

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 255**

51 Int. Cl.:

C07D 239/30 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2016** **PCT/US2016/036434**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2016** **WO16200930**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2016** **E 16732810 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019** **EP 3303304**

54 Título: **Métodos para fabricar inhibidores de la proteína desacetilasa**

30 Prioridad:

08.06.2015 US 201562172624 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.06.2020

73 Titular/es:

ACETYLON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
70 Fargo Street, Suite 205
Boston, MA 02210, US

72 Inventor/es:

SEYEDI, FARZANEH y
VAN DUZER, JOHN, H.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 769 255 T3

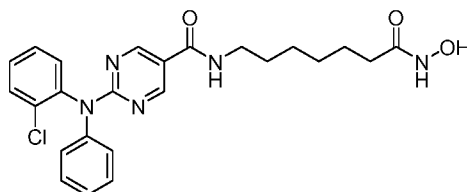
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Métodos para fabricar inhibidores de la proteína desacetilasa

5 **Solicitud relacionada**

Esta solicitud reclama prioridad a la Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 62/172.624, presentada el 8 de junio de 2015.

10 **Antecedentes**

(I)

El Compuesto (I) se divulga en la Patente de Estados Unidos n.º 8.148.526 como un inhibidor de HDAC. El Ejemplo 2 de la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2015/0099744 divulga una síntesis del compuesto (I). Como se detalla en el presente documento en el Ejemplo 3, este procedimiento de síntesis dio como resultado la formación de cantidades significativas de productos secundarios de dechloración y migración de cloro. Estas impurezas tienen solubilidades que son similares a las solubilidades de los intermedios deseados. La retirada de las impurezas es muy difícil, ya que requiere largos tratamientos, que implican numerosos lavados, titulaciones y cristalizaciones. Las titulaciones, en particular, son conocidas por ser procesos ineficaces y que no se puede aumentar su escala. Cuando el compuesto (I) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 2, las etapas de purificación necesarias dieron como resultado una pérdida significativa de los productos intermedios deseados, condujeron a un rendimiento global modesto y volvieron la escala industrial adicional de la ruta de síntesis poco práctica. Sigue existiendo la necesidad de nuevos métodos para la síntesis del compuesto (I), y compuestos relacionados, que minimicen la formación de impurezas y que sean susceptibles de aumento de escala industrial.

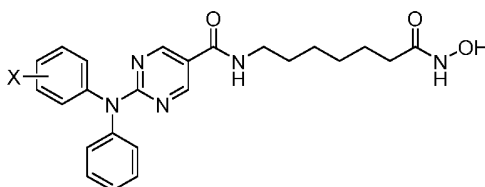
Vicente del Amo et al: "General Preparation of Primary, Secondary and Tertiary Aryl Amines by the Oxidative Coupling of Polyfunctional Aryl and Heteroaryl Amidocuprates", *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 45, n.º 46, 27 de noviembre de 2006, páginas 7838-7842, XP055291153 describe la preparación general de arilaminas primarias, secundarias y terciarias por el acoplamiento oxidativo de amidocupratos de arilo y heteroarilo polifuncionales.

El documento WO2013/048949 se refiere a antagonistas de NR2B selectivos.

Spanka C et al: "Piperidyl amides as novel, potent and orally active mGlu5 receptor antagonists with anxiolyticlike activity", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 20, n.º 1, 2010, páginas 184-188, XP026808801 describe a las piperidilamidas como antagonistas novedosos, potentes y activos por vía oral del receptor mGlu5 con actividad de tipo ansiolítico.

40 **Sumario**

Por consiguiente, se proporciona en el presente documento, un método mejorado para fabricar el compuesto (Ia).

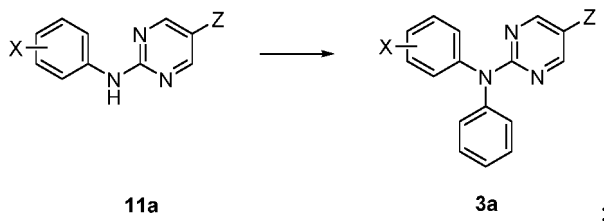


(Ia)

El método mejorado evita por completo la formación de impurezas de dechloración y migración de cloro. Por otra parte, el método mejorado da como resultado un rendimiento más alto (por ejemplo, más del doble) del compuesto (I) (por ejemplo, 15,7 % de rendimiento global por el método del Ejemplo 2, frente al 40 % de rendimiento general por el método mejorado). También se proporcionan compuestos útiles como intermedios en la síntesis del compuesto (Ia) y composiciones que comprenden dichos compuestos.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento, un método para fabricar el compuesto (1a), el método comprendiendo las etapas de:

convertir el compuesto 11a en el compuesto 3a:



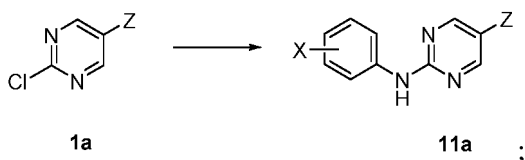
donde X se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo;

Z es $-\text{CO}_2\text{R}$; y

R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

convertir el compuesto 3a en el compuesto (1a).

En una realización, el compuesto 11a se prepara mediante un método que comprende la etapa de: convertir el compuesto 1a en el compuesto 11a:



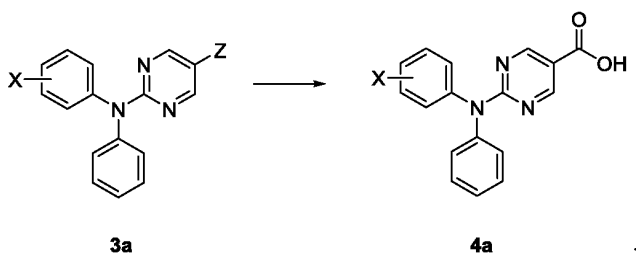
donde X se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo;

Z es $-\text{CO}_2\text{R}$; y

R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

En otra realización, la etapa de convertir el compuesto 3a en el compuesto (1a) comprende las etapas de:

convertir el compuesto 3a en el compuesto 4a:

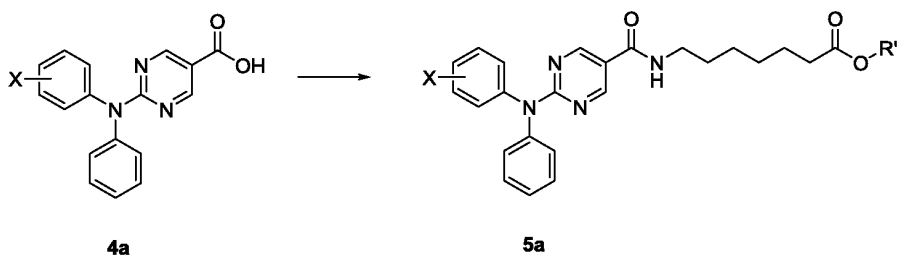


y

convertir el compuesto 4a en el compuesto (1a).

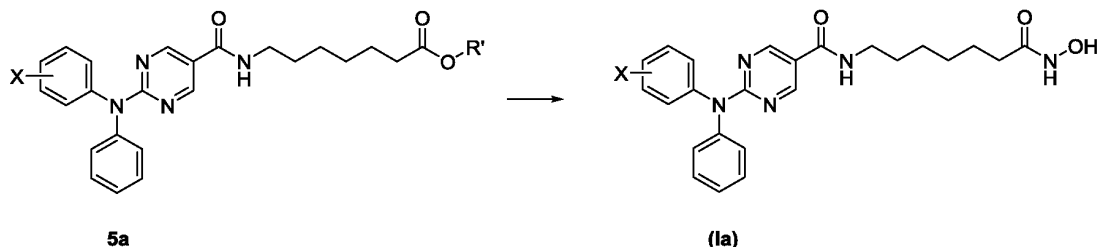
En otra realización, la etapa de convertir el compuesto 4a en el compuesto (1a) comprende las etapas de:

convertir el compuesto 4a en el compuesto 5a:



donde X se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo; y
R' es alquilo C₁-C₆; y

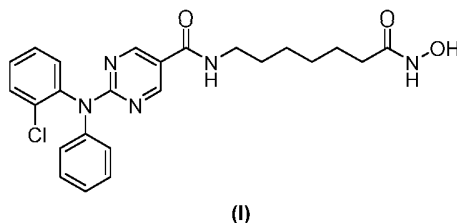
convertir el compuesto 5a en el compuesto (Ia):



donde X se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo.

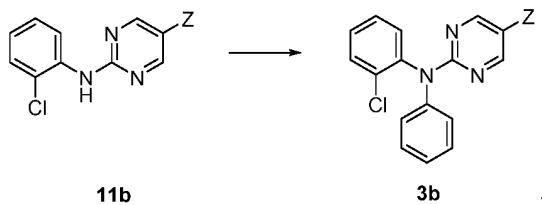
10 En una realización particular del método para fabricar el compuesto (Ia), X es cloro. En otra realización particular, Z es CO₂Et (es decir, R es etilo). En otra realización particular, R' es metilo.

En una realización, se proporciona en el presente documento, un método para fabricar el compuesto (I):



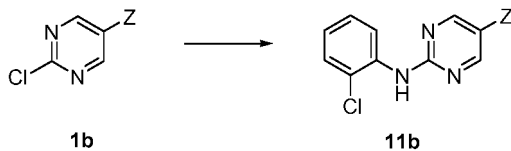
el método comprendiendo las etapas de:

convertir el compuesto 11b en el compuesto 3b:



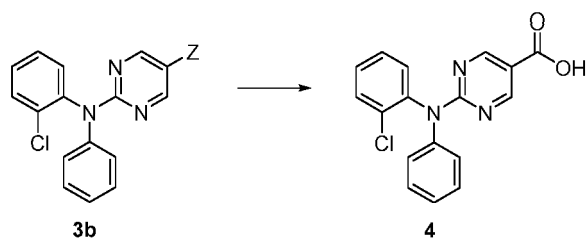
donde Z es -CO₂R; y donde R es alquilo C₁-C₆; y
convertir el compuesto 3b en el compuesto (I).

25 En una realización, el compuesto 11b se prepara mediante un método que comprende la etapa de: convertir el compuesto 1b en el compuesto 11b:



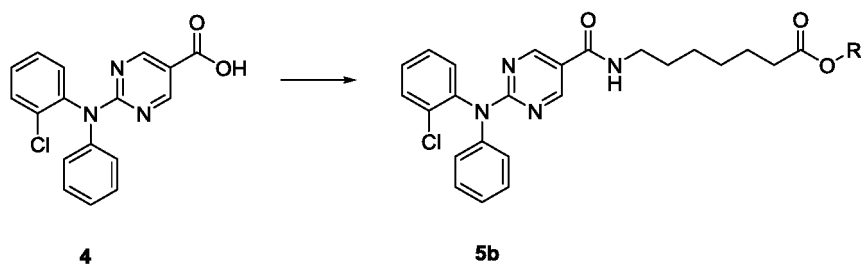
30 donde Z se selecciona entre el grupo que consiste en -CO₂R; y donde R es alquilo C₁-C₆.

En otra realización, la etapa de convertir el compuesto 3b en el compuesto (I) comprende las etapas de: convertir el

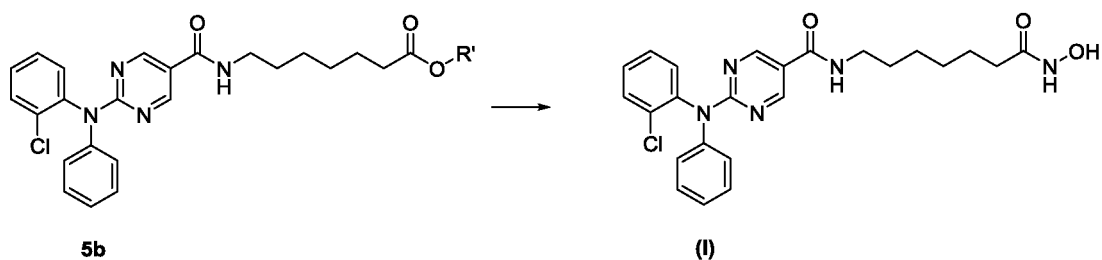


y
convertir el compuesto 4 en el compuesto (I).

En otra realización, la etapa de convertir el compuesto 4 en el compuesto (I) comprende las etapas de: convertir el compuesto 4 en el compuesto 5b:

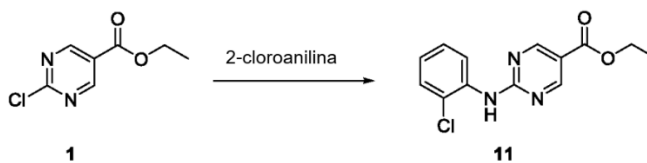


donde R' es alquilo C₁-C₆; y
convertir el compuesto 5b en el compuesto (I):

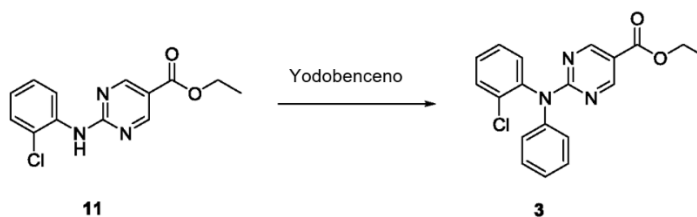


En una realización particular de los métodos anteriores, Z es CO₂Et (es decir, R es etilo). En otra realización particular, R' es metilo.

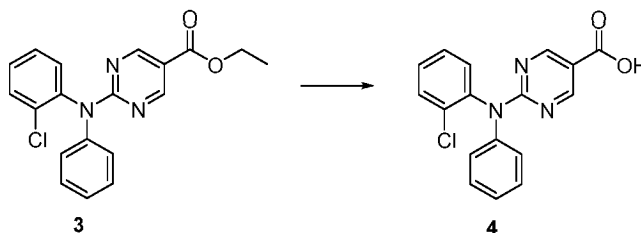
En una realización particular, la etapa de convertir el compuesto 1b en el compuesto 11b comprende hacer reaccionar el compuesto 1 con 2-cloroanilina para obtener el compuesto 11:



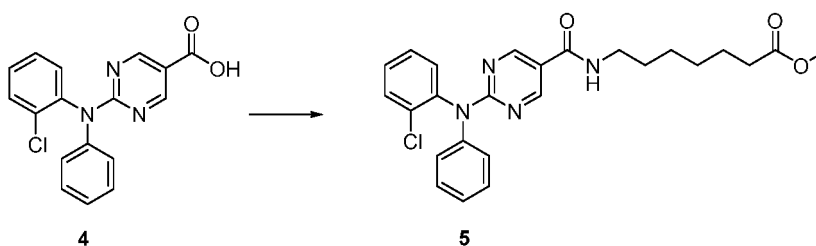
En otra realización particular, la etapa de convertir el compuesto 11b en el compuesto 3b comprende hacer reaccionar el compuesto 11 con yodobenceno para obtener el compuesto 3:



En otra realización particular, la etapa de convertir el compuesto 3b en el compuesto 4 comprende hidrolizar el éster del compuesto 3:



En otra realización particular, la etapa de convertir el compuesto 4 en el compuesto 5b comprende hacer reaccionar el compuesto 4 con 7-aminoheptanoato de metilo para obtener el compuesto 5:

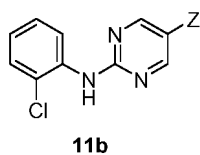


En otra realización particular, la etapa de convertir el compuesto 5b en el compuesto (I) comprende hacer reaccionar el compuesto 5 con hidroxilamina o una sal de la misma, para obtener el compuesto (I) o una sal del mismo.

Se proporciona en el presente documento, un método para fabricar el compuesto (I) que comprende las etapas:

- (1) hacer reaccionar 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo con 2-cloroanilina para obtener el compuesto 11;
- (2) hacer reaccionar el compuesto 11 con yodobenceno para obtener el compuesto 3;
- (3) hacer reaccionar el compuesto 3 con una base acuosa, después con ácido, para obtener el compuesto 4;
- (4) hacer reaccionar el compuesto 4 con 7-aminoheptanoato de metilo para obtener el compuesto 5; y
- (5) hacer reaccionar el compuesto 5 con hidroxilamina o una sal de la misma, para obtener el compuesto (I) o una sal del mismo.

Se divulga en el presente documento un compuesto que tiene la estructura de 11b:



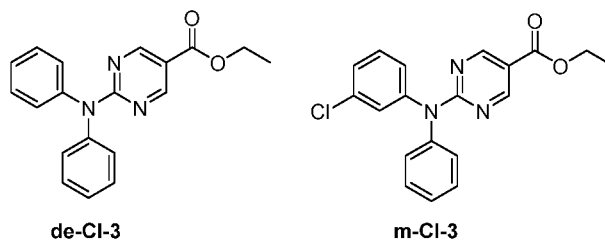
donde Z se selecciona entre el grupo que consiste en -CN y -CO₂R; y donde R es alquilo C₁-C₆. En una realización, Z es -CO₂R. En una realización particular, Z es -CO₂R y R es etilo. En otra realización particular, el compuesto 11b es el compuesto 11.

Se divulga en el presente documento una composición que comprende 1b y 11b, donde 1b y 11b son como se han definido anteriormente. En una realización de la composición, 1b es el compuesto 1 y 11b es el compuesto 11.

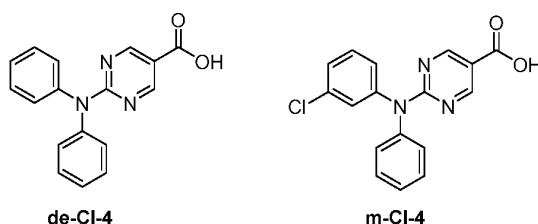
Se divulga en el presente documento una composición que comprende 11b y 3b, donde 11b y 3b son como se han definido anteriormente. En una realización de la composición, 11b es el compuesto 11 y 3b es el compuesto 3.

Se divulga en el presente documento una composición que comprende el compuesto 11b. En una realización, la composición comprende además el compuesto 3.

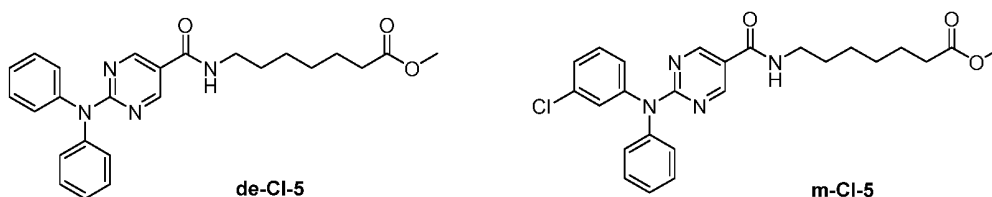
Se divulga en el presente documento una composición que comprende el compuesto 3, donde la composición está libre de compuestos de-Cl-3 y m-Cl-3:



Se divulga en el presente documento una composición que comprende el compuesto 4, donde la composición está libre de compuestos de-Cl-4 y m-Cl-4:



Se divulga en el presente documento una composición que comprende el compuesto 5, donde la composición está libre de compuestos de-Cl-5 y m-Cl-5:



Breve descripción de los dibujos

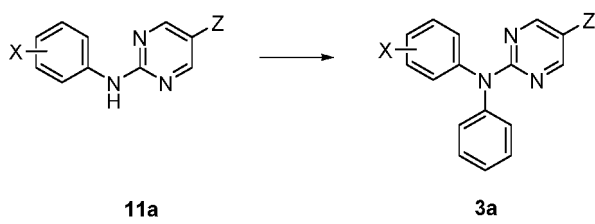
- La **Figura 1** representa una síntesis genérica del compuesto (I) de acuerdo con el método mejorado descrito en el presente documento.
- La **Figura 2** representa una síntesis específica del compuesto (I) de acuerdo con el método mejorado descrito en el presente documento.
- La **Figura 3** representa datos de RMN ^1H para el compuesto 11.
- La **Figura 4** representa datos de RMN ^1H para el compuesto 4.
- La **Figura 5** representa datos de RMN ^1H para el compuesto 5.
- La **Figura 6** representa datos de RMN ^1H para el compuesto (I).
- La **Figura 7** representa la correlación de datos de RMN ^1H con la estructura del compuesto (I).
- La **Figura 8** representa el patrón XRPD (Patrón A) del compuesto (I), Forma I.
- La **Figura 9** representa el gráfico DSC del compuesto (I), Forma I.
- La **Figura 10** representa el termograma TGA del compuesto (I), Forma I.
- La **Figura 11** representa el patrón XRPD (Patrón D) del compuesto (I), Forma IV.

Descripción detallada de la invención

Métodos de síntesis

Se proporciona en el presente documento, entre otros, un método para fabricar el compuesto (Ia) que comprende las etapas de:

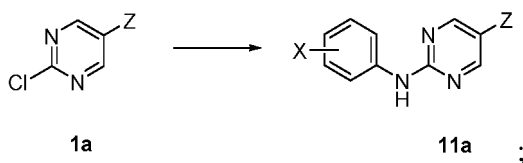
convertir el compuesto 11a en el compuesto 3a:



donde X se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo;
Z es $-\text{CO}_2\text{R}$; y
R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

convertir el compuesto 3a en el compuesto (Ia).

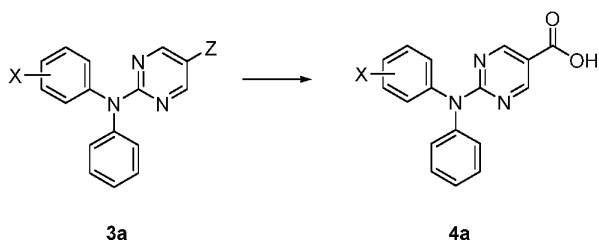
En una realización, el compuesto 11a se prepara mediante un método que comprende la etapa de: convertir el compuesto 1a en el compuesto 11a:



donde X se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo;
Z es $-\text{CO}_2\text{R}$; y
R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

En otra realización, la etapa de convertir el compuesto 3a en el compuesto (Ia) comprende las etapas de:

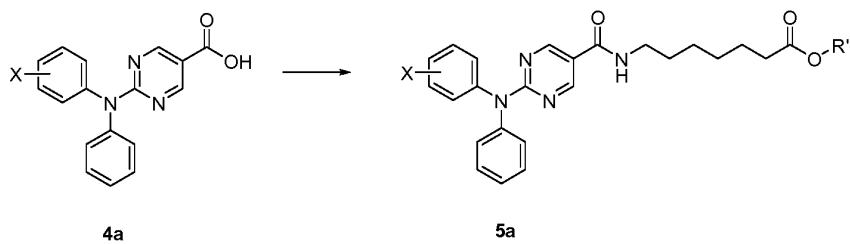
convertir el compuesto 3a en el compuesto 4a:



y
convertir el compuesto 4a en el compuesto (Ia).

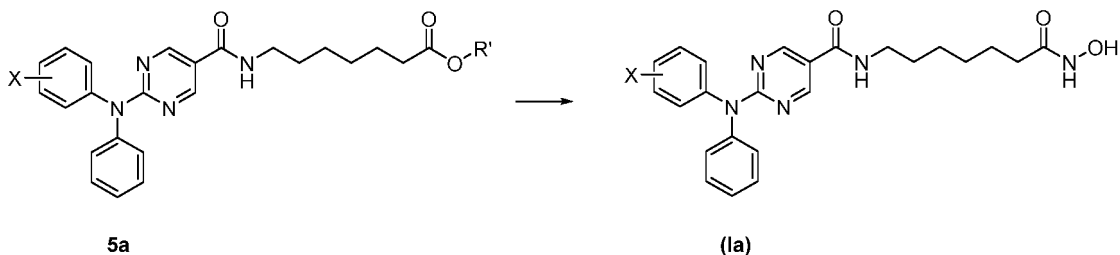
En otra realización, la etapa de convertir el compuesto 4a en el compuesto (Ia) comprende las etapas de:

convertir el compuesto 4a en el compuesto 5a:



donde X se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo; y
R' es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

convertir el compuesto 5a en el compuesto (Ia):



donde X se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo.

En una realización particular del método para fabricar el compuesto (Ia), X es cloro. En otra realización particular, Z es CO₂Et (es decir, R es etilo). En otra realización particular, R' es metilo.

Con referencia a la Figura 1, se proporciona en el presente documento, un método para fabricar el compuesto (I), donde Z es -CO₂R, R es alquilo C₁-C₆ y R' es alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones del método, R es alquilo C₁-C₆. En una realización particular, R es etilo. En otra realización particular, R' es metilo.

En una realización, el método comprende la etapa de convertir el compuesto 1b al compuesto 11b, es decir, *Etapas* (1). En una realización particular, la *Etapas* (1) comprende hacer reaccionar el compuesto 1b con 2-cloroanilina para obtener el compuesto 11b.

En otra realización, el método comprende la etapa de convertir el compuesto 11b al compuesto 3b, es decir, *Etapas* (2). En una realización particular, la *Etapas* (2) comprende hacer reaccionar el compuesto 11b con yodobenceno para obtener el compuesto 3b.

En otra realización, el método comprende las *Etapas* (1)-(2), y la etapa de convertir el compuesto 3b al compuesto 4, es decir, *Etapas* (3). En una realización particular, la *Etapas* (3) comprende formar una mezcla del producto de la *Etapas* (2) (es decir, la mezcla de reacción que comprende el compuesto 3b) y agua, y calentar la mezcla.

En otra realización, el método comprende las *Etapas* (1)-(3), y la etapa de convertir el compuesto 4 al compuesto 5b, es decir, *Etapas* (4). En una realización particular, la *Etapas* (4) comprende hacer reaccionar el compuesto 4 con un éster de ácido 7-amino-heptanoico para obtener el compuesto 5b.

En otra realización, el método comprende las *Etapas* (1)-(4), y la etapa de convertir el compuesto 5b al compuesto (I), es decir, *Etapas* (5). En una realización particular, la *Etapas* (5) comprende hacer reaccionar el compuesto 5b con hidroxilamina o una sal de la misma, para obtener el compuesto (I) o una sal del mismo.

En otra realización, el método comprende las *Etapas* (1)-(5).

En otra realización, el método comprende las *Etapas* (1)-(2), con etapas posteriores conocidas en la técnica, como que se forma el compuesto (I) o una sal del mismo. En otra realización, el método comprende las *Etapas* (1)-(3) con etapas posteriores conocidas en la técnica, como que se forma el compuesto (I) o una sal del mismo. En otra realización, el método comprende las *Etapas* (1)-(4) con etapas posteriores conocidas en la técnica, como que se forma el compuesto (I) o una sal del mismo.

Con referencia a la Figura 2, se proporciona en el presente documento, un método para fabricar el compuesto (I). En una realización, el método comprende la etapa de convertir el compuesto 1 al compuesto 11, es decir, *Etapas* (1). En una realización particular, la *Etapas* (1) comprende hacer reaccionar 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo con 2-cloroanilina. En otra realización, la *Etapas* (1) comprende el uso de un disolvente alcohólico (particularmente, por ejemplo, etanol). En otra realización, la *Etapas* (1) comprende el uso de temperaturas elevadas (particularmente, por ejemplo, aproximadamente 78 °C). En otra realización particular, la *Etapas* (1) comprende las condiciones divulgadas en el Ejemplo 4. En otra realización particular, la *Etapas* (1) comprende las condiciones divulgadas en el Ejemplo 5. Aún en otra realización, la *Etapas* (1) produce el compuesto 11 con al menos un rendimiento de aproximadamente el 81 % (por ejemplo, con aproximadamente un rendimiento del 81 %).

En otra realización, el método comprende la etapa de convertir el compuesto 11 al compuesto 3, es decir, la *Etapas* (2). En otra realización, la *Etapas* (2) comprende el uso de un disolvente aprótico polar (particularmente, por ejemplo, dimetilsulfóxido). En otra realización, la *Etapas* (2) comprende el uso de temperaturas elevadas (particularmente, por ejemplo, aproximadamente 120 ± 5 °C). En una realización particular, la *Etapas* (2) comprende hacer reaccionar el compuesto 11 con yodobenceno. En otra realización particular, la *Etapas* (2) comprende hacer reaccionar el compuesto 11 con yodobenceno en presencia de cobre. Aún en otra realización particular, la *Etapas* (2) comprende hacer reaccionar el compuesto 11 con yodobenceno en presencia de cobre y carbonato potásico. En otra realización particular, la *Etapas* (2) comprende las condiciones divulgadas en el Ejemplo 4. En otra realización particular, la *Etapas* (2) comprende las condiciones divulgadas en el Ejemplo 5.

En otra realización, el método comprende las *Etapas* (1)-(2) y la etapa de convertir el compuesto 3 al compuesto 4, es decir, *Etapas* (3). En una realización particular, la *Etapas* (3) comprende formar una mezcla del producto de la *Etapas* (2) (es decir, la mezcla de reacción que comprende el compuesto 3) y agua. En otra realización, la *Etapas* (3) comprende el uso de temperaturas elevadas (particularmente, por ejemplo, aproximadamente 90-100 °C). En otra realización particular, la *Etapas* (3) comprende las condiciones divulgadas en el Ejemplo 4. En otra realización particular, la *Etapas* (3) comprende las condiciones divulgadas en el Ejemplo 5. Aún en otra realización, las *Etapas* (2)-(3) producen el compuesto 4 a partir del compuesto 11 con al menos un rendimiento de aproximadamente el 65 % (por ejemplo, con aproximadamente un rendimiento del 65 %). En otra realización más, las *Etapas* (2)-(3)

producen el compuesto 4 a partir del compuesto 11 con al menos un rendimiento de aproximadamente el 81 % (por ejemplo, con aproximadamente un rendimiento del 81 %).

5 En otra realización, el método comprende las *Etapas* (1)-(3) y la etapa de convertir el compuesto 4 al compuesto 5, es decir, *Etapas* (4). En otra realización, la *Etapas* (3) comprende el uso de un disolvente aprótico polar (particularmente, por ejemplo, dimetilformamida). En una realización particular, la *Etapas* (4) comprende el uso de dimetilformamida y diclorometano. En una realización particular, la *Etapas* (4) comprende hacer reaccionar el compuesto 4 con 7-aminoheptanoato de metilo o una sal del mismo. En otra realización particular, la *Etapas* (4) comprende convertir el compuesto 4 a un derivado de ácido activado, después, hacer reaccionar el derivado de ácido activado con 7-aminoheptanoato de metilo. En una realización particular, el derivado de ácido activado es un cloruro de ácido. En otra realización particular, la *Etapas* (4) comprende las condiciones divulgadas en el Ejemplo 4. En otra realización particular, la *Etapas* (4) comprende las condiciones divulgadas en el Ejemplo 5.

15 En otra realización, el método comprende las *Etapas* (1)-(4), y la etapa de convertir el compuesto 5 al compuesto (I), es decir, *Etapas* (5). En otra realización, la *Etapas* (5) comprende el uso de temperaturas bajas (particularmente, por ejemplo, aproximadamente 0-5 °C o aproximadamente 0-10 °C o aproximadamente 0±5 °C). En una realización particular, la *Etapas* (5) comprende hacer reaccionar el compuesto 5 con hidroxilamina o una sal de la misma. En otra realización particular, la *Etapas* (5) comprende el uso de una base de alcóxido en un disolvente alcohólico (particularmente, por ejemplo, metóxido sódico en metanol). En otra realización, la *Etapas* (5) comprende cristalizar el compuesto (I) en bruto a partir de un disolvente que comprende un alcohol C₁-C₆ para obtener la Forma I. En una realización particular, el disolvente es isopropanol. En otra realización particular, el disolvente es 1-propanol/agua. En otra realización particular, la *Etapas* (5) comprende las condiciones divulgadas en el Ejemplo 4. En otra realización particular, la *Etapas* (5) comprende las condiciones divulgadas en el Ejemplo 5.

25 En otra realización, el método comprende las *Etapas* (1)-(5).

En otra realización, el método comprende las *Etapas* (1)-(2), con etapas posteriores conocidas en la técnica, como que se forma el compuesto (I) o una sal del mismo. En otra realización, el método comprende las *Etapas* (1)-(3) con etapas posteriores conocidas en la técnica, como que se forma el compuesto (I) o una sal del mismo. En otra realización, el método comprende las *Etapas* (1)-(4) con etapas posteriores conocidas en la técnica, como que se forma el compuesto (I) o una sal del mismo.

35 Los métodos para fabricar el compuesto (I) son superiores a los métodos anteriores, al menos por las siguientes razones. A diferencia del método de los Ejemplos 2 y 3, los métodos reivindicados implican la introducción del átomo de cloro en la *Etapas* (1). Esta etapa no implica condiciones bajo las cuales el cloruro de arilo es reactivo. Por consiguiente, el resto cloruro no está sujeto a migración y/o dechloración mediada por cobre. El análisis de la *Etapas* (1) por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) revela que la mezcla de reacción está libre de tales productos secundarios de migración y/o dechloración.

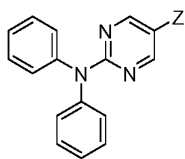
40 Compuestos y composiciones

Con referencia a las Figuras 2 y 3, se describen en el presente documento compuestos útiles como intermedios en la síntesis del compuesto (I). Se divulga en el presente documento el compuesto 11b, donde Z se selecciona entre el grupo que consiste en -CN y -CO₂R, y donde R es alquilo C₁-C₆. En una realización particular, Z es -CO₂R. En otra realización particular, Z es -CO₂Et.

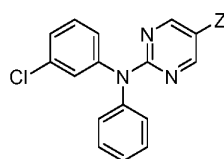
Se divulga en el presente documento el compuesto 11. También se divulgan en el presente documento, composiciones útiles en la síntesis del compuesto (I). En un aspecto, proporcionado en el presente documento como una composición que comprende los compuestos 1b y 11b, donde Z se define de acuerdo con las realizaciones anteriores. En una realización particular, Z es -CO₂R. En otra realización particular, Z es -CO₂Et. En otra realización, la composición comprende además 2-cloroanilina.

Se divulga en el presente documento una composición que comprende los compuestos 1 y 11. En una realización, la composición comprende además 2-cloroanilina. En otra realización, la composición comprende además reactivos especificados en el Ejemplo 4.

Se divulga en el presente documento una composición que comprende los compuestos 11b y 3b, donde Z se define de acuerdo con las realizaciones anteriores. En una realización particular, Z es -CO₂R. En otra realización particular, Z es -CO₂Et. En una realización, la composición comprende además el compuesto 11b. En otra realización, la composición comprende además yodobenceno. En otra realización, la composición está libre de impurezas de dechloración y migración de cloro, tal como de-Cl-3b y m-Cl-3b:

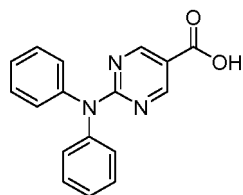


de-Cl-3b

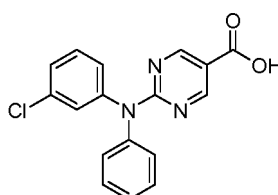


m-Cl-3b

donde Z se define de acuerdo con las realizaciones anteriores. En otra realización, la composición comprende además el compuesto 4, o una sal del mismo, y está libre de impurezas de deoloración y migración de cloro, tales como de-Cl-4 y m-Cl-4 o sales de los mismos:

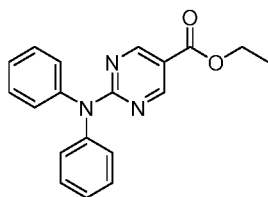


de-Cl-4

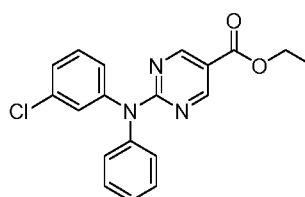


m-Cl-4

Se divulga en el presente documento una composición que comprende los compuestos 11 y 3. En una realización, la composición comprende además yodobenceno. En otra realización, la composición está libre de impurezas de deoloración y migración de cloro, tales como de-Cl-3 y m-Cl-3:



de-Cl-3



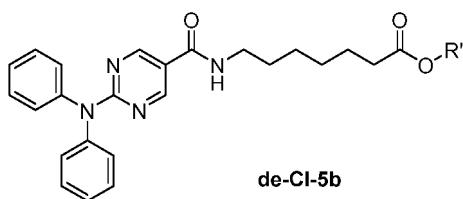
m-Cl-3

En otra realización, la composición comprende además el compuesto 4, o una sal del mismo, y está libre de impurezas de deoloración y migración de cloro, tales como de-Cl-4 y m-Cl-4 o sales de los mismos.

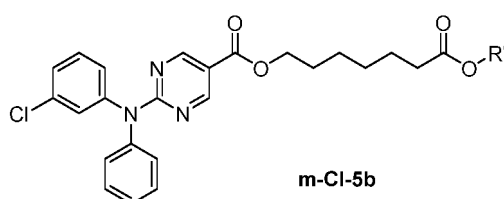
Se divulga en el presente documento una composición que comprende el compuesto 4 y uno o más compuestos seleccionados entre 1b, 11b y 3b, donde Z se define de acuerdo con las realizaciones anteriores. En una realización particular, Z es $-\text{CO}_2\text{R}$. En otra realización particular, Z es $-\text{CO}_2\text{Et}$.

Se divulga en el presente documento una composición que comprende el compuesto 4 y uno o más compuestos seleccionados entre los compuestos 1, 11 y 3.

Se divulga en el presente documento una composición que comprende el compuesto 5b y menos de aproximadamente el 1 % (porcentaje de área combinada medido por HPLC) de los compuestos de-Cl-5b y m-Cl-5b:



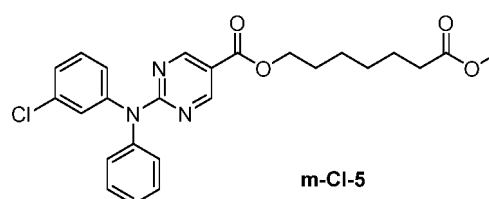
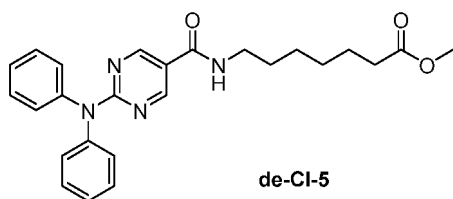
de-Cl-5b



m-Cl-5b

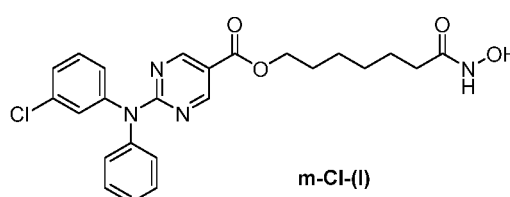
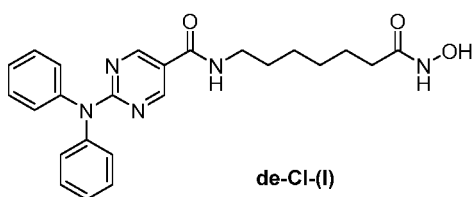
donde R' se define de acuerdo con las realizaciones anteriores. En una realización, la composición está libre de de-Cl-5b y m-Cl-5b.

Se divulga en el presente documento una composición que comprende el compuesto 5 y menos de aproximadamente el 1 % (porcentaje de área combinada medido por HPLC) de los compuestos de-Cl-5 y m-Cl-5:



En una realización, la composición está libre de de-Cl-5 y m-Cl-5.

- 5 Se divulga en el presente documento una composición que comprende el compuesto 5, el compuesto (I) y menos de aproximadamente el 1 % (porcentaje de área combinada medido por HPLC) de los compuestos de-Cl-(I) y m-Cl-(I):



- 10 En una realización, la composición está libre de de-Cl-(I) y m-Cl-(I).

Definiciones

- 15 Se conocen en la técnica ácidos y bases útiles en los métodos del presente documento. Los catalizadores ácidos son cualquier producto químico ácido, los cuales pueden ser inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico, tricloruro de aluminio) u orgánico (por ejemplo, ácido alcanforsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, triflato de iterbio) en la naturaleza. Los ácidos son útiles en cantidades catalíticas o estequiométricas para facilitar las reacciones químicas. Las bases pueden ser cualquier producto químico básico, los cuales pueden ser inorgánicos (por ejemplo, bicarbonato sódico, hidróxido potásico) u orgánicos (por ejemplo, trietilamina, piridina) en la naturaleza. Las bases son útiles en cantidades catalíticas o estequiométricas para facilitar las reacciones químicas.

- 20 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto de hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado. Preferentemente el alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆).

- 30 Como se usa en el presente documento, el término "reaccionar" o "que reacciona" se refiere a la formación de un enlace entre dos o más compuestos reactivos para producir un compuesto producto. Por ejemplo, un primer compuesto y un segundo compuesto pueden reaccionar para formar un compuesto del producto, donde el compuesto del producto comprende una porción del primer compuesto y una porción del segundo compuesto, donde las dos porciones se unen mediante un enlace covalente. La expresión "que reacciona" no se refiere a la interacción de disolventes, catalizadores, ligandos u otros componentes que pueden servir para promover la aparición de la reacción entre los compuestos.

- 35 Como se usa en el presente documento, las expresiones "sal del mismo" o "sales de los mismos" pueden referirse a sales de adición de ácido, sales metálicas o sales de amonio. Tales sales pueden formarse mediante procedimientos bien conocidos y descritos en la técnica. Las sales de adición de ácido pueden formarse a partir de ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfórico y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido succínico, malaeico, tartárico, acético, oxálico o fumárico. Ejemplos de sales de adición incluyen, sin limitación, el clorhidrato obtenido a partir de ácido clorhídrico, el bromhidrato obtenido a partir de ácido bromhídrico, el nitrato obtenido a partir de ácido nítrico, el perclorato obtenido a partir de ácido perclórico, el fosfato obtenido a partir de ácido fosfórico, el sulfato obtenido a partir de ácido sulfúrico, el formiato obtenido a partir de ácido fórmico, el acetato obtenido a partir de ácido acético, el aconato obtenido a partir de ácido aconítico, el ascorbato obtenido a partir de ácido acórbico, el bencenosulfonato obtenido a partir de ácido bencensulfónico, el benzoato obtenido a partir de ácido benzoico, el cinnamato obtenido a partir de ácido cinnámico, el citrato obtenido a partir de ácido cítrico, el embonato obtenido a partir de ácido embónico, el enantato obtenido a partir de ácido enántico, el fumarato obtenido a partir de ácido fumárico, el glutamato obtenido a partir de ácido glutámico, el glicolato obtenido a partir de ácido glicólico, el lactato obtenido a partir de ácido láctico, el maleato obtenido a partir de ácido maleico, el malonato obtenido a partir de ácido malónico, el mandelato obtenido a partir de ácido mandélico, el metanosulfonato obtenido a partir de ácido metanosulfónico, el naftaleno-2-sulfonato obtenido a partir de ácido naftalen-2-sulfónico, el ftalato obtenido a partir de ácido ftálico, el salicilato obtenido a partir de ácido salicílico, el sorbato obtenido a partir de ácido sórbico, el estearato obtenido a partir de ácido esteárico, el succinato obtenido a partir de ácido succínico, el tartrato obtenido a partir de ácido tartárico, el tolueno-p-sulfonato obtenido a partir de ácido p-toluenosulfónico y similares.

Las sales metálicas de un compuesto químico de la invención incluyen sales de metales alcalinos, tales como la sal sódica de un compuesto químico de la invención que contiene un grupo carboxi.

Como se usa en el presente documento, el término "cobre" puede referirse a Cu(0), Cu(I) o Cu(II). Los ejemplos no limitantes de cobre incluyen polvo de Cu(0), cobre-bronce, óxido cúprico, cloruro cúprico, yoduro cúprico, cloruro cuproso, yoduro cuproso y otras formas o sales de cobre que son conocidas por aquellos expertos en la materia.

Como se usa en el presente documento, la expresión "derivado de ácido activado" se refiere a un derivado de un ácido carboxílico que es susceptible a la sustitución nucleofílica de acilo, por ejemplo, en virtud de tener un grupo saliente en el carbono carbonílico. Los ejemplos no limitantes de derivados de ácido activado incluyen haluro de acilos (también denominados como cloruros de ácido), anhídrido de ácido carboxílico (incluyendo, por ejemplo, anhídridos de ácido carboxílico mixto), acil imidazoles (preparados, por ejemplo, por reacción de un ácido carboxílico con carbonil diimidazol), y O-acil isoureas (preparadas, por ejemplo, por reacción de un ácido carboxílico con un reactivo de carbodiimida, tal como EDC o DCC).

Las composiciones y mezclas que están "libres de" un soluto o sustancia particular pueden comprender menos del 5 % (por ejemplo, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 %, menos del 1 %, menos del 0,1 % o menos del 0,01 %) por peso del soluto o sustancia. En una realización, las composiciones y mezclas que están "libres de" un soluto o sustancia particular comprenden una cantidad del soluto o sustancia que está por debajo del límite de detección de la instrumentación analítica descrita en el presente documento. A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el significado comúnmente conocido por un experto en la materia.

Equivalentes

Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de discernir no utilizando más que la experimentación rutinaria, muchos equivalentes de las realizaciones específicas de la invención descritos en el presente documento.

Ejemplos

Instrumentación y Métodos

Los datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se recopilaron usando un TA Instruments Q10 DSC. De manera aproximada, las muestras (2-8 mg) se colocaron en recipientes de muestra de aluminio alodizados herméticos sin sellar pero cubiertos y se escanearon de 30 a 300 °C a una velocidad de 10 °C/min bajo una purga de nitrógeno de 50 ml/min.

Los datos del análisis gravimétrico térmico (TGA) se recolectaron usando un TA Instruments TGA Q500. De manera aproximada, se colocaron muestras de 5-10 mg en un recipiente abierto de muestra de aluminio previamente tarado y se escanearon de 25 a 300 °C a una velocidad de 10 °C/min usando una purga de nitrógeno a 60 ml/min.

Los patrones de difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) se obtuvieron usando un Bruker D8 Advance equipado con una fuente de radiación Cu K α ($\lambda = 1,54\text{\AA}$), un soporte de muestra de 9 posiciones y un detector de supervelocidad LYNXEYE. Las muestras se colocaron en soportes de placa de silicio de fondo cero para su análisis.

El análisis dinámico de la absorción de vapor (DVS) se realizó usando un analizador de sorción de agua gravimétrico Aquadyne DVS-2. La humedad relativa se ajustó entre el 2-95 % y el peso de la muestra se controló y registró continuamente con respecto a la humedad relativa y el tiempo.

Resonancia magnética nuclear de protones (RMN ^1H): Las muestras se prepararon disolviendo el compuesto en dimetilsulfóxido deuterado con tetrametilsilano (TMS) al 0,05 % (v/v). Los espectros se recogieron a temperatura ambiente en un Bruker Avance 300 MHz NMR equipado con el software TopSpin. El número de exploraciones fue 16 para RMN ^1H .

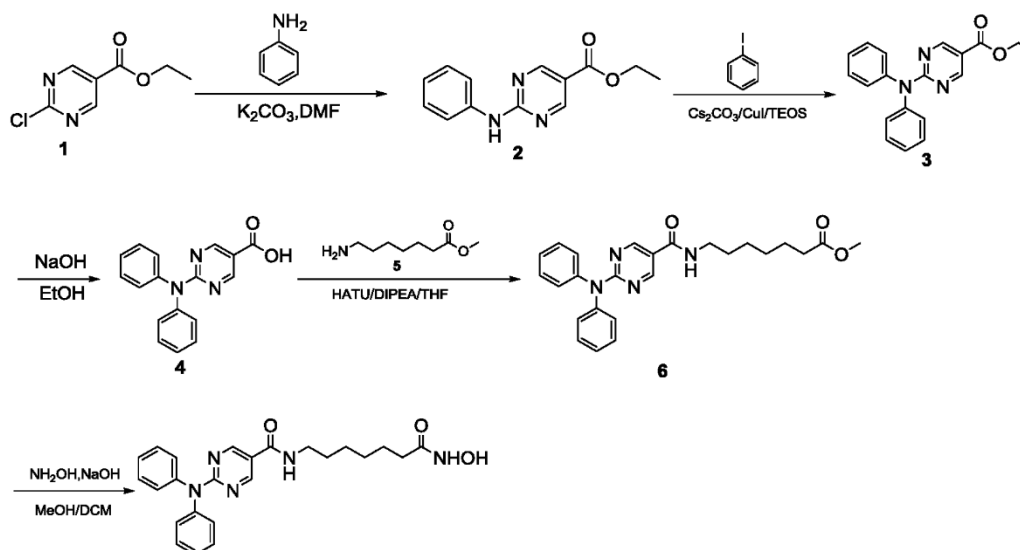
Karl Fischer (KF): El contenido aparente de agua en las muestras se determinó mediante valoración de Karl Fischer usando un Titulador Coulométrico KF Mettler Toledo DL39. HYDRANAL-Coulomat AD se usó como el titulador. Se usaron aproximadamente 20 mg del sólido para la valoración. Los parámetros analíticos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1.

Parámetro KF	Valor
Velocidad [%]	40
Tiempo de mezcla [s]	10
Autoencendido	No
En blanco [μg]	0

(continuación)

Parámetro KF	Valor
Deriva [$\mu\text{g}/\text{min}$]	5
Cálculo	Ug
Espera	Sí
Deriva inicial [$\mu\text{g}/\text{min}$]	<10
Potencial inicial [mV]	100

Ejemplo 1: Síntesis comparativa de 2-(difenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamidaEsquema de reacción

5

Síntesis del Intermedio 2: Una mezcla de anilina (3,7 g, 40 mmol), compuesto 1 (7,5 g, 40 mmol) y K_2CO_3 (11 g, 80 mmol) en DMF (100 ml) se desgasificó y se agitó a 120 °C en atmósfera de N_2 durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con EtOAc (200 ml), después se lavó con salmuera saturada (200 ml x 3). Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre Na_2SO_4 , se evaporaron a sequedad y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (éteres de petróleo/EtOAc = 10/1) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (6,2 g, 64 %).

10

Síntesis del Intermedio 3: Una mezcla del compuesto 2 (6,2 g, 25 mmol), yodobenceno (6,12 g, 30 mmol), CuI (955 mg, 5,0 mmol), Cs_2CO_3 (16,3 g, 50 mmol) en TEOS (200 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 14 h. Después de enfriar a t.a., el residuo se diluyó con EtOAc (200 ml). Se añadieron EtOH al 95 % (200 ml) y $\text{NH}_4\text{F}\cdot\text{H}_2\text{O}$ sobre gel de sílice [50 g, preparado previamente mediante la adición de NH_4F (100 g) en agua (1500 ml) a gel de sílice (500 g, malla de 100-200)] y la mezcla resultante se mantuvo a t.a. durante 2 h. Los materiales solidificados se filtraron y se lavaron con EtOAc. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éteres de petróleo/EtOAc = 10/1) para dar un sólido de color amarillo (3 g, 38 %).

20

Síntesis del Intermedio 4: Se añadió NaOH 2 N (200 ml) a una solución del compuesto 3 (3,0 g, 9,4 mmol) en EtOH (200 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. Después de la evaporación del disolvente, la solución se neutralizó con HCl 2 N para dar un precipitado de color blanco. La suspensión se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y las capas orgánicas se separaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . La retirada del disolvente dio un sólido de color pardo (2,5 g, 92 %).

25

Síntesis del Intermedio 6: Una mezcla del compuesto 4 (2,5 g, 8,58 mmol), compuesto 5 (2,52 g, 12,87 mmol), HATU (3,91 g, 10,30 mmol) y DIPEA (4,43 g, 34,32 mmol) se agitó a t.a. durante una noche. Después de la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éteres de petróleo/EtOAc = 2/1) para dar un sólido de color pardo (2 g, 54 %).

30

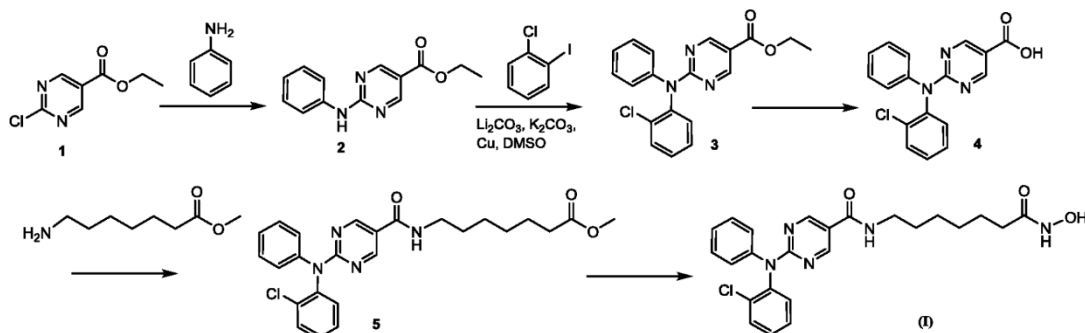
Síntesis de 2-(difenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida: Una mezcla del compuesto 6 (2,0 g, 4,6 mmol), hidróxido sódico (2 N, 20 ml) en MeOH (50 ml) y DCM (25 ml) se agitó a 0 °C durante 10 min. Se enfrió hidroxilamina (50 %) (10 ml) a 0 °C y se añadió a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante

35

20 min. Después de la retirada del disolvente, la mezcla se neutralizó con HCl 1 M para dar un precipitado de color blanco. El producto en bruto se filtró y se purificó por HPLC prep. para dar un sólido de color blanco (950 mg, 48 %).

Ejemplo 2: Síntesis comparativa de 2-((2-clorofenil)(fenil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida - Compuesto (I)

Esquema de reacción



Etapas (1)

Síntesis del intermedio 2: Una mezcla de anilina (3,7 g, 40 mmol), 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo 1 (7,5 g, 40 mmol), K_2CO_3 (11 g, 80 mmol) en DMF (100 ml) se desgasificó y se agitó a 120 °C en atmósfera de N_2 durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (200 ml), después se lavó con salmuera saturada (200 ml x 3). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 , se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éteres de petróleo/EtOAc = 10/1) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (6,2 g, 64 %).

Etapas (2)

Síntesis del Intermedio 3: Una mezcla del compuesto 2 (69,2 g, 1 equiv.), 1-cloro-2-yodobenceno (135,7 g, 2 equiv.), Li_2CO_3 (42,04 g, 2 equiv.), K_2CO_3 (39,32 g, 1 equiv.), Cu (1 equiv. 45 μ m) en DMSO (690 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 36 horas. El tratamiento de la reacción dio el compuesto 3 con un rendimiento del 93 %.

Etapas (3)

Síntesis del intermedio 4: Se añadió NaOH 2 N (200 ml) a una solución del compuesto 3 (3,0 g, 9,4 mmol) en EtOH (200 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. Después de la evaporación del disolvente, la solución se neutralizó con HCl 2 N para dar un precipitado de color blanco. La suspensión se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . La retirada del disolvente dio un sólido de color pardo (2,5 g, 92 %).

Etapas (4)

Síntesis del Intermedio 5: Se usó un procedimiento análogo a la síntesis del Intermedio 6 en el Ejemplo 1.

Etapas (5)

Síntesis de 2-((2-clorofenil)(fenil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida: Se usó un procedimiento análogo a la síntesis de 2-(difenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3: Desarrolla de procesos para las Etapas 2-3 del Ejemplo 2

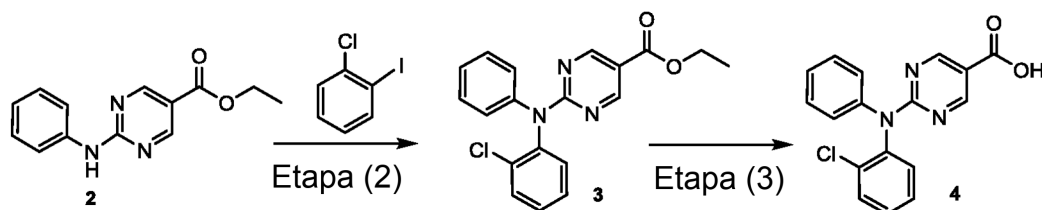


Tabla 2. Reactantes y reactivos

n.º	Comp. 2	2-Cl-yodo-benceno	Disolvente	Base	Catalizador	Temp. (°C)
1	2,43 g (1,0 equiv.)	4,77 g (2,0 equiv.)	25 ml	Li ₂ CO ₃ (2,22 g, 3 equiv.)	Cu (1,0 equiv., 106 µm)	130 °C
2	24,3 g (1,0 equiv.)	47,7 g (2,0 equiv.)	240 ml	Li ₂ CO ₃ (22,2 g, 3 equiv.)	Cu (1,0 equiv., 106 µm)	130- 150 °C
3	24,3 g (1,0 equiv.)	47,7 g (2,0 equiv.)	240 ml	Li ₂ CO ₃ (22,2 g, 3 equiv.)	Cu (1,0 equiv., 106 µm)	150 °C
4	24,3 g (1,0 equiv.)	47,7 g (2,0 equiv.)	150 ml	Li ₂ CO ₃ (22,2 g, 3 equiv.); después de 42 h, K ₂ CO ₃ (13,8, 1 equiv.)	Cu (1,0 equiv., 45 µm)	150 °C
5	24,3 g (1,0 equiv.)	47,7 g (2,0 equiv.)	240 ml	Li ₂ CO ₃ (22,2 g, 2 equiv.) K ₂ CO ₃ (19,65, 1 equiv.)	Cu (1,0 equiv., 45 µm)	140 °C
6	69,2 g (1,0 equiv.)	135,7 g (2,0 equiv.)	690 ml	Li ₂ CO ₃ (42,04 g, 2 equiv.) K ₂ CO ₃ (39,32 g, 1 equiv.)	Cu (1,0 equiv., 45 µm)	140 °C

Tabla 3. Resultados

n.º	Conversión (%)	m-Cl 3/4	de-Cl 3/4
1	91,7 %	1,43 %	--
2	84,2 %	1,92 %	--
3	70,6 %	2,19 %	--
4	94,4 %	7,88 %	3,0 %
5	89,4 %	7,63 %	1,08 %
6	93 %	8,5 %	1,6 %

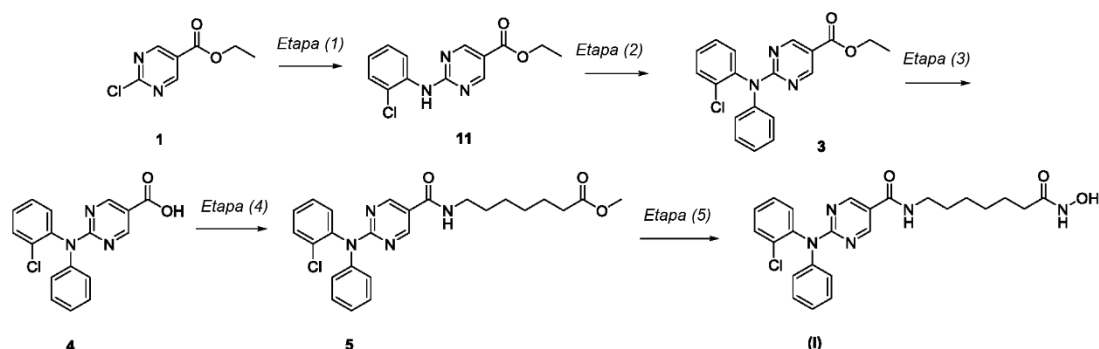
5

Tabla 4. Purificación del Compuesto 4 mediante extracción y suspensión

Condiciones de purificación	Resultados			HPLC
	de-Cl-4	m-Cl-4	Compuesto 4	
Producto en bruto	3,69 %	3,53 %	89,53 %	
MTBE/Heptano (5vol/15vol)	2,93 %	2,57 %	93,34 %	
iPrOH/H ₂ O (1vol/2vol)	3,55 %	3,27 %	91,41 %	
EtOAc/PE (10vol/10vol)	3,87 %	1,43 %	93,48 %	
MTBE/Heptano (10vol/10vol)	2,83 %	2,67 %	92,57 %	
MEK/Heptano (3vol/6vol)	4,42 %	3,16 %	90,00 %	
EtOAc	3,87 %	1,43 %	93,48 %	
iPrOAc	3,91 %	2,81 %	90,91 %	

Ejemplo 4: Síntesis mejorada del Compuesto (I)

Esquema de reacción



10

Etapa (1)

Síntesis del Compuesto 11: Se cargaron 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (ACY-5, 7,0 Kg), etanol (60 Kg), 2-cloroanilina (9,5 Kg, 2 equiv.) y ácido acético (3,7 Kg, 1,6 equiv.) a un reactor en atmósfera inerte. La mezcla se calentó a reflujo. Después de al menos 5 horas, se cogieron muestras de la reacción para análisis HPLC (método TM-113.1016). Cuando el análisis indicó la finalización de la reacción (<1 % de ACY-5), la mezcla se enfrió a 70 ± 5 °C y se añadió N,N-diisopropiletilamina (DIPEA). Después, la reacción se enfrió a 20 ± 5 °C y la mezcla se agitó

15

durante un adicional de 2-6 horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó con etanol (2 x 6 Kg) y heptano (24 Kg). La torta se secó a presión reducida a 50 ± 5 °C hasta un peso constante para producir 8,4 Kg del compuesto 11 (rendimiento del 81 % y pureza del 99,9 % (método TM-113.1016)). Véase los datos RMN ^1H en la Figura 3.

5 Etapa (2)

Síntesis del Compuesto 3: Se añadieron polvo de cobre (0,68 Kg, 1 equiv., <75 micrómetros), carbonato potásico (4,3 Kg, 3,0 equiv.) y dimetilsulfóxido (DMSO, 12,3 Kg) a un reactor (recipiente A). La solución resultante se calentó a 120 ± 5 °C. En un reactor separado (recipiente B), se calentó una solución del compuesto 11 (2,9 Kg) y yodobenceno (4,3 Kg, 2 equiv.) en DMSO (5,6 Kg) a 40 ± 5 °C. Después, la mezcla se transfirió al recipiente A durante 2-3 horas. La mezcla de reacción se calentó a 120 ± 5 °C durante 8-24 horas, hasta que el análisis HPLC (método TM-113.942) determinó que quedaba ≤ 1 % del compuesto 11.

15 Etapa (3)

Síntesis del Compuesto 4: La mezcla de la Etapa (2) se enfrió a 90-100 °C y se añadió agua purificada (59 Kg). La mezcla de reacción se agitó a 90-100 °C durante 2-8 horas hasta que HPLC (método Tm-113.942-véase etapa 2) mostró que quedaba ≤ 1 % del compuesto 3. El reactor se enfrió a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, después un filtro de 0,2 micrómetros y el filtrado se recogió. El filtrado se extrajo con metil t-butil éter dos veces (2 x 12,8 Kg). La capa acuosa se enfrió a 0-5 °C, después se acidificó con ácido clorhídrico 6 N (HCl) hasta un pH 2-3 mientras que se mantenía la temperatura < 25 °C. Después, la reacción se enfrió a 5-15 °C. El precipitado se filtró y se lavó con agua fría. La torta se secó a 45-55 °C a presión reducida hasta un peso constante para obtener 2,2 kg (rendimiento del 65 %) del compuesto 4 con una pureza AUC del 90,3 % (método Tm-113.942-véase la etapa 2). No se observó ningún producto declorado ni producto de migración de Cl (es decir, de-Cl-4 o m-Cl-4). Véase los datos RMN ^1H en la Figura 4.

25 Etapa (4)

Síntesis del Compuesto 5: Se cargaron diclorometano (40,3 Kg), DMF (33 g, 0,04 equiv.) y compuesto 4 (2,3 Kg) a un matraz de reacción. La solución se filtró a través de un filtro de 0,2 μm se devolvió al matraz. Se añadió cloruro de oxalilo (0,9 Kg, 1 equiv.) mediante un embudo de adición durante 30-120 minutos a < 30 °C. Después, el lote se agitó a < 30 °C hasta que la reacción finalizó (compuesto 4 ≤ 3 %) se confirmó por HPLC (método TM-113.946). A continuación, la solución de diclorometano se concentró y el cloruro de oxalilo residual se retiró a presión reducida a < 40 °C. Cuando el análisis HPLC (método TM-113.946) indicó que quedaba < 0,10 % de cloruro de oxalilo, el concentrado se disolvió en diclorometano fresco (24 Kg) y se transfirió de nuevo al recipiente de reacción (recipiente A).

Se cargó un segundo recipiente (recipiente B) con clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (Compuesto A1, 1,5 Kg, 1,09 equiv.), DIPEA (2,5 Kg, 2,7 equiv.), 4 (Dimetilamino)piridina (DMAP, 42 g, 0,05 equiv.) y DCM (47,6 Kg). La mezcla se enfrió a 0-10 °C y la solución de cloruro de ácido en el recipiente A se transfirió al recipiente B mientras que se mantenía la temperatura de 5 °C a 10 °C. La reacción se agitó a 5-10 °C durante de 3 a 24 horas, momento en el cual el análisis HPLC indicó la finalización de la reacción (método TM-113.946, compuesto 4 ≤ 5 %). Después, la mezcla se extrajo con una solución de HCl 1 M (20 Kg), agua purificada (20 Kg), bicarbonato sódico al 7 % (20 Kg), agua purificada (20 Kg) y una solución al 25 % de cloruro sódico (20 Kg). Después, el diclorometano se destiló al vacío a < 40 °C y se aclaró repetidamente con alcohol isopropílico. Cuando el análisis indicó que quedaba <1 mol% de DCM, la mezcla se enfrió gradualmente a 0-5 °C y se agitó a 0-5 °C durante al menos 2 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con alcohol isopropílico frío (6,4 Kg). La torta se succionó en seco sobre el filtro durante 4-24 horas, después se secó adicionalmente a 45-55 °C a presión reducida hasta un peso constante. Se aislaron 2,2 Kg (rendimiento del 77 %) con una pureza AUC del 95,9 % (método TM-113.953) y 99,9 % en peso. Véase los datos RMN ^1H en la Figura 5.

50 Etapa (5)

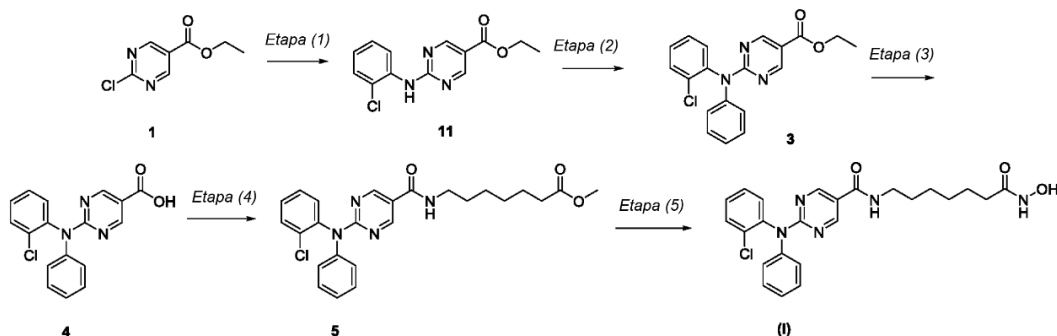
Síntesis del Compuesto (I): Se cargaron clorhidrato de hidroxilamina (3,3 Kg, 10 equiv.) y metanol (9,6 Kg) a un reactor. La solución resultante se enfrió a 0-5 °C y se cargó lentamente metóxido sódico al 25 % (11,2 Kg, 11 equiv.), manteniendo la temperatura a 0-10 °C. Una vez que se completó la adición, la reacción se mezcló a 20 °C durante 1-3 horas y se filtró, y la torta de filtro se lavó con metanol (2 x 2,1 Kg). El filtrado (base libre de hidroxilamina) se devolvió al reactor y se enfrió a 0 ± 5 °C. Se añadió el Compuesto 5 (2,2 Kg). La reacción se agitó hasta que se completó la reacción (método TM-113.964, compuesto 5 ≤ 2 %). La mezcla se filtró y se añadieron agua (28 Kg) y acetato de etilo (8,9 Kg) al filtrado. El pH se ajustó a 8 - 9 usando HCl 6 N, después se agitó hasta 3 horas antes de filtrarse. La torta de filtro se lavó con agua fría (25,7 Kg), después se secó a presión reducida hasta un peso constante. El compuesto sólido (I) en bruto, se determinó que era la Forma IV/Patrón D.

El sólido en bruto (1,87 Kg) se suspendió en alcohol isopropílico (IPA, 27,1 Kg). La suspensión se calentó a 75 ± 5 °C para disolver los sólidos. La solución se pipeteó con cristales del Compuesto (I) (Forma I/Patrón A) y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado resultante se agitó durante 1-2 horas antes de filtrarse. La torta de filtro se

aclaró con IPA (2 x 9,5 Kg), después se secó a 45-55 °C hasta un peso constante a presión reducida para dar como resultado 1,86 kg del Compuesto sólido cristalino (I) de color blanco (Forma I/Patrón A) con un rendimiento del 85 % y una pureza del 99,5 %. Véase los datos RMN ¹H en la Figura 6.

5 Ejemplo 5: Síntesis alternativa del Compuesto (I)

Esquema de reacción



Etapa (1)

- 10 **Síntesis del Compuesto 11:** Se cargaron 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (ACY-5, 250 g), etanol (2179 g), 2-cloroanilina (339,3 g, 2 equiv.) y ácido acético (132,1 g, 1,6 equiv.) a un reactor en atmósfera inerte. La mezcla se calentó a reflujo. Después de al menos 5 horas, se cogieron muestras de la reacción para análisis HPLC. Cuando el análisis indicó la finalización de la reacción (< 1 % ACY-5), la mezcla se enfrió a 70 ± 5 °C y se añadió N,N-diisopropiletilamina (DIPEA, 553,6 g, 3,2 equiv.). Después, la reacción se enfrió a 20 ± 5 °C y la mezcla se agitó durante un adicional de 2-6 horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó con etanol (2 x 401 g) y heptano (2 x 428 g). La torta se secó a presión reducida a 50 ± 5 °C hasta un peso constante para producir 307,1 g del compuesto 11 (rendimiento del 82,5 % y pureza del 99,7 %).

Etapa (2)

- 20 **Síntesis del Compuesto 3:** Se añadieron yoduro cuproso (17,5 g, 8 equiv.), carbonato potásico (373,8 g, 3 equiv.), L-Prolina (11,4 g, 0,11 equiv.) y dimetilsulfóxido (DMSO, 1180 g) a un reactor (recipiente A). La solución resultante se calentó a 90 ± 5 °C. En un reactor separado (recipiente B), se calentó una solución del compuesto 11 (250 g) y yodobenceno (1469,5 g, 8 equiv.) en DMSO (402,5 g) a 40 ± 5 °C. Después, la mezcla se transfirió al recipiente A durante 2-3 horas. La mezcla de reacción se calentó a 90 ± 5 °C durante 8-24 horas, hasta que el análisis HPLC determinó que quedaba ≤ 1 % del compuesto 11.

Etapa (3)

- 30 **Síntesis del Compuesto 4:** La mezcla de la Etapa (2) se enfrió a 40-50 °C y se añadieron agua (500 g) y una solución al 10 % de hidróxido (700,0 g, 2,8 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 40-50 °C durante 2-8 horas hasta que el HPLC mostró que quedaba ≤ 1 % del compuesto 3. El reactor se enfrió a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, después un filtro de 0,2 micrómetros y el filtrado se recogió. El filtrado se extrajo con tolueno (3 x 150 g). La capa acuosa se enfrió a 0-5 °C, después se acidificó con ácido clorhídrico (HCl) hasta un pH 2-3 mientras que se mantenía la temperatura < 25 °C. Después, la reacción se enfrió a 5-15 °C. El precipitado se filtró y se lavó con agua fría. La torta se secó a 45-55 °C a presión reducida hasta un peso constante para obtener 291 g (rendimiento del 81 %) del compuesto 4 con un pureza AUC del 98 %. No se observó ningún producto declorado ni producto de migración de Cl (es decir, de-Cl-4 o m-Cl-4).

Etapa (4)

Síntesis del Compuesto 5:

- 45 Se cargaron el Compuesto 4 (250,0 g), A-1 (159,2 g, 1,06 equiv.) y Metil-THF (5113 g) al reactor. Se añadieron DIPEA (283,7 g, 2,85 equiv.), hidroxibenzotriazol (HOBt, 12,5 g, 0,11 equiv.) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC.HCl, 216,3 g, 1,47 equiv.). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6-24 horas, momento en el cual el análisis HPLC indicó la finalización de la reacción (compuesto 4 ≤ 3 %). Después, la mezcla se extrajo con una solución de HCl 1 M (2270 g), agua purificada (2270 g), bicarbonato sódico al 7 % (2270 g), agua purificada (2270 g) y una solución al 25 % de cloruro sódico (2270 g). The Metil-THF was then vacuumdistilled at < 40 °C and chased repeatedly with isopropil alcohol. Cuando el análisis indicó que quedaba < 1 mol% de metil-THF, la mezcla se enfrió gradualmente a 0-5 °C y se agitó a 0-5 °C durante al menos 2 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con alcohol isopropílico frío (700 g). La torta se

succionó en seco sobre el filtro durante 4-24 horas, después se secó adicionalmente a 45-55 °C a presión reducida hasta un peso constante. Se aislaron 294 g (rendimiento del 82 %) con una pureza AUC del 99,6 % y 99,4 % en peso.

5 Etapa (5)

Síntesis del Compuesto (I): Se cargaron clorhidrato de hidroxilamina (330 g, 10 equiv.) y metanol (960 g) a un reactor. La solución resultante se enfrió a 0-5 °C y se cargó lentamente metóxido sódico al 25 % (1120 g, 11 equiv.), manteniendo la temperatura a 0-10 °C. Una vez que se completó la adición, la reacción se mezcló a 20 °C durante 1-3 horas y se filtró, y la torta de filtro se lavó con metanol (2 x 210 g). El filtrado (base libre de hidroxilamina) se devolvió al reactor y se enfrió a 0±5 °C. Se añadió el Compuesto 5 (220 g). La reacción se agitó hasta que la reacción se completó (compuesto 5 ≤ 2 %). La mezcla se filtró y se añadieron agua (280 g) y acetato de etilo (890 g) al filtrado. El pH se ajustó a 8 - 9 usando HCl, después se agitó hasta 3 horas antes de filtrarse. La torta de filtro se lavó con agua fría (2570 g), después se secó a presión reducida hasta un peso constante para producir 980 g del sólido en bruto con un rendimiento del 83 %. El compuesto sólido (I) en bruto, se determinó que era la Forma IV/Patrón D.

El sólido en bruto (980 g) se suspendió en 1-propanol (400 g) y agua purificada (220 g). La suspensión se calentó a 40 °C. Después, el lote se enfrió hasta 38 °C durante 30 minutos. La solución se pipeteó con cristales del Compuesto (I) (Forma I/Patrón A, 2-5 % en peso). El lote se mantuvo a 37-38 °C durante 2-4 horas, después, se enfrió gradualmente a 20±2 °C. Se cargó agua (950 g) durante 3-5 horas. El lote se enfrió a 12 °C y se agitó durante 2 h a esta temperatura. El lote se filtró y se lavó con 1-propanol frío/agua, después se secó a 50±5 °C hasta un peso constante para producir 910 g del compuesto (I) purificado con un rendimiento del 93 % y una pureza AUC del 99,8 %.

Métodos de HPLC

I. Método 113.1016

Columna	Zorbax Eclipse XDB-C18, 4,6 mm x 150 mm, 3,5 µm		
Temperatura de la columna	40 °C		
Longitud de onda de detección UV	Ancho de banda 4 nm, Referencia apagada, 215 nm		
Caudal	1,0 ml/min		
Volumen de inyección	10 µl con lavado de aguja		
Fase móvil A	ácido trifluoroacético al 0,05 % (TFA) en agua purificada		
Fase móvil B	TFA al 0,04 % en acetonitrilo		
Recopilación de datos	40,0 min		
Tiempo de ejecución	46,0 min		
Gradiente	Tiempo (min)	Fase móvil A	Fase móvil B
	0,0	98 %	2 %
	36,0	0 %	100 %
	40,0	0 %	100 %
	40,1	98 %	2 %
	46,0	98 %	2 %

II. Método 113.942

Columna	ACE Excel 3 super C18, 4,6 mm x 150 mm, 3 µm		
Temperatura de la columna	40 °C		
Longitud de onda de detección UV	Ancho de banda 4 nm, Referencia apagada, 214 nm		
Caudal	1,0 ml/min		
Volumen de inyección	10 µl con lavado de aguja		
Fase móvil A	ácido trifluoroacético al 0,05 % (TFA) en agua purificada		
Fase móvil B	TFA al 0,04 % en acetonitrilo		
Recopilación de datos	22,0 min		
Tiempo de ejecución	28,0 min		
Gradiente	Tiempo (min)	Fase móvil A	Fase móvil B
	0,0	98 %	2 %
	18,0	0 %	100 %
	22,0	0 %	100 %
	22,1	98 %	2 %
	28,0	98 %	2 %

III. Método 113.953

Columna	ACE Excel 3 super C18, 4,6 mm x 150 mm, 3 µm		
Temperatura de la columna	40 °C		
Longitud de onda de detección UV	Ancho de banda 4 nm, Referencia apagada, 235 nm		
Caudal	1,0 ml/min		
Volumen de inyección	10 µl con lavado de aguja		
Fase móvil A	ácido trifluoroacético al 0,05 % (TFA) en agua purificada		
Fase móvil B	TFA al 0,04 % en acetonitrilo		
Recopilación de datos	40,0 min		
Tiempo de ejecución	46,0 min		
Gradiente	<u>Tiempo (min)</u>	<u>Fase móvil A</u>	<u>Fase móvil B</u>
	0,0	98 %	2 %
	36,0	0 %	100 %
	40,0	0 %	100 %
	40,1	98 %	2 %
	46,0	98 %	2 %

IV. Método 113.946

5

<u>Columna</u>	<u>Zorbax Eclipse XDB-C18. 4,6 mm x 150 mm. 3,5 µm</u>		
<u>Temperatura de la columna</u>	<u>40 °C</u>		
<u>Longitud de onda de detección UV</u>	<u>Ancho de banda 4 nm. Referencia apagada, 214 nm</u>		
<u>Caudal</u>	<u>1,0 ml/min</u>		
<u>Volumen de inyección</u>	<u>10 µl con lavado de aguja</u>		
<u>Fase móvil A</u>	<u>ácido trifluoroacético al 0,05 % (TFA) en agua purificada</u>		
<u>Fase móvil B</u>	<u>TFA al 0,04 % en acetonitrilo</u>		
<u>Recopilación de datos</u>	<u>40,0 min</u>		
<u>Tiempo de ejecución</u>	<u>46,0 min</u>		
<u>Gradiente</u>	<u>Tiempo (min)</u>	<u>Fase móvil A</u>	<u>Fase móvil B</u>
	<u>0,0</u>	<u>98 %</u>	<u>2 %</u>
	<u>36,0</u>	<u>0 %</u>	<u>100 %</u>
	<u>40,0</u>	<u>0 %</u>	<u>100 %</u>
	<u>40,1</u>	<u>98 %</u>	<u>2 %</u>
	<u>46,0</u>	<u>98 %</u>	<u>2 %</u>

V. Método 113.964

Columna	ACE Excel 3 super C18, 4,6 mm x 150 mm, 3 µm		
Temperatura de la columna	40 °C		
Longitud de onda de detección UV	Ancho de banda 4 nm, Referencia apagada, 272 nm		
Caudal	1,0 ml/min		
Volumen de inyección	10 µl con lavado de aguja		
Fase móvil A	ácido trifluoroacético al 0,05 % (TFA) en agua purificada		
Fase móvil B	TFA al 0,04 % en acetonitrilo		
Recopilación de datos	40,0 min		
Tiempo de ejecución	46,0 min		
Gradiente	<u>Tiempo (min)</u>	<u>Fase móvil A</u>	<u>Fase móvil B</u>
	0,0	98 %	2 %
	36,0	0 %	100 %
	40,0	0 %	100 %
	40,1	98 %	2 %
	46,0	98 %	2 %

10 VI. Método 113.941

Columna	Zorbax Eclipse XDB-C18, 4,6 mm x 150 mm, 3,5 µm		
Temperatura de la columna	40 °C		
Longitud de onda de detección UV	Ancho de banda 4 nm, Referencia apagada, 272 nm		
Caudal	1,0 ml/min		

(continuación)

Volumen de inyección	10 µl con lavado de aguja		
Fase móvil A	ácido trifluoroacético al 0,05 % (TFA) en agua purificada		
Fase móvil B	TFA al 0,04 % en acetonitrilo		
Recopilación de datos	40,0 min		
Tiempo de ejecución	46,0 min		
Gradiente	<u>Tiempo (min)</u>	<u>Fase móvil A</u>	<u>Fase móvil B</u>
	0,0	98 %	2 %
	36,0	0 %	100 %
	40,0	0 %	100 %
	40,1	98 %	2 %
	46,0	98 %	2 %

Formas cristalinas del Compuesto (I)

5 I. Forma I/ Patrón A

2-((2-Clorofenil)(fenil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida (es decir, el compuesto (I)) puede existir en la Forma cristalina I (denominado en el presente documento como "Forma I"). La Forma I puede caracterizarse usando difracción de rayos X en polvo (XRPD). El patrón XRPD de la Forma I se muestra en la Figura 8 y se denomina como "Patrón A".

Tabla 5. Lista de picos para el Patrón A (Figura 8)

Ángulo (2θ) grados	% de Intensidad	valor d (Å)
8,31	100	10,626
10,00	15,3	8,834
10,62	17,8	8,327
12,82	6,4	6,898
15,62	9,2	5,667
16,60	36,4	5,337
17,20	9,4	5,152
17,67	9,5	5,014
19,63	8,5	4,518
19,99	22,7	4,438
20,64	10,1	4,300
21,08	18,2	4,210
21,33	32,4	4,162
24,41	7,3	3,643
24,95	30,7	3,566
26,08	16,1	3,413

La Forma I también se puede caracterizar por calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis gravimétrico térmico (TGA) (véase las Figuras 8 y 9, respectivamente). El experimento de sorción de vapor dinámico (DVS) reveló menos del 0,2 % de absorción de humedad por el Compuesto (I), Forma I/Patrón A, cuando se sometió a humedad relativa entre 0-95 por ciento y no se observó ningún cambio en la forma cristalina. El análisis DSC también indicó un evento térmico endotérmico (punto de fusión) a aproximadamente 173 °C, seguido de un evento exotérmico (posible descomposición). El análisis TGA reveló que hay una pérdida de peso inferior al 0,1 % en la muestra de 35 a 150 °C.

La valoración de Karl Fischer (KF) también reveló menos del <1 % del contenido de agua.

La Forma I del compuesto (I) puede prepararse a partir del compuesto amorfo (I), o de otra forma cristalina del compuesto (I), agitando durante 8-16 horas (por ejemplo, durante una noche) en una suspensión de etanol.

II. Forma IV/Patrón D

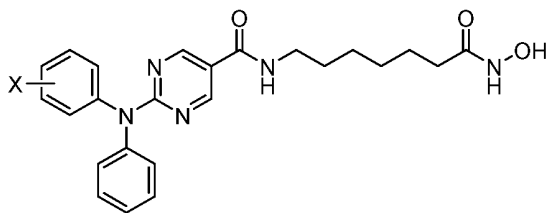
2-((2-Clorofenil)(fenil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirimidin-5-carboxamida (es decir, el compuesto (I)) puede existir en la Forma cristalina IV (denominado en el presente documento como "Forma IV"). La Forma IV se puede caracterizar usando difracción de rayos X en polvo (XRPD). El patrón XRPD de la Forma IV se muestra en la Figura 11 y se denomina como "Patrón D".

Tabla 6. Lista de picos para el Patrón D XRPD, Forma IV

Ángulo (2 θ) grados	% de Intensidad	valor d (Å)
5,13	32,9	17,212
11,78	100	7,508
13,60	61,8	6,506
13,80	77,2	6,412
14,48	10,4	6,112
16,01	15	5,532
17,13	19,9	5,172
20,30	26,7	4,370
21,16	10,6	4,195
23,69	82,4	3,753
24,05	42,7	3,698
24,70	13,3	3,601
25,16	25,1	3,536
26,95	19	3,306
27,36	14,3	3,258
30,61	9,1	2,918

REIVINDICACIONES

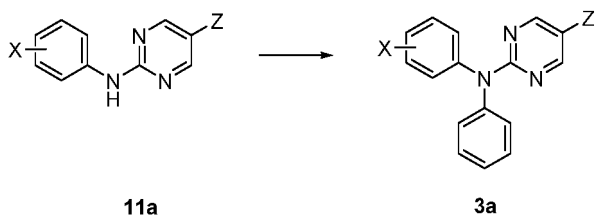
1. Un método para fabricar un compuesto (Ia):



(Ia)

que comprende las etapas de:

convertir el compuesto 11a en el compuesto 3a:



11a

3a

;

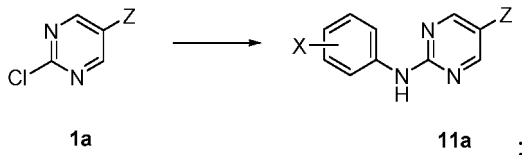
donde X se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo;

Z es $-\text{CO}_2\text{R}$; y

R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

convertir el compuesto 3a en el compuesto (Ia).

2. El método de la reivindicación 1, donde el compuesto 11a se prepara mediante un método que comprende la etapa de: convertir el compuesto 1a en el compuesto 11a:



1a

11a

;

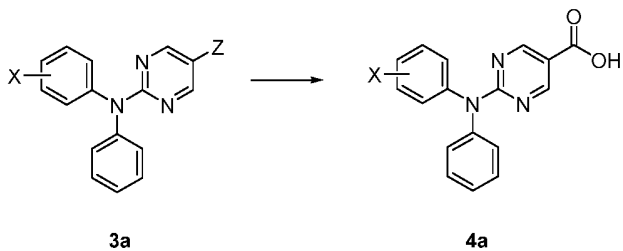
donde X se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo;

Z es $-\text{CO}_2\text{R}$; y

R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

3. El método de la reivindicación 1, donde la etapa de convertir el compuesto 3a en el compuesto (Ia) comprende las etapas de:

convertir el compuesto 3a en el compuesto 4a:



3a

4a

;

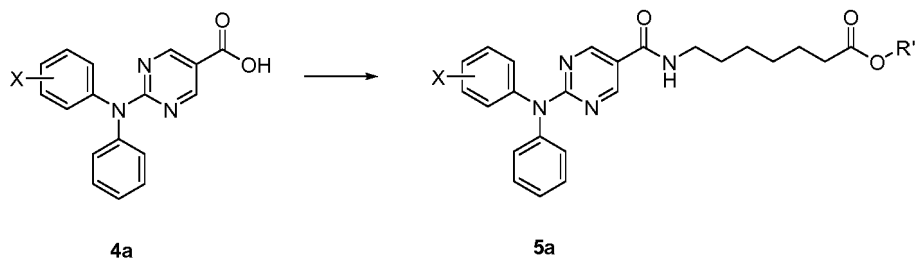
y

convertir el compuesto 4a en el compuesto (Ia).

4. El método de la reivindicación 3, donde la etapa de convertir el compuesto 4a en el compuesto (Ia) comprende las

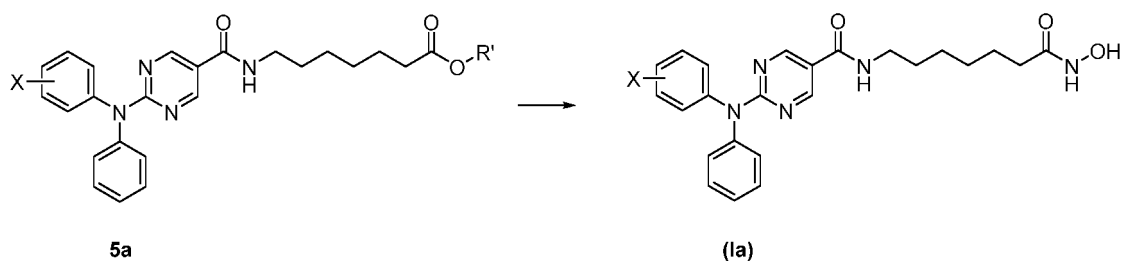
etapas de:

convertir el compuesto 4a en el compuesto 5a:



donde X se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo; y
R' es alquilo C₁-C₆; y

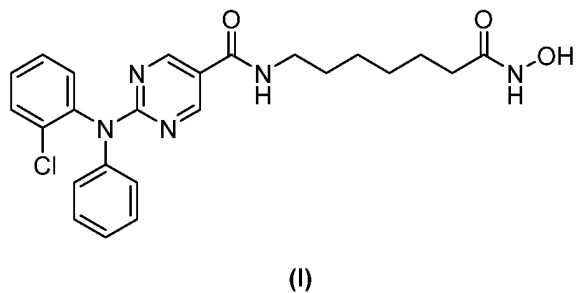
convertir el compuesto 5a en el compuesto (Ia):



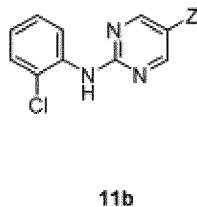
donde X se selecciona entre flúor, cloro, bromo y yodo.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde X es cloro.

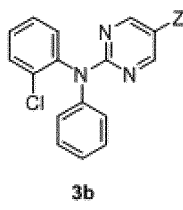
6. El método de la reivindicación 1, donde el compuesto (Ia) es el compuesto (I):



el compuesto 11a es el compuesto 11b:

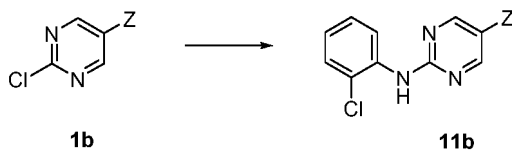


y
el compuesto 3a es el compuesto 3b:

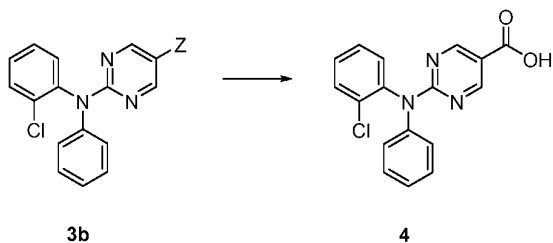


donde Z es $-\text{CO}_2\text{R}$;
donde R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

7. El método de la reivindicación 6, donde el compuesto 11b se prepara mediante un método que comprende la etapa de: convertir el compuesto 1b en el compuesto 11b:

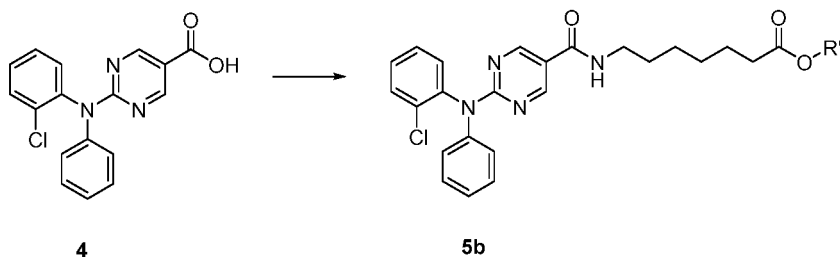


8. El método de la reivindicación 6, donde la etapa de convertir el compuesto 3b en el compuesto (I) comprende:
convertir el compuesto 3b en el compuesto 4:



y
convertir el compuesto 4 en el compuesto (I).

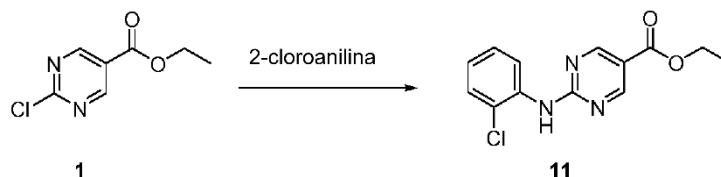
9. El método de la reivindicación 8, donde la etapa de convertir el compuesto 4 en el compuesto (I) comprende:
convertir el compuesto 4 en el compuesto 5b:



donde R' es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y
convertir el compuesto 5b en el compuesto (I).

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 4, 5 y 9, donde R' es metilo.

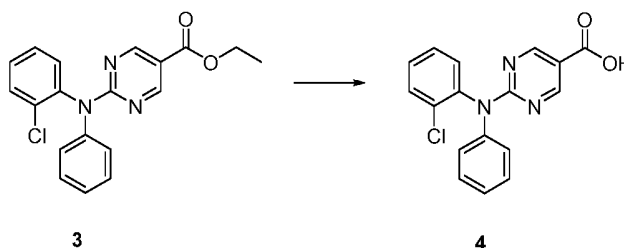
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, donde la etapa de convertir el compuesto 1b en el compuesto 11b comprende hacer reaccionar el compuesto 1 con 2-cloroanilina para obtener el compuesto 11:



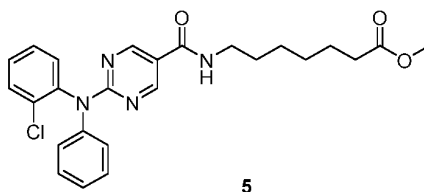
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6-11, donde la etapa de convertir el compuesto 11b en el compuesto 3b comprende hacer reaccionar el compuesto 11 con yodobenceno para obtener el compuesto 3:



13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8-12, donde la etapa de convertir el compuesto 3b en el compuesto 4 comprende hidrolizar el éster del compuesto 3:



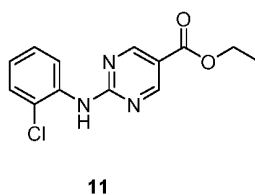
14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8-13, donde la etapa de convertir el compuesto 4 en el compuesto 5b comprende hacer reaccionar el compuesto 4 con 7-aminoheptanoato de metilo para obtener el compuesto 5:



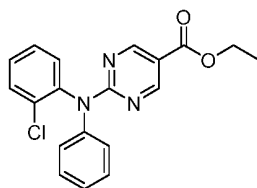
15. El método de la reivindicación 14, donde la etapa de convertir el compuesto 5b en el compuesto (I) comprende hacer reaccionar el compuesto 5 con hidroxilamina o una sal de la misma, para obtener el compuesto (I) o una sal del mismo.

16. El método de la reivindicación 1, donde el compuesto la es el compuesto (I), que comprende las siguientes etapas:

(1) hacer reaccionar 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo con 2-cloroanilina para obtener el compuesto 11:

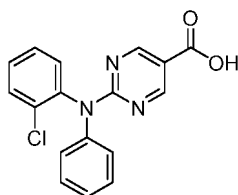


(2) hacer reaccionar el compuesto 11 con yodobenceno para obtener el compuesto 3:



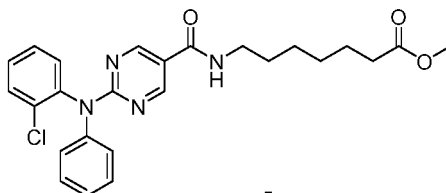
3 ;

- 5 (3) hacer reaccionar el compuesto 3 con una base acuosa, seguido de la reacción con un ácido, para obtener el compuesto 4:



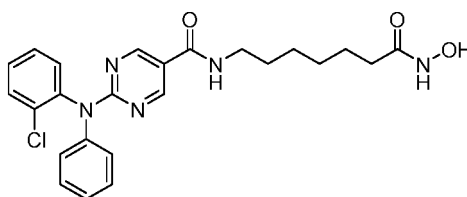
4 ;

- 10 (4) hacer reaccionar el compuesto 4 con 7-aminoheptanoato de metilo para obtener el compuesto 5:



5 ;

- 15 y
(5) hacer reaccionar el compuesto 5 con hidroxilamina o una sal de la misma, para obtener el compuesto (I) o una sal del mismo:



(I) .

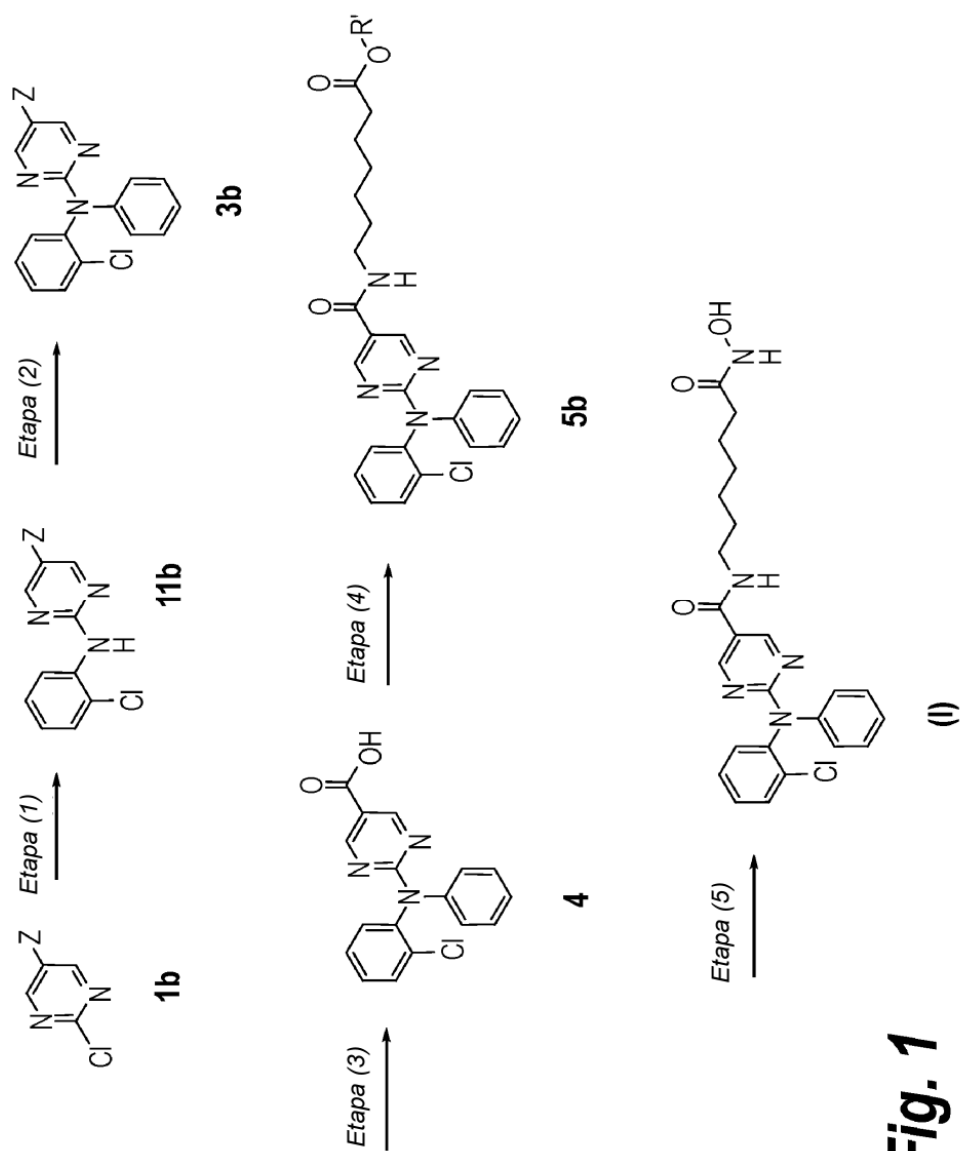
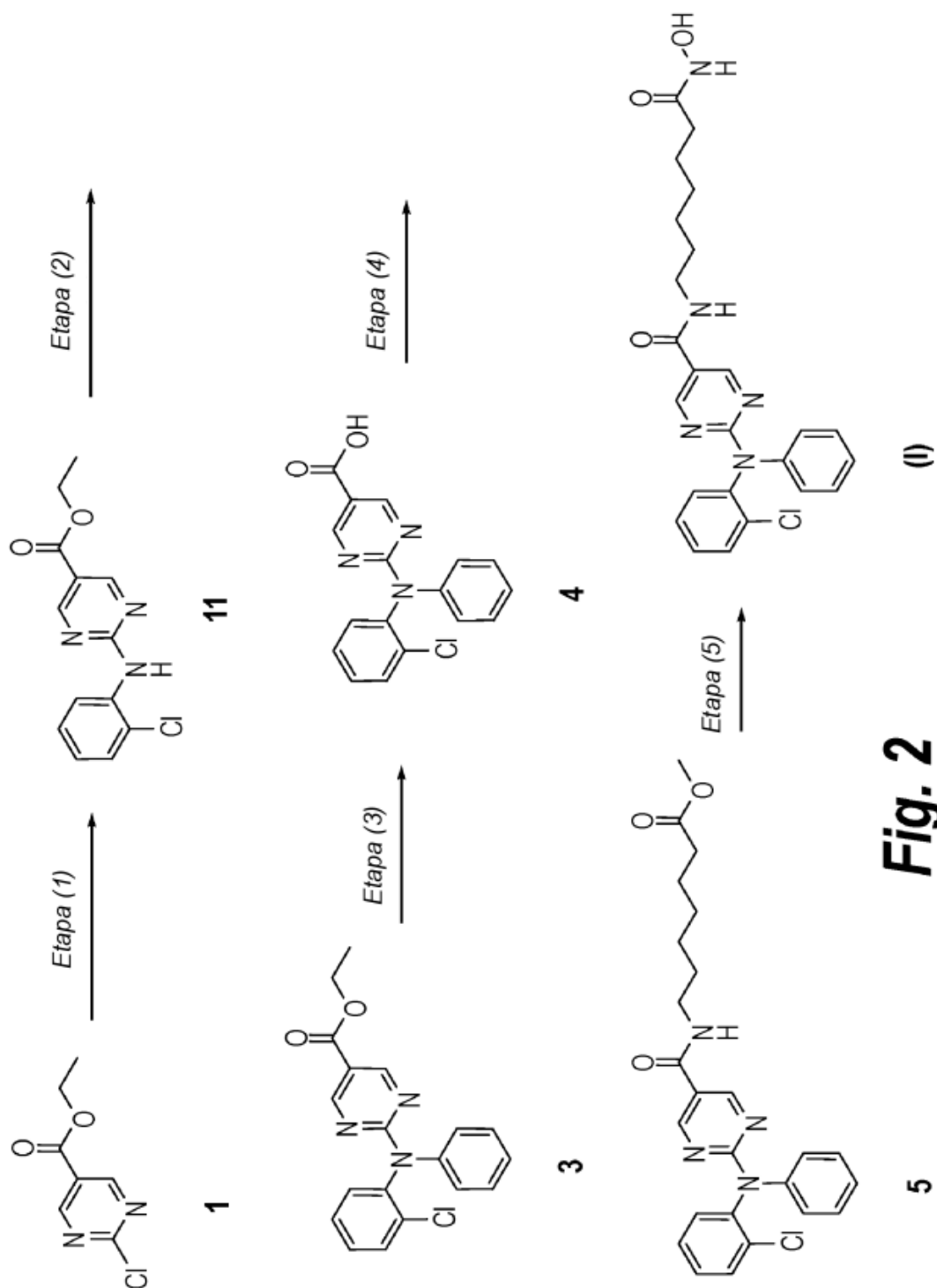


Fig. 1

**Fig. 2**

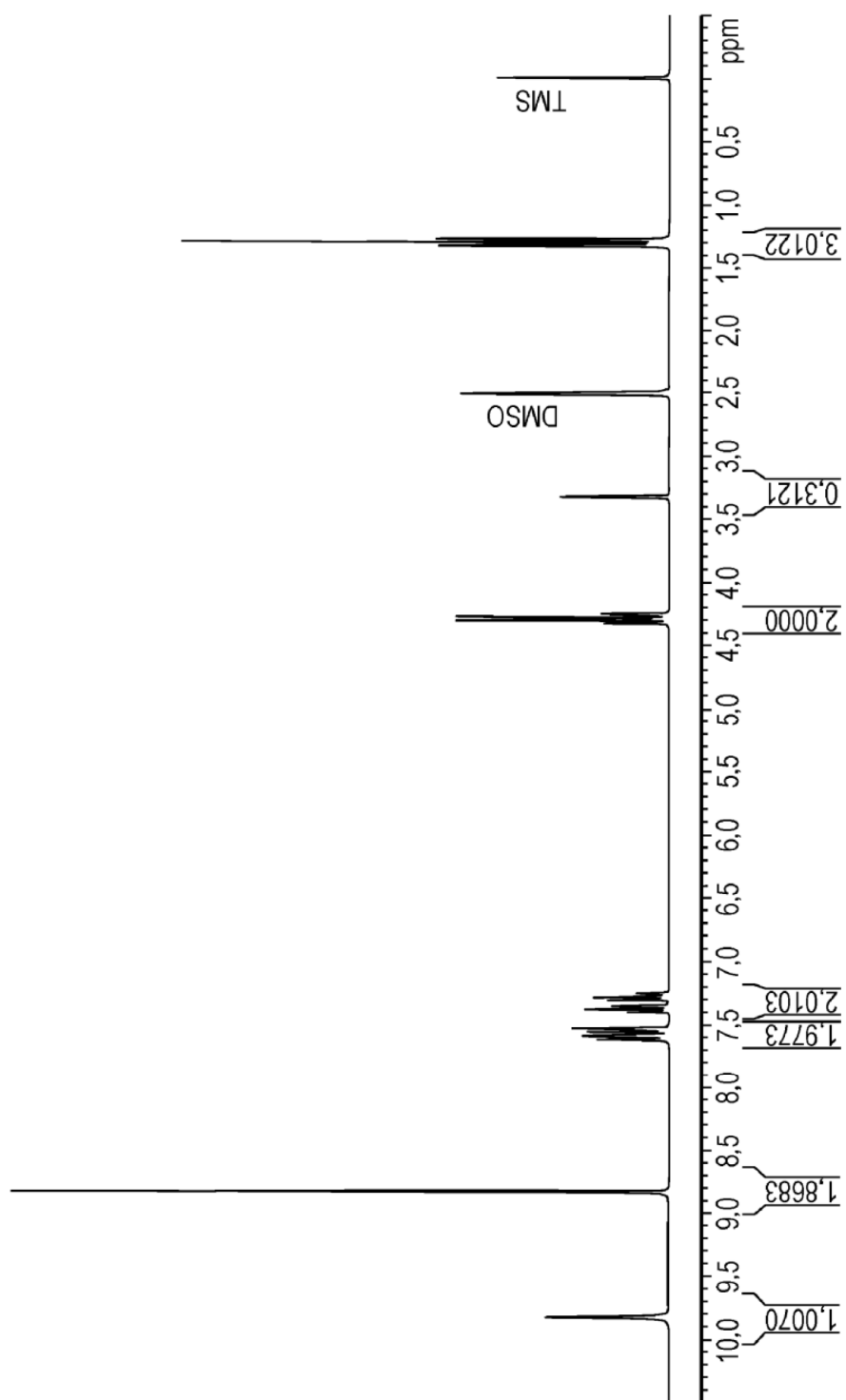


Fig. 3

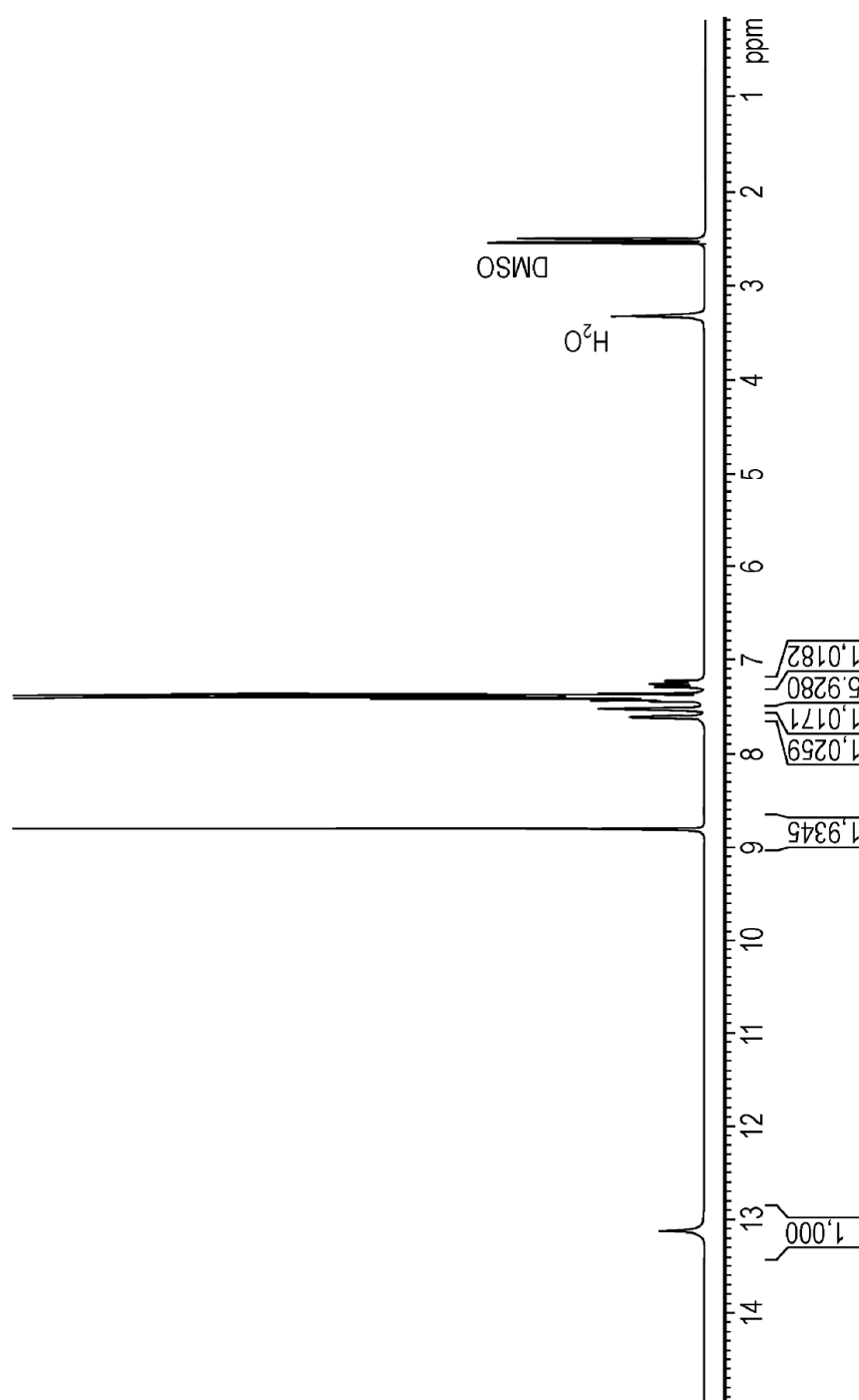


Fig. 4

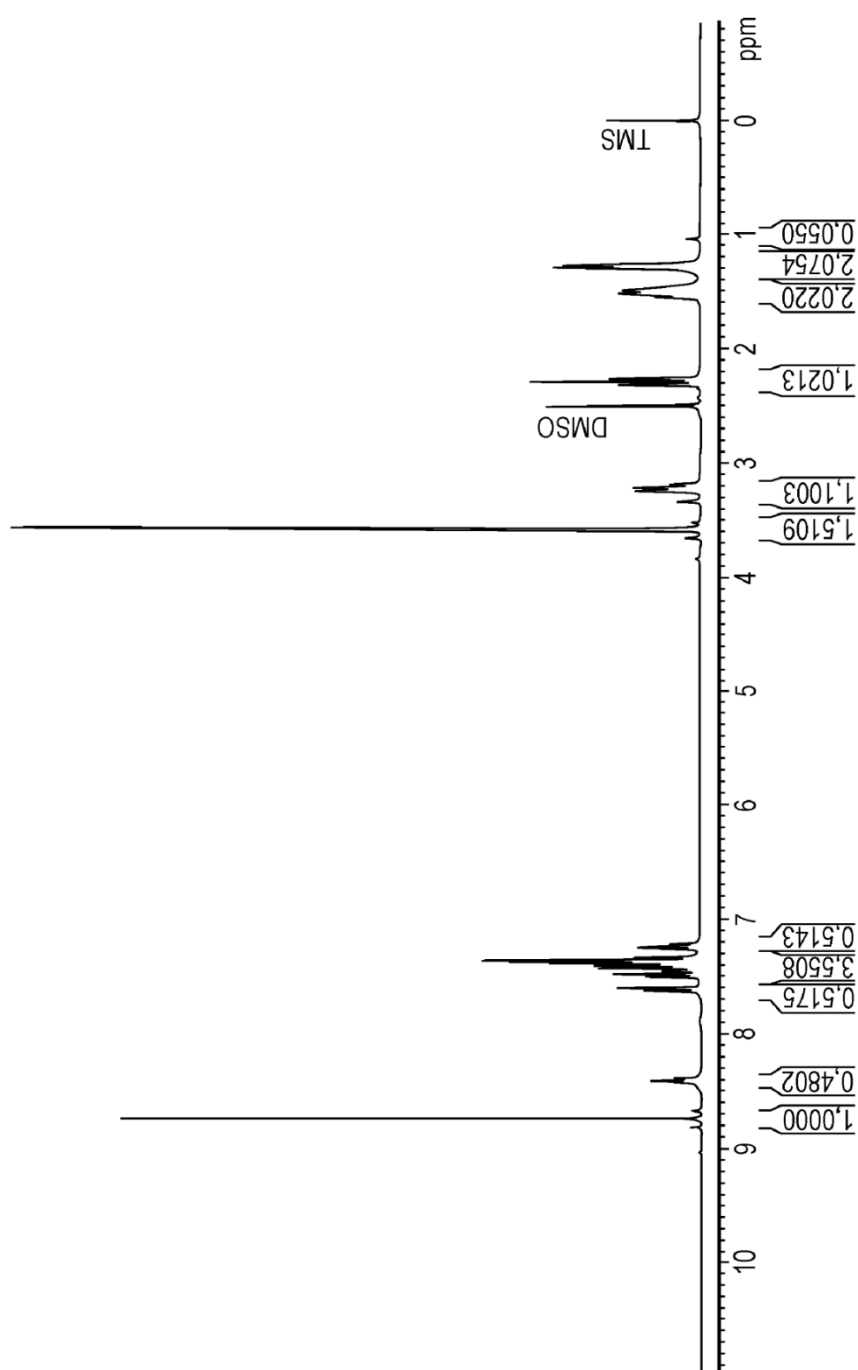
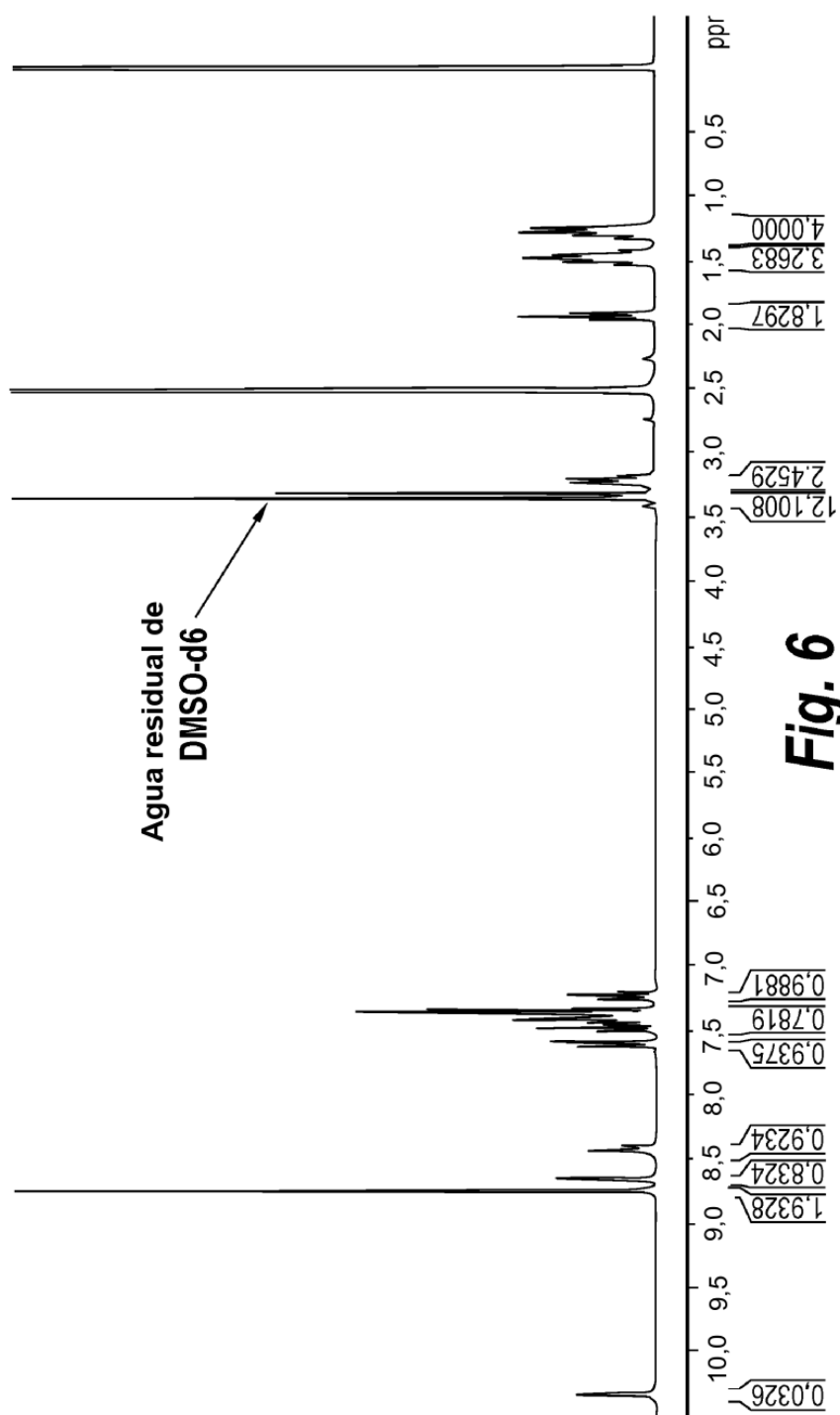
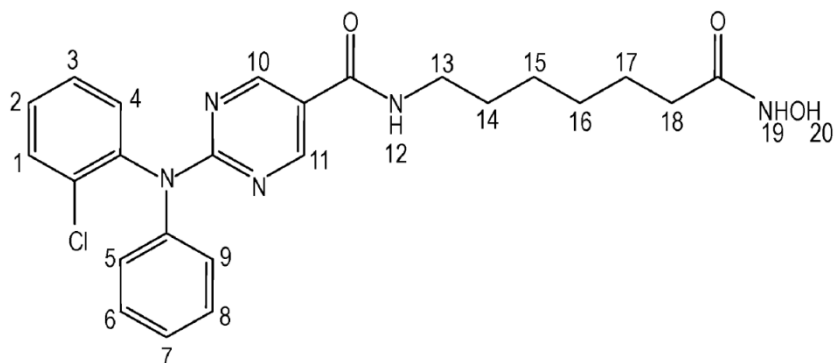


Fig. 5





Señal pico ^1H , ppm	Protón asignado (Figura 1)
10,35 (1H, s)	19
8,76 (2H, s)	10, 11
8,67 (1H, s)	20
8,42 (1H, t, $J=4,4$ Hz)	12
7,62 (1H, dd, $J_1=7,6$ Hz, $J_2=2,0$ Hz)	1
7,52 (1H, dd, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2=2,0$ Hz) 7,42 (6H, m. $J=6,0$ Hz)	4 2,3, 5, 6, 8, 9,
7,21 (1H, tt, $J_1=7,2$ Hz, $J_2=1,6$ Hz)	7
3,24 (2H, c)	13
1,97 (2H, t, $J=7,2$ Hz)	18
1,49 (4H, m)	14, 17
1,26 (4H, m)	15, 16

Fig. 7

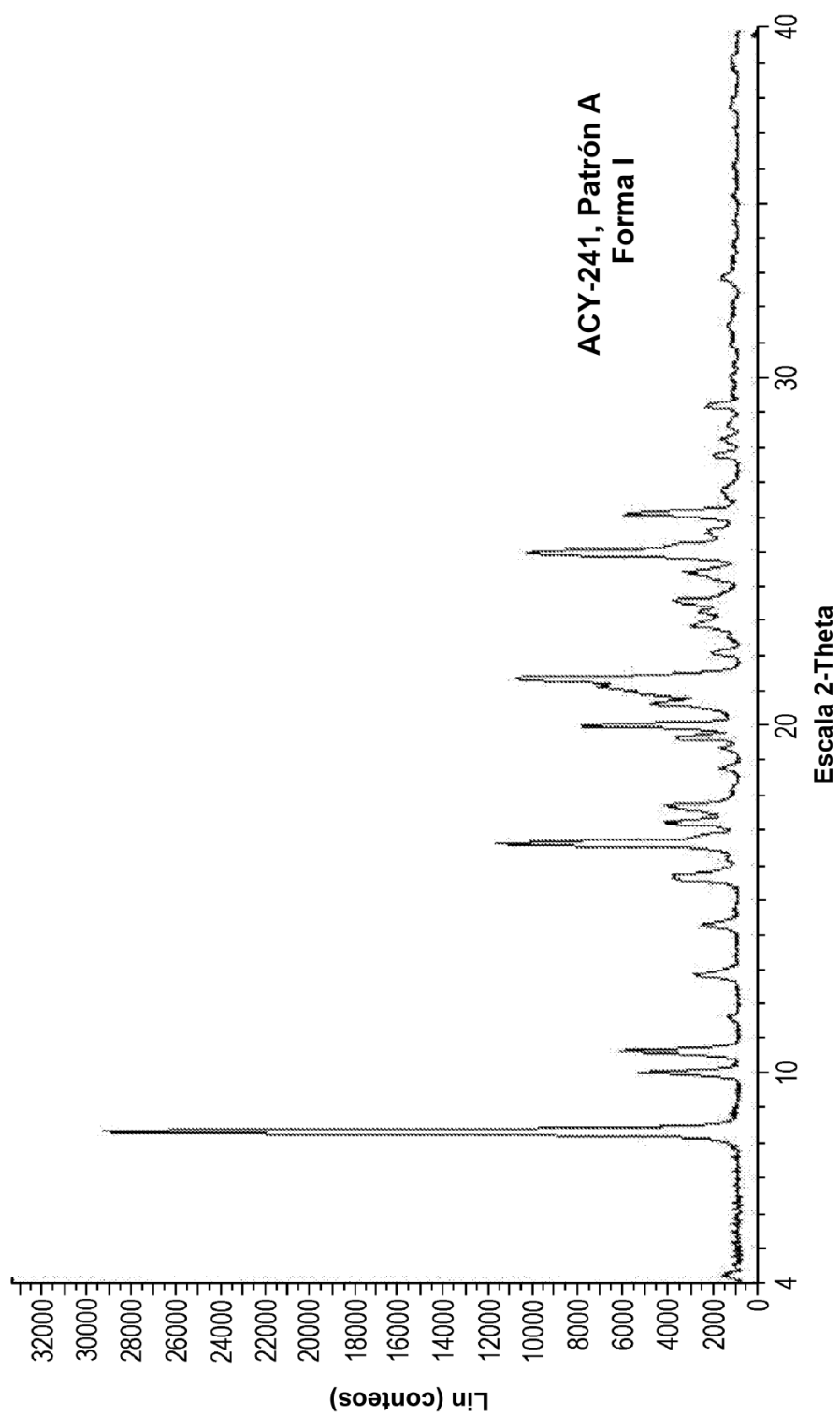


Fig. 8

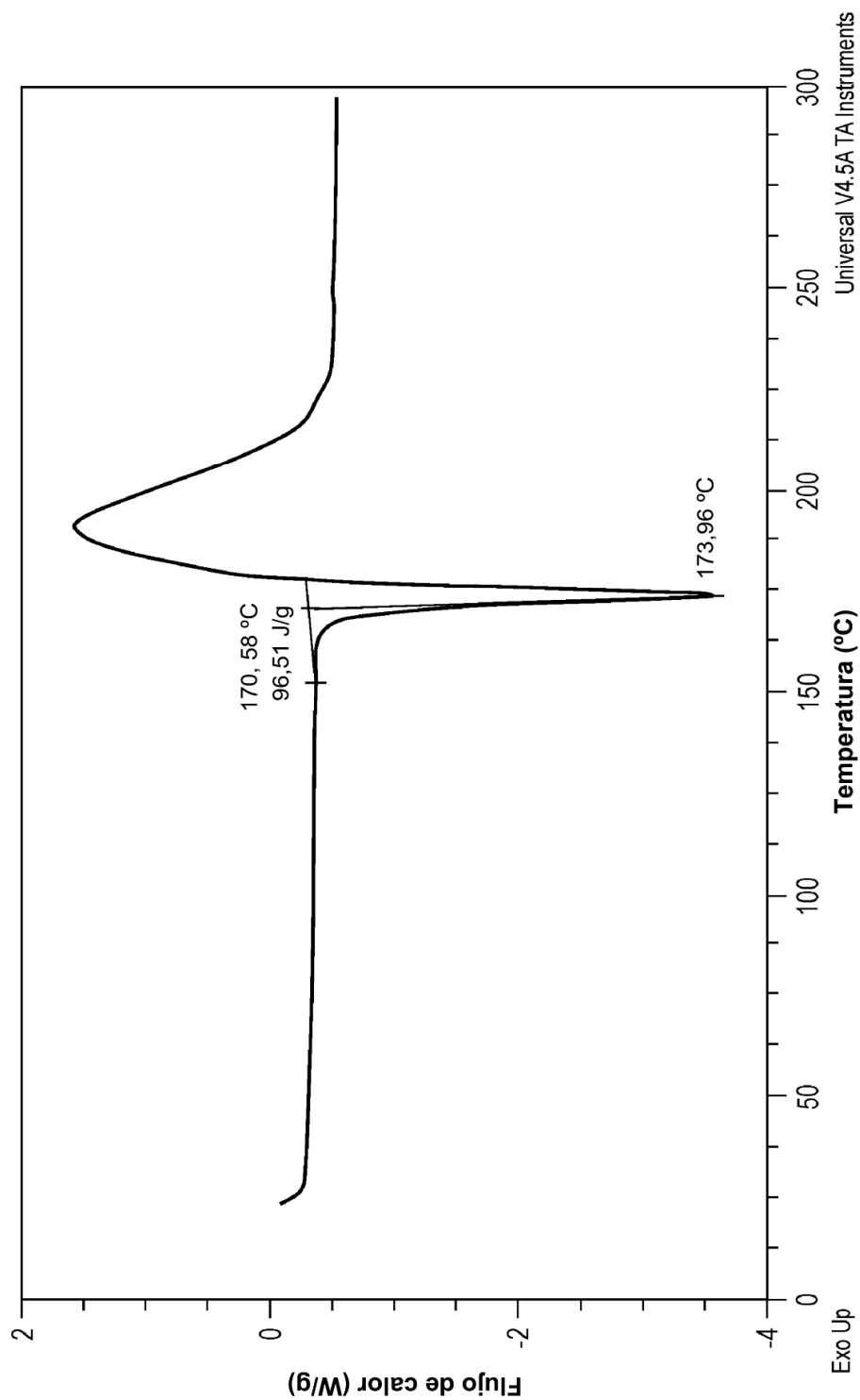


Fig. 9

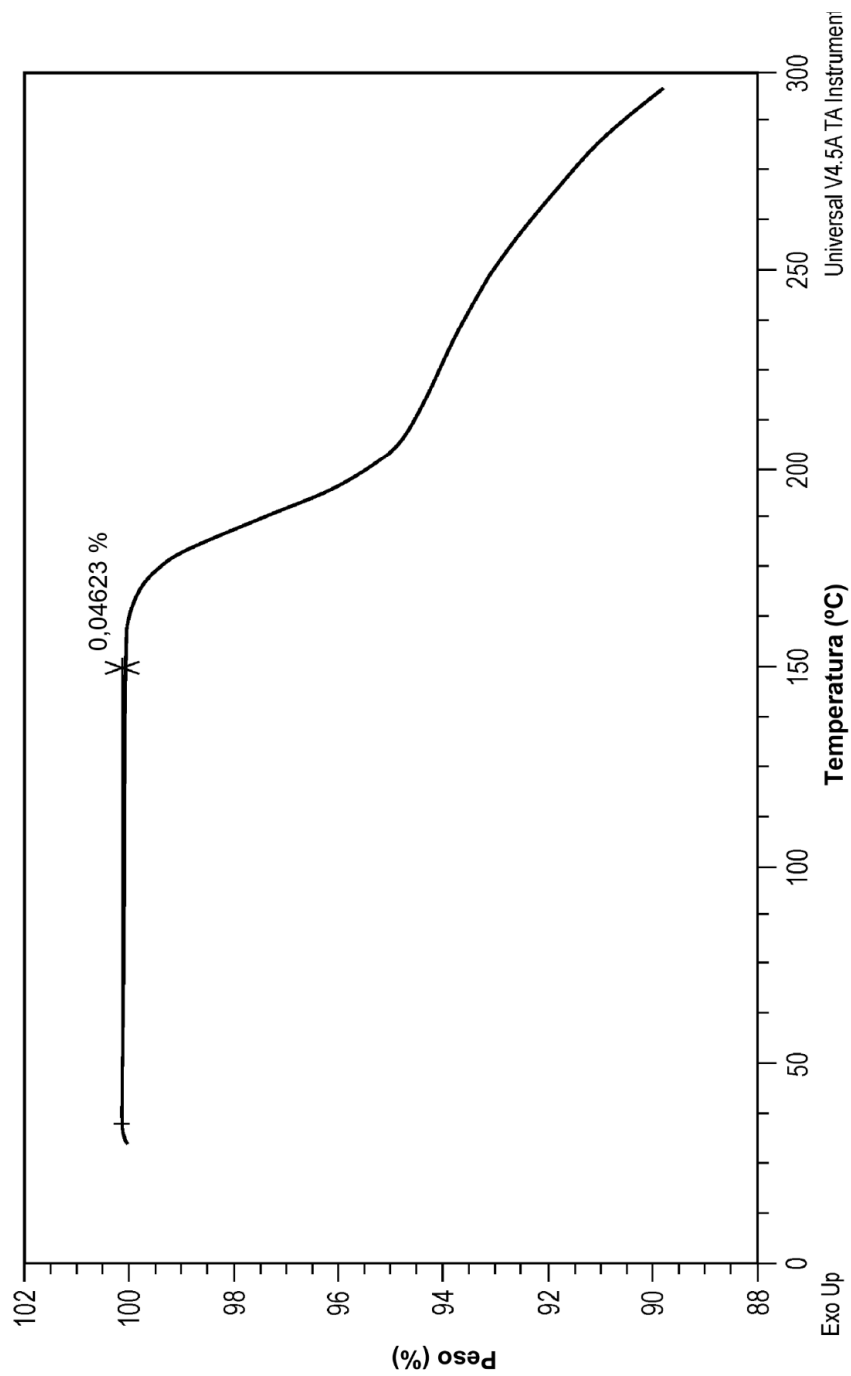


Fig. 10

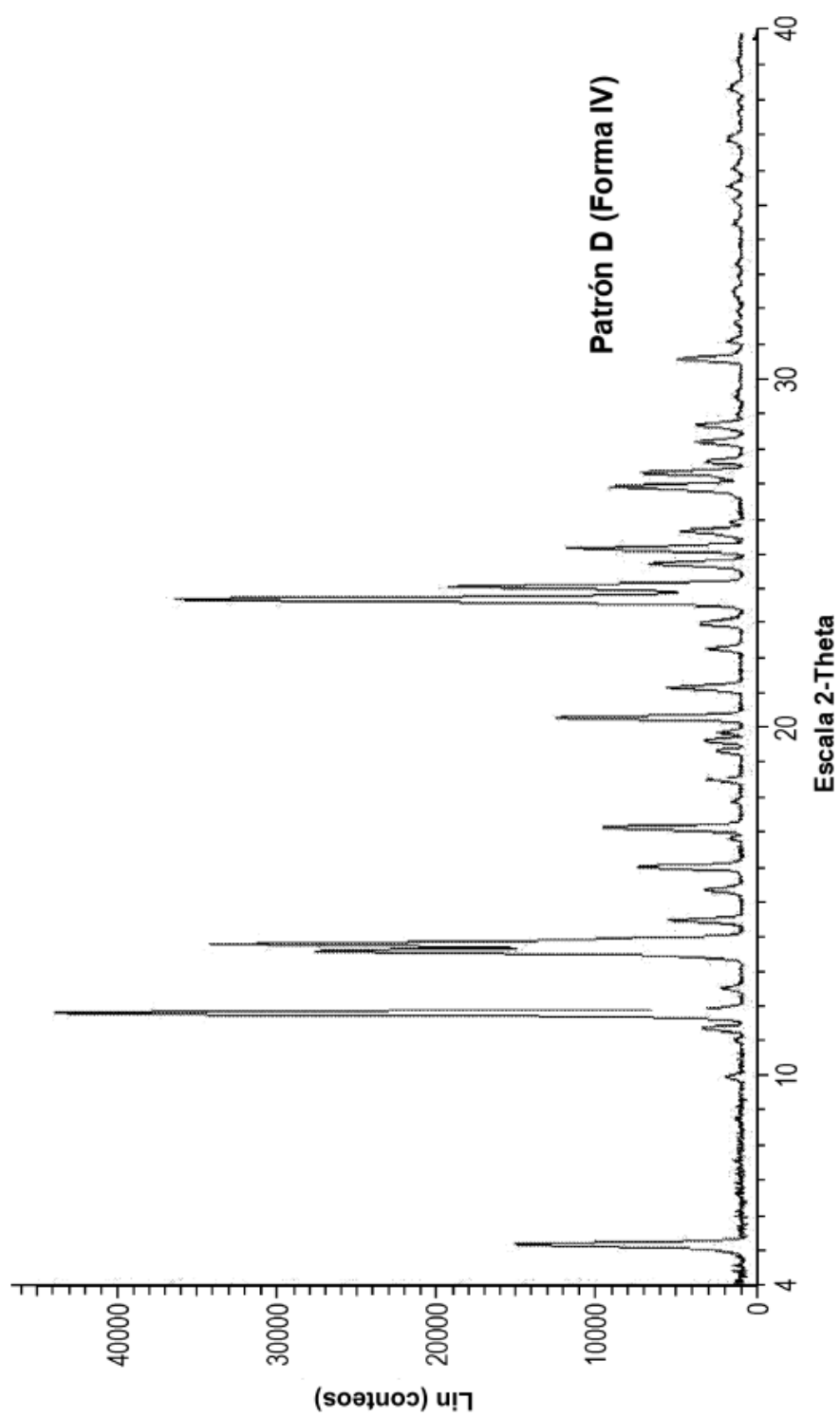


Fig. 11