico se puede reducir en volumen y sembrar con cristales del producto deseado **I** para comenzar la cristalización tras enfriamiento a aproximadamente 0-10 °C o aproximadamente 3-6 °C, seguido de aislamiento del producto cristalino por filtración, y a continuación secado del producto mediante una corriente de aire sobre el producto o al vacío. En un aspecto de esta realización, el disolvente polar, o el primer, segundo, tercer y cuarto disolventes polares, se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en DMSO, DMF, NMP, DMA, IPAc, MeCN, IPA, y similares. En una realización, el disolvente polar es DMF. En una realización, el disolvente polar es IPAc. En otra realización, el primer disolvente polar es IPAc, y el segundo disolvente polar es DMSO. En otra realización, el tercer disolvente polar es IPAc, y el cuarto disolvente polar es IPA. En otra realización, el primer disolvente polar es IPAc, el segundo disolvente polar es DMSO, el tercer disolvente polar es IPAc, y el cuarto disolvente polar es IPA.

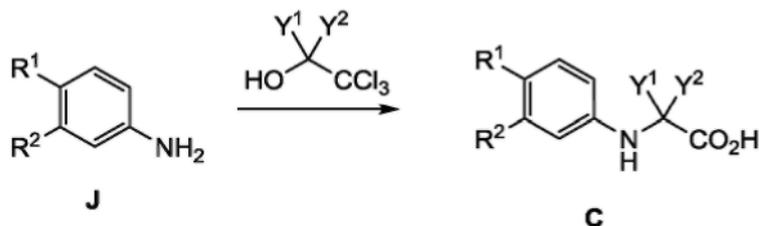
El compuesto **I** se puede someter a condiciones hidrolíticas cuando R¹ es un grupo amida primaria o secundaria, para producir el correspondiente derivado de ácido carboxílico.

En una realización del método anterior, R¹ es -C(=O)-NH-CH₃ y R² es flúor, y el compuesto de fórmula A es 4-bromo-2-fluoro-N-metilbenzamida.

El compuesto de fórmula **B** es ácido 2-aminoisobutírico (es decir, Y¹ e Y² son cada uno CH₃).

Se describen variaciones del compuesto de fórmula (**I**). Los compuestos de fórmula (**I**) o una variación de los mismos como se detalla en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores puede encontrar uso particular en el tratamiento de cáncer de próstata, incluyendo CRPC y/o cáncer de próstata sensible a hormonas.

También se desvela un método en el que se sintetiza el compuesto **C** haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **J** con un 2,2,2-tricloroetanol 1,1-disustituido:



donde el 2,2,2-tricloroetanol 1,1-disustituido se puede usar en aproximadamente 1,5-4 equivalentes con respecto a **J**, o aproximadamente 2-3 equivalentes con respecto a **J**, aproximadamente 2,5 equivalentes con respecto a **J**, o aproximadamente 2,6 equivalentes con respecto a **J**. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente un disolvente anhidro, tal como acetona anhidra. La reacción se puede enfriar a 0 °C antes de la adición de una base fuerte, tal como NaOH, KOH, u otro hidróxido. La base se añade en aproximadamente 2-5 equivalentes, o aproximadamente 3-4 equivalentes, o aproximadamente 3,8 equivalentes, o aproximadamente 3,9 equivalentes, con respecto a **J**. Después de la adición de base, la reacción se puede dejar que se caliente a temperatura ambiente, y se deja a temperatura ambiente durante aproximadamente 4-24 h, o aproximadamente 8-16 h, o aproximadamente 12 h. El producto se puede purificar mediante métodos convencionales, tales como cromatografía en columna o HPLC.

Se describen composiciones farmacéuticas de cualquiera de los compuestos que se detallan en el presente documento. De ese modo, la descripción incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden tener una forma adecuada para administración oral, bucal, parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, nasal, tópica o rectal, o una forma adecuada para administración por inhalación.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Para su uso en el presente documento, a menos que se indique claramente de otro modo, el uso de los términos "un", "uno", "una" y similares se refiere a uno o más.

El término "aproximadamente" como se usa en el presente documento se refiere al intervalo habitual de variación para el valor respectivo conocido fácilmente por el experto en la materia en este campo técnico. La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones que se refieren a ese valor o parámetro por sí mismo.

5 Como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" significa un material que no es indeseable ni biológicamente ni de otro modo, por ejemplo, el material se puede incorporar a una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar ningún efecto biológico indeseable significativo o interactuar de forma perjudicial con cualquiera de los demás componentes de la composición en la que está contenido. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables han cumplido preferentemente los estándares requeridos de ensayos toxicológicos y de fabricación y/o están incluidos en la Guía de Principios Activos preparada por la Administración de Alimentación y Fármacos de los Estados Unidos de América.

15 Las "sales farmacéuticamente aceptables" son las sales que conservan al menos cierta actividad biológica del compuesto libre (el que no es una sal) y que se pueden administrar como fármacos o compuestos farmacéuticos a un individuo. Tales sales incluyen, por ejemplo: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido tartárico y similares; (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza con un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino tal como potasio o sodio, un ion de metal alcalinotérreo tal como calcio, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico, y similares. Algunos ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las que se enumeran en Berge et ál., *Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci. Enero de 1977; 66(1):1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* en el proceso de fabricación, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de ácido o base libre con una base o ácido orgánico o inorgánico, respectivamente, y aislando la sal formada de ese modo durante la purificación posterior. Se ha de entender que la referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente o las formas cristalinas de la misma, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y a menudo se forman durante el proceso de cristalización. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es un alcohol. Los polimorfos incluyen diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos tienen habitualmente diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad, y solubilidad. Diversos factores tales como el disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización, y la temperatura de almacenamiento pueden causar que domine una única forma cristalina.

40 El término "excipiente" como se usa en el presente documento significa una sustancia inerte o inactiva que se puede usar en la producción de un fármaco o compuesto farmacéutico, tal como un comprimido que contiene un compuesto de la invención como principio activo. Se pueden incluir diversas sustancias en el término excipiente, incluyendo, sin limitación, cualquier sustancia que se use como aglutinante, disgregante, revestimiento, adyuvante de compresión/encapsulación, crema o loción, lubricante, soluciones para administración parenteral, materiales para comprimidos masticables, edulcorante o aromatizantes, agente de suspensión/gelificación, o agente de granulación por vía húmeda. Los aglutinantes incluyen, por ejemplo, carbómeros, povidona, goma de xantano, etc.; los revestimientos incluyen, por ejemplo, acetato ftalato de celulosa, etilcelulosa, goma gelano, maltodextrina, revestimientos entéricos, etc.; los adyuvantes de compresión/encapsulación incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, dextrosa, fructosa dc (dc = "directamente compresible"), miel dc, lactosa (anhidrato o monohidrato; opcionalmente en combinación con aspartamo, celulosa, o celulosa microcristalina), almidón dc, sacarosa, etc.; los disgregantes incluyen, por ejemplo, croscarmelosa sódica, goma gelano, almidón glicolato sódico, etc.; las cremas o lociones incluyen, por ejemplo, maltodextrina, carragenanos, etc.; los lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato sódico, etc.; los materiales para comprimidos masticables incluyen, por ejemplo, dextrosa, fructosa dc, lactosa (monohidrato, opcionalmente en combinación con aspartamo o celulosa), etc.; los agentes de suspensión/gelificación incluyen, por ejemplo, carragenano, almidón glicolato sódico, goma de xantano, etc.; los edulcorantes incluyen, por ejemplo, aspartamo, dextrosa, fructosa dc, sorbitol, sacarosa dc, etc.; y los agentes de granulación por vía húmeda incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, maltodextrina, celulosa microcristalina, etc.

60 "Alquilo" se refiere a e incluye estructuras de hidrocarburo saturado lineal, ramificado, o cíclico y las combinaciones de las mismas. Los grupos alquilo particulares son los que tienen de 1 a 12 átomos de carbono (un "alquilo C₁-C₁₂"). Los grupos alquilo más particulares son los que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (un "alquilo C₁-C₈"). Cuando se nombra un resto alquilo que tiene un número específico de átomos de carbono, se pretende que todos los isómeros geométricos que tengan ese número de carbono estén incluidos y descritos; de ese modo, por ejemplo, "butilo" pretende incluir *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo y ciclobutilo; "propilo" incluye *n*-propilo, *iso*-propilo y ciclopropilo. Este término se muestra a modo de ejemplo mediante grupos tales como metilo, *t*-butilo, *n*-heptilo, octilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilo y similares. Cicloalquilo es un subconjunto de alquilo y puede consistir en un

anillo, tal como ciclohexilo, o múltiples anillos, tal como adamantilo. Un cicloalquilo que comprende más de un anillo puede estar condensado, ser espiránico o formar un puente, o las combinaciones de los mismos. Un cicloalquilo preferente tiene de 3 a 12 átomos de carbono anulares. Un cicloalquilo más preferente tiene de 3 a 7 átomos de carbono anulares (un "cicloalquilo C₃-C₇"). Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen adamantilo, decahidronaftalenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y similares.

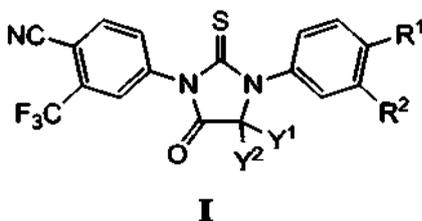
"Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, sustituyentes tales como alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, aciloxi, carbonilalcoxi, acilamino, amino sustituido o sin sustituir, aminoacilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, arilo, sustituido arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halo, hidroxilo, nitro, carboxilo, tiol, tioalquilo, alqueno sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, aminosulfonilo, sulfonilamino, sulfonilo, oxo, carbonilalquilalcoxi y similares.

Los "grupos salientes" son los grupos que salen con un par de electrones en la escisión heterolítica de un enlace, tal como ocurre durante una sustitución nucleófila. Los buenos grupos salientes incluyen, por ejemplo: Cl, Br, I, triflatos, sales de diazonio, fluorosulfonatos, tosilatos, y mesilatos. Los grupos salientes particulares incluyen Cl, Br, o I. Los grupos más particulares incluyen Br, o I.

Las características y los efectos de la presente invención se explicaran adicionalmente por referencia a las realizaciones discutidas posteriormente.

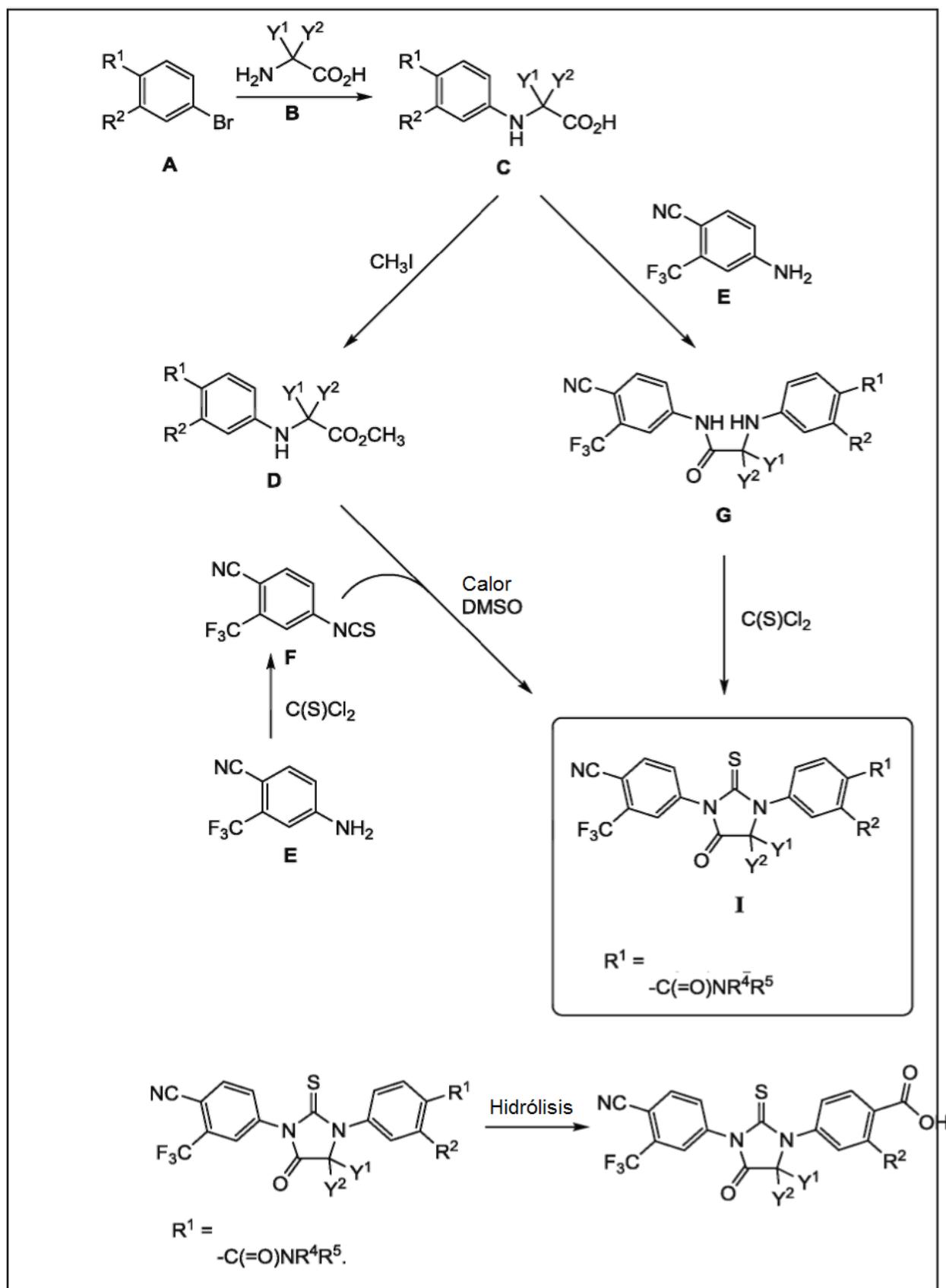
Proceso

La presente invención comprende un proceso altamente eficaz para la fabricación de compuestos de diariltiohidantoína de fórmula (I):



en la que:

Y¹ e Y² son cada uno metilo;
 R¹ es L¹-C(=O)-NR⁴R⁵ donde L¹ es un enlace sencillo; y
 -NR⁴R⁵ es -NHCH₃; y
 R² es fluoro; donde el proceso comprende las siguientes etapas de hacer reaccionar D con F, y opcionalmente las etapas de hacer reaccionar A con B y hacer reaccionar C con CH₃I para formar D:



donde la síntesis del compuesto **F** a partir del compuesto **E** es una parte opcional del proceso, y donde CH_3I se puede reemplazar por $\text{R}^6\text{-LG}$, o por $\text{R}^6\text{-OH}$, donde R^6 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ y LG es Br, I, u otro buen grupo saliente.

- La síntesis que se ha perfilado anteriormente comprende un método de síntesis del compuesto **C**, que comprende mezclar una variante disponible en el mercado del compuesto **A** con el compuesto **B** en presencia de una cantidad catalítica tanto de un catalizador de cobre (I) como de un ligando tal como acetilciclohexanona, en un disolvente polar y con calentamiento de la mezcla de reacción, seguido de enfriamiento, adición de agua y lavado con disolvente orgánico, y a continuación acidificación de la fase acuosa para aislar el producto deseado **C** mediante precipitación, filtración y secado. Los catalizadores de cobre para su uso en la invención se pueden elegir entre el grupo que consiste en cloruro de cobre (I) y yoduro de cobre (I). Por lo general, se usa cloruro de cobre (I) (Cai et ál., Synthesis (Thieme Publishing Group) 2005, n.º 3, pág. 496-499).
- El compuesto **D** se puede sintetizar mediante un método que comprende mezclar el ácido **C** con un agente de alquilación tal como yoduro de metilo y una base inorgánica en un disolvente polar y una cantidad catalítica de agua, y calentamiento, a continuación enfriamiento de la mezcla y combinación con agua, después de lo cual precipita el producto **D** de la solución y se aísla por filtración y secado. Un método alternativo para este procedimiento utiliza condiciones convencionales de esterificación de Fischer que comprenden mezclar el ácido **C** en metanol y calentar con ácido mineral catalítico, seguido de aislamiento como se ha descrito anteriormente. La base inorgánica para la alquilación se puede seleccionar entre el grupo que consiste en carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico y carbonato de cesio, por lo general carbonato potásico. El ácido mineral para la esterificación de Fischer se puede elegir entre el grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, por lo general ácido sulfúrico.
- El trabajo inicial en la reacción indicó que la cantidad de cationes inorgánicos, es decir, iones metálicos residuales, y de humedad presente en el compuesto **D** tuvo influencia en la reacción del compuesto **D** con el compuesto **F** para formar el compuesto **I**. El desarrollo adicional mostró que en realidad era la presencia de la base residual la que causaba reacciones secundarias indeseables. Sin embargo, los cationes inorgánicos sirven como representantes útiles de la cantidad de base remanente en las preparaciones del compuesto **D**. Se pusieron en práctica procedimientos para minimizar la cantidad de cationes inorgánicos (tales como K^+ o Na^+) presentes en el compuesto **D** - y que minimizan de ese modo la cantidad de base remanente en el compuesto **D**. Estas estrategias incluyeron precipitación lenta y gradual del producto **D** de su mezcla de reacción por adición de agua lentamente a la mezcla caliente de reacción, y resuspensión o nueva conversión en suspensión adicional del compuesto **D** en agua para extraer los cationes ("resuspendió" o "nueva conversión en suspensión" de un compuesto significa volver a formar una suspensión de un compuesto). La humedad también afectó de forma adversa a la reacción del compuesto **D** con el compuesto **F** para formar el compuesto **I**. Se puede retirar la humedad del compuesto **D** soplando aire seco, nitrógeno seco, argón seco, u otro gas seco sobre el compuesto, poniendo el compuesto en un filtro (tal como un embudo de vidrio sinterizado) y arrastrando el aire u otro gas seco a través del compuesto, o poniendo el compuesto el vacío durante un periodo de tiempo.
- El compuesto **I** se puede sintetizar por mezcla del compuesto **D** con el compuesto **F** en una mezcla de un primer disolvente polar y un segundo disolvente polar, y calentamiento, y a continuación enfriamiento de la mezcla y combinación con agua, y extracción del producto deseado con una mezcla de un tercer disolvente polar y un cuarto disolvente polar. La fase combinada del extractor orgánico se reduce en volumen y se siembra con cristales del producto deseado **I** para comenzar la cristalización después de enfriamiento, después de lo cual se aísla el producto cristalino por filtración y secado.
- El primer, segundo, tercer y cuarto disolventes polares se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilacetamida (DMA), acetato de isopropilo (IPAc), alcohol isopropílico (IPA), y similares. En una realización de la invención, el primer disolvente polar es IPAc, el segundo disolvente polar es DMSO, el tercer disolvente polar es IPAc, y el cuarto disolvente polar es IPA.
- El producto **I** se puede someter al proceso de cristalización mediante la preparación de una solución saturada en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes del mismo, concentración de la disolución, opcionalmente adición de una semilla del producto **I**, y enfriamiento de la solución en un intervalo de temperatura y mantenimiento de la solución en ese intervalo de temperatura durante un período de tiempo suficiente hasta que se complete la cristalización del producto **I**. Este proceso de cristalización se puede llevar a cabo en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0-80 °C, por lo general 0-10 °C.
- El compuesto **I** también se puede sintetizar tratando en primer lugar el compuesto **C** con un reactivo de acoplamiento tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), y similares, con el compuesto **E**, en un disolvente polar o una mezcla de un primer disolvente polar y un segundo disolvente polar para dar el compuesto **G**, que a continuación se trata con tiofosgeno en exceso con calentamiento para producir el compuesto **I**. El tiofosgeno puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1-10 equivalentes con respecto al compuesto **G**, o aproximadamente 5 equivalentes con respecto al compuesto **G**.
- El disolvente polar, o el primer y segundo disolventes polares, se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en DCM, DMSO, DMF, NMP, DMA, MeCN, y similares.

El compuesto **I** se puede someter a condiciones hidrolíticas cuando R¹ es un grupo amida primaria, secundaria o terciaria, para producir el correspondiente derivado de ácido carboxílico.

5 Se describe un método para sintetizar el compuesto **F** que comprende mezclar una variante disponible en el mercado del compuesto **E** con tiofosgeno en una mezcla de un disolvente orgánico, tal como un disolvente no polar, y agua a temperatura ambiente, añadir agua, y separar el producto de compuesto de isotiocianato **F**. La fase combinada del extracto orgánico se reduce en volumen y se añade un segundo disolvente orgánico, tal como un disolvente no polar, para comenzar la cristalización después de sembrar con cristales del producto deseado **F**, después de lo cual se aísla el producto por filtración y secado. El disolvente orgánico se puede seleccionar entre el grupo que consiste en diclorometano (DCM), tolueno, cloroformo, hexanos, heptano y 1,4-dioxano, más preferentemente DCM o heptano. Se puede usar el tiofosgeno en una cantidad de aproximadamente 1-1,5 mol, tal como 1,1 mol, por mol de anilina **E**. El tiofosgeno se puede añadir durante un periodo de tiempo que varía de 30 min a 2 h, tal como 1 h.

15 El producto **F** se puede someter al proceso de cristalización mediante la preparación de una solución saturada en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes del mismo, concentración de la solución, y enfriamiento de la solución en un intervalo de temperatura y manteniendo la solución en ese intervalo de temperatura durante un período de tiempo suficiente hasta que se complete la cristalización del producto **F**. El proceso de cristalización se puede llevar a cabo en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C, de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 40 °C, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C, o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C, o de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C, o aproximadamente 20 °C, o aproximadamente 21 °C, o aproximadamente 22 °C, o aproximadamente 23 °C, o aproximadamente 24 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 26 °C, aproximadamente 27 °C, aproximadamente 28 °C, aproximadamente 29 °C, o aproximadamente 30 °C. El disolvente orgánico que se usa para la cristalización puede ser n-heptano, o una mezcla de n-heptano e IPAc. Por ejemplo, se puede usar de aproximadamente un 0,11 % en moles a aproximadamente un 0,65 % en moles de IPAc en n-heptano, o se puede usar de aproximadamente un 0,20 % en moles a aproximadamente un 0,55 % en moles de IPAc en n-heptano, o se puede usar de aproximadamente un 0,03 a aproximadamente un 0,06 por ciento en peso de IPAc en n-heptano, o se puede usar aproximadamente un 0,20, aproximadamente un 0,36, aproximadamente un 0,37, aproximadamente un 0,38, aproximadamente un 0,41, aproximadamente un 0,54, o aproximadamente un 0,55 % en moles de IPAc en n-heptano. La solución de cristalización de **F** se puede sembrar con pequeñas cantidades de **F** aislado previamente para ayudar a inducir la cristalización, por ejemplo aproximadamente de un 0,2 a un 0,5 % en peso de la cantidad teórica que se obtiene de **F**. La cantidad de **F** que se usa para sembrar puede variar de aproximadamente un 0,20 % a aproximadamente un 0,50 % (% en peso) de la cantidad de **F** que se busca recristalizar, tal como aproximadamente un 0,20 %, aproximadamente un 0,25 %, aproximadamente un 0,30 %, aproximadamente un 0,35 %, aproximadamente un 0,40 %, aproximadamente un 0,45 %, o aproximadamente un 0,50 % (para recristalizar aproximadamente 20 g de **F**, de aproximadamente un 0,20 % a aproximadamente un 0,50 % en peso corresponde a aproximadamente 40 mg a 100 mg de cristal semilla). Después de sembrar, las soluciones/suspensiones se pueden enfriar de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C durante un periodo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 horas, o aproximadamente 1 hora. Las soluciones también se pueden agitar con agitación rápida o lenta, tal como de aproximadamente 200 rpm a aproximadamente 400 rpm, de aproximadamente 300 rpm a aproximadamente 400 rpm, de aproximadamente 200 rpm a aproximadamente 400 rpm, o a aproximadamente 200, aproximadamente 300, o aproximadamente 400 rpm. Después de la cristalización, a continuación el sólido se puede filtrar, lavar con n-heptano frío (aproximadamente de 10 a 30 ml, o aproximadamente 20 ml), y secar al vacío de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

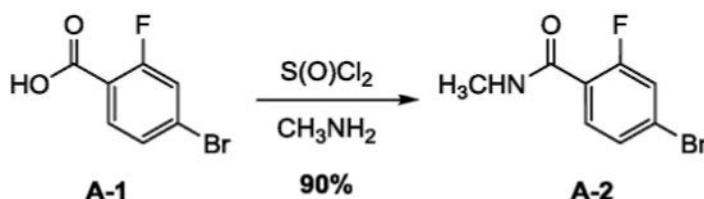
Ejemplos

50 *Experimental*

En un aspecto de la presente invención que se ilustra en el Esquema 1, se proporciona un nuevo y mejorado proceso para la producción de 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil) fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluoro-N-metil-benzamida, como se describe a continuación en los Ejemplos 1-5. Los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones sensibles al aire o la humedad se llevaron a cabo en atmósfera de argón usando material de vidrio secado al horno y técnicas convencionales de jeringa/septo. Las reacciones se monitorizaron con una placa de TLC de gel de sílice bajo luz UV (254 nm) seguido de visualización con una solución de tinción de p-anisaldehído o ninhidrina; para experimentos a gran escala, las reacciones se monitorizaron por HPLC en fase inversa. La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice 60. Los espectros de RMN ¹H se midieron a 400 MHz en CDCl₃ a menos que se indique de otro modo y los datos se informaron como sigue a continuación en ppm (δ) desde el patrón interno (TMS, 0,0 ppm): desplazamiento químico (multiplicidad, integración, constante de acoplamiento en Hz).

65

Ejemplo 1: Conversión de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico en 4-bromo-2-fluoro-N-metilbenzamida.



5 En un reactor de 50 l lavado abundantemente con nitrógeno se cargó el ácido benzoico seco **A-1** (1,8 kg, 8,22 mol) seguido de acetato de isopropilo (IPAc) (12,6 l, 7 vol) y DMF (36 ml, 0,02 equiv.). A la suspensión en agitación se añadió cloruro de tionilo (689 ml, 9,47 mol, 1,15 equiv.) durante 5 min (lote calentado de 21 °C a 23 °C). El lote se calentó a 60 °C durante 2,5 h, se mantuvo a 60-68 °C durante 1 h y se tomó una muestra para análisis por HPLC. El lote era una suspensión poco espesa en este punto. Se descubrió que la conversión en el cloruro de ácido fue de un

10 99,9 % (el cloruro de ácido intermedio se inactivó con N-propilamina antes del análisis). Después de agitar durante un periodo adicional de 1 h a 70-72 °C, el lote se enfrió a 10 °C durante 1 h.

En un reactor de 30 l lavado abundantemente con nitrógeno se cargó MeNH₂ acuosa (3,6 l, 41,1 mol, 5 equiv.) que a continuación se enfrió a 2-10 °C. Se añadió IPAc (3,6 l, 2 vol) a la MeNH₂ y la mezcla MeNH₂/IPAc se enfrió a 2-10 °C. El cloruro de ácido se transfirió a la mezcla MeNH₂/IPAc durante 50 min, durante lo cual la reacción se calentó a 35 °C. El reactor que contenía el cloruro de ácido se aclaró con IPAc (1,8 l, 1 vol) en el reactor de 30 l. El lote se mantuvo en agitación durante 15 min a 30-35 °C antes de tomar una muestra para análisis por HPLC. La conversión en el producto se descubrió que era un 100 %.

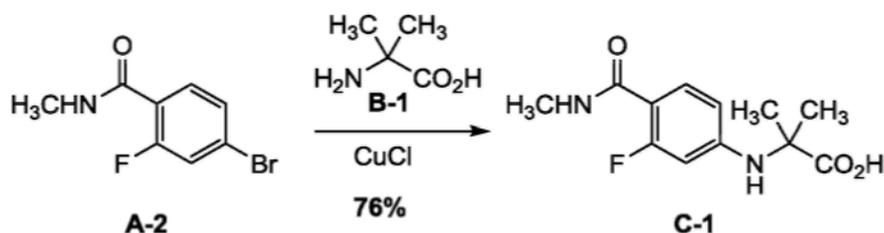
15

20 Se detuvo la agitación y se permitió que las fases se separaran durante 10 min. La fase inferior de color verde se retiró. La fase de IPAc se lavó además con agua (3 vol seguido de 1 vol). La última separación de fases se dejó que se separara durante 14 h a 30 °C. Después de la separación final, la fase de IPAc se filtró a través de una capa de Celite que se aclaró con IPAc (3,6 l, 2 vol) para retirar el material de color verde oscuro. A continuación, el filtrado se redujo en volumen hasta 9,5 l (5,3 vol) durante 5 h (30-35 °C, 100-200 mbar, 1,5-2,9 psi (10,3-20 kPa)). La precipitación comenzó a 8-9 volúmenes. Se añadió n-heptano (18 l, 10 vol) al reactor y la mezcla se destiló hasta 8 l (4,4 vol) durante 6 h (30-35 °C, 100-200 mbar, 1,5-2,9 psi (10,3-20 kPa)). En esta etapa, la proporción IPAc/n-heptano fue de 26:1. La suspensión resultante se mantuvo en agitación durante 12 h a 25 °C antes de enfriar a 5-10 °C durante 1 h. El lote se agitó durante 1,5 h a 5-10 °C antes de filtrar, aclarar con n-heptano (2 x 1 vol) y secar con aire. La torta de filtro (1,87 kg) se secó al vacío a 55-60 °C durante 141 h para producir 1,72 kg (90 % de rendimiento) del producto de amida **A-2** deseado con una pureza por HPLC de un 99,5 %, y un 0,2 % de H₂O.

25

30

Ejemplo 2: Conversión de 4-bromo-2-fluoro-N-metilbenzamida en ácido 2-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)fenilamino)-2-metilpropanoico.

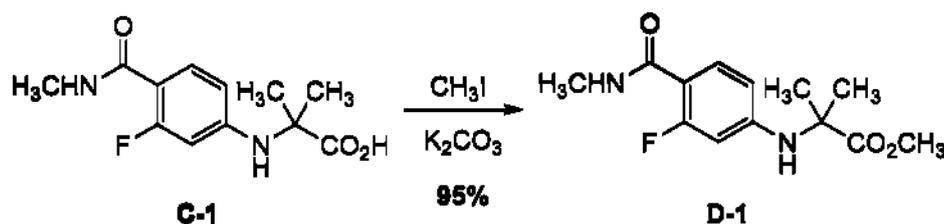


35 Se añadieron la bromobenzamida **A-2** (10 g, 43,1 mmol), el ácido aminosobutírico **B-1** (6,7 g, 64,6 mmol, 1,5 equiv.), K₂CO₃ (15 g, 2,5 equiv.), CuCl al 99 % (0,8 g, 8,1 mmol, 0,2 equiv.), DMF (60 ml, 6 vol) y agua (1,8 ml) al matraz y la suspensión de reacción se calentó a 30 °C. Se añadió 2-acetilciclohexanona (1,14 ml, 8,1 mmol, 0,2 equiv.) a la suspensión de reacción seguido de agitación a 105 °C en atmósfera de nitrógeno durante 12-14 h. El análisis por HPLC mostró un 96,6 % de conversión en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a TA y se extrajo con agua (120 ml) e IPAc (60 ml). La fase acuosa inferior se extrajo de nuevo con IPAc (60 ml) y se acidificó con 180 ml de ácido cítrico 1 M hasta un pH de 4,0. El producto comenzó a cristalizar a TA y el lote se enfrió adicionalmente a 5-7 °C, se filtró, se lavó con agua (40 ml) y se secó al vacío a 50 °C durante

40

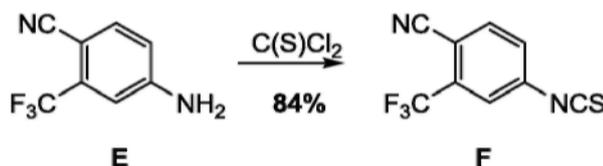
45 12 h. La reacción produjo 8,3 g del producto **C-1** (75,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño con una pureza por HPLC de un 99,6 %.

Ejemplo 3: Conversión de ácido 2-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)fenilamino)-2-metilpropanoico en 2-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)fenilamino)-2-metilpropanoato de metilo.



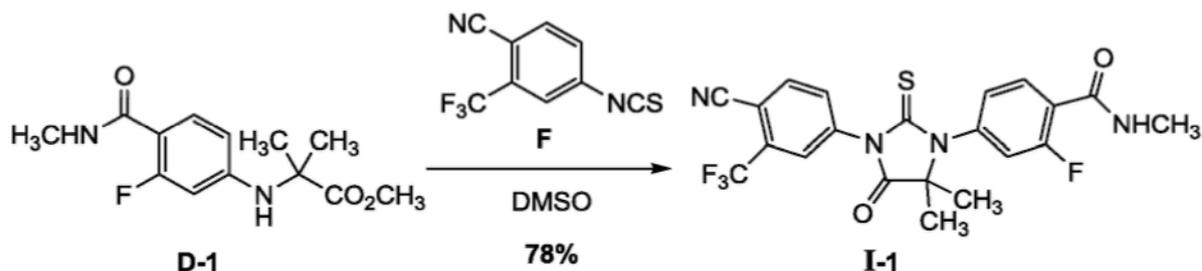
5 Una mezcla del derivado de ácido metilpropiónico **C-1** (4,0 g, 15,7 mmol), carbonato potásico (2,67 g, 18,8 mmol), DMF (28 ml), y agua (0,04 ml) se calentó a 30 °C. A continuación se añadió yoduro de metilo (1,2 ml, 18,8 mmol) en una porción, y se observó un ligero calentamiento de la mezcla de reacción a 32 °C en 5 min. A continuación, la
 10 mezcla se calentó a 40 °C durante 1 h. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción mostró >99,9 % de conversión en el producto de éster. A continuación se añadió AcOH (0,3 ml) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C seguido de la adición de agua (60 ml) durante 50 min manteniendo una temperatura del lote de 58-63 °C. La suspensión se enfrió a continuación a 30 °C, el producto **D-1** se filtró a continuación, y se lavó con agua (2 x 8 ml). La torta de filtro se resuspendió en agua (40 ml) y se aclaró con IPAc (2 x 8 ml), y se secó al vacío a 45-50 °C durante 16 h para producir 4 g de éster (95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo pálido con una pureza de un
 15 99,9 %, <0,1 % de agua y 80 ppm de potasio.

Ejemplo 4: Conversión de 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo en 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo.



20 En una caldera de 30 l lavada abundantemente con nitrógeno se cargó la anilina **E** (4,0 kg, 21,49 mol) seguido de *n*-heptano (9 l, 2,25 vol) y H₂O (10 l, 2,5 vol). La mezcla se agitó a continuación durante 8 min, se enfrió a 5-10 °C y se cargó tiosfosgeno (1,81 l, 2,72 kg, 23,64 mol, 1,1 equiv.) durante 12 min, manteniendo la temperatura del lote a 10-16 °C, seguido de un aclarado con *n*-heptano (1 l, 0,25 vol). La suspensión de color naranja resultante se calentó a
 25 continuación a 30-40 °C durante 1,5 h y se observó una ligera exoterma hasta una temperatura máxima de 46,4 °C. Después de agitar durante 15 h, se tomó una muestra de la solución de color naranja (>99 % de conversión). El lote se calentó a continuación a 36 °C y se dejó que se separaran las fases. Se observó una fase pesada y la mayoría de ella se purgó con la fase acuosa inferior. En dos porciones, se cargó a continuación *n*-heptano (18 l, 4,5 vol) a la fase de heptano de color naranja y la solución se destiló hasta 1,5 vol (45-46 °C, 160 mbar). La solución se diluyó una vez más con *n*-heptano (8 l, 2 vol) y el lote se destiló hasta 1,5 vol (45-46 °C, 160 mbar). La solución se diluyó a
 30 continuación con *n*-heptano (10 l, 2,5 vol), se enfrió a 30-31 °C (heptano:producto **F**, 5,3:1) y se sembró con el producto **F** (10 g). La cristalización fue visible en 2-3 min después de la siembra y la suspensión se enfrió adicionalmente a 0-10 °C durante 3 h y se mantuvo a 0-10 °C durante 2 h. El lote se filtró a continuación, se aclaró con filtrado y *n*-heptano frío (4 l, 1 vol) y se secó a 20-25 °C, al vacío, durante 13 h para producir el producto **F** (4,51 kg, 92 %), con una pureza por HPLC >99 %, y un nivel de humedad de un 0,04 %.

Ejemplo 5: Conversión de 2-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)fenilamino)-2-metil propanoato de metilo en 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-metilbenzamida.



40

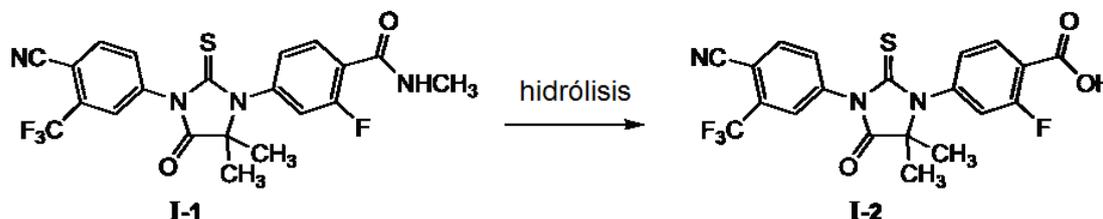
En un matraz de fondo redondo se cargó el éster de metilo **D-1** (150 g, 0,56 mol), el isotiocianato **F** (255,6 g, 1,12 mol), DMSO (150 ml, 1 equiv.), e IPAc (300 ml, 2 equiv.). A continuación, la mezcla se calentó a 83-84 °C, se agitó durante 17,5 h, y a continuación se tomó una muestra por HPLC para revelar un 96,2A % de conversión en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 65-70 °C y se cargó metanol (22,5 ml, 0,15 vol).

5 La solución se agitó a continuación durante 45 min y se enfrió a 20-25 °C. La solución se diluyó a continuación con IPAc (900 ml, 6 vol) y se lavó con agua DI (450 ml, 3 vol) y se usó IPA (225 ml, 1,5 vol) para romper la emulsión. Después de extraer la fase acuosa, la fase orgánica se concentró a continuación hasta 4,5 volúmenes (675 ml) a presión reducida a 30-35 °C. La solución se diluyó a continuación con IPA (2000 ml, 13,3 vol) y se calentó a 75-82 °C (temperatura de la camisa de 95 °C). Mientras se calentaba, la solución era ligeramente turbia, pero se volvió

10 transparente a 70-71 °C. La solución se concentró a continuación hasta 8 volúmenes (1200 ml) a presión atmosférica manteniendo 77-82 °C. El análisis por RMN ¹H reveló que permanecía un 7,3 % en moles de IPAc en solución. A continuación, la solución se enfrió a 77 °C, se sembró y se enfrió durante 5 h a 20-25 °C. Después de mantener a 20-25 °C durante 8 h el lote se enfrió a continuación a 0-5 °C durante 2 h. Después de agitar a 0-5 °C durante 1 h la suspensión se filtró a continuación, se lavó con IPA (2 x 225 ml), se acondicionó al vacío durante 5 min, y a continuación se secó al vacío a 50-55 °C durante 117 h. La reacción produjo el producto **I-1** (213,9 g, 82 %) en forma de un polvo de color blanco con un 0,14 % de humedad por KF, >99,9A % de pureza por HPLC.

Ejemplo de Referencia 6: Conversión de 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxiimidazolidin-1-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida en ácido 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxiimidazolidin-1-il)-2-fluorobenzoico

20



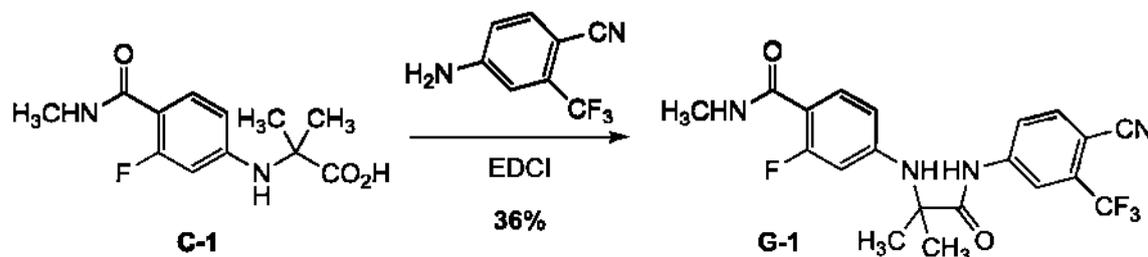
Se suspendió 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxiimidazolidin-1-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida **1-1** en HCl concentrado y se calentó a 120 °C en un vaso de presión durante 48 h. La reacción se controló por cromatografía en capa fina (TLC). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El residuo se filtró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100-200 de malla, eluyente: 0-5 % de metanol-diclorometano) para dar el derivado de ácido carboxílico deseado **1-2**. MS (m/z): 452 (M + 1). HPLC: columna, YMC ODS AQ, 4,6 x 250 mm, 5 µm, fase móvil A: acetato de amonio 10 mM, fase móvil B: acetonitrilo, gradiente, isocrático: 55 % de A:45 % de B, tiempo de retención, 3,804 min, pureza por HPLC, 95,82 %, caudal, 1 ml/min. RMN ¹H (CDCl₃, BASE LIBRE): δ (ppm) 8,22 (t, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,2 (m, 2H) 1,6 (s, 6H).

25

30

Ejemplo de Referencia 7: Conversión de ácido 2-(3-fluoro-4-(metilcarbamoil)fenilamino)-2-metilpropanoico en 4-(1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilamino)-2-fluoro-N-metilbenzamida.

35

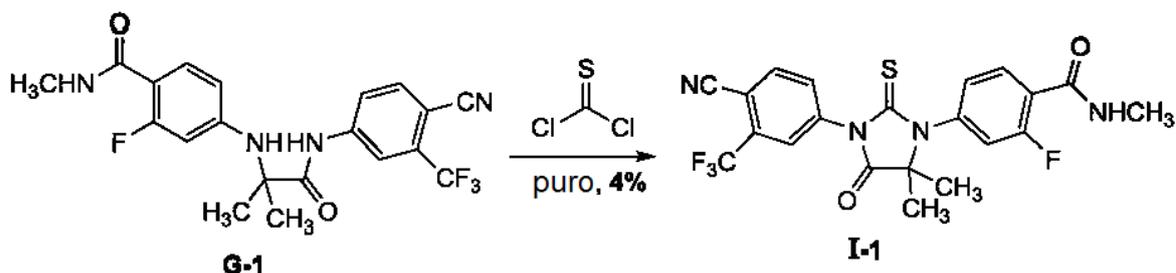


Se disolvió el derivado de ácido metilpropiónico **C-1** (0,254 g, 1 mmol) en DCM (15 ml) con 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,380 g, 2,0 mmol), seguido de adición lenta de 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,200 g, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 5-6 h. Después del análisis de la reacción por LCMS y TLC, la mezcla se extrajo con DCM y los extractos se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía para producir el producto deseado **G-1** (0,150 g, 36 % de rendimiento).

40

45

Ejemplo de Referencia 8: Conversión de 4-(1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilamino)-2-fluoro-N-metilbenzamida en 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida.



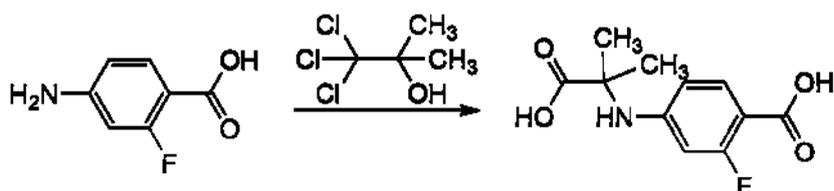
5

Una mezcla del derivado de amida **G-1** (0,1 g, 0,23 mmol) en tiosogeno puro (54 mg, 0,48 mmol) se calentó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 6 h, y a continuación se enfrió. La mezcla se disolvió en DCM, se filtró y el filtrado se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado **I-1** (4 mg, 4 % de rendimiento). Los datos analíticos concuerdan con el compuesto preparado en el Ejemplo 5.

10

Ejemplo de Referencia 9: Síntesis de ácido 4-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-2-fluoro-benzoico

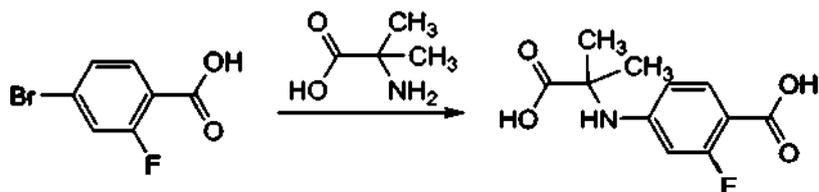
15 *Ejemplo 9A: Síntesis de ácido 4-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-2-fluoro-benzoico partiendo de ácido 4-amino-2-fluoro-benzoico*



20 Se disolvieron ácido 4-amino-2-fluoro-benzoico (0,2 g, 1,29 mmol) y 1,1,1-tricloro-2-metil-propan-2-ol (0,593 g, 3,35 mmol) en acetona anhidra y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones hidróxido sódico en polvo (0,2 g, 5,01 mmol) después de lo cual la mezcla de reacción se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Los componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se acidificó con HCl acuoso 1 M. El producto en bruto obtenido se purificó por HPLC en fase inversa para obtener ácido 4-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-2-fluoro-benzoico.

25

Ejemplo 9B: síntesis alternativa de ácido 4-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-2-fluoro-benzoico partiendo de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico

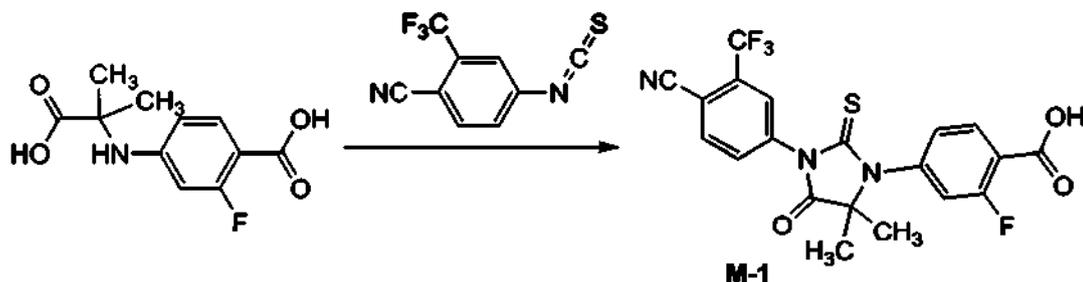


30

Se mezclaron ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (20 g, 91,3 mmol), ácido 2-aminoisobutírico (14,5 g, 140 mmol), CuI (3,47 g, 18,22 mmol) y K₂CO₃ (31,56 g, 227,91 mmol) en DMF (200 ml), H₂O (20 ml) y TEA (0,63 ml, 4,54 mmol). A la mezcla de reacción se añadió a continuación 2-acetil ciclohexanona (2,4 g, 17,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 14 h. Después de la conclusión de la reacción se añadió agua. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se hizo ácida por adición de solución 1 M de ácido cítrico (pH~ 4). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar 16 g de ácido 4-(2-carboxipropan-2-ilamino)-2-fluorobenzoico en forma de un producto en bruto. Este material en bruto se usó como tal para el siguiente ejemplo.

40

Ejemplo de Referencia 10: Síntesis de ácido 4-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-fluoro-benzoico (Compuesto M-1)



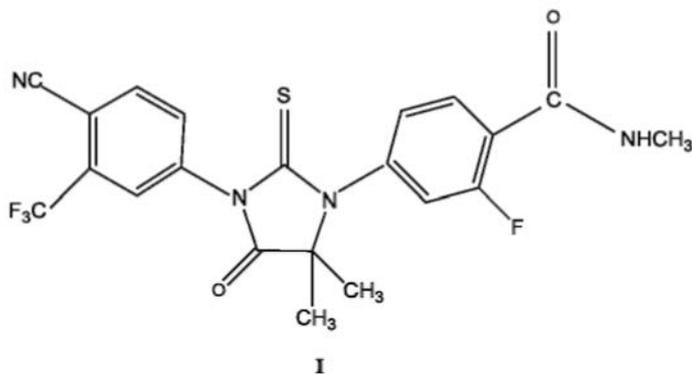
5

Se mezclaron ácido 4-(1-carboxi-1-metil-etilamino)-2-fluoro-benzoico (241 mg, 1 mmol), 4-isotiocianato-2-trifluorometilbenzonitrilo (342 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (343 mg, 3,4 mmol) en EtOH (5 ml) y la solución se agitó durante 10 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se acidificó con HCl acuoso 1 M, y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo para obtener ácido 4-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-fluoro-benzoico (10 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

10

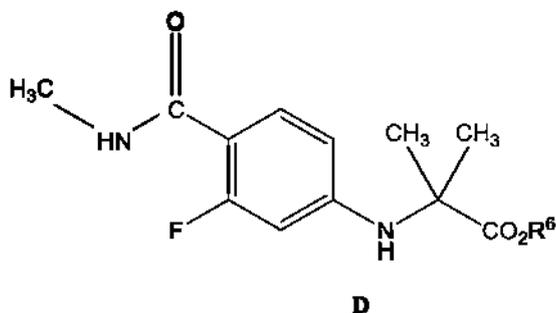
REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):



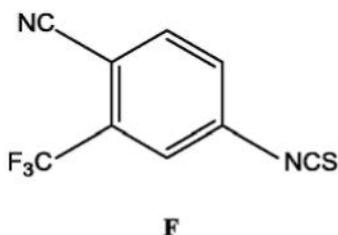
5

comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar el compuesto de fórmula **D**:



10

en la que R^6 es alquilo C_1-C_8 ;
con el compuesto de fórmula (F):



15

2. El proceso de la reivindicación 1 que comprende mezclar el compuesto **D** con el compuesto **F** en un disolvente polar, o en una mezcla de un primer disolvente polar y un segundo disolvente polar, y calentar a 60-100 °C durante un tiempo de 1 a 48 horas.

20

3. El proceso de la reivindicación 2 en el que la mezcla de reacción se enfría además de 15 a 30 °C y se combina con agua, seguido de extracción del producto deseado con un disolvente polar, o con una mezcla de un tercer disolvente polar y un cuarto disolvente polar.

25

4. El proceso de la reivindicación 2 o 3 en el que el disolvente polar se selecciona, o el primer, segundo, tercer y cuarto disolventes polares se seleccionan entre el grupo que consiste en dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilacetamida (DMA), acetato de isopropilo (IPAc), MeCN y alcohol isopropílico (IPA).

30

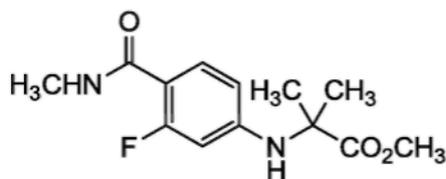
5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 que comprende mezclar el compuesto de fórmula **D** con el compuesto de fórmula **F** en una mezcla de un primer disolvente polar, que es acetato de isopropilo (IPAc), y un segundo disolvente polar, que es dimetilsulfóxido (DMSO).

6. El proceso de la reivindicación 1 que comprende mezclar el compuesto **D** con el compuesto **F** en una mezcla de un primer disolvente polar y un segundo disolvente polar, y calentar, a continuación enfriar la mezcla y combinar con agua, y extraer el producto deseado con una mezcla de un tercer disolvente polar y un cuarto disolvente polar.

5 7. El proceso de la reivindicación 6 en el que el primer, segundo, tercer y cuarto disolventes polares se seleccionan entre el grupo que consiste en dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilacetamida (DMA), acetato de isopropilo (IPAc) y alcohol isopropílico (IPA).

10 8. El proceso de la reivindicación 3 o la reivindicación 6 en el que el primer disolvente polar es acetato de isopropilo (IPAc), el segundo disolvente polar es dimetilsulfóxido (DMSO), el tercer disolvente polar es IPAc y el cuarto disolvente polar es alcohol isopropílico (IPA).

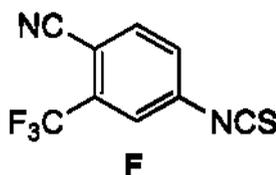
9. El proceso de la reivindicación 1 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **D-1**



D-1

15

con un compuesto de fórmula **F**



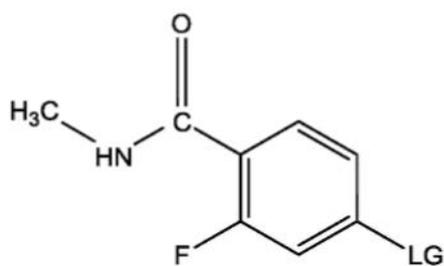
F

20

en presencia de DMSO.

10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además hacer reaccionar el compuesto de fórmula **A**:

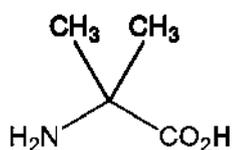
25



A

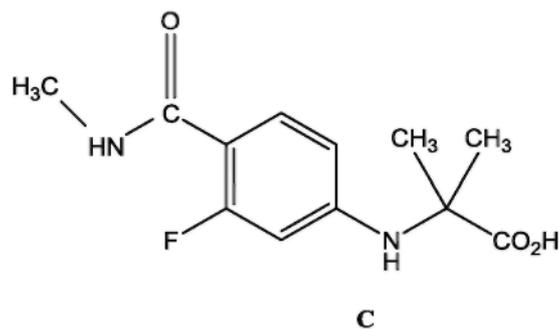
en la que LG es un grupo saliente, Br, o I;
con el compuesto de fórmula **B**:

30

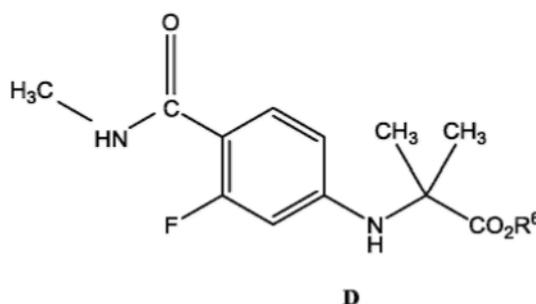


B

para producir un compuesto de fórmula **C**:



- 5 y hacer reaccionar el compuesto de fórmula **C** con un compuesto de fórmula R^6 -LG en condiciones de alquilación o con un compuesto de fórmula R^6 -OH en condiciones de esterificación para formar el compuesto de fórmula **D**:



- 10 11. El proceso de la reivindicación 10, en el que la reacción del compuesto de fórmula **A** con el compuesto de fórmula **B** para formar el compuesto de fórmula **C** se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de cloruro de cobre (I) de 0,05-0,35 equivalentes con respecto al compuesto **A** y acetilciclohexanona en una cantidad aproximadamente igual a la cantidad usada de cloruro de cobre (I).
- 15 12. El proceso de la reivindicación 10 u 11, en el que la etapa de convertir el compuesto de fórmula **C** en el compuesto de fórmula **D** se lleva a cabo por alquilación del compuesto de fórmula **C** con un haluro de alquilo.
13. El proceso de la reivindicación 12, en el que el haluro de alquilo es yoduro de metilo.
- 20 14. El proceso de la reivindicación 12 o 13, en el que la alquilación se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica.
15. El proceso de la reivindicación 14, en el que la base inorgánica es carbonato potásico.
- 25 16. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en el que después de la etapa de convertir el compuesto de fórmula **C** en el compuesto de fórmula **D**, el compuesto de fórmula **D** se aísla por adición de agua a la mezcla de reacción para precipitar el compuesto de fórmula **D**.
- 30 17. El proceso de la reivindicación 12, 13, 14, 15 y 16 en el que se añaden 10-18 volúmenes de agua a la mezcla de reacción durante 1 h para precipitar el compuesto de fórmula **D**.
18. El proceso de la reivindicación 17, en el que el compuesto de fórmula **D** se resuspende o se vuelve a convertir en una suspensión en agua, seguido de un nuevo aislamiento compuesto de fórmula **D**.
- 35 19. El proceso de la reivindicación 17 o 18, en el que el contenido de potasio residual o el contenido de base residual en el compuesto de fórmula **D** es menor o igual que 500 ppm.
20. El proceso de la reivindicación 18, en el que el compuesto de fórmula **D** se seca después del nuevo aislamiento.
- 40 21. El proceso de la reivindicación 20, en el que el contenido de humedad residual del compuesto de fórmula **D** es menor o igual que un 0,1 %.

22. El proceso de la reivindicación 20, en el que el contenido de humedad residual del compuesto de fórmula **D** es menor o igual que un 0,1 % y el contenido de potasio residual o el contenido de base residual en el compuesto de fórmula **D** es menor o igual que 500 ppm.
- 5 23. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende preparar un compuesto de fórmula **I** y formar una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.