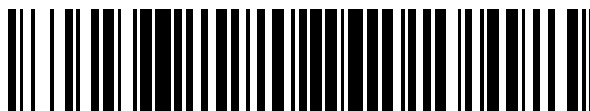


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 539**

51 Int. Cl.:

C07D 213/84 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2015 PCT/US2015/066356**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16100652**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2015 E 15823875 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 3233803**

54 Título: **Proceso para la preparación de un compuesto de diaryltiohiddanina**

30 Prioridad:

19.12.2014 US 201462094436 P

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

02.07.2019

73 Titular/es:

**ARAGON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
12780 El Camino Real, Suite 301
San Diego, CA 92130, US**

72 Inventor/es:

**HAIM, CYRIL BEN;
HORVATH, ANDRAS y
WEERTS, JOHAN ERWIN EDMOND**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 718 539 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de un compuesto de diaryltiohidanina

- 5 La investigación y desarrollo de la invención que se describe a continuación no fue patrocinada por el gobierno federal.

Campo de la invención

- 10 La presente invención está dirigida a la preparación de compuesto (X) e intermedios en su síntesis. Más específicamente, la presente invención está dirigida a procesos para la preparación del compuesto (X), descritos en la patente de los Estados Unidos No. 8,445,507, issued on May 21, 2013.

Antecedentes de la invención

- 15 El compuesto (X) de la presente invención se está investigando actualmente para el tratamiento del cáncer de próstata. La presente invención describe un proceso y productos intermedios para la preparación de dicho compuesto.

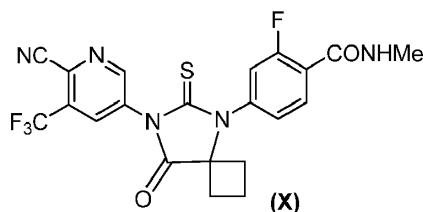
- 20 WO 2008/119015 se dirige hacia una síntesis de un compuesto denominado A52, que se considera útil en el tratamiento del cáncer de próstata.

- Ivachtchenko Alexandre V et al. (European Journal of Medicinal Chemistry, volumen 99, páginas 51-66, 2015) aborda el diseño, la síntesis y la evaluación biológica de los derivados de 5-oxo-2-tioimidazolidina como antagonistas de los receptores de andrógenos.

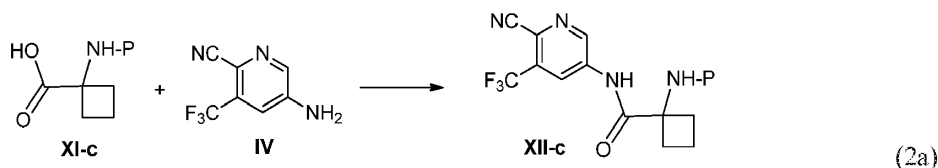
CA 2908326 se dirige hacia métodos para la preparación y usos de un compuesto dicida de imidazol.

Sumario de la invención

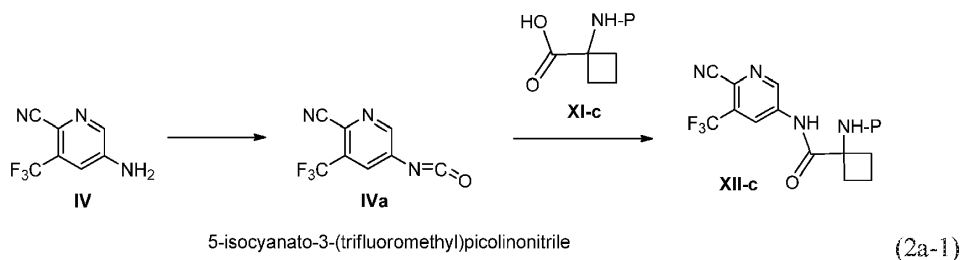
- 30 La presente invención está dirigida a un proceso para la preparación del compuesto (X).



- 35 que comprende, que consiste en y / o consiste esencialmente en



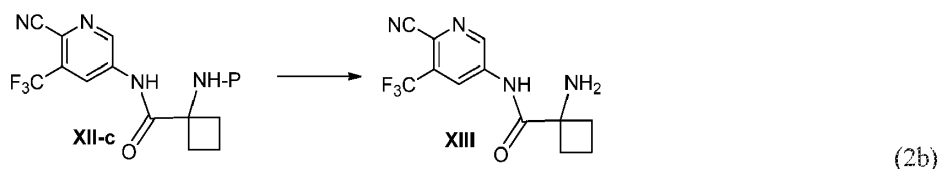
- 40 (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X1-c), en donde P es un grupo protector de amino adecuado, con el compuesto (IV) en condiciones de formación de enlaces amida; en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida; y en presencia de un catalizador; en un disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XII-c); o,



- 45

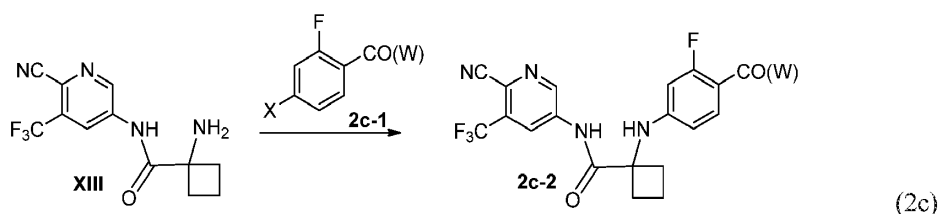
(ii) reacción del compuesto (IV) con fosgeno o un análogo de fosgeno; en presencia de una base orgánica; en un disolvente aprótico; a continuación, tratar un intermedio de isocianato resultante (IVa), opcionalmente sin aislamiento, con un compuesto de fórmula (XI-c); en presencia de una base no nucleófila; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 ° C a aproximadamente 80 ° C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XII-c);

5



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII-c) en condiciones de desprotección de amino adecuadas; en un disolvente orgánico; a una temperatura mayor que la temperatura ambiente; para dar el compuesto correspondiente (XIII);

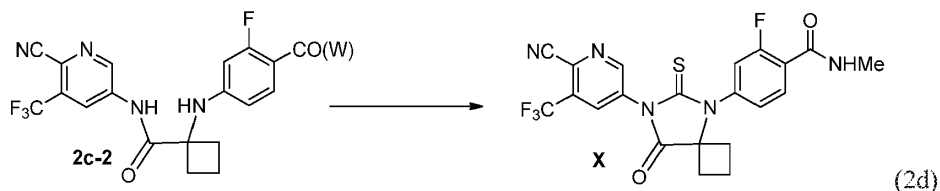
10



reaccionando el compuesto (XIII) con un compuesto de fórmula (2c-1) en donde X es cloro, bromo o yodo y W es C₁₋₈alcoxi o metilamino; en presencia de una fuente de Cu (0) o una sal de cobre; en presencia de una base inorgánica; en un disolvente orgánico; opcionalmente en presencia de un ligando; opcionalmente en presencia de un agente reductor adecuado; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 140°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (2c-2) en donde W es C₁₋₈alcoxi o metilamino;

15

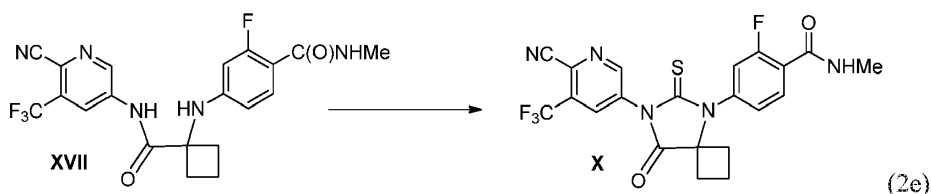
20



convertir un compuesto de fórmula (2c-2) en compuesto (X), que se analiza con mayor detalle a continuación.

25

En una realización, el compuesto (XVII), en el que W es metilamino, se convierte en el compuesto (X), como se muestra en el esquema (2e), mediante

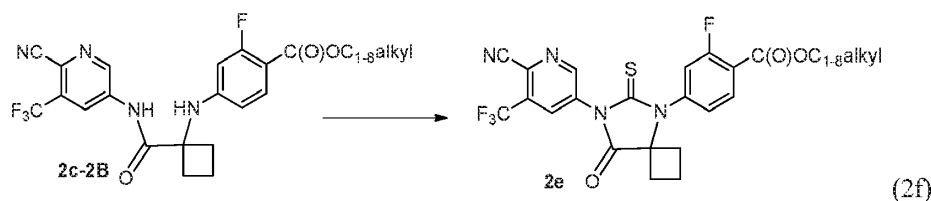


30

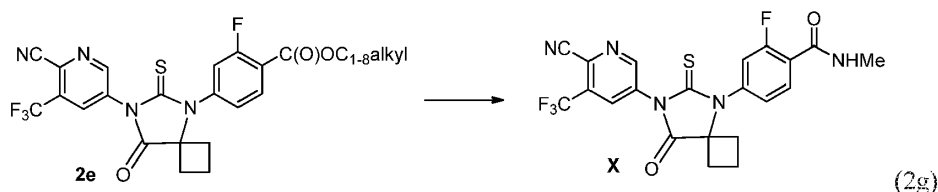
reacción del compuesto (XVII) con una fuente de tiocarbonilo; en presencia de un agente activador; en un disolvente orgánico; opcionalmente en presencia de una base orgánica; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C; Para dar el compuesto correspondiente (X).

35

En otra realización, un compuesto de fórmula (2c-2B), en donde W es C₁₋₈alcoxi, se convierte en un compuesto de fórmula (2e), como se muestra en el esquema (2f), por



5 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (2c-2B) con una fuente de tiocarbonilo; en presencia de un agente activador; en un disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (2e); entonces



10 tratar un compuesto de fórmula (2e) con metilamina; en un disolvente orgánico; a aproximadamente la temperatura ambiente; Para dar el compuesto correspondiente (X).

Descripción detallada de la invención

15 El término "alquilo", ya sea utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Por lo tanto, los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C₁₋₈) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la porción alquilo de un sustituyente que contiene alquilo más grande. En grupos sustituyentes con múltiples grupos alquilo tales como, (C₁₋₆alquilo)₂amino-, la C₁₋₆Los grupos alquilo del dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

20 El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo, en el que el término "alquilo" es como se define anteriormente.

25 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de tales anillos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "arilo" se refiere a un anillo aromático, monocíclico o bicíclico aromático de 6 a 10 miembros de carbono. Ejemplos de anillos de arilo incluyen fenilo y naftalenilo.

30 El término "halógeno", "haluro" o "halo" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "carboxi" se refiere al grupo C (= O) OH.

El término "formilo" se refiere al grupo -C (= O) H.

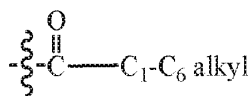
35 El término "oxo" o "óxido" se refiere al grupo (= O).

El término "thiono" se refiere al grupo (= S).

40 El término "temperatura ambiente" o "temperatura ambiente", como se usa en el presente documento, se refiere a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 18°C a aproximadamente 22°C.

45 Siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus raíces de prefijo aparezcan en el nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilalquilo, alquilamino), el nombre debe interpretarse como que incluye las limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo". " Números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C_{1-DO}₆) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo, un resto arilo, o en la porción alquilo de un sustituyente más grande en el que el alquilo aparece como su raíz prefijo. Para los sustituyentes alquilo y alcoxi, el número designado de átomos de carbono incluye todos los miembros independientes incluidos dentro de un rango especificado especificado. Por ejemplo C₁₋₆ alquilo incluiría metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo individualmente, así como sus sub-combinaciones de los mismos (por ejemplo, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅, etc.).

En general, bajo las reglas de nomenclatura estándar utilizadas a lo largo de esta divulgación, la parte terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de conexión. Así, por ejemplo, una "C_{1-DO}₆ sustituyente alquilcarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula:



Las abreviaturas utilizadas en la presente especificación, en particular los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

5

Abreviaturas

10 ACN

acetonitrilo

aq

15

acuoso

Boc

20

tercio-butoxicarbonilo

CDI

1,1'-carbonildiimidazol

25

DABCO

1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano

30 DBN

1,5-diazabicyclo (4.3.0) no 5-eno

DBU

35

1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno

DCM

40

diclorometano

DIEA o DIPEA

diisopropiletilamina

45

DMA

dimetilacetamida

50 DMAPA

dimetilaminopropilamina o N¹,NORTE¹-dimetilpropano-1,3-diamina

DMAP

55

4- (dimetilamino) piridina

DMF

60

dimetilformamida

DMSO

dimetilsulfóxido

DMTMM

5 4- Cloruro de (4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il) -4-metilmorfolinio

Abreviaturas

dppf

10

1,1'-bis (difenilfosfino) ferrocina

EDCI

15

1-etil-3- (3-dimetilaminopropil) carbodiimida

EEDQ

20

2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina

h

hora (s)

25

HCl

ácido clorhídrico

HPLC

30

cromatografía líquida de alto rendimiento

iPrOAc

35

isopropilacetato

LiHMDS

40

hexametildisilazida de litio

Yo

metilo

45

MeCN

acetonitrilo

MEK

50

metil etil cetona

MeOH

55

Alcohol metílico

mg

miligramo

60

MTBD

9-metil-2,3,4,6,7,8-hexahidropirimido [1,2-a] pirimidina

65

NMP

N-metil-2-pirrolidona

PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂

5 1,1'-cis (difenilfosfino) ferroceno-paladio (II) dicloruro diclorometano complejo)

PAG(o-tol)₃

trio-tolil) fosfina

10 rt

temperatura ambiente

15 T3P

anhídrido propilfosfónico

TBD

20

1,5,7-triazabicyclo [4.4.0] dec-5-eno

TCDI

25

1,1'-tiocarbonil-di-imidazol

THF

tetrahidrofurano

30

TMEDA

norte,norte,norte',norte'-tetrametiletilendiamina

35 TMG

tetrametilguanidina

2-MeTHF

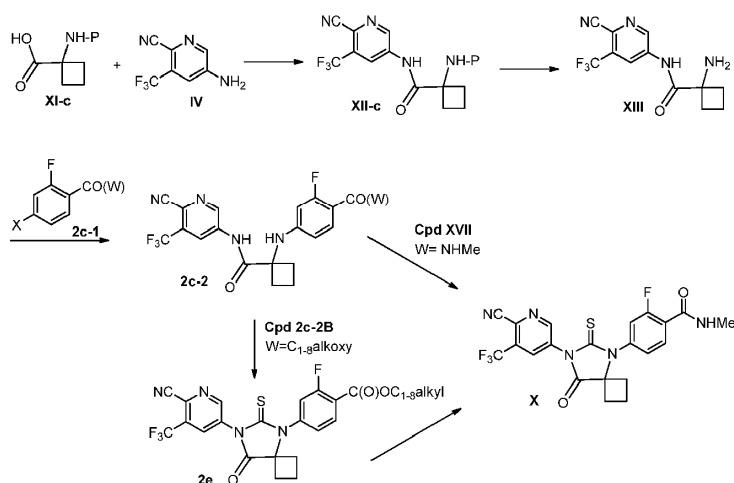
40

2-metil tetrahidrofurano

Esquemas generales

45 El esquema general para la invención se ilustra en el Esquema A, a continuación.

Scheme A



En el Esquema A, un compuesto de fórmula (XI-c) posee el grupo P, un grupo protector de amino convencional tal como un carbamato (-NHCO₂R) en donde R es C₁₋₈alquilo, fenilo, arilo (C₁₋₈) alquilo, o similar. Un compuesto de fórmula (XI-c) se puede hacer reaccionar con el compuesto (IV) en condiciones de formación de enlace amida en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida seleccionado de 1,1-carbonildiimidazol, T3P, EDCI, DMTMM, EEDQ, o similares; en presencia de un catalizador que puede ser (1) una amidina como DBU o DBN, (2) una amina terciaria como DABCO, trietilamina o DIPEA, (3) una guanidina como TBD, TMG o MTBD, o (4) una base tal como NaH, KOtBu y LiHMDS, o similares; en un disolvente aprótico, como tolueno, MeTHF, THF, iPrOAc o DCM; o un disolvente prótico tal como IPA o similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XII-c). Un experto en la técnica reconocerá que algunos reactivos y bases pueden no ser compatibles con todos los disolventes descritos en este documento, pero la compatibilidad de reactivos y bases puede identificarse fácilmente utilizando el conocimiento ya conocido o disponible en la literatura científica.

En una realización, el agente de acoplamiento de amida es 1,1-carbonildiimidazol y el catalizador es DBU.

Alternativamente, el compuesto (IV) puede tratarse primero con fosgeno o con un análogo de fosgeno seleccionado de trifosgeno (bis (clorometil) carbonato), difosgeno (cloroformiato de triclorometilo), o similares; en presencia de una base de amina terciaria seleccionada de trietilamina, etil diisopropilamina o DABCO; en un disolvente aprótico seleccionado de DCM, tolueno, THF o MeTHF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 50°C; para formar 5-isocianato-3- (trifluorometil) picolinonitrilo (IVa) como intermedio. Reacción del intermedio (IVa) con el compuesto (XI-c); en presencia de una base no nucleofílica que es (1) una amidina como DBU o DBN, (2) una amina terciaria como DABCO o trietilamina, o (3) una guanidina como TBD, TMG o MTBD; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 ° C a aproximadamente 80 ° C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XII-c).

El grupo amino de un compuesto de fórmula (XII-c) puede desprotegerse usando métodos convencionales tales como en condiciones ácidas en un disolvente orgánico tal como isopropanol, tolueno, MeTHF, THF, iPrOAc, DCM, IPA, agua o similares; a una temperatura mayor que la temperatura ambiente; Para dar el compuesto correspondiente (XIII).

El compuesto (XIII) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (2c-1) en donde X es cloro, bromo o yodo y W es C₁₋₈alcoxi o metilamino; en presencia de (1) una fuente de Cu (0) como polvo de cobre o esponja de cobre, o (2) una sal de cobre seleccionada entre cloruro cuproso, yoduro cuproso, bromuro cuproso, acetato cuproso o bromuro cúprico; en presencia de una base inorgánica tal como acetato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, CsF, pivalato de sodio o similares; en un disolvente orgánico tal como DMF, DMA, DMSO, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo o un disolvente alcohólico tal como alcohol amílico; con o sin la adición de una sal de Cu (I) seleccionada de cloruro cuproso, yoduro cuproso, bromuro cuproso o acetato cuproso; y opcionalmente en presencia de un ligando tal como 2-acetilciclohexanona, TMEDA o fenantrolina; y opcionalmente en presencia de un agente reductor tal como ascorbato de sodio o bisulfito de sodio; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 140°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (2c-2) en donde W es C₁₋₈alcoxi o metilamino.

En una realización, la sal de cobre es bromuro cuproso y el ligando es TMEDA. En otra realización, la fuente de Cu (0) es polvo de cobre.

En otra realización, la fuente de Cu (0) es una esponja de cobre.

En una realización adicional, el disolvente orgánico es DMA.

5

En una realización adicional, el disolvente orgánico es DMSO.

En otra realización, la reacción del compuesto (XIII) con un compuesto de fórmula (2c-1) comprende, consiste en, y / o consiste esencialmente en, una sal de cobre tal como bromuro cuproso con el ligando TMEDA; en presencia de la base inorgánica de acetato de potasio; en un disolvente orgánico tal como DMA; a un intervalo de temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 140°C.

10

En otra realización, la reacción del compuesto (XIII) con un compuesto de fórmula (2c-1) comprende, consiste en, y / o consiste esencialmente en, una fuente de Cu (0) tal como polvo de cobre o esponja de cobre; en presencia de una base inorgánica tal como acetato de potasio o pivalato de sodio; en DMSO; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C.

15

En otra realización, la reacción del compuesto (XIII) con un compuesto de fórmula (2c-1) comprende, consiste en, y / o consiste esencialmente en, una fuente de Cu (0) tal como polvo de cobre o esponja de cobre; en presencia de una base inorgánica tal como acetato de potasio; con la adición de una sal de cobre (I) seleccionada de cloruro cuproso, yoduro cuproso, bromuro cuproso o acetato cuproso; en un disolvente orgánico tal como DMSO; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C.

20

La presente invención incluye además procesos para la conversión de un compuesto de fórmula (2c-2) en el compuesto (X), que se describe en detalle a continuación.

25

El compuesto (XVII), en donde W es metilamino, puede hacerse reaccionar con una fuente de tiocarbonilo seleccionada de O,O'-di (pyndin-2-il) carbonotioato, 1,1'-tiocarbonilbis (piridin-2 (1H) -one), di (1H)-imidazol-1-il) metanotiona, tiosfeno, un aril tiocloroformiato (en el que arilo es fenilo, naftilo o toliilo), o tiocarbonil bis (benzotriazol); en presencia de un agente activador seleccionado de DMAP, NaH o NaOH; en un disolvente orgánico seleccionado de DMA, DMF, tolueno, DMSO, ACN, THF, DCM, EtOAc, acetona, MEK o dioxano; opcionalmente en presencia de una base orgánica seleccionada de trietilamina o DIPEA; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C; para producir el compuesto correspondiente (X).

30

En una realización, la fuente de tiocarbonilo es 1,1'-tiocarbonilbis (piridin-2 (1H)-uno).

35

En otra realización, el agente activador es DMAP.

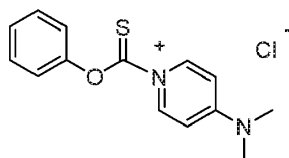
En otra realización, el disolvente orgánico es DMA.

40

En una realización adicional, la fuente de tiocarbonilo es fenil tiorocloroformato; el agente activador es DMAP; la base orgánica se selecciona de trietilamina o DIPEA; el solvente orgánico es DMA; ya una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 ° C a aproximadamente 80 ° C.

En otra realización, el fenil tiorocloroformato puede reaccionar con DMAP para formar una sal cuaternaria aislable, compuesto (S1), mostrado a continuación.

45



S1

La presente invención se refiere además a un proceso que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en hacer reaccionar el compuesto (XVII) con el compuesto S1; en presencia de una base orgánica seleccionada de trietilamina o DIPEA; en el disolvente orgánico DMA; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 ° C a aproximadamente 80 ° C; Para dar el compuesto correspondiente (X).

50

Un compuesto de fórmula (2c-2B), en donde W es C₁₋₈alcoxi, puede hacerse reaccionar con una fuente de tiocarbonilo seleccionada de O,O'-di (piridin-2-il) carbonotioato, 1,1'-tiocarbonilbis (piridin-2 (1H) -one), di (1H)-imidazol-1-il) metanotiona, tiosfeno, un aril tiocloroformiato (en el que arilo es fenilo, naftilo o toliilo), o tiocarbonil bis (benzotriazol); en presencia de un agente activador seleccionado de DMAP, NaH o NaOH; en un disolvente orgánico seleccionado de dimetilacetamida, DMF, tolueno, DMSO, THF o dioxano; opcionalmente en presencia de una base orgánica seleccionada de trietilamina o DIPEA; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -

60

20°C a aproximadamente 100°C; para dar el rendimiento del compuesto correspondiente (X).

En una realización, W de un compuesto de fórmula (2c-2B) es metoxi, designado como compuesto (XV).

- 5 La presente invención se refiere además a un proceso que incluye un compuesto de reacción (2c-2B) con un compuesto **S1**; en presencia de una base orgánica seleccionada de trietilamina o DIPEA; en el disolvente orgánico DMA; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 ° C a aproximadamente 80 ° C; para producir el compuesto correspondiente (X).
- 10 El compuesto de fórmula (2e) se puede tratar con metilamina; en un disolvente orgánico seleccionado de THF, DMF, DMA, etanol o una mezcla acuosa de los mismos; a aproximadamente la temperatura ambiente; Para dar el compuesto correspondiente (X).

En una realización, el disolvente orgánico es etanol.

- 15 En otra realización, las condiciones de reacción seleccionadas de F1 a F11, que se muestran en la Tabla 1, se pueden usar para la conversión de Cpd (2c-2) en cualquiera de los compuestos (X) o un compuesto de fórmula (2e), en donde W es metilamino o C₁₋₈alcoxi, respectivamente.

20 Tabla 1.

| Condiciones de reacción | Fuente de tiocarbonilo | Solvente | Agente Activador / Base | T (° C) |
|-------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|----------|
| F1 | Tiofosgeno | THF | NaOH | -20 a RT |
| F2 | Tiofosgeno | THF | DMAP | -20 a RT |
| F3 | Phenyl thionochloroformate | EtOAc | DMAP + Et ₃ norte | -20 a 80 |
| F4 | Phenyl thionochloroformate | DMA | DMAP + DIPEA | -20 a RT |
| F5 | Phenyl thionochloroformate | uno de THF MeCN, acetona, MEK, DMA o DCM | DMAP + Et ₃ norte | -20 a 70 |
| F6 | Phenyl thionochloroformate | tolueno | DMAP + Et ₃ norte | -20 a 50 |
| F7 | O,O'-di (piridin-2-il) carbonotioato | DMA | DMAP | RT a 100 |
| F8 | 1,1'-iocarbonil bis (piridin-2 (1H)-uno) | DMA | DMAP | RT a 100 |
| F9 | 1,1'-iocarbonil bis (piridin-2 (1H)-uno) | tolueno | DMAP | 60 a 100 |
| F10 | di (1H-imidazol-1-il) metanotiona | DMA | DMAP | RT a 100 |
| F11 | di (1H-benzotriazol-1-il) metanotiona | DMA | DMAP | RT a 100 |

- 25 En otra realización, cuando la fuente de tiocarbonilo es fenil tiocloroformato, inmediatamente después de la ciclación, se puede añadir DMAPA.

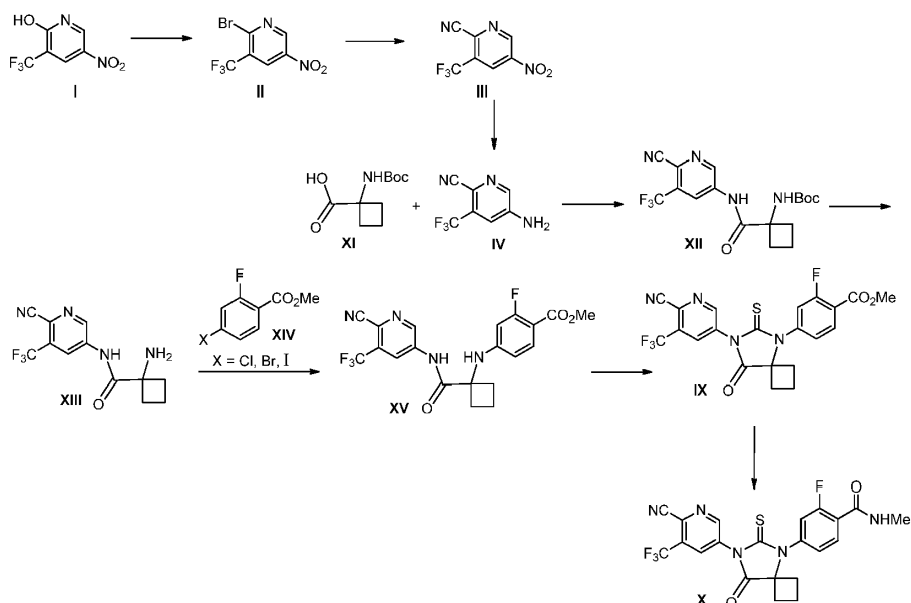
Ejemplos específicos

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no tienen la intención y no deben interpretarse como limitantes de ninguna manera de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación.

En los ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis se enumeran como aislados como un residuo. Un experto en la técnica entenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe, y similares.

Ejemplo 1

15



EtapA. Preparación del compuesto II (que no forma parte de la invención)

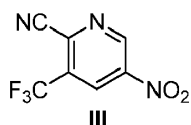
20



Se cargó un recipiente con 19 g de compuesto (I), 5 g de bromhidrato de trietilamina, 49 g de xilenos y 67 g de DMF. Una solución de 26 g de oxibromuro de fósforo en 16 g de xileno se dosificó en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. La mezcla se enfrió luego a 70°C. A esta mezcla se le agregaron 75 g de una solución de NaOH (10 M). Después de la separación de fases a temperatura ambiente, la capa orgánica se lavó con 84 g de una solución acuosa de NaOH (10 M), seguido de 84 g de una solución acuosa de NaCl (25%). La fase orgánica se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. El aislamiento por cristalización a partir de heptano se realizó con fines de caracterización del compuesto (II). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.36, 8.75.

EtapB. Preparación del Compuesto III (que no forma parte de la invención)

35

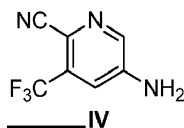


A la solución previa del compuesto (II) en xilenos se agregaron 8,7 g de cianuro de sodio y 6,8 g de yoduro de cobre

(I) y 45 g de butironitrilo. La mezcla se calentó a 120°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó dos veces con una solución acuosa de carbonato de sodio (10%). La fase orgánica se llevó al siguiente paso. El aislamiento se realizó con fines de caracterización del compuesto (III). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*re*₆) δ 149.3, 145.4, 133.9, 131.9, 130.1, 119.5, 114.0.

5

Etapa C. Preparación del compuesto IV. (No forma parte de la invención)



10

Preparación de suspensión de catalizador modificada.

En un vaso de precipitados de 20 ml, 0.156 g (0.129 ml, 50% p / p) de H₃correas₂ se añadió a una suspensión de 1,00 g de 5% de Pt / C de catalizador F101 R / W (de Evonik AG, contiene aproximadamente 60% de agua) y 4,0 ml de agua desionizada. Después de 15 minutos mientras se agita con una barra de agitación magnética, 58 mg de NH₄VO₃ Se añadió y la suspensión se agitó de nuevo durante 15 minutos.

15

Hidrogenación.

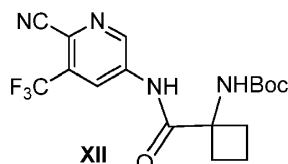
20

Se cargó un autoclave de 100 ml con una solución de 10,0 g de compuesto (III) (46,1 mmol) en 26,7 ml de xilenos y 13,3 ml de butironitrilo. A esta solución, se añadió la suspensión de catalizador modificada con la ayuda de 2 ml de agua desionizada. Se cerró el autoclave y luego se inertizó presurizando 3 veces con nitrógeno a 10 bar y 3 veces hidrógeno a 10 bar. La presión del reactor se ajustó a 5,0 bar de hidrógeno, se inició la agitación (agitador de turbina de eje hueco, 1200 rpm) y la mezcla se calentó hasta 70 ° C en 50 min. Tan pronto como se alcanzaron los 70 ° C, la captación de hidrógeno cesó. Después de agitar durante otros 40 minutos, se detuvo el calentamiento y se dejó enfriar el autoclave. La suspensión se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y se lavó en porciones utilizando 40 ml de xilenos a 20-23 ° C. El compuesto (IV) se cristalizó a partir de la solución tras la destilación del disolvente de butironitrilo. ¹H RMN. (300 MHz, DMSO-*re*₆) δ 8.20 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.04 (s, NH).

25

30

Etapa D. Preparación del compuesto (XII).



35

Método A. A una mezcla de 18 g (96.2 mmol) de compuesto (IV), 24.8 g (109.7 mmol) de compuesto (XI) en 54 mL de tetrahidrofurano (THF) se agregaron 18.5 mL (106 mmol) de *norte,norte*-diisopropiletilamina (DIPEA) y 17 g (104 mmol) de carbonildiimidazol (CDI) en porciones a 20 ° C. La mezcla se calentó a 60°C y se añadieron 15,4 g (101 mmol) de 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU). Después de 2 h, la mezcla se diluyó con 108 ml de tetrahidrofurano (THF) y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (50 g en 72 ml de agua). Posteriormente, el agua se separó de la capa orgánica mediante una destilación azeotrópica. El compuesto (XII) en THF se usó como tal en el siguiente paso. Se aisló una pequeña muestra con fines de caracterización. ¹H- RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.4 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) ; ¹³C RMN (CDCl₃, JMOD) δ 172.7, 143.6, 138.2, 131.0, 123.5, 123.3, 114.4, 82.2, 59.9, 30.7, 28.3, 15.1.

40

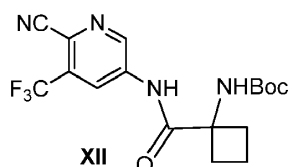
45

Método B. A una mezcla de 40 g (214 mmol) de compuesto IV, 37.8 g (233 mmol) de carbonildiimidazol (CDI, 109.7 mmol) en 120 ml de tetrahidrofurano (THF) se agregó una solución de 55 g (244 mmol) del compuesto (XI) en 240 ml de tetrahidrofurano (THF). La mezcla se calentó a 60°C y se añadieron 33,7 ml (224 mmol) de 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU). Después de 4 h, la mezcla se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (112 g en 160 ml de agua). Después de la separación de fases a 50°C, el agua se separó de la capa orgánica mediante una destilación azeotrópica. El compuesto (XII) en THF se usó como tal para el siguiente paso.

50

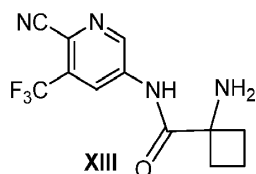
Etapa E. Preparación del compuesto (XII) a través de 5-isocianato-3- (trifluorometil) picolmomtrilo, (IVa)

55



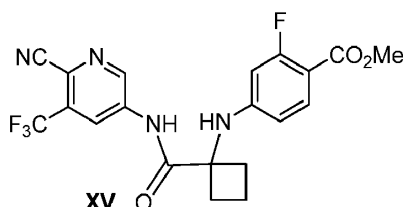
Se cargó un reactor con 0,2 g (1,1 mmol) de compuesto (IV), 6 ml de DCM seco y se enfrió a 0°C. Se añadió trifosgeno (0,22 g, 0,67 eq), seguido de la adición gota a gota de trietilamina (0,55 g, 5 eq). La mezcla se agitó a 0°C y, después de 2 h, el compuesto (IV) se convirtió completamente en el compuesto (IVa) de acuerdo con el análisis de HPLC. Se añadió el compuesto (XI) (0,28 g, 1,2 eq) y la mezcla se agitó adicionalmente a 0°C. El análisis por HPLC después de 1 h mostró una conversión del 42% en el compuesto (XII) en la mezcla.

Etapa F. Preparación del compuesto (XIII).



Se añadió una solución 6 M de ácido clorhídrico en isopropanol (2 eq.) A la solución del compuesto (XII) en THF. La solución de reacción agitada se calentó a 70°C durante 5 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se calienta a reflujo y se cambia con 2-propanol. La reacción se dejó enfriar a 30°C y se añadió una solución de hidróxido de amonio (3 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h, luego se enfrió a 5°C. Se recogió un precipitado por filtración. La torta de filtración se lavó una vez con agua y una vez con isopropanol frío. La torta del filtro se secó a vacío parcial a 50°C para formar el compuesto (XIII) con un rendimiento del 80%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 10,2 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,07 (m, 2H); ¹³C RMN (CDCl₃, JMOD) δ 175.8, 143.4, 137.5, 122.9, 114.4, 59.3, 34.9, 14.3.

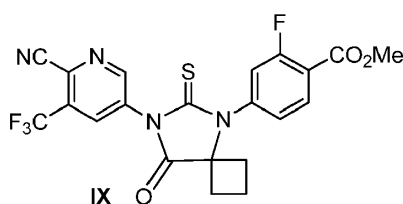
Etapa G. Preparación del compuesto (XV)



Método A. Una solución de 2 g de compuesto (XIII) en 10 ml de DMA se añadió durante 6 h a un reactor cargado con 1,2 eq de compuesto (XIV) -Cl (X = Cl), 2,5 eq de acetato de potasio, 1,0 eq de cloruro de cobre (I) y 5 ml de DMA. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 130°C. Después de 17 h de agitación adicional, el análisis de HPLC mostró 40% de compuesto (XV) en la mezcla de reacción.

Método B. Se cargó un reactor con 1 g de compuesto (XIII), 1,18 g de compuesto (XIV) -I (X = I), 0,7 g de acetato de potasio, 0,22 g de esponja de cobre (1 eq) y 7 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 25°C durante 7 h. El análisis por HPLC mostró una conversión del 93% en el compuesto (XV). Después de la adición de EtOH, seguido de agua e hidróxido de amonio concentrado, se aisló el compuesto (XV) por filtración con un rendimiento del 90%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.74 (m, 1H), 9.28 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 7.67 (t, J = 2 x 8.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.33 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.18 (d, J = 13.8Hz, 1H), 3.75 (s, 3H) 2.76 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.98 (m, 2H); ¹³C RMN (CDCl₃, JMOD) δ 174.6, 164.4, 163.8, 161.1, 151.7, 151.6, 144.7, 139.0, 133.1, 128.8, 128.1, 123.8, 114.7, 109.10, 105.6, 60.6, 51.4, 30.1, 14.40.

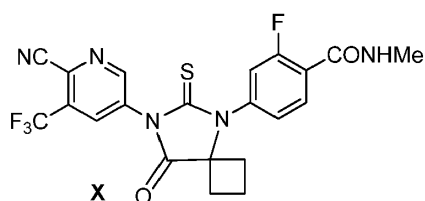
Etapa H. Preparación del compuesto (IX)



Método A. Se cargó un reactor con 1 g de compuesto (XV), 1,1 g de 1,1'-tiocarbonilbis (piridin-2 (1H) -ona), 0,56 g de DMAP y 6,2 ml de DMA. La mezcla se agitó y se calentó a 60°C durante 20 h. En ese momento, se agregaron 6 ml de EtOH, seguido de 6 ml de agua. La reacción se enfrió luego a 0°C. El compuesto (IX) se aisló por filtración con un rendimiento del 70%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.23 (s, J = 1.9Hz, 1H), 8.77 (s, J = 2.1Hz, 1H), 8.18 (t, J = 2x8.2Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 10.9, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.61 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO, JMOD) δ 179.6, 174.2, 163.3, 153.4 (ArH), 140.9, 135.5 (ArH), 132.9 (ArH), 128.9, 126.5 (ArH), 118.9 (ArH), 114.2, 67.7, 52.6 (CH₃), 31.2, 13.4.

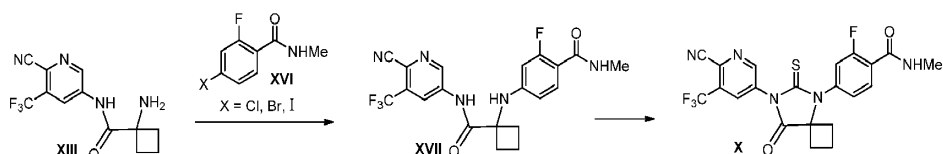
Método B. Se cargó un reactor con 0,5 g de compuesto (XV), 0,35 g (2,5 eq) de DMAP y 5 ml de DMA. La mezcla se agitó y se enfrió a -20°C. A esta mezcla, se añadió fenil tiocloroformiato (0,5 g, 2,5 eq), seguido de 0,46 g (4 eq) de trietilamina. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El análisis por HPLC mostró una conversión del 97% en el compuesto (IX).

Etapa I. Preparación del Compuesto (X) a través del Compuesto (IX).

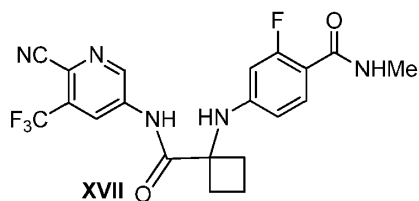


Un reactor se cargó con 0,85 g de Compuesto (IX). Se añadió una solución de metilamina en etanol (8,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió luego en una mezcla de 5,1 ml de ácido acético y 19 ml de agua. Compuesto (X) se aisló por filtración con un rendimiento del 55%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.22 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.9Hz, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.83 (t, J = 8x2Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 2.8 (d, J = 4.5Hz, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.61 (m, 1H).

Ejemplo 2



Etapa A. Preparación del compuesto (XVII)

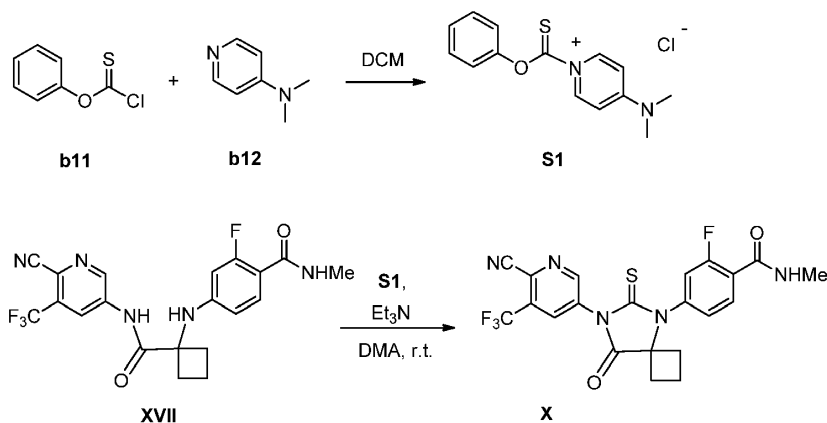


Método A. En un reactor de 1 l se cargó con 7,8 g (38 mmol) de compuesto (XVI) -Br (X = Br), 69,7 g (2,5 eq., 79 mmol) de acetato de potasio, 12 g (0,3 eq., 9.5 mmol) de bromuro de cobre (I) y 12.8 mL (0.3 eq., 9.5 mmol) de N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina y 27 ml de DMA. La mezcla se agitó y se calentó a 120°C. Una solución de 9,0 g de compuesto (XIII) en 12,7 ml de DMA se dosificó durante 2 h en la mezcla caliente. Después de 2 h de agitación adicional, la mezcla se enfrió a 60°C. Se completó una adición de 27 ml de agua seguida de 18 ml de acetonitrilo. Después de sembrar y envejecer durante 1 h, se administraron lentamente 18 ml de agua durante 2 h. La mezcla se enfrió y luego el compuesto (XVII) se aisló por filtración con un rendimiento del 84%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,7 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,19 (s, 1H) 6.30 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.10 (d, J = 13.9Hz, 1H), 2.70 (m, 3H), 2.70 (m), 2.17 (m), 1.95 (m); ¹³C NMR (DMSO, JMOD) δ 175.0, 163.7, 162.3, 159.1, 149.6, 149.4, 144.6 (ArH), 139.0, 131.5 (ArH), 129.4, 129.0, 123.6 (ArH), 122.4, 120.0, 114.7, 111.4, 111.2, 109.2 (ArH), 99.5 (ArH), 60.6, 30.1, 26.2, 14.3.

Método B. Se cargó un reactor con 500 mg de compuesto (XIII), 1,1 equivalentes de compuesto (XVI) -Br (X = Br), 1 equivalente de polvo de cobre, 2,0 equivalentes de acetato de potasio y 2,5 ml de DMSO. La mezcla se agitó y se calentó a 60°C durante 18 h, después de lo cual la HPLC mostró que se formó el 80% del compuesto XVII.

Etapla B. Preparación del compuesto (X) a partir del compuesto (XVII).

Método A. Se cargó un reactor con 48 g de Compuesto (XVII), 52.8 g de 1,1'-tiocarbonilbis (piridin-2 (1H) -ona), 13,5 g de 4-dimetilaminopiridina y 144 ml de DMA. La mezcla se agitó y se calentó a 90°C durante 2 h. La reacción se enfrió luego a 60°C. Se añadió un volumen de 37 ml de HCl (6 M en isopropanol), seguido de 144 ml de isopropanol y 216 ml de agua. El compuesto (X) se aisló por filtración con un rendimiento del 80%.

Método B.

Una porción de DMAP (b12) se disolvieron 2,0 g en 20 ml de DCM y se enfrió a -30°C. Phenyl thionochloroformate (b11) se agregaron 4,3 g, 1,5 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el sólido recogido se secó a temperatura ambiente a presión reducida para dar 4,3 g de sal cuaternaria (S1) como un producto amarillo cristalino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): 3.39 (6H, s), 7.04 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.44 (1H, t), 7.58 (2H, t), 9.04 (2H, d).

El compuesto (XVII) (0,5 g, 1,1 mmol) y trietilamina (0,93 g, 8,8 mmol) se disolvieron en 5 ml de DMA a 21°C. sal S1 (0,81 g, 2,75 mmol) se añadió y la solución se agitó a temperatura ambiente. El análisis de la solución por HPLC después de 1 h mostró una conversión del 38% al Compuesto (X).

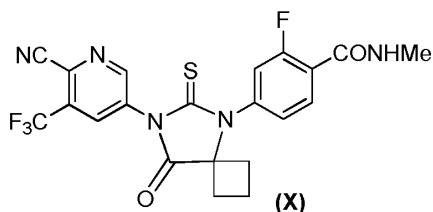
Método C. Se disolvió DMAP (4,41 g, 2,2 eq, 36,1 mmol) en 107 ml de acetato de etilo y se calentó a 60°C. Se añadió el compuesto (XVII) (7,15 g, 16,4 mmol) seguido de destilación de 35 ml de acetato de etilo para eliminar el agua. A 50°C, se agregaron 6,24 g (2,2 eq., 36,1 mmol) de fenil tioflorato y la mezcla se agitó durante 1 h antes de la adición de 9,16 mL (65,7 mmol) de trietilamina. La reacción se mantuvo a 50 ° C durante 6 h, luego se enfrió a 5 ° C. Se añadieron 13,7 ml (5 eq., 82,1 mmol) de ácido clorhídrico 6 M en 2-propanol. La mezcla se lavó luego con 35,8 ml de agua, seguido de un lavado con salmuera. La capa orgánica resultante se evaporó y se reemplazó con tolueno y *norte*-butanol. Después de sembrar, la mezcla se enfrió y el compuesto (X) se recogió por filtración, se lavó y se secó. Rendimiento: 72%.

Método D. Se disolvió DMAP (15,4 g, 2,2 eq) en 250 ml de acetato de etilo. Se añadió el compuesto (XVII) (25 g) seguido de calentamiento a 50°C. Se añadió fenil tiocloroformato (2,2 eq.) Y la mezcla se agitó durante 1 h antes de la adición de 32 ml (4,0 eq) de trietilamina. La temperatura de reacción se mantuvo a 50 ° C durante 6 h, luego se enfrió a 20 ° C. *norte,norte*Se añadió dimetilpropano-1,3-diamina (DMAPA) (2 eq.) y la mezcla se agitó durante 5 h. Se añadió ácido clorhídrico 6 M en 2-propanol (125 ml) y se agitó durante 2 horas a 30°C. La capa orgánica se lavó luego con 125 ml de agua. La capa orgánica resultante se concentró y se reemplazó con *n*-butanol. Después de la siembra, la mezcla se enfrió y el compuesto (X) se recogió por filtración, se lavó y se secó. Rendimiento: 79%.

Si bien la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con los ejemplos proporcionados con fines de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y / o modificaciones habituales que están dentro del alcance de la presente invención. siguientes reclamos.

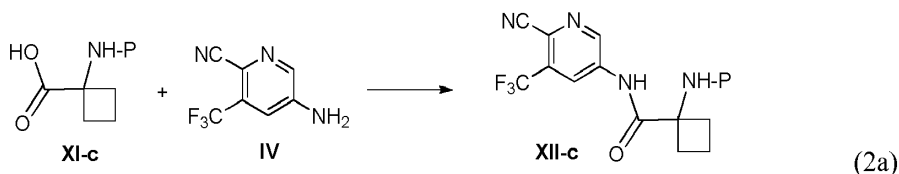
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación del compuesto (X).



5

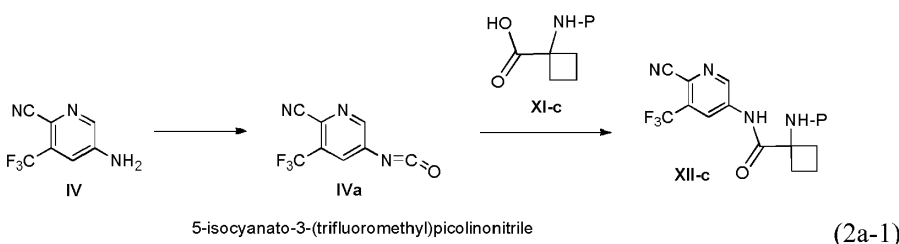
que comprende



10

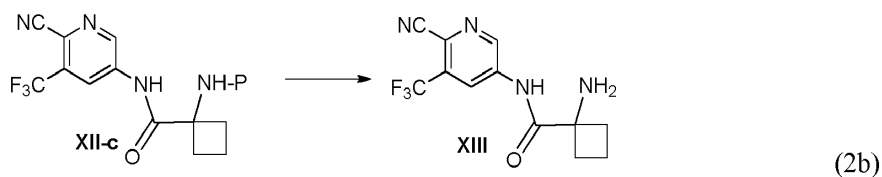
reaccionar un compuesto de fórmula (XI-c), en donde P es un grupo protector de amino, con compuesto (IV) en condiciones de formación de enlaces amida; en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida; y en presencia de un catalizador; en un disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XII-c); o,

15



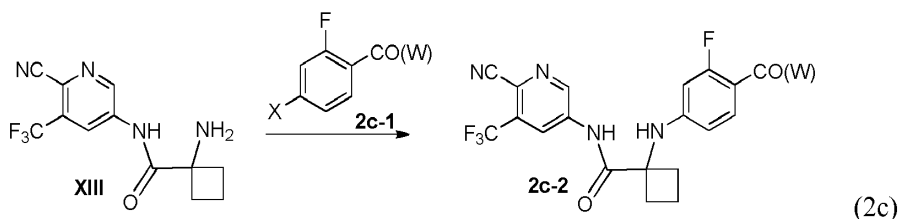
20

reacción del compuesto (IV) con fosgeno o un análogo de fosgeno; en presencia de una base orgánica; en un disolvente aprótico; a continuación, tratar un intermedio de isocianato resultante (IVa), opcionalmente sin aislamiento, con un compuesto de fórmula (XI-c); en presencia de una base no nucleófila; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 ° C a aproximadamente 80 ° C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XII-c);



25

reaccionar un compuesto de fórmula (XII-c) en condiciones de desprotección de amino; en un disolvente orgánico; a una temperatura mayor que la temperatura ambiente; para dar el compuesto correspondiente (XIII);

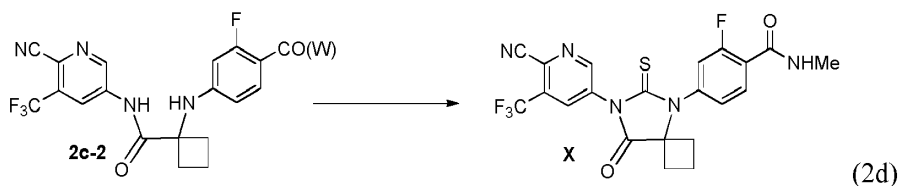


30

Reacción del compuesto (XIII) con un compuesto de fórmula (2c-1) en donde X es cloro, bromo o yodo, y W es C₁₋₈alcoxi o metilamino; en presencia de una fuente de cobre (0) o una sal de cobre; en presencia de una base inorgánica; en un disolvente orgánico; opcionalmente en presencia de un ligando; opcionalmente en presencia de un agente reductor; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 140°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (2c-2) en donde W es C₁₋₈alcoxi (2c-2B)

35

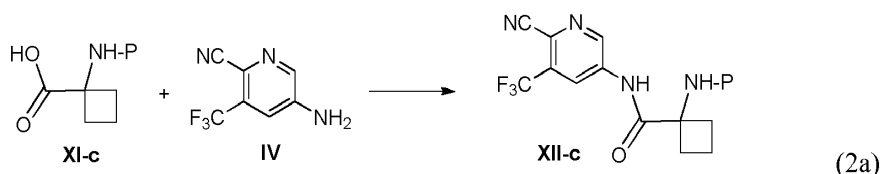
o metilamino (XVII);



5 convirtiendo un compuesto de fórmula (2c-2) en compuesto (X).

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que la etapa (2a) comprende además

10



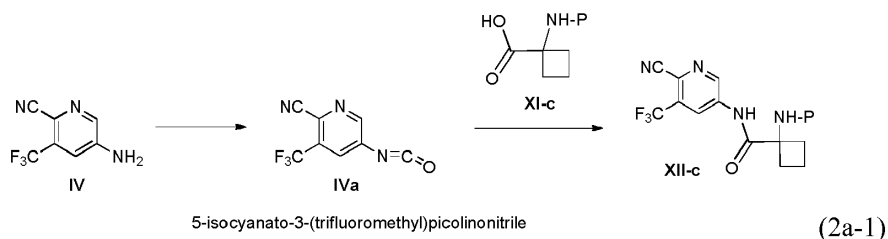
reaccionar un compuesto de fórmula (XI-c), en donde P es un grupo protector de amino, con compuesto (IV) en condiciones de formación de enlaces amida; en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida seleccionado del grupo que consiste en 1,1-carbonildiimidazol, T3P, EDCI, DMTMM y EEDQ; en presencia de un catalizador seleccionado del grupo que consiste en DBU, DBN, DABCO, trietilamina, DIPEA, TBD, TMG, MTBD, NaH, KOtBu y LiHMDS; en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en tolueno, MeTHF, THF, iPrOAc, DCM e IPA; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XII-c).

20

3. El proceso de la reivindicación 2, en el que el agente de acoplamiento de amida es 1,1-carbonildiimidazol y el catalizador es DBU.

25

4. El proceso de la reivindicación 1, en el que la etapa (2a-1) comprende además

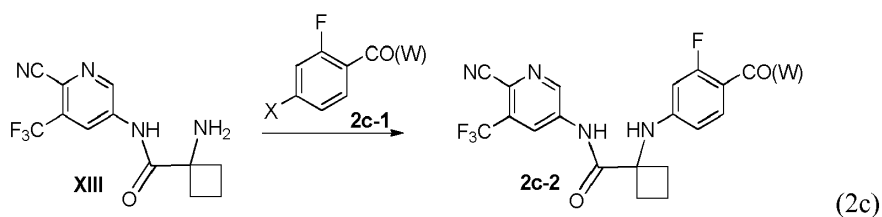


30

reacción del compuesto (IV) con fosgeno o un análogo de fosgeno seleccionado del grupo que consiste en trifosgeno (bis (triclorometil) carbonato) y difosgeno (cloroformiato de triclorometilo); en presencia de una base orgánica seleccionada del grupo que consiste en trietilamina, etil diisopropilamina y DABCO; en un disolvente aprótico que es DCM, tolueno, THF o MeTHF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 50°C; para formar un intermedio de isocianato (IVa); luego haciendo reaccionar dicho intermedio de isocianato (IVa) con un compuesto de fórmula (XI-c); en presencia de una base no nucleófila seleccionada del grupo que consiste en DBU, DBN, DABCO, trietilamina, TBD, TMG y MTBD; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 ° C a aproximadamente 80 ° C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XII-c).

40

5. El proceso de la reivindicación 1, en el que la etapa (2c) comprende además



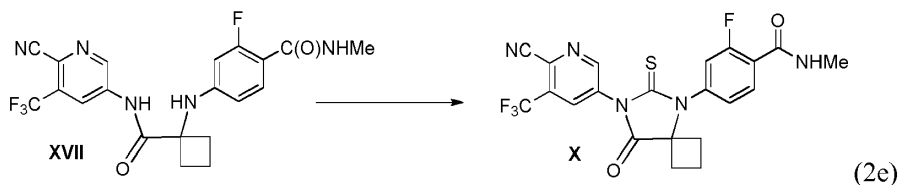
Reacción del compuesto (XIII) con un compuesto de fórmula (2c-1) en donde X es cloro, bromo o yodo, y W es C₁₋₈alcoxi o metilamino; en presencia de (1) una fuente de cobre (0) que es polvo de cobre o esponja de cobre, o (2) una sal de cobre seleccionada del grupo que consiste en cloruro cuproso, yoduro cuproso, bromuro cuproso, acetato cuproso y bromuro cúprico; en presencia de una base inorgánica seleccionada del grupo que consiste en acetato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y CsF; en un disolvente orgánico que es DMF, DMA, DMSO, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo o alcohol amílico; con o sin la adición de una sal de cobre (I) seleccionada del grupo que consiste en cloruro cuproso, yoduro cuproso, bromuro cuproso y acetato cuproso; y, opcionalmente, en presencia de un ligando seleccionado del grupo que consiste en 2-acetilciclohexanona, TMEDA y fenantrolina; también, opcionalmente en presencia de un agente reductor que es ascorbato de sodio o bisulfito de sodio; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 140°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (2c-2) en donde W es C₁₋₈alcoxi (2c-2B) o metilamino (XVII).

6. El proceso de la reivindicación 5, que comprende hacer reaccionar el compuesto (XIII) con un compuesto de fórmula (2c-1) en presencia de bromuro cuproso; en presencia de TMEDA; en presencia de acetato de potasio; en disolvente orgánico DMA; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80°C a aproximadamente 140°C.

7. El proceso de la reivindicación 5, que comprende hacer reaccionar el compuesto (XIII) con un compuesto de fórmula (2c-1) en presencia de una fuente de cobre (0) que es polvo de cobre o esponja de cobre; en presencia de acetato de potasio o pivalato de sodio; en disolvente orgánico DMSO; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C.

8. El proceso de la reivindicación 5, que comprende hacer reaccionar el compuesto (XIII) con un compuesto de fórmula (2c-1) en presencia de una fuente de cobre (0) que es polvo de cobre o esponja de cobre; en presencia de acetato de potasio; con la adición de una sal de cobre (I) seleccionada del grupo que consiste en cloruro cuproso, yoduro cuproso, bromuro cuproso y acetato cuproso; en disolvente orgánico DMSO; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C.

9. El proceso de la reivindicación 1, en el que la etapa (2d) comprende además la conversión del compuesto (XVII) en el compuesto (X) mediante



reacción del compuesto (XVII) con una fuente de tiocarbonylo; en presencia de un agente activador; en un disolvente orgánico; opcionalmente en presencia de una base orgánica; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C; Para dar el compuesto correspondiente (X).

10. El proceso de la reivindicación 9, en el que la etapa (2e) comprende además hacer reaccionar el compuesto (XVII) con una fuente de tiocarbonylo seleccionada del grupo que consiste en O,O'-carbonotioato de di (piridin-2-il), 1,1'-tiocarbonylbis (piridin-2 (1H) -one), di (1H)-imidazol-1-il) metanotiona, tiosfogeno, feniltionocloroformato, O- (2-naftil) tionocloroformiato, toliil tionocloroformiato y tiocarbonyl bis (benzotriazol); en presencia de un agente activador seleccionado del grupo que consiste en DMAP, NaH y NaOH; en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en DMA, DMF, tolueno, DMSO, ACN, THF, DCM, EtOAc, acetona, MEK y dioxano; opcionalmente en

presencia de una base orgánica seleccionada de trietilamina o DIPEA; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C; Para dar el compuesto correspondiente (X).

5 11. El proceso de la reivindicación 10, en el que la fuente de tiocarbonilo es 1,1'-tiocarbonilbis (piridin-2 (1H)-uno).

10 12. El proceso de la reivindicación 11, en el que el agente activador es DMAP.

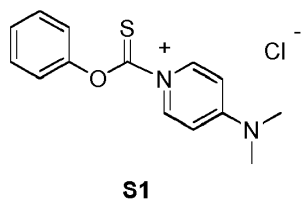
15 13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el disolvente orgánico es DMA.

20 14. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que la fuente de tiocarbonilo es fenil tionocloroformato; el agente activador es DMAP; la base orgánica es trietilamina o DIPEA; el solvente orgánico es DMA; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente - 20 ° C a aproximadamente 80 ° C.

25 15. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que la fuente de tiocarbonilo es fenil tionocloroformato; el agente activador es DMAP; la base orgánica es trietilamina o DIPEA; el disolvente orgánico es acetona o acetato de etilo; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 ° C a aproximadamente 80 ° C.

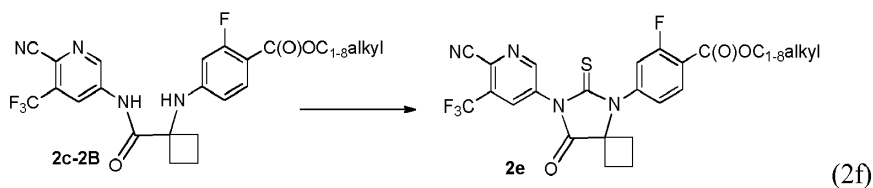
30 16. El proceso de la reivindicación 15, en el que inmediatamente después de la ciclación, se añade DMAPA.

35 17. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que la etapa (2e) comprende además hacer reaccionar fenil tiocloroformiato con DMAP para formar una sal cuaternaria aislable, compuesto (**S1**),

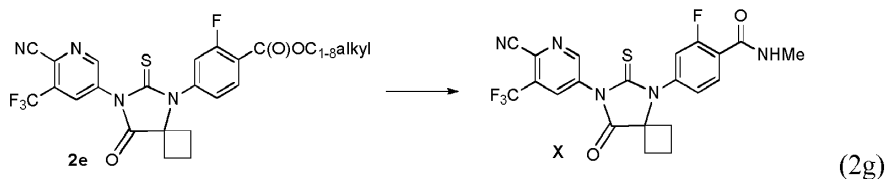


40 luego, reaccionando el compuesto (XVII) con el compuesto **S1**; en presencia de una base orgánica seleccionada de trietilamina o DIPEA; en DMA; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 ° C a aproximadamente 80 ° C; para producir el compuesto correspondiente (X).

45 18. El proceso de la reivindicación 1, en el que la etapa (2d) comprende además la conversión de un compuesto de fórmula (2c-2B) en un compuesto de fórmula (2e), mediante



50 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (2c-2B) con una fuente de tiocarbonilo; en presencia de un agente activador; en un disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (2e); entonces,



tratar un compuesto de fórmula (2e) con metilamina; en un disolvente orgánico; a aproximadamente la temperatura ambiente; Para dar el compuesto correspondiente (X).

5

19. El proceso de la reivindicación 18, que comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2c-2B) con una fuente de tiocarbonilo seleccionada del grupo que consiste en *O,O'*-di (piridin-2-il) carbonotioato, 1,1'-tiocarbonilbis (piridin-2 (*1H*)-one), di (1*H*-imidazol-1-il) metanotioana, tiofosgeno, fenil tionocloroformato, *O*- (2-naftil) tionocloroformiato, toilil tionocloroformiato y tiocarbonil bis (benzotriazol); en presencia de un agente activador seleccionado del grupo que consiste en DMAP, NaH y NaOH; en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en dimetilacetamida, DMF, tolueno, DMSO, THF y dioxano; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (2e); entonces

15

tratar el compuesto de fórmula (2e) con metilamina; en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en THF, DMF, DMA, etanol y una mezcla acuosa de los mismos; a aproximadamente la temperatura ambiente; Para dar el compuesto correspondiente (X).

20

20. El procedimiento de la reivindicación 19, en el que tratar el compuesto de fórmula (2e) con metilamina comprende además usar etanol como disolvente orgánico.

25

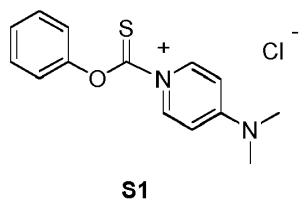
21. El procedimiento de la reivindicación 19, que comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2c-2B) en el que la fuente de tiocarbonilo es fenil tionocloroformiato; el agente activador es DMAP; el disolvente orgánico es acetona o acetato de etilo; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 ° C a 40 ° C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (2e); entonces

30

tratar el compuesto de fórmula (2e) con metilamina; en etanol; a aproximadamente la temperatura ambiente; Para dar el compuesto correspondiente (X).

35

22. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que la etapa (2f) comprende además hacer reaccionar fenil tionocloroformiato con DMAP para formar una sal cuaternaria aislable, compuesto (**S1**),

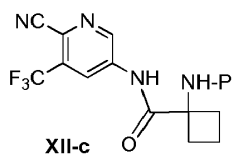


40

luego, reaccionando el compuesto (2c-2B) con el compuesto **S1**; en presencia de una base orgánica seleccionada de trietilamina o DIPEA; en DMA; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 ° C a aproximadamente 80 ° C; para producir el compuesto correspondiente (**X**).

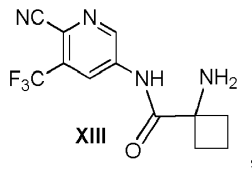
45

23. Un compuesto de fórmula (XII-c), útil para la preparación del compuesto (X), en donde P es un grupo protector de amino



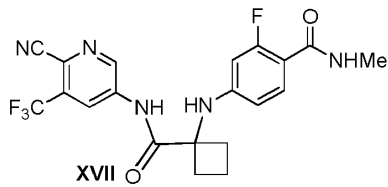
24. El compuesto de la reivindicación 23, en el que P es *t*-butoxicarbonilo.

5 25. Un compuesto (XIII)



10 Útil para la preparación del compuesto (X).

26. Un compuesto (XVII)

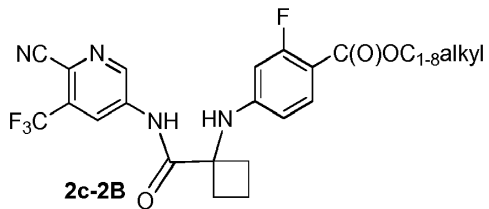


15

Útil para la preparación del compuesto (X).

20

27. Un compuesto de fórmula (2c-2B)



25 Útil para la preparación del compuesto (X).