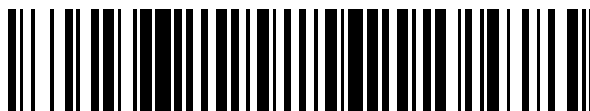


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 206**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 333/38 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2013** **PCT/JP2013/077013**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014** **WO14051164**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2013** **E 13779938 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019** **EP 2900675**

54 Título: **Método de producción de un derivado de tienopirimidina**

30 Prioridad:

28.09.2012 JP 2012217679

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

09.09.2019

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)

1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

FUKUOKA, KOICHIRO;
MIWA, KAZUHIRO;
SASAKI, TSUYOSHI y
KOMURA, FUMIYA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 724 206 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

Método de producción de un derivado de tienopirimidina

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un método de producción de un derivado de tienopirimidina que tiene una acción antagonística con la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

10 (Antecedentes de la invención)

La secreción de hormonas de la hipófisis anterior se somete a control por retroalimentación por las hormonas periféricas secretadas desde los órganos diana de las hormonas respectivas y por las hormonas reguladoras de la secreción del hipotálamo, que es el órgano central superior del lóbulo anterior de la hipófisis (en lo sucesivo en el presente documento, estas hormonas se denominan colectivamente "hormonas hipotalámicas" en esta memoria descriptiva). Actualmente, como hormonas hipotalámicas, se ha confirmado la existencia de nueve clases de hormonas, por ejemplo, la hormona liberadora de tirotropina (THR) y la hormona liberadora de gonadotropina [GnRH, a veces denominada LH-RH (hormona liberadora de la hormona luteinizante)]. Previendo que la LH-RH se una al receptor de LH-RH en la hipófisis anterior y suprimiendo la secreción de hormona luteinizante (LH) y hormona estimuladora del folículo (FSH) de la hipófisis anterior, un antagonista para la hormona liberadora de gonadotropina controla el efecto de la LH y la FSH en el ovario, reduce el nivel de estrógenos en sangre, que se sabe que están asociados al desarrollo de endometriosis y fibroides uterinos y se espera que mejore los síntomas de estos trastornos.

Como derivados de tienopirimidina que tienen hormona liberadora de gonadotropina y métodos de producción de los mismos, por ejemplo, se conocen aquellos descritos en el Documento de patente 1 y 2 y el documento distinto de patente 1.

Lista de documentos**Documento de patente**

Documento de patente 1: Documento WO 00/56739

Documento de patente 2: Documento WO 2004/067535

Documento distinto de patente

Documento distinto de patente 1: J. Med. Chem., 2011, vol. 54, páginas 4998-5012

40 Sumario de la invención**Problemas a resolver por la invención**

Existe una demanda del desarrollo de un método de producción seguro de un derivado de tienopirimidina o una sal del mismo que tiene una acción antagonística con la hormona liberadora de gonadotropina con alta calidad (por ejemplo, alta pureza) en alto rendimiento.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos en un intento de resolver el problema anteriormente mencionado y han descubierto que, empleando el método de producción de la presente invención, 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma con alta calidad puede obtenerse de forma más segura obtenida en alto rendimiento, que dio como resultado que se completara la presente invención.

En consecuencia, la presente invención se refiere a

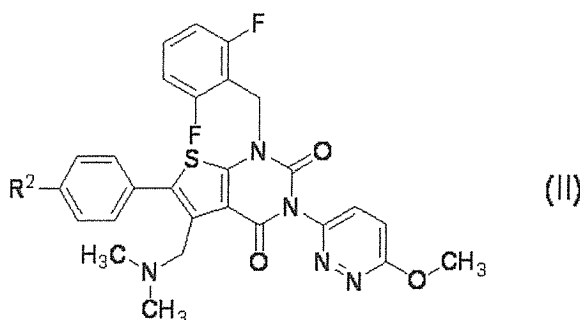
[1] un método de producción de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma, que comprende hacer reaccionar 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona o una sal de la misma, 1,1'-carbonildiimidazol o una sal del mismo y metoxiamina o una sal de la misma; en la que el 1,1'-carbonildiimidazol o una sal del mismo se usa en una cantidad de 1,6 a 2,5 equivalentes con respecto a 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona o una sal de la misma y la metoxiamina o una sal de la misma se usa en una cantidad de 1,0 a 1,5 equivalentes con respecto a 1,1'-carbonildiimidazol o una sal del mismo;

[2] un método de producción de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-

dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-3-metoxiurea o una sal de la misma, que comprende hacer reaccionar ácido 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxílico o una sal del mismo con 3-amino-6-metoxipiridazina o una sal de la misma en presencia de anhídrido propilfosfónico y una base, someter el (2,6-difluorobencil)-[4-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-ilcarbamoil)-5-(4-nitrofenil)tiofen-2-il]carbamato de etilo o una sal del mismo a una reacción de ciclación, someter la 1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona o una sal de la misma a una reacción de reducción y hacer reaccionar la 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona obtenida o una sal de la misma, 1,1'-carbonyldiimidazol o una sal del mismo y metoxiamina o una sal de la misma;

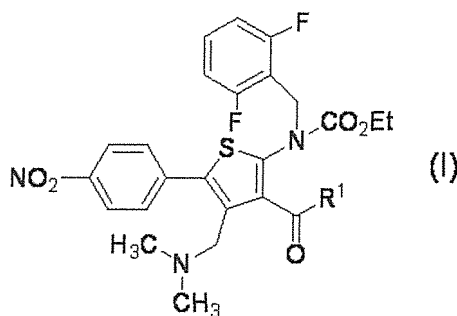
[3] un método de producción de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-3-metoxiurea o una sal de la misma, que comprende hacer reaccionar 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo o una sal del mismo con N-bromosuccinimida en presencia de 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) y trifluorometilbenceno, hacer reaccionar el 4-bromometil-2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo o una sal del mismo con dimetilamina o una sal del mismo, someter el 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo obtenido a hidrólisis, hacer reaccionar el ácido 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxílico obtenido o una sal del mismo con 3-amino-6-metoxipiridazina o una sal de la misma en presencia de anhídrido propilfosfónico y una base, someter el (2,6-difluorobencil)-[4-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-ilcarbamoil)-5-(4-nitrofenil)tiofen-2-il]carbamato de etilo o una sal del mismo a una reacción de ciclación, someter el 1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona o una sal del mismo a una reacción de reducción y hacer reaccionar la 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona obtenida o una sal de la misma, 1,1'-carbonyldiimidazol o una sal del mismo y metoxiamina o una sal de la misma;

[4] un compuesto representado por la fórmula (II):



en la que R² es un grupo nitro o un grupo amino, o una sal del mismo (en la presente memoria descriptiva, también denominado compuesto (II)).

También se desvela un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que R¹ es un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ o un grupo alcoxi C₁₋₆-piridazinilamino, o una sal del mismo (en la presente memoria descriptiva, también denominado compuesto (I)).

Efecto de la invención

De acuerdo con la presente invención, 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-

dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma con alta calidad puede producirse de forma más segura obtenida en alto rendimiento. Además, un cristal de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma con alta calidad puede producirse fácil y eficientemente.

Los compuestos (I) y (II) son útiles como compuestos de materia prima para producir 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de un cristal de un solvato de tetrahidrofurano de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea.

La Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de un cristal de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea.

(Descripción detallada de la invención)

Las definiciones de los términos usados en la presente invención se explican con detalle en lo siguiente.

En la presente memoria descriptiva, "(grupo) alcoxi C₁₋₆" significa, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *tert*-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi o similares. El grupo alcoxi C₁₋₅ para R¹ es preferentemente etoxi.

El "grupo alcoxi C₁₋₆-piridazinilamino" para R¹ significa un grupo piridazinilamino sustituido con 1 a 3 (preferentemente 1) grupo o grupos alcoxi C₁₋₆. El "grupo alcoxi C₁₋₆-piridazinilamino" para R¹ es preferentemente un grupo 6-alcoxi C₁₋₆-3-piridazinilamino, en particular preferentemente un grupo 6-metoxi-3-piridazinilamino.

La "1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotien[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea" en la presente memoria descriptiva es idéntica a N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotien[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea descrita en el documento de patente 2.

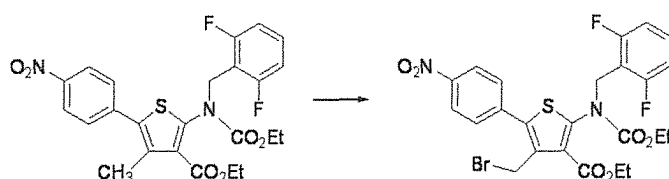
A continuación, se explica el método de producción de la presente invención.

En lo sucesivo en el presente documento, la "temperatura ambiente" generalmente significa 1-30 °C.

En la siguiente reacción, los compuestos de materia prima, los intermedios de producción y los compuestos objeto pueden estar en forma de una sal. Los ejemplos de tales sales y sales del compuesto (I) y el compuesto (II) incluyen una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico y una sal con un aminoácido. Los ejemplos preferidos de la sal con un ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Los ejemplos preferibles de la sal con un ácido inorgánico incluyen una sal con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico o ácido p-toluensulfónico. Los ejemplos preferibles de la sal con un aminoácido incluyen una sal con ácido de asparagina o ácido glutámico. Entre ellos, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto obtenido en cada etapa puede usarse directamente para la siguiente reacción como la mezcla de reacción o como un producto bruto o puede aislarse también de acuerdo con un método convencional de la mezcla de reacción y también puede purificarse fácilmente de acuerdo con medios de separación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía etc.). Cuando el compuesto en el esquema de reacción es un producto disponible en el mercado, también puede usarse directamente.

(Etapa 1)



El 4-bromometil-2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo o una sal del

mismo (en lo sucesivo en el presente documento denominado también BNTC) puede producirse haciendo reaccionar 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo o una sal del mismo (en lo sucesivo en el presente documento denominado también FNTC) con N-bromosuccinimida en presencia de 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) y trifluorometilbenceno. Esta reacción también puede llevarse a cabo en un disolvente.

La cantidad de la N-bromosuccinimida a usarse es generalmente 1,0-1,5 equivalentes, preferentemente 1,1-1,4 equivalentes, más preferentemente 1,2-1,3 equivalentes, con respecto a FNTC.

La cantidad del 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) a usarse es generalmente 0,01-0,2 equivalentes, preferentemente 0,05-0,15 equivalentes, con respecto a FNTC.

La cantidad del trifluorometilbenceno a usarse es generalmente 0,1-1,0 ml, preferentemente 0,2-0,6 ml, por 1 mmol de FNTC.

El disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción tenga lugar. Los ejemplos del mismo incluyen acetato de etilo, tetracloruro de carbono, diclorometano, dicloroetano, clorobenceno y acetonitrilo. El disolvente es preferentemente acetato de etilo. Además, pueden usarse como un disolvente trifluorometilbenceno o un disolvente mixto de trifluorometilbenceno y un éster (por ejemplo, acetato de etilo etc.). En el caso del disolvente mixto, la relación (relación en volumen) del trifluorometilbenceno: un éster (por ejemplo, acetato de etilo etc.) en el disolvente mixto es preferentemente 1:0-1:50, más preferentemente 1:3-1:30.

La temperatura de reacción es generalmente 50-80 °C, preferentemente 60-80 °C, más preferentemente 65-75 °C.

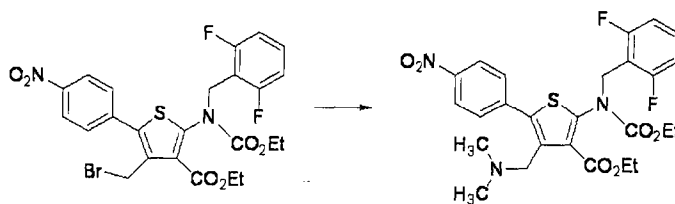
El tiempo de reacción es generalmente 0,1-5 h, preferentemente 0,5-1 h.

En esta etapa, usando, como un iniciador de radicales, 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) que tiene menor toxicidad que 2,2'-azobisisobutironitrilo, la reacción de brominación puede llevarse a cabo de forma segura como se compara con la reacción descrita en el Documento de patente 1 o el Documento distinto de patente 1. Además, usando, como disolvente, trifluorometilbenceno y un éster (por ejemplo, acetato de etilo etc.) que tienen menor toxicidad, la reacción de brominación puede llevarse a cabo rápidamente como se compara con la reacción descrita en el Documento de patente 1 o el Documento distinto de patente 1 y por lo tanto, puede suprimirse la producción de las impurezas.

En otra realización, la reacción también puede llevarse a cabo en ausencia de trifluorometilbenceno. Incluso cuando se lleva a cabo en ausencia de trifluorometilbenceno y BNTC puede producirse de acuerdo con el método descrito anteriormente o un método análogo al mismo.

FNTC puede producirse de acuerdo con el método descrito en el documento de patente 1 o un método análogo al mismo.

(Etapa 2)



El 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo o una sal del mismo (en lo sucesivo denominado también ANTIC) puede producirse haciendo reaccionar BNTC con dimetilamina o una sal del mismo. Esta reacción también puede llevarse a cabo en un disolvente. ANTIC es el compuesto (I) en el que R¹ es etoxi.

La cantidad de la dimetilamina o la sal de la misma (preferentemente clorhidrato de dimetilamina) a usarse es generalmente 1,0-3,0 equivalentes, preferentemente 1,2-1,8 equivalentes, con respecto a BNTC.

Puede usarse una base para el progreso preferido de la reacción. Los ejemplos de la base incluyen trietilamina y diisopropiletilamina. La cantidad de la base a usarse es generalmente 1,0-5,0 equivalentes, preferentemente 2,0-3,0 equivalentes, con respecto a BNTC.

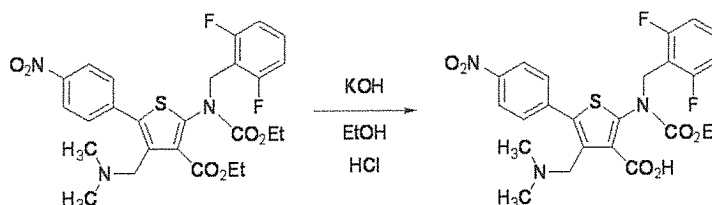
El disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción tenga lugar. Los ejemplos del mismo incluyen dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc) y tetrahidrofurano. El disolvente es preferentemente DMF. La cantidad del disolvente a usarse es generalmente 0,5-10 ml, preferentemente 2,0-4,0 ml, por 1 mmol de BNTC.

La temperatura de reacción es generalmente 0-30 °C, preferentemente 10-20 °C.

El tiempo de reacción es generalmente 0,5-24 h, preferentemente 1-2 h.

- 5 El compuesto (I) en el que R¹ es un grupo alcoxi C₁₋₆ puede producirse de acuerdo con el método descrito en la Etapa 2 o un método análogo al mismo.

(Etapa 3)



10 El ácido 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxílico o una sal del mismo (en lo sucesivo denominado también NTCA) puede producirse sometiendo a ANTC a hidrólisis. Esta reacción también puede llevarse a cabo en un disolvente. ANTC es el compuesto (I) en el que R¹ es etoxi. NTCA es el compuesto (I) en el que R¹ es un grupo hidroxilo.

15 La hidrólisis se lleva a cabo usando una base. La base no se limita particularmente y puede usarse una base conocida en sí misma. Los ejemplos de la base incluyen hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio. Entre ellos, es preferible el hidróxido potásico. La cantidad de la base a usarse es generalmente 1-2 equivalentes, preferentemente 1,2-1,8 equivalentes, con respecto a ANTC.

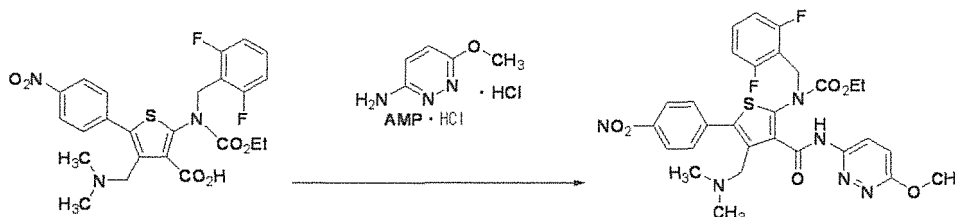
20 La hidrólisis se lleva a cabo generalmente en un disolvente orgánico hidrosoluble. El disolvente orgánico hidrosoluble no se limita particularmente siempre que la reacción tenga lugar. Los ejemplos del mismo incluyen etanol, metanol y tetrahidrofurano. La cantidad del disolvente a usarse es generalmente 1-10 ml, preferentemente 4-6 ml, por 1 mmol de ANTC.

La temperatura de reacción es generalmente 0-80 °C, preferentemente 55-65 °C.

El tiempo de reacción es generalmente 1-24 h, preferentemente 3-6 h.

30 El compuesto (I) en el que R¹ es un grupo alcoxi C₁₋₆ puede producirse de acuerdo con el método descrito en la Etapa 2 o un método análogo al mismo.

(Etapa 4)



40 El (2,6-difluorobencil)-[4-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-ilcarbamoil)-5-(4-nitrofenil)tiofen-2-il]carbamato de etilo o una sal del mismo (en lo sucesivo en el presente documento también denominado NNTC) puede producirse haciendo reaccionar NTCA con 3-amino-6-metoxipiridazina o una sal de la misma (preferentemente clorhidrato de 3-amino-6-metoxipiridazina) en presencia de anhídrido propilfosfónico y una base. Esta reacción también puede llevarse a cabo en un disolvente.

45 NTCA es el compuesto (I) en el que R¹ es un grupo hidroxilo. NNTC es el compuesto (I) en el que R¹ es un grupo 6-metoxi-3-piridazinilamino.

La cantidad de la 3-amino-6-metoxipiridazina o una sal de la misma a usarse es generalmente 1,0-3,0 equivalentes, preferentemente 1,1-1,5 equivalentes, con respecto a NTCA.

50 La cantidad del anhídrido propilfosfónico a usarse es generalmente 1,0-3,0 equivalentes, preferentemente 1,1-1,5 equivalentes, con respecto a NTCA.

Los ejemplos de la base incluyen diisopropiletilamina y trietilamina. La cantidad de la base a usarse es generalmente 1-4 equivalentes, preferentemente 2-3 equivalentes, con respecto a NTCA.

El disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción tenga lugar. Los ejemplos del mismo incluyen dimetilacetamida (DMAc), dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, acetonitrilo y acetato de etilo. La cantidad del disolvente a usarse es generalmente 1-10 ml, preferentemente 2-4 ml, por 1 mmol de NTCA.

La temperatura de reacción es generalmente 0-80 °C, preferentemente 50-60 °C.

El tiempo de reacción es generalmente 1-24 h, preferentemente 1-3 h.

El compuesto (I) en el que R¹ es un grupo alcoxi C1-6-piridazinilo puede producirse de acuerdo con el método descrito en la Etapa 4 o un método análogo al mismo.

La 3-amino-6-metoxipiridazina o una sal de la misma (en lo sucesivo en el presente documento denominada también AMP) puede usarse como un producto disponible en el mercado, o también puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método.

(Etapa 4')



Puede producirse AMP haciendo reaccionar 3-amino-6-cloropiridazina (en lo sucesivo en el presente documento denominada también ACP) con metóxido sódico. Esta reacción también puede llevarse a cabo en un disolvente.

La cantidad del metóxido sódico a usarse es generalmente 1,0-2,5 equivalentes, preferentemente 1,1-1,5 equivalentes, con respecto a ACP.

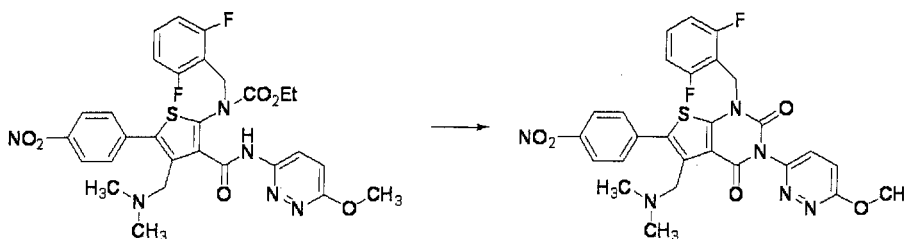
El disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción tenga lugar. Los ejemplos del mismo incluyen metanol, etanol y tolueno. La cantidad del disolvente a usarse es generalmente 0,1-10 ml, preferentemente 0,5-1 ml, por 1 mmol de ACP.

La reacción también puede llevarse a cabo a alta presión. La presión interna del recipiente de reacción es generalmente 0,6-0,9 MPa, preferentemente 0,65-0,75 MPa.

La temperatura de reacción es generalmente 110-140 °C, preferentemente 120-135 °C.

El tiempo de reacción es generalmente 6-24 h, preferentemente 7-9 h.

(Etapa 5)



1-(2,6-Difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona o una sal de la misma (en lo sucesivo en el presente documento también denominada NNTP) puede producirse sometiendo a NNTC a una reacción de ciclación. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente. NNTC es el compuesto (I) en el que R¹ es un grupo 6-metoxi-3-piridazinilamino. NNTP es el compuesto (II) en el que R² es un grupo nitro.

La reacción de ciclación puede llevarse a cabo en presencia de una base. La base no se limita particularmente y puede usarse una base conocida en sí misma. Los ejemplos de la misma incluyen metóxido sódico, etóxido sódico. La cantidad de la base a usarse es generalmente 0,01-2, preferentemente 0,02-0,1 equivalentes, con respecto a NNTC.

En otra realización, La cantidad de la base a usarse es generalmente 0,05-2 equivalentes, preferentemente 0,1-1,0

equivalentes, con respecto a NNTPC.

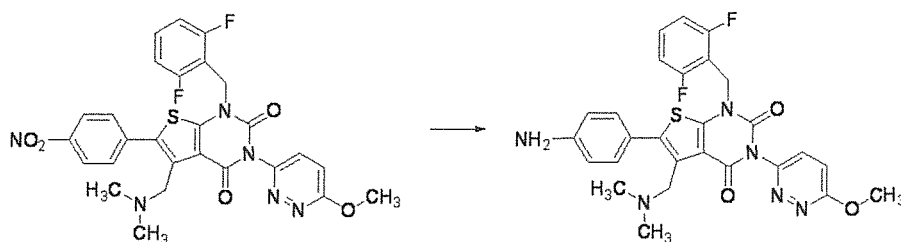
El disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción tenga lugar. Los ejemplos del mismo incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo y disolventes mixtos de los mismos. La cantidad del disolvente a usarse es generalmente 2-30 ml, preferentemente 3-5 ml, por 1 mmol de NNTPC.

En otra realización, la cantidad del disolvente a usarse es generalmente 5-30 ml, preferentemente 10-20 ml, por 1 mmol de NNTPC.

La temperatura de reacción es generalmente 0-80 °C, preferentemente 20-65 °C.

El tiempo de reacción es generalmente 0,5-24 h, preferentemente 1-2 h.

(Etapa 6)



6-(4-Aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona una sal de la misma (en lo sucesivo en el presente documento también denominada NATP) puede producirse sometiendo a NNTPC a una reacción de reducción. NATP es el compuesto (II) en el que R² es un grupo amino. NNTPC es el compuesto (I) en el que R² es un grupo nitro.

La reacción de reducción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador. El catalizador no se limita particularmente siempre que pueda usarse para una reducción catalítica. Los ejemplos del mismo incluyen paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, platino sobre carbono. La cantidad del catalizador a usarse es generalmente 0,01-0,2 g, preferentemente 0,05-0,2 g, por 1 g de NNTPC.

Puede añadirse un ácido al sistema de reacción para el progreso preferido de la reacción. Los ejemplos preferibles del ácido incluyen ácido clorhídrico, solución de cloruro de hidrógeno/metanol, ácido fórmico y ácido acético.

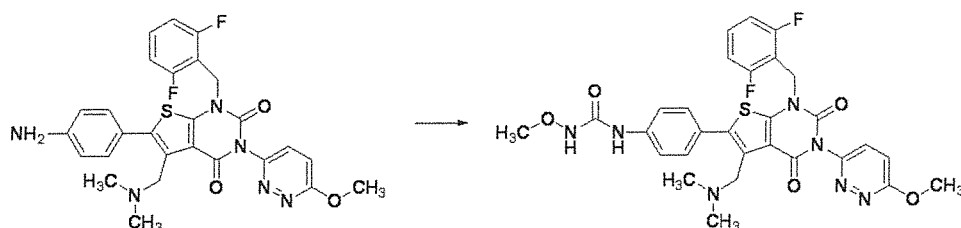
En el caso de la reducción catalítica, la presión de hidrógeno es generalmente 0,05-0,4 MPa, preferentemente 0,1-0,3 MPa.

La reacción de reducción también puede llevarse a cabo en un disolvente. El disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción tenga lugar. Los ejemplos del mismo incluyen metanol, etanol y tetrahidrofurano. La cantidad del disolvente a usarse es generalmente 1-10 ml, preferentemente 4-6 ml, por 1 mmol de NNTPC.

La temperatura de reacción es generalmente 10-40 °C, preferentemente 20-30 °C.

El tiempo de reacción es generalmente 1-24 h, preferentemente 3-5 h.

(Etapa 7)



1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma puede producirse haciendo reaccionar NATP con 1,1'-carbonyldiimidazol o una sal del mismo y metoxiamina o una sal de la misma. NATP es el compuesto (II) en el que R² es un grupo amino.

La cantidad del 1,1'-carbonildiimidazol una sal del mismo a usarse es 1,6-2,5 equivalentes, preferentemente 1,6-1,8 equivalentes, con respecto a NATP.

- 5 La cantidad de la metoxiamina o una sal de la misma (preferentemente clorhidrato de metoxiamina) a usarse es 1,0-1,5 equivalentes con respecto a 1,1'-carbonildiimidazol o una sal del mismo. El límite inferior es preferentemente 1,05 equivalentes, más preferentemente 1,1 equivalentes, con respecto a 1,1'-carbonildiimidazol o una sal del mismo. El intervalo preferido del mismo es 1,1-1,5 equivalentes, con respecto a 1,1'-carbonildiimidazol o una sal del mismo.

- 10 Usando 1,1'-carbonildiimidazol o una sal del mismo y metoxiamina o una sal de la misma en una cantidad del límite inferior anteriormente mencionado o más, puede suprimirse la producción y el residuo de la sustancia relacionada y por lo tanto, puede obtenerse 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma con pureza más alta con
15 rendimiento más alto.

Además, usando 1,1'-carbonildiimidazol o una sal del mismo y metoxiamina o una sal de la misma en una cantidad del límite superior anteriormente mencionado o menos, la reacción puede llevarse a cabo económicamente.

- 20 Puede usarse una base para el progreso preferido de la reacción. La base no se limita particularmente y puede usarse una base conocida en sí misma. Los ejemplos de la misma incluyen trietilamina y diisopropiletilamina. La cantidad de la base a usarse es generalmente 0,5-3,0 equivalentes, preferentemente 0,8-0,9 equivalentes, con respecto a NATP.
- 25 La reacción también puede llevarse a cabo en un disolvente. El disolvente no se limita particularmente siempre que la reacción tenga lugar. Los ejemplos del mismo incluyen acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y diclorometano.

- La cantidad del disolvente a usarse es generalmente 1-10 ml, preferentemente 2-3 ml, por 1 mmol de NATP.

- 30 La temperatura de reacción es generalmente 20-60°C, preferentemente 45-55 °C.

El tiempo de reacción es generalmente 1-24 h, preferentemente 1-2 h.

- 35 (Etapa 8)

(Purificación de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma)

- 40 (Etapa 8-1)

(Producción de un cristal de un solvato de tetrahidrofurano de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma)

- 45 Un cristal de un solvato de tetrahidrofurano de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3, 4-tetrahidrotien[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma puede producirse recristalizando
1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotien[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma a partir de tetrahidrofurano.

- 50 Como alternativa, el cristal anteriormente mencionado de solvato de tetrahidrofurano también puede producirse añadiendo tetrahidrofurano a la mezcla de reacción después de completarse la Etapa 7.

- La cantidad del tetrahidrofurano a usarse es generalmente 1-20 ml, preferentemente 2-10 ml, por 1 g de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-
55 3-metoxiurea o una sal de la misma.

La solución o la suspensión usadas para la producción del cristal de solvato de tetrahidrofurano (en lo sucesivo en el presente documento denominado también cristalización) se agitan generalmente a 20-80 °C, preferentemente 40-80 °C, más preferentemente a 30-50 °C.

- 60 En otra realización, la solución usada para la producción del cristal de solvato de tetrahidrofurano (en lo sucesivo en el presente documento denominado también cristalización) se agita generalmente a 40-80 °C, preferentemente a 55-65 °C.

- 65 La solución o suspensión usadas para la cristalización pueden contener agua y el contenido de agua es generalmente mayor del 0 % y el 50 % o menos, preferentemente el 4-6 %, con respecto a los cristales brutos.

El tiempo de cristalización es generalmente 1-24 h, preferentemente 1-2 h.

Secando los cristales obtenidos de acuerdo con un método conocido en sí mismo, puede obtenerse un cristal de un solvato de tetrahidrofurano de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma. El secado puede llevarse a cabo a presión reducida o en aire. La temperatura de secado es preferentemente 70 °C o menos, más preferentemente 40-60 °C.

(Etapa 8-2)

(Producción de un cristal de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma)

Un cristal de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma puede producirse recristalizando un cristal de un solvato de tetrahidrofurano de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma usando un alcohol alquílico y un disolvente seleccionado del grupo que consiste en dimetilsulfóxido, dimetilformamida y dimetilacetamida. Lavando el cristal obtenido con un disolvente tal como tetrahidrofurano, también puede producirse el cristal con pureza más alta.

La cantidad del dimetilsulfóxido, la dimetilformamida o la dimetilacetamida a usarse es generalmente 1-5 ml, preferentemente 2-3 ml, por 1 g de cristal de un solvato de tetrahidrofurano de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma.

Los ejemplos del alcohol alquílico incluyen un alcohol alquílico C1-6 (por ejemplo, etanol, metanol y alcohol isopropílico). El alcohol alquílico es preferentemente etanol.

La cantidad del alcohol alquílico a usarse es generalmente 13-18 ml, preferentemente 14-16 ml, por 1 g del cristal de un solvato de tetrahidrofurano de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma.

En otra realización, la cantidad del alcohol alquílico a usarse es generalmente 15-20 ml, preferentemente 16-18 ml, por 1 g del cristal de un solvato de tetrahidrofurano de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma.

Los ejemplos de la combinación del alcohol alquílico y un disolvente seleccionado del grupo que consiste en dimetilsulfóxido, dimetilformamida y dimetilacetamida incluyen una combinación de dimetilsulfóxido y etanol, una combinación de dimetilformamida y etanol y una combinación de dimetilacetamida y etanol. La combinación es preferentemente dimetilsulfóxido y etanol.

La solución o suspensión de cristalización que se somete a la recristalización se agita generalmente a 10-50 °C, preferentemente a 15-40 °C.

En otra realización, la solución de cristalización se agita generalmente a 20-50 °C, preferentemente a 30-40 °C.

El tiempo de cristalización es generalmente 1-72 h, preferentemente 24-72 h.

En otra realización, el tiempo de cristalización es generalmente 1-64 h, preferentemente 12-24 h.

Secando los cristales obtenidos de acuerdo con un método conocido en sí mismo, puede obtenerse un cristal de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma. El secado puede llevarse a cabo a presión reducida o en aire. La temperatura de secado es preferentemente 70 °C o menos, más preferentemente 40-60 °C.

Mediante la producción de un cristal de un solvato de tetrahidrofurano de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma a partir de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma y después recristalizando el cristal de tetrahidrofurano obtenido usando los disolventes particulares anteriormente mencionados, pueden disminuirse los contenidos de las Sustancias Relacionadas 1-3 descritas en los Ejemplos mencionados a continuación y, de esta manera, puede obtenerse 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma con pureza más alta.

La sal de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea no se limita particularmente siempre que sea aceptable como un medicamento. Los ejemplos de la misma incluyen sales con un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.) y sales con un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico etc.).

La 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma es útil para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades provocadas por la hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, endometriosis, fibroide uterino y cáncer de próstata) y puede usarse para la profilaxis o el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas de acuerdo con el método descrito en el documento WO 00/56739.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle en lo siguiente por referencia a los Ejemplos de Referencia, los Ejemplos y los Ejemplos Experimentales. En los siguientes Ejemplos, la "temperatura ambiente" significa en general de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. Las relaciones indicadas para los disolventes mixtos son relaciones de mezcla en volumen, a menos que se especifique lo contrario. % significa % en peso, a menos que se especifique lo contrario.

En los siguientes Ejemplos, el espectro de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ¹H) se midió por un aparato de resonancia magnética nuclear tipo Varian Mercury-300 (300 MHz) usando tetrametilsilano como el patrón interno. Como patrones de división, singlete, doblete, triplete y multiplete se abrevian como s, d, t y m, respectivamente. Los resultados del análisis elemental estuvieron dentro de ±0,4 % del valor calculado. Los rayos X en polvo se midieron por D8 ADVANCE (Bruker AXS). La cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) se midió en la condición descrita en cada Ejemplo de Referencia y Ejemplo.

Ejemplo de Referencia 1 (Producción de clorhidrato de 3-amino-6-metoxipiridazina)

Se cargaron metanol (400 ml), 3-amino-6-cloropiridazina (64,0 g, 0,494 mol) y solución de metanol metóxido sódico al 28 % (114,5 g, 0,593 mol, 1,2 eq) en un reactor de alta presión y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura interna de 130 °C durante 8 h (presión interna: aproximadamente 0,7 MPa). La mezcla de reacción se enfrió, se añadió ácido clorhídrico (12,8 ml) gota a gota a la misma y la temperatura no excedió 40 °C y la mezcla se agitó durante 20 min. Después, se añadió amoniaco acuoso al 25 % (14,9 ml) gota a gota a la misma y la temperatura no excedió 40 °C. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 150 ml a presión reducida y se añadió a la misma alcohol isopropílico (350 ml). De nuevo, la mezcla se concentró a aproximadamente 150 ml a presión reducida, se añadió alcohol isopropílico (350 ml) a la misma y la mezcla se agitó durante 30 min. La sal precipitada se filtró y al filtrado se añadió gota a gota ácido clorhídrico conc. (38,2 ml) a la temperatura que no excede 40 °C. La mezcla se concentró a aproximadamente 200 ml a presión reducida y se añadió a la misma alcohol isopropílico (300 ml). De nuevo, la mezcla se concentró a aproximadamente 200 ml a presión reducida, se añadió a la misma alcohol isopropílico (300 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con alcohol isopropílico (50 ml) y se secaron a 50 °C a presión reducida hasta que el peso se volvió constante para dar un cristal de clorhidrato de 3-amino-6-metoxipiridazina (66,9 g, rendimiento: 83,8 %, porcentaje de área de HPLC: 100 %).

<Condición de HPLC>

detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición 254 nm)
columna: YMC-Pack ODS-A A-302, 4,6 mm d.i.x150
fase móvil: 0,05 M KH₂PO₄/CH₃CN=8/2 (v/v)
caudal: 1,0 ml/min.
tiempo de medición: 30 min
temperatura de análisis: 25 °C
tiempo de retención: 3-amino-6-metoxipiridazina (1,9 min), 3-amino-6-cloropiridazina (2,6 min)

Ejemplo de Referencia 2 (Producción de 2-amino-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo)

Tolueno (200 ml), ácido 4-nitrofenilacético (100,0 g, 0,552 mol) y N,N'-dimetilformamida (0,42 ml) se calentaron y se agitaron y se añadió cloruro de tionilo (78,8 g, 0,662 mol, 1,2 eq) gota a gota a lo mismo a una temperatura interna de 45±5 °C. La mezcla se agitó a una temperatura interna de 45±5 °C durante 1 h y se concentró a aproximadamente 238 ml a presión reducida para dar una solución de cloruro ácido. Por separado, se agitaron tolueno (500 ml), dietóxido magnésico (75,8 g, 0,662 mol, 1,2 eq) y malonato de dietilo (106,1 g, 0,662 mol, 1,2 eq) se agitaron a una temperatura interna de 65±5 °C durante 0,5 h y la mezcla se enfrió a una temperatura interna de 40 °C o menos. A la solución se añadió gota a gota la cantidad total de la solución de cloruro ácido preparada

previamente a la temperatura interna de 35 ± 5 °C, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 h y se enfrió a una temperatura interna de 30 °C o menos y se añadió ácido clorhídrico 2 N (413 g) gota a gota a la misma a una temperatura interna de 25 ± 5 °C. La mezcla se dejó estar y se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera al 10 % (400 g) y se concentró a aproximadamente 250 ml a presión reducida. Al residuo se añadieron ácido acético (176,0 g), agua (112 ml) y ácido sulfúrico conc. (39,0 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h mientras se evaporaban los volátiles. La mezcla se enfrió a una temperatura interna de 15 ± 5 °C, se añadió acetato de etilo (450 ml) a la misma y el pH de la mezcla se ajustó a 7,0 con solución de hidróxido sódico acuosa 5 N a una temperatura interna de 10-30 °C. La mezcla se dejó estar y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera al 10 % (100 ml) y se concentró a aproximadamente 150 ml a presión reducida. Al residuo se añadieron etanol (240 ml), cianoacetato de etilo (68,7 g, 0,607 mol, 1,1 eq) y azufre (19,5 g, 0,607 mol, 1,1 eq) y después se añadió n-butilamina (20,2 g, 0,276 mol, 0,5 eq) gota a gota al mismo a una temperatura interna de 20-45 °C. La mezcla se agitó a una temperatura interna de 45 ± 5 °C durante 2 h, se enfrió a una temperatura interna de 25 ± 5 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con etanol (200 ml) y se secaron a presión reducida a 50 °C o menos para dar 2-amino-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (134,9 g, rendimiento: 79,8 %, porcentaje de área de HPLC: 99,2 %) como cristales rojos.

<Condición de HPLC>

detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición 254 nm)
 columna: YMC ODS-A A-302, 4,6 mm d.i.x150 mm
 fase móvil: 0,05 M $\text{H}_2\text{PO}_4/\text{CH}_3\text{CN}=3/7$ (v/v)
 caudal: 1,0 ml/min.
 tiempo de medición: 45 min
 temperatura de análisis: 25 °C
 tiempo de retención: 2-amino-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (5,9 min)

Ejemplo de Referencia 3 (Producción de 2-etoxicarbonilamino-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo)

2-Amino-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (130,0 g, 0,424 mol) se suspendió en tolueno (390 ml), se añadió cloroformiato de etilo (92,1 g, 0,849 mol, 2,0 eq) gota a gota a lo mismo mientras se calentaba a reflujo y la mezcla se agitó durante 2 h mientras se calentaba a reflujo. La mezcla se enfrió a una temperatura interna de 55 ± 5 °C, se añadió etanol (1170 ml) a la misma gota a gota a la misma temperatura y la mezcla se enfrió a una temperatura interna de 5 ± 5 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con etanol (260 ml) y se secaron a 45 °C a presión reducida para dar 2-etoxicarbonilamino-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (154,2 g, rendimiento: 96,1 %, porcentaje de área de HPLC: 99,9 %) como cristales amarillos.

<Condición de HPLC>

detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición 254 nm)
 columna: YMC ODS-A A-302, 4,6 mm d.i.x150 mm
 fase móvil: 0,05 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{CH}_3\text{CN}=3/7$ (v/v)
 caudal: 1,0 ml/min.
 tiempo de medición: 45 min
 temperatura de análisis: 25 °C
 tiempo de retención: 2-amino-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (5,9 min), 2-etoxicarbonilamino-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (16,5 min)

Ejemplo de Referencia 4 (Producción de 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo)

2-Etoxicarbonilamino-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (150,0 g, 0,396 mol) se suspendió en N,N'-dimetilacetamida (450 ml) y se añadieron a los mismos carbonato potásico (60,3 g, 0,436 mol, 1,1 eq) y solución de bromuro de 2,6-difluorobencilo/acetonitrilo al 35 % (257,9 g, 0,436 mol, 1,1 eq). La mezcla se calentó con agitación a una temperatura interna de 85 ± 5 °C durante 2 h y se enfrió a una temperatura interna de 55 ± 5 °C y se añadieron a la misma acetato de etilo (1200 ml) y agua (750 ml). La mezcla se dejó estar y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (750 ml) y se concentró a aproximadamente 420 ml a presión reducida. Al residuo se añadió heptano (945 ml) y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 45 ± 5 °C durante 1 h y después a una temperatura interna de 5 ± 5 °C durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo/heptano (1/3, 300 ml) de 5 ± 5 °C y se secaron a 45 ± 5 °C a presión reducida para dar 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (190,7 g, rendimiento: 95,5 %, porcentaje de área de HPLC: 99,9 %) como cristales amarillos pálidos.

<Condición de HPLC>

detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición 254 nm)

columna: YMC ODS-A A-302, 4,6 mm d.i.x150 mm

5 fase móvil: 0,05 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{CH}_3\text{CN}=3/7$ (v/v)

caudal: 1,0 ml/min.

tiempo de medición: 30 min

temperatura de análisis: 25 °C

10 tiempo de retención: 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (10,7 min), 2-etoxicarbonilamino-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (16,4 min)

Ejemplo 1 (Producción de 4-bromometil-2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo)

15 2-[(2,6-Difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (1100,0 g, 2,180 mol) se suspendió en un disolvente mixto de acetato de etilo (8,8 l) y trifluorometilbenceno (880 ml), N-bromosuccinimida (NBS, 485,1 g, 2,725 mol, 1,25 eq) y 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (V-65, 54,2 g, 0,218 mol, 0,1 eq) se añadieron a lo mismo. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 65-75 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió a 25±5 °C y se lavó dos veces con agua de ciudad (4,3 l). La capa de acetato de etilo se concentró a aproximadamente 4 l a presión reducida. Se añadió a la misma etanol (3 l) y la mezcla se concentró a aproximadamente 4 l a presión reducida. De nuevo, se añadió a la misma etanol (3 l) y la mezcla se concentró a aproximadamente 4 l a presión reducida. Se añadió heptano (1,76 l) a la misma y la mezcla se agitó a 25±5 °C durante 30 minutos. De nuevo, se añadió heptano (1,32 l) a la misma y la mezcla se agitó a 5±5 °C durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con etanol/heptano (1/2, 1,76 l) y se secaron a 45±5 °C a presión reducida para dar 4-bromometil-2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (1171 g, rendimiento: 92,1 %, porcentaje de área de HPLC: 92,9 %) como cristales amarillos pálidos.

<Condición de HPLC>

30 detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición 254 nm)

columna: YMC ODS-A A-302, 4,6 mm d.i.x150 mm

fase móvil: 0,05 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{CH}_3\text{CN}=3/7$ (v/v)

caudal: 1,0 ml/min.

tiempo de medición: 30 min

35 temperatura de análisis: 25 °C

tiempo de retención: 2-[(2,6-Difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (11,0 min), 4-bromometil-2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (12,3 min)

40 Ejemplo 2 (Producción de 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo)

Se suspendió clorhidrato de dimetilamina (2,10 g, 25,71 mmol, 1,5 eq) en N,N'-dimetilformamida (DMF, 55 ml), se añadió a los mismos trietilamina (4,51 g, 44,57 mmol, 2,6 eq) y la mezcla se agitó a 25±5 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a 5±5 °C y se añadió a la misma 4-bromometil-2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (10 g, 17,14 mmol) y el recipiente usado para el compuesto se lavó con DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 15 ±5 °C durante 1 h. Se añadió etanol (20 ml) a la misma a 20±10 °C y la mezcla se calentó a una temperatura interna de 40±5 °C. Se añadió a la misma agua de ciudad (25 ml) a una temperatura de 40±5 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y después a 25±5 °C durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con etanol/agua de ciudad (4/1, 15 ml) y se secaron a 50±5 °C a presión reducida para dar 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (8,41 g, rendimiento: 89,6 %, porcentaje de área de HPLC: 99,6 %) como cristales amarillos.

<Condición de HPLC>

55 detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición 254 nm)

columna: YMC ODS-A A-302, 4,6 mm d.i.x150 mm

fase móvil: 0,05 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{CH}_3\text{CN}=3/7$ (v/v)

caudal: 1,0 ml/min.

60 tiempo de medición: 30 min

temperatura de análisis: 25 °C

tiempo de retención: 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (2,3 min), 4-bromometil-2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (13,1 min)

65 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,10-1,30 (3H, m), 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,07 (6H, s), 3,51 (2H, s), 4,10-4,30 (2H, m), 4,23 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,02 (2H, s), 6,85 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,66 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,24 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 3 (Producción de ácido 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxílico)

2-[(2,6-Difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (8,0 g, 14,61 mmol) se suspendió en un disolvente mixto de etanol (72 l) y agua de ciudad (20,8 ml), se añadió solución de hidróxido potásico acuosa al 48 % (2,56 g, 21,92 mmol, 1,5 g) a la misma y la mezcla se agitó a 60±5 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25±5 °C y se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 6,0-7,0 con ácido clorhídrico 6 N. La mezcla se concentró a aproximadamente 28 ml a 50 °C o menos a presión reducida y se añadieron a la misma etanol (4 ml) y acetato de etilo (4 ml) a una temperatura interna de 40±5 °C. Después, se añadió a la misma agua de ciudad (48 ml) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla se enfrió a una temperatura interna de 25±5 °C y se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron sucesivamente con etanol/agua de ciudad (1/9, 24 ml) y acetato de etilo enfriado (24 ml) y se secaron a 45±5 °C a presión reducida para dar ácido 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxílico (6,82 g, rendimiento: 89,9 %, porcentaje de área de HPLC: 98,7 %) como cristales amarillos.

<Condición de HPLC>

detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición 254 nm)

columna: YMC ODS-A A-302, 4,6 mm d.i.x150 mm

fase móvil: 0,05 M KH₂PO₄/CH₃CN=6/4 (v/v)

caudal: 1,0 ml/min. tiempo de medición: 30 min

temperatura de análisis: 25 °C

tiempo de retención: ácido 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxílico (8,4 min), 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (14,8 min)

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,10-1,40 (3H, m), 2,37 (6H, s), 3,72 (2H, s), 4,10-4,35 (2H, m), 5,07 (2H, s), 6,84 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,15-7,30 (1H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo 4 (Producción de (2,6-difluorobencil)-[4-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-ilcarbamoil)-5-(4-nitrofenil)tiofen-2-il]carbamato de etilo)

En una atmósfera de nitrógeno, ácido 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxílico (6,5 g, 12,51 mmol) y clorhidrato de 3-amino-6-metoxipiridazina (2,43 g, 15,01 mmol, 1,2 eq) se añadieron a N,N'-dimetilacetamida (DMAc, 29,25 ml) y después se añadió a los mismos etildisopropilamina (4,03 g, 31,28 mmol, 2,5 eq) a 25±15 °C. La mezcla se calentó a una temperatura interna de 55±5 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de acetato de etilo anhídrido propilfosfónico (T3P) al 50,5 % (9,55 g, 15,01 mmol, 1,2 eq) gota a gota a la misma a una temperatura interna de 60 °C o menos y el recipiente usado para el reactivo se lavó con DMAc (3,25 ml). La mezcla se agitó a una temperatura interna de 55±5 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25±5 °C y se añadió agua de ciudad (48,75 ml) a la misma gota a gota a la misma temperatura. Después, se añadió solución de hidróxido sódico acuosa 8 N a la misma a 25±5 °C mientras se agitaba vigorosamente y el pH de la mezcla se ajustó a 7,5-8,5 y la mezcla se agitó a 25±5 °C durante 30 min. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con metanol (26 ml) y se secaron a 40±5 °C a presión reducida hasta que el peso se volvió constante para dar (2,6-difluorobencil)-[4-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-ilcarbamoil)-5-(4-nitrofenil)tiofen-2-il]carbamato de etilo (7,61 g, rendimiento: 97,0 %, porcentaje de área de HPLC: 98,5 %) como cristales amarillos.

<Condición de HPLC>

detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición 254 nm)

columna: YMC ODS-A A-302, 4,6 mm d.i.x150 mm

fase móvil: 0,02 M KH₂PO₄/CH₃CN=4/6 (v/v)

caudal: 1,0 ml/min. tiempo de medición: 40 min

temperatura de análisis: 25 °C

tiempo de retención: 3-amino-6-metoxipiridazina (1,7 min), ácido 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxílico (2,5 min), (2,6-difluorobencil)-[4-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-ilcarbamoil)-5-(4-nitrofenil)tiofen-2-il]-carbamoilato de etilo (15,0 min)

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,10-1,40 (3H, m), 2,20 (6H, s), 3,51 (2H, s), 4,10 (3H, m), 4,20-4,35 (2H, m), 5,03 (2H, s), 6,70-6,80 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,10-7,20 (1H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 8,25-8,35 (2H, m), 8,54 (1H, d, J = 9,5 Hz).

Ejemplo 5 (Producción de clorhidrato de 1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona)

(2,6-Difluorobencil)-[4-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-ilcarbamoil)-5-(4-nitrofenil)tiofen-2-il]carbamoilato de etilo (7,5 g, 11,97 mmol), metanol (187,5 ml, 25 v/p), tetrahidrofurano (12,75 ml, 1,7 v/p) y solución de metanol

metóxido sódico al 28 % (0,46 g, 2,39 mmol, 0,2 eq) se agitaron a 60±5 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 25±5 °C, se añadió ácido clorhídrico conc. (2,87 g, 28,73 mmol, 2,4 eq) gota a gota a la misma y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió a la misma alcohol isopropílico (75 ml) y la mezcla se agitó a 25±5 °C durante 20 min y después a 5±5 °C durante 40 min. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con metanol enfriado/alcohol isopropílico (1/1, 22,5 ml) y se secaron a una temperatura interna de 60 °C o menos (temperatura externa de 55±5 °C) a presión reducida para dar clorhidrato de 1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (7,24 g, rendimiento: 98,0 %, porcentaje de área de HPLC: 99,9 %) como cristales amarillos.

10 <Condición de HPLC>

detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición 254 nm)

columna: YMC ODS-A A-302, 4,6 mm d.i.x150 mm

fase móvil: 0,02 M KH₂PO₄/CH₃CN=4/6 (v/v)

15 caudal: 1,0 ml/min. tiempo de medición: 40 min

temperatura de análisis: 25 °C

tiempo de retención: (2,6-difluorobencil)-[4-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-ilcarbamoyl)-5-(4-nitrofenil)tiofen-2-il]carbamato de etilo (15,0 min), 1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (2,5 min)

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,20 (6H, s), 3,72 (2H, s), 4,19 (3H, s), 5,38 (2H, s a), 6,95 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,14 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20-7,35 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,28 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo 6 (Producción de 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (en la presente memoria descriptiva, también denominada RS-2 (Sustancia Relacionada 2))

A clorhidrato de 1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (80,0 g, 129,66 mmol) se añadieron metanol (640 ml) y ácido clorhídrico conc. (10,8 g, 103,68 mmol, 0,8 eq). Se añadió Pd-C tipo NX al 10 % (8,0 g, que contiene un 50 % de agua) a lo mismo en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 25±5 °C durante 4 h a presión de hidrógeno de 0,2±0,1 MPa. El pH de la mezcla se ajustó a 6,5 ± 0,5 con trietilamina a 25±5 °C. Se añadió a la misma carbón activo (Shirasagi A, 4,0 g) y la mezcla se agitó durante 20-60 min. El carbón activo y el catalizador se retiraron por filtración y se lavó con metanol (160 ml). El filtrado se calentó a 40±5 °C y se ajustó el pH de la mezcla a 8,0-8,5 con trietilamina. La mezcla se envejeció con agitación a 40±5 °C durante aproximadamente 30 min, se enfrió a 5±5 °C y se envejeció con agitación durante aproximadamente 2 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con metanol (160 ml) y se secaron a 45±5 °C a presión reducida hasta que el peso se volvió constante para dar un cristal casi blanco de 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (60,06 g, rendimiento: 84,1 %, porcentaje de área de HPLC: 99 %).

40 <Condición de HPLC>

detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición 254 nm)

columna: YMC ODS-A A-302, 4,6 mm d.i.x150 mm

fase móvil: 0,05 M KH₂PO₄ (pH 7,0 por KOH al 10 %)/CH₃CN=55/45 (v/v)

45 caudal: 1,0 ml/min. tiempo de medición: 30 min

temperatura de análisis: 25 °C

tiempo de retención: 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (4,0 min), 1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (16 min)

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,09 (6H, s), 3,40-3,70 (2H, a), 3,78 (2H, s), 4,14 (3H, s), 5,31 (2H, s a), 6,66 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,88 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,07 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,15-7,25 (1H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 9,2 Hz).

Ejemplo 7 (Producción de un cristal de un solvato de tetrahidrofurano de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea)

55 Acetonitrilo (30 ml) y 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, 5,01 g, 30,90 mmol, 1,7 eq) se cargaron en un reactor y la mezcla se agitó. Se añadió trietilamina (1,56 g, 15,42 mmol, 0,85 eq) a la misma con agitación y se enfrió a una temperatura interna de 10±5 °C. Se añadió clorhidrato de metoxiamina (2,90 g, 34,72 mmol, 1,91 eq) a la misma con agitación en algunas porciones a una temperatura interna de 30 °C o menos y el recipiente usado para el reactivo se lavó con acetonitrilo (5 ml). La mezcla se agitó a una temperatura interna de 25±5 °C y después de confirmar la disolución de la mezcla, la solución se agitó durante 10 minutos adicionales o más. Después, se añadió 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (10,00 g, 18,16 mmol) a la misma con agitación y el envase usado para el reactivo se lavó con acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura interna de 50±5 °C y se agitó a la misma temperatura durante 2 h para dar una mezcla de reacción (en lo sucesivo en el presente documento a denominarse Mezcla de Reacción A). Se añadió trietilamina (2,35 g, 23,22 mmol, 1,28 eq) a la misma con agitación a una temperatura interna de 50±5 °C. Se añadió

agua de ciudad (40 ml) gota a gota a la misma a una temperatura interna de 40-55 °C, la mezcla se agitó durante 1 h y se añadió agua de ciudad (100 ml) gota a gota de nuevo a la misma a una temperatura interna de 40-55 °C. La mezcla se envejeció con agitación a una temperatura interna de 25±5 °C durante 1 h o más. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con un disolvente mixto de agua de ciudad (16 ml) y acetonitrilo (4 ml) para dar cristales húmedos. A los cristales húmedos se añadió tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla se calentó a una temperatura interna de 60± 5 °C y se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 1 h. La mezcla se enfrió a una temperatura interna de 5±5 °C y envejeció con agitación a la misma temperatura durante 2 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con tetrahidrofurano (10 ml) y se secaron a una temperatura externa de 50±10 °C a presión reducida para dar un cristal de un solvato de tetrahidrofurano de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea (11,49 g, rendimiento del 90,9 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,80-1,90 (4H, m), 2,13 (6H, s), 3,60-3,80 (6H, m), 3,82 (3H, s), 4,18 (3H, s), 5,35 (2H, s a), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20-7,60 (7H, m), 7,65 (1H, s).

Anál. calc. para C₃₃H₃₅F₂N₇O₆S: C, 56,97; H, 5,07; N, 14,09.

Encontrado: C, 56,81; H, 5,17; N, 13,92.

El patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal anteriormente mencionado de un solvato de tetrahidrofurano de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea se muestra en la Figura 1.

<Condición de medición para la difracción de rayos X en polvo>

tensión del tubo: 40 kV

corriente del tubo: 40 mA

tiempo de puerta: 0,2 s/etapa

anchura de etapa: 0,02°

campo de barrido: 2θ = 3-40°

Además, los picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

2θ (°)	valor d (Å)	intensidad relativa (%)
7,285	12,125	85,9
8,302	10,642	40,2
10,597	8,342	72,4
13,605	6,504	41,1
15,292	5,790	100,0
18,792	4,718	44,9
23,059	3,854	31,7
25,144	3,539	20,4
29,294	3,047	18,1

Ejemplo 8 (Producción de un cristal de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea)

Dimetilsulfóxido (DMSO, 20 ml) y un cristal de un solvato de tetrahidrofurano de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea (8,93 g) se cargaron en un reactor y la mezcla se disolvió calentando a una temperatura interna de 35 ±5 °C. Después de confirmar la disolución de la mezcla, se añadió etanol (20 ml) a la misma a una temperatura interna de 35±5 °C. La mezcla se filtró a través de un filtro de retirada de polvo y se lavó con etanol (8 ml). Al filtrado se añadió etanol (112 ml) a una temperatura interna de 35±5 °C y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 35±5 °C durante 1 h o más, se enfrió a una temperatura interna de 25±5 °C y se agitó a la misma temperatura durante 12 h o más. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con etanol (16 ml) y se secaron a una temperatura externa de 50±10 °C a presión reducida para dar 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea (7,33 g, rendimiento del 91,6 %) como

cristales blancos.

El patrón de difracción de rayos X en polvo del cristal blanco anteriormente mencionado se muestra en la Figura 2.

5 <Condición de medición para la difracción de rayos X en polvo>

tensión del tubo: 40 kV

corriente del tubo: 40 mA

tiempo de puerta: 0,2 s/etapa

10 anchura de etapa: 0,02°

campo de barrido: 2θ = 3-40°

Además, los picos característicos del patrón de difracción de rayos X en polvo se muestran en la Tabla 2.

15

Tabla 2

2θ (°)	valor d (Å)	intensidad relativa (%)
7,384	11,963	29,1
8,932	9,893	82,6
9,933	8,898	40,9
12,076	7,323	48,8
16,607	5,334	100,0
17,328	5,114	55,8
22,202	4,001	41,5
22,761	3,904	37,2
27,422	3,245	18,4

Ejemplo 9

20 El experimento se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 7, excepto que se cambiaron los equivalentes (eq) de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y clorhidrato de metoxiamina. Los contenidos de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea (en la tabla, a denominarse "Compuesto A") y RS-2 en la Mezcla de Reacción A obtenida en el experimento anteriormente mencionado se muestran en la Tabla 4. En la tabla 4 a continuación el experimento que usa 1,5 equivalentes de CDI con respecto a NATP no cae dentro del alcance de la reivindicación 1 y se proporciona para fines de referencia solamente. El equivalente de CDI en la tabla significa uno con respecto a NATP y el equivalente de clorhidrato de metoxiamina significa uno con respecto a CDI.

La condición de medición de HPLC en el Ejemplo 9 y en el Ejemplo Experimental 1 se muestra en lo siguiente.

30 <Condición de HPLC>

detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición 230 nm)

columna: Sunfire C18 S-3,5 μm, 4,6 mm d.i.x10 cm (fabricado por Waters)

fase móvil:

35

(A) un disolvente mixto de solución de tampón fosfato 0,05 mol/l (pH 2,0)/acetonitrilo (31:9 (relación en volumen))

(B) un disolvente mixto de solución de tampón fosfato 0,05 mol/l (pH 2,0)/acetonitrilo (12:13 (relación en volumen))

40 programa de gradiente (lineal)

Tabla 3

Tiempo (min)	solución A (%)	solución B (%)
0 (inyección)	100	0
20	100	0
55	0	100
55,1	100	0
65	100	0

caudal: 1,0 ml/min.

tiempo de medición: 60 min

5 temperatura de análisis: 40 °C

tiempo de retención: 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (7,3 min), 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea (15,5 min)

10

Tabla 4

NATP	CDI	clorhidrato de metoxiamina	Compuesto A	RS-2
			porcentaje de área de HPLC (%)	
1 eq	1,5 eq	1,127 eq	93,38 %	4,45 %
1 eq	1,6 eq	1,125 eq	96,70 %	0,25 %
1 eq	1,7 eq	1,125 eq	95,15 %	0,20 %
1 eq	1,8 eq	1,125 eq	93,89 %	0,22 %
1 eq	2,0 eq	1,125 eq	92,56 %	0,23 %
1 eq	2,5 eq	1,124 eq	90,28 %	0,20 %

Como puede verse en la Tabla 4, se descubrió que, en la producción mostrada en el Ejemplo 7 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea con alta calidad, que tiene un bajo contenido de RS-2, puede obtenerse usando CDI de 1,6 a 2,5 equivalentes con respecto a NATP y clorhidrato de metoxiamina de 1,1 a 1,5 equivalentes con respecto a CDI.

15

Ejemplo experimental 1

Se midieron los contenidos de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea (en la tabla, a denominarse "Compuesto A") y las sustancias relacionadas (específicamente RS-1, RS-2 y RS-3) en cada cristal obtenido en los Ejemplos 7 y 8. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

20

Tabla 5

Muestra	porcentaje de área de HPLC (%)			
	RS-1	RS-2	Compuesto A	RS-3
un cristal húmedo del Ejemplo 7	0,10	0,16	99,37	0,08
un cristal de un tetrahydrofurano	0,04	0,07	99,75	0,02
solvato del Ejemplo 7				
un cristal blanco del Ejemplo 8	0,02	0,05	99,81	<0,02

Como puede verse en la Tabla 5, los contenidos de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea en el cristal del solvato de tetrahydrofurano en el Ejemplo 7 y el cristal blanco obtenido en el Ejemplo 8 son altos en comparación con el cristal húmedo obtenido en el Ejemplo 7. A partir de esta evidencia, se descubrió que 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea puede obtenerse con alta calidad, que tiene bajos contenidos de las sustancias relacionadas, mediante los métodos descritos en el Ejemplo 7 y el Ejemplo 8.

Ejemplo 10 (Producción de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-2,4-dioxo-3-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea (en la presente memoria descriptiva, también denominada RS-1 (Sustancia Relacionada 1)))

1-{4-[1-(2,6-Difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea (0,50 g, 0,80 mmol) se disolvió en DMSO (1,5 ml) y se añadió ácido clorhídrico conc. (0,32 g, 3,2 mmol) a los mismos. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadieron solución de bicarbonato sódico acuosa (0,27 g, 3,2 mmol) y agua (3 ml) a la misma a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua (30 ml) y se secó a 50 °C a presión reducida para dar un cristal de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-2,4-dioxo-3-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea (0,19 g, 39 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,06 (6H, s), ca.3,54 (1H, m), ca.3,63 (1H, m), 3,65 (3H, s), ca.5,18 (1H, m), ca.5,40 (1H, m), 7,07 (1H, d, J= 9,8 Hz), ca.7,14 (1H, m), ca.7,47 (1H, m), ca.7,51 (1H, m), ca.7,52 (2H, m), ca.7,72 (2H, m), 9,08 (1H, s), 9,63 (1H, s), 13,29 (1H, s).

IR (KBr): 1719, 1676, 1591, 1528, 1470, 1410, 1331, 1034 cm⁻¹. ESI-MS m/z: 610,17 [M+H]⁺, 608,15 [M-H]⁻.

Anál. calc. para C₂₇H₂₄F₂N₆O₃S•0,1H₂O: C, 58,71; H, 4,42; N, 15,21. Encontrado: C, 58,43; H, 4,39; N, 15,19.

Ejemplo 11 (Producción de diamida N-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-N,N'-dimetoxidicarbonimídica (en la presente memoria descriptiva, también denominada RS-3 (Sustancia Relacionada 3)))

La RS-3 se separó de la 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea bruta por HPLC y la estructura se determinó por los siguientes datos de espectro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,05 (6H, s), ca.3,54 (1H, m), ca.3,67 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,10 (3H, s), ca.5,22 (1H, m), ca.5,39 (1H, m), ca.7,14 (2H, m), ca.7,46 (1H, m), ca.7,47 (1H, m), ca.7,62 (2H, m), ca.7,64 (2H, m), ca.7,76 (1H, m), 10,30 (1H, s), 11,34 (1H, s).

IR (KBr): 1714, 1674, 1591, 1528, 1460, 1410, 1306, 1036 cm⁻¹. ESI-MS m/z: 697,20 [M+H]⁺, 719,18 [M+Na]⁺.

Anál. calc. para C₃₁H₃₀F₂N₆O₇S•1,0H₂O: C, 52,10; H, 4,51; N, 15,68. Encontrado: C, 52,17; H, 4,52; N, 15,78.

Ejemplo 12 (Producción de 4-bromometil-2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo)

2-[(2,6-Difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (50 g, 99,11 mmol) se suspendió en un disolvente mixto de acetato de etilo (300 ml) y trifluorometilbenceno (40 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Una suspensión de N-bromosuccinimida (NBS, 22,05 g, 123,89 mmol, 1,25 eq) y 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (V-65, 1,97 g, 7,93 mmol, 0,08 eq) en acetato de etilo (90 ml) se añadió a la misma a una temperatura interna de 70±5 °C y el recipiente usado para la suspensión se lavó con acetato de etilo (10 ml).

La mezcla de reacción se calentó con agitación a 65-75 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió a 25±5 °C y se lavó dos veces con agua de ciudad (195 ml). La capa de acetato de etilo se concentró a aproximadamente 165 ml a presión reducida. Se añadió a la misma etanol (135 ml) y la mezcla se concentró a aproximadamente 155 ml a presión reducida. Se añadió a la misma etanol (135 ml) de nuevo y después se añadió a la misma heptano (130 ml) y la mezcla se agitó a 25±5 °C durante 30 min. Se añadió a la misma heptano (100 ml) de nuevo y la mezcla se agitó a 5±5 °C durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con etanol/heptano (1/2, 80 ml) y se secaron a 45±5 °C a presión reducida para dar 4-bromometil-2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (50,4 g, rendimiento: 92,1 %, porcentaje de área de HPLC: 94,3 %) como cristales amarillos pálidos.

<Condición de HPLC>

detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición 254 nm)

columna: YMC ODS-A A-302, 4,6 mm d.i.*150 mm

fase móvil: 0,05 M KH₂PO₄/CH₃CN=3/7 (v/v)

caudal: 1,0 ml/min.

tiempo de medición: 40 min

temperatura de análisis: 25 °C

tiempo de retención: 2-[(2,6-Difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo

(11,5 min), 4-bromometil-2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (13 min)

Ejemplo 13 (Producción de clorhidrato de 1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona)

5 (2,6-Difluorobencil)-[4-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-ilcarbamoil)-5-(4-nitrofenil)tiofen-2-il]carbamato de etilo (30,0 g, 47,88 mmol) se suspendió en acetonitrilo (210 ml), se añadió solución de metanol metóxido sódico al 28 % (0,46 g, 2,39 mmol, 0,05 eq) a la misma a una temperatura interna de 25±5 °C y el recipiente usado para el reactivo se lavó con metanol (0,3 ml). La mezcla se agitó a una temperatura interna de 25±5 °C durante 1 h y los
10 cristales se recogieron por filtración y se lavaron con acetonitrilo (60 ml) para dar 1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se cargaron metanol (90 ml), alcohol isopropílico (150 ml) y ácido clorhídrico conc. (5,49 g, 52,66 mmol, 1,1 eq) en un reactor, la cantidad total de 1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona se añadió a los mismos a una temperatura interna de 25±5 °C y el
15 recipiente usado para el compuesto se lavó con alcohol isopropílico (30 ml). La mezcla se agitó a una temperatura interna de 25±5 °C durante 0,5 h, se enfrió a una temperatura interna de 5±5 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con metanol/alcohol isopropílico (1/2, 60 ml, enfriados a 5±5 °C) y se secaron a 50±5 °C a presión reducida para dar clorhidrato de 1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (29,3 g, rendimiento:
20 99,2 %, porcentaje de área de HPLC: 99,8 %) como cristales amarillos.

<Condición de HPLC>

25 detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición 254 nm)
columna: YMC ODS-A A-302, 4,6 mm d.i.x150 mm
fase móvil: 0,02 M KH₂PO₄/CH₃CN=4/6 (v/v)
caudal: 1,0 ml/min.
tiempo de medición: 40 min
30 temperatura de análisis: 25 °C
tiempo de retención: (2,6-difluorobencil)-[4-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il-carbamoil)-5-(4-nitrofenil)tiofen-2-il]carbamato de etilo (10,5 min), 1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (2,9 min)

35 Ejemplo 14 (Producción de 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (en la presente memoria descriptiva, también denominada RS-2 (Sustancia Relacionada 2))

A clorhidrato de 1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (9,0 g, 14,59 mmol) se añadieron metanol (72 ml) y ácido clorhídrico conc. (1,22 g, 11,67 mmol, 0,8 eq). Se añadió Pd-C tipo NX al 10 % (0,9 g, que contiene un 50 % de agua) a lo mismo en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 25±5 °C durante 4 h a presión de hidrógeno de 0,2±0,1 MPa. El pH de la mezcla se ajustó a 6,5±0,5 con trietilamina a 25±5 °C. Se añadió a la misma carbón activo (Shirasagi A, 0,45 g) y la mezcla se agitó durante 20-60 min. El carbón activo y el catalizador se retiraron por filtración y se lavó con
45 metanol (18 ml). El filtrado se calentó a 40±5 °C y se ajustó el pH de la mezcla a 8,0-8,5 con trietilamina. La mezcla se envejeció con agitación a 40±5 °C durante aproximadamente 30 min, se enfrió a 5±5 °C y se envejeció con agitación durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con metanol (18 ml) y se secaron a 45±5 °C a presión reducida hasta que el peso se volvió constante para dar un cristal casi blanco de 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona
50 (6,93 g, rendimiento: 86,3 %, porcentaje de área de HPLC: 99,5 %).

<Condición de HPLC>

55 detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición 254 nm)
columna: YMC ODS-A A-302, 4,6 mm d.i.x150 mm
fase móvil: 0,05 M KH₂PO₄ (pH 7,0 por KOH al 10 %)/CH₃CN=55/45 (v/v)
caudal: 1,0 ml/min.
tiempo de medición: 30 min
temperatura de análisis: 25 °C
60 tiempo de retención: 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (4,8 min), 1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (16 min)

Ejemplo 15 (Producción de un cristal de un solvato de tetrahidrofurano de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea)

Acetonitrilo (60 ml) y 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, 10,01 g, 61,75 mmol, 1,7 eq) se cargaron en un reactor y la mezcla se agitó. Se añadió trietilamina (3,12 g, 30,88 mmol, 0,85 eq) a la misma con agitación y la mezcla se enfrió a una temperatura interna de 10±5 °C. Se añadió clorhidrato de metoxiamina (5,79 g, 69,38 mmol, 1,91 eq) a la misma con agitación en algunas porciones a una temperatura interna de 30 °C o menos y el recipiente usado para el reactivo se lavó con acetonitrilo (10 ml). La mezcla se agitó a una temperatura interna de 25±5 °C y después de confirmar la disolución de la mezcla, la solución se agitó durante 10 minutos adicionales o más. Se añadió 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (20,00 g, 36,33 mmol) a la misma con agitación y el envase usado para el reactivo se lavó con acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura interna de 50±5 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1 h para dar una mezcla de reacción. De nuevo, se añadió trietilamina (4,70 g, 46,50 mmol, 1,28 eq) a la misma con agitación a una temperatura interna de 50±5 °C. Se añadió agua de ciudad (80 ml) gota a gota a la misma a una temperatura interna de 40-55 °C y la mezcla se agitó durante 1 h y se añadió agua de ciudad (200 ml) gota a gota a la misma a una temperatura interna de 40-55 °C. La mezcla se envejeció con agitación a una temperatura interna de 25±5 °C durante 1 h o más. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con un disolvente mixto de agua de ciudad (32 ml) y acetonitrilo (8 ml) y se secaron a 50±10 °C a presión reducida para dar cristales brutos (21,92 g). Los cristales brutos (21,0 g) se suspendieron en tetrahidrofurano (100 ml) y se añadió agua a los mismos de tal manera que el contenido de agua fue el 5 % con respecto a los cristales brutos. La mezcla se calentó a una temperatura interna de 40±5 °C y se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 1 h. La mezcla se enfrió a una temperatura interna de 5±5 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con tetrahidrofurano (40 ml) y se secaron a una temperatura externa de 50±10 °C a presión reducida para dar un cristal de un solvato de tetrahidrofurano de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea (22,56 g, rendimiento del 93,2 %, porcentaje de área de HPLC: 99,8 %).

Ejemplo 16 (Producción de un cristal de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea)

Dimetilsulfóxido (20 ml) y un cristal de un solvato de tetrahidrofurano de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea (11,16 g) se cargaron en un reactor y la mezcla se disolvió calentando a una temperatura interna de 35 ±5 °C. Después de confirmar la disolución de la mezcla, la mezcla se filtró a través de un filtro de retirada de polvo y se lavó con dimetilsulfóxido (5 ml). Se añadió etanol (55 ml) a la misma a una temperatura interna de 35±5 °C y después se añadieron a la misma cristales de siembra (10 mg) obtenidos en el Ejemplo de Referencia 5 y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 35±5 °C durante 17 h. Se añadió etanol (120 ml) gota a gota a la misma a una temperatura interna de 35± 5 °C y la mezcla se enfrió a una temperatura interna de 15±5 °C y se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 31 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con etanol (20 ml, enfriados a 15±5 °C) y se secaron a una temperatura externa de 50±10 °C a presión reducida para dar 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea (9,04 g, rendimiento del 90,4 %, porcentaje de área de HPLC: 99,8 %) como cristales blancos.

Las condiciones de medición de HPLC en el Ejemplo 15 y el Ejemplo 16 se muestran en lo siguiente.

<Condición de HPLC>

detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición 230 nm)

columna: Sunfire C18 S-3,5 µm, 4,6 mm d.i.x10 cm (fabricado por Waters)

fase móvil:

(A) un disolvente mixto de solución de tampón fosfato 0,05 mol/l (pH 2,0)/acetonitrilo (31:9 (relación en volumen))

(B) un disolvente mixto de solución de tampón fosfato 0,05 mol/l (pH 2,0)/acetonitrilo (12:13 (relación en volumen))

programa de gradiente (lineal)

Tabla 6

Tiempo (min)	solución A (%)	solución B (%)
0 (inyección)	100	0
20	100	0
55	0	100
55,1	100	0
65	100	0

caudal: 1,0 ml/min.

tiempo de medición: 60 min

5 temperatura de análisis: 40 °C

tiempo de retención: 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (7,7 min), 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea (14,5 min)

10 Ejemplo de Referencia 5 (Producción de un cristal de siembra de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea)

Dimetilsulfóxido (25 ml) y 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea (10,00 g) se cargaron en un reactor y la mezcla se disolvió calentando a una temperatura interna de 35 ±5 °C. Después de confirmar la disolución de la mezcla, se añadió etanol (35 ml) a la misma a una temperatura interna de 35±5 °C y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 35±5 °C durante 5 días. Después de confirmar que los cristales precipitados mostraron un patrón de difracción de rayos X en polvo idéntico a aquel mostrado en la Figura 2, se añadió etanol (140 ml) gota a gota a la misma a una temperatura interna de 35±5 °C y la mezcla se enfrió a una temperatura interna de 25±5 °C y se agitó a la misma temperatura durante 3 días. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con etanol (20 ml, enfriados a 25±5 °C) y se secaron a una temperatura externa de 50±10 °C a presión reducida para dar un cristal de siembra de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea (8,24 g, rendimiento del 82,4 %) como cristales blancos.

25 <Condición de HPLC>

detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición 230 nm)

columna: Sunfire C18 S-3,5 µm, 4,6 mm d.i.x10 cm (fabricado por Waters)

fase móvil:

30 (A) un disolvente mixto de solución de tampón fosfato 0,05 mol/l (pH 2,0)/acetonitrilo (31:9 (relación en volumen))
(B) un disolvente mixto de solución de tampón fosfato 0,05 mol/l (pH 2,0)/acetonitrilo (12:13 (relación en volumen))

35 programa de gradiente (lineal)

Tabla 7

Tiempo (min)	solución A (%)	solución B (%)
0 (inyección)	100	0
20	100	0
55	0	100
55,1	100	0
65	100	0

caudal: 1,0 ml/min.

40 tiempo de medición: 60 min

temperatura de análisis: 40 °C

tiempo de retención: 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-

d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (7,7 min), 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea (14,5 min)

Aplicabilidad industrial

5 De acuerdo con la presente invención, 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma con alta calidad puede producirse de forma más segura obtenida en alto rendimiento. Además, un cristal de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma con alta calidad puede producirse fácil y eficientemente.

10 Los compuestos (I) y (II) son útiles como compuestos de materia prima para producir 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma.

15

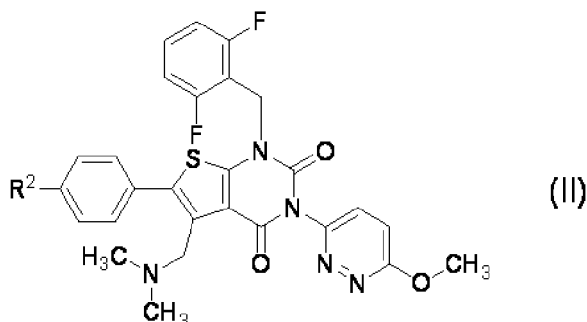
REIVINDICACIONES

1. Un método de producción de 1-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-3-metoxiurea o una sal de la misma, que comprende hacer reaccionar 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona o una sal de la misma, 1,1'-carbonildiimidazol o una sal del mismo y metoxiamina o una sal de la misma, en donde el 1,1'-carbonildiimidazol o una sal del mismo se usa en una cantidad de 1,6 a 2,5 equivalentes con respecto a 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona o una sal de la misma y la metoxiamina o una sal de la misma se usa en una cantidad de 1,0 a 1,5 equivalentes con respecto a 1,1'-carbonildiimidazol o una sal del mismo.

2. El método de la reivindicación 1, que además comprende hacer reaccionar ácido 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxílico o una sal del mismo con 3-amino-6-metoxipiridazina o una sal de la misma en presencia de anhídrido propilfosfónico y una base, someter el (2,6-difluorobencil)-[4-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-ilcarbamoyl)-5-(4-nitrofenil)tiofen-2-il]carbamato de etilo obtenido o una sal del mismo a una reacción de ciclación y someter la 1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona obtenida o una sal del mismo a una reacción de reducción, antes de hacer reaccionar la 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona obtenida o una sal de la misma, 1,1'-carbonildiimidazol o una sal del mismo y metoxiamina o una sal de la misma.

3. El método de la reivindicación 1, que comprende además hacer reaccionar 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo o una sal del mismo con N-bromosuccinimida en presencia de 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) y trifluorometilbenceno, hacer reaccionar el 4-bromometil-2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo o una sal del mismo con dimetilamina o una sal de la misma, someter el 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo obtenido a hidrólisis, hacer reaccionar el ácido 2-[(2,6-difluorobencil)etoxicarbonilamino]-4-dimetilaminometil-5-(4-nitrofenil)tiofen-3-carboxílico obtenido o una sal del mismo con 3-amino-6-metoxipiridazina o una sal de la misma en presencia de anhídrido propilfosfónico y una base, someter el (2,6-difluorobencil)-[4-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-ilcarbamoyl)-5-(4-nitrofenil)tiofen-2-il]carbamato de etilo obtenido o una sal del mismo a una reacción de ciclación y someter la 1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-6-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona obtenida o una sal de la misma a una reacción de reducción, antes de hacer reaccionar la 6-(4-aminofenil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-dimetilaminometil-3-(6-metoxipiridazin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona obtenida o una sal de la misma, 1,1'-carbonildiimidazol o una sal del mismo y metoxiamina o una sal de la misma.

4. Un compuesto representado por la fórmula (II):



en la que R² es un grupo nitro o un grupo amino, o una sal del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R² es un grupo nitro, o una sal del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R² es un grupo amino, o una sal del mismo.

Figura 1

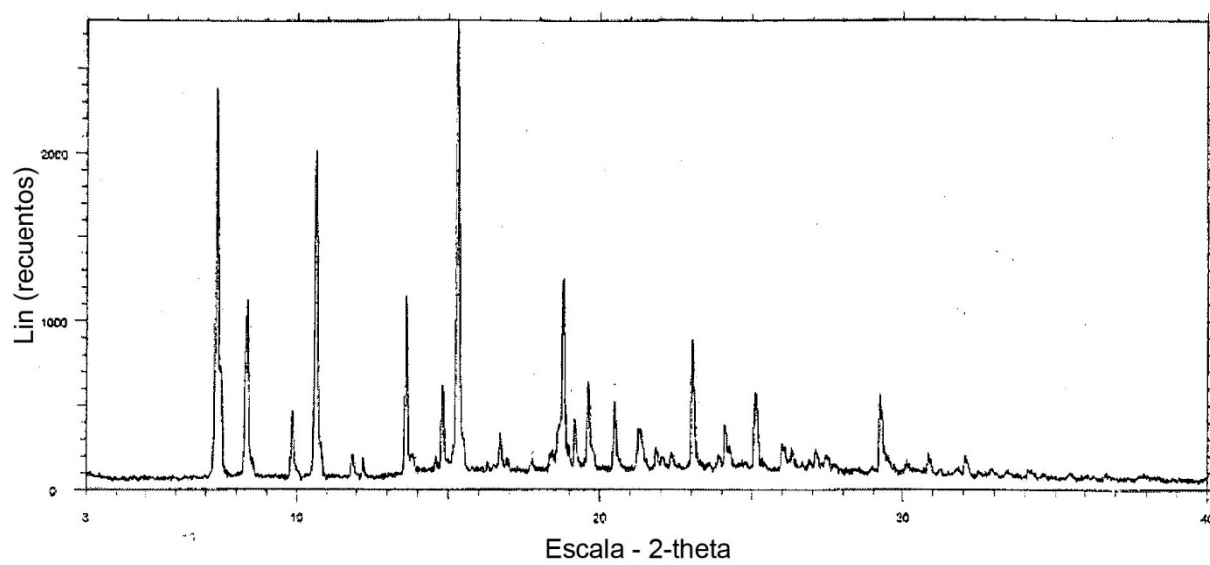


Figura 2

