

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 476**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2017 PCT/FI2017/000012**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2018 WO18002415**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2017 E 17745368 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3478684**

54 Título: **Nuevos procesos para la preparación de Vemurafenib**

30 Prioridad:

**01.07.2016 FI 20165557**  
**12.10.2016 FI 20165778**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.01.2021**

73 Titular/es:

**FERMION OY (100.0%)**  
**Koivu-Mankkaan tie 6 a**  
**02200 Espoo, FI**

72 Inventor/es:

**KATAJA, ANTTI**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 802 476 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

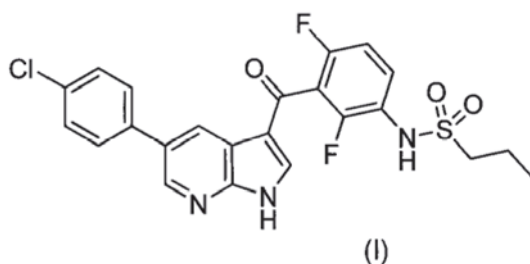
Nuevos procesos para la preparación de Vemurafenib

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona procesos mejorados para la fabricación de Vemurafenib, *N*-(3-(5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida.

10 **Antecedentes de la invención**

El compuesto *N*-(3-(5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida o {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (Vemurafenib) es un inhibidor enzimático de BRAF eficaz para el tratamiento de enfermedades tales como melanoma metastásico, cánceres de tiroides y cánceres colorrectales. Tiene la fórmula química (I) que se presenta a continuación.

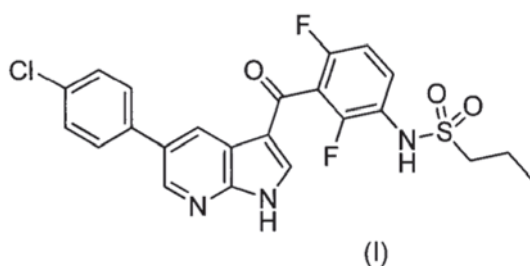


La síntesis del compuesto de fórmula (I) se ha descrito previamente en los documentos WO 2007/002433, WO 2011/015522 y WO 2012/010538. Sin embargo, el proceso descrito en el documento WO 2011/015522 adolece de la estrategia de protección-desprotección en las últimas etapas que disminuye significativamente el rendimiento global, mientras que el material de partida, pinacol éster del ácido 1-etoxieten-2-borónico, usando en el documento WO 2012/010538 es un reactivo costoso que es difícil de preparar.

Por lo tanto, es deseable proporcionar un método mejorado para producir vemurafenib con alto rendimiento y pureza. La utilización de nuevos materiales de partida proporciona un proceso que es más rentable y adecuado para su uso a gran escala que los procesos conocidos en la técnica anterior.

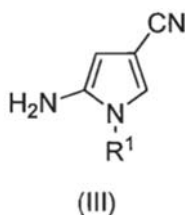
30 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un proceso para la fabricación del compuesto de fórmula (I)

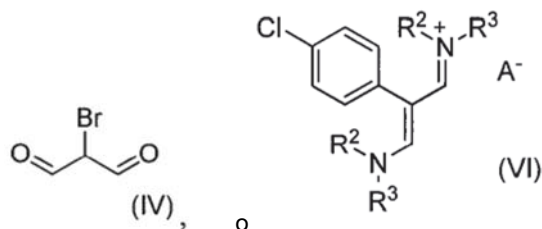


35 comprendiendo el proceso

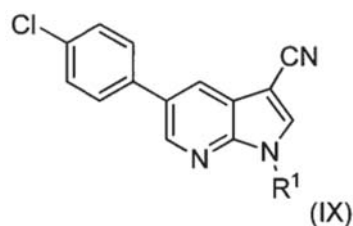
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



40 en donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o bencilo opcionalmente sustituido, con un compuesto de fórmula (IV); o un compuesto de fórmula (VI)

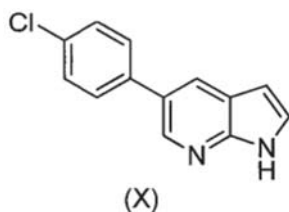


5 en donde  $R^2$  y  $R^3$  son grupos adecuados para la formación de un reactivo de Vilsmeier y  $A^-$  es un anión no coordinante adecuado, para producir un compuesto de fórmula (IX)



10 en donde  $R^1$  es como se ha definido anteriormente, y

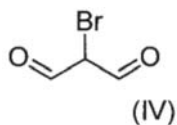
(b) someter el compuesto de fórmula (IX) a la eliminación del grupo  $R^1$  y convertir el grupo nitrilo en un ácido carboxílico, y finalmente realizar una descarboxilación para producir el compuesto de fórmula (X)



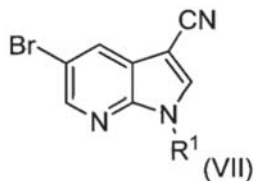
15 y,

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) con ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico para dar un compuesto de fórmula (I).

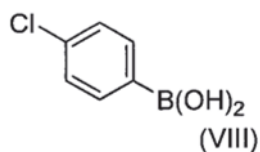
20 En otra realización se proporciona el proceso descrito anteriormente a) a c) para la fabricación del compuesto de fórmula (I), en donde la etapa a) es como se ha descrito anteriormente; y dicho compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar adicionalmente con el compuesto de fórmula (IV)



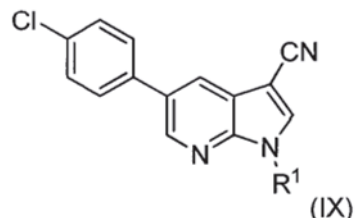
25 para obtener el compuesto de fórmula (VII)



30 en donde  $R^1$  es alquilo  $C_{1-5}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  o bencilo opcionalmente sustituido, y posteriormente tratar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII)



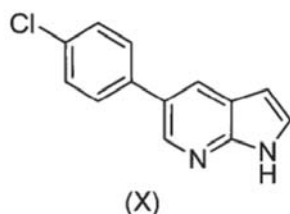
para producir un compuesto de fórmula (IX)



5

en donde R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, y

10 b) someter el compuesto de fórmula (IX) a la eliminación del grupo R<sup>1</sup> y convertir el grupo nitrilo en un ácido carboxílico, y finalmente realizar una descarboxilación para producir el compuesto de fórmula (X)

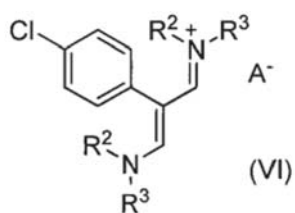


y,

15

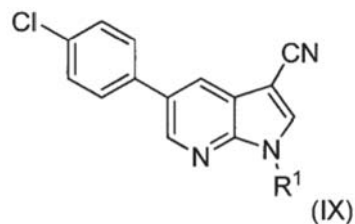
c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) con ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico para dar un compuesto de fórmula (I).

20 En otra realización de acuerdo con la presente invención se proporciona el proceso descrito anteriormente para la fabricación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las etapas a) a c) anteriores, en donde la etapa a) es como se ha descrito anteriormente; y dicho compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar adicionalmente con el compuesto de fórmula (VI)



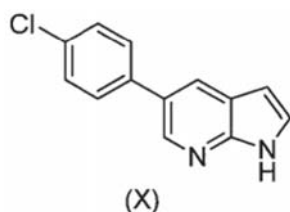
25

para obtener el compuesto de fórmula (IX)



30 en donde R<sup>1</sup> es alquilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o bencilo opcionalmente sustituido, y

(b) someter el compuesto de fórmula (IX) a la eliminación del grupo R<sup>1</sup> y convertir el grupo nitrilo en un ácido carboxílico, y finalmente realizar una descarboxilación para producir el compuesto de fórmula (X)



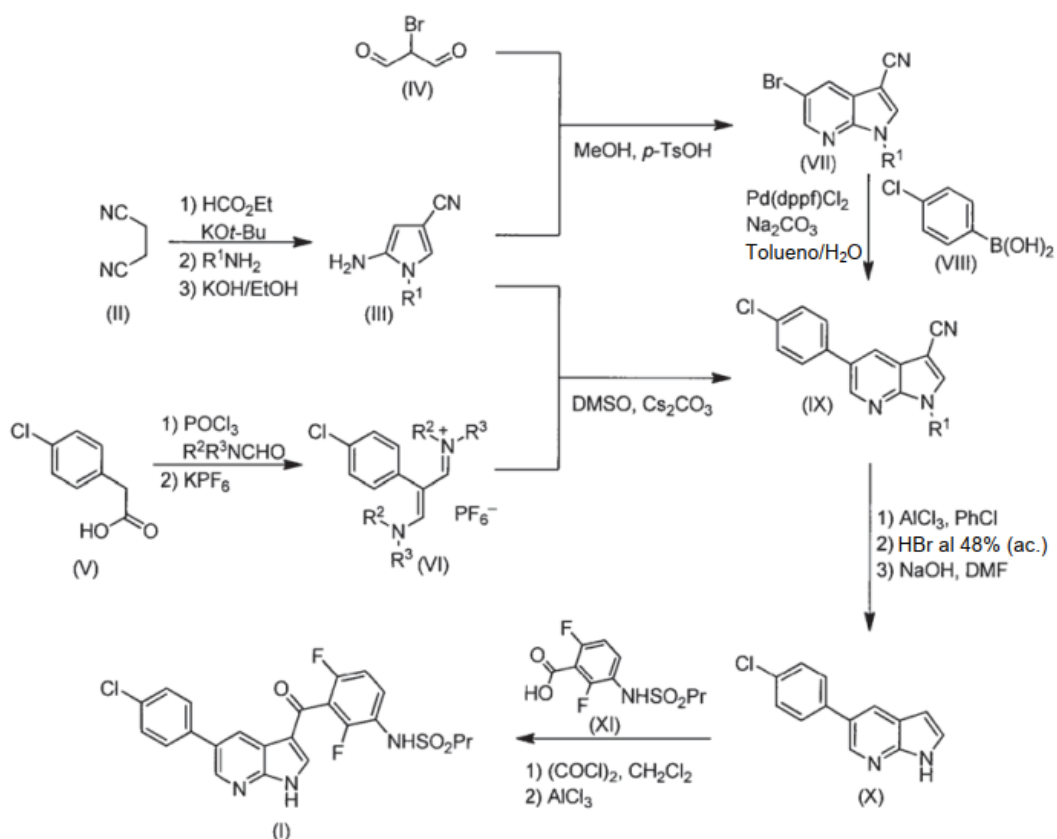
y,

- 5 (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) con ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico para dar un compuesto de fórmula (I).

10 En otro aspecto más la presente invención proporciona procesos para la fabricación del compuesto de fórmula (I), minimizando el uso de catalizadores de paladio y evitando las secuencias de protección-desprotección que disminuyen el rendimiento global. Minimizar las etapas catalizadas con paladio disminuye considerablemente el riesgo de contaminar el producto con residuos metálicos.

**Descripción detallada de la invención**

- 15 Sorprendentemente, se ha descubierto que pueden lograrse beneficios significativos con los procesos de la invención para la fabricación de vemurafenib (I), como rendimientos mejorados, menores costes de materiales y, además, el proceso es adecuado para una escala industrial más grande ya que en el presente proceso no se requiere el uso de grupos protectores y el uso de catalizadores de paladio se reduce significativamente si es necesario.
- 20 Los procesos de la presente invención pueden resumirse, pero sin limitación, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general (esquema 1) en donde, si no se indica claramente lo contrario, todas las abreviaturas y expresiones tienen significados bien conocidos para el experto en la materia de la química orgánica.



Esquema 1

25

Los rasgos característicos de la invención se presentan en las reivindicaciones adjuntas.

El término alquilo, como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que contiene de uno a cinco átomos de carbono, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo más preferido de acuerdo con la presente invención es *t*-butilo.

- 5 El término cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo saturado, cíclico, que contiene de tres a seis átomos de carbono. El grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> más preferido de acuerdo con la presente invención es ciclohexilo.

10 La expresión "bencilo opcionalmente sustituido", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos bencilo que pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre grupos alquilo y alcoxi. Los ejemplos representativos incluyen metilo, etilo, *t*-butilo, metoxi, etoxi y *t*-butoxi. Se prefieren particularmente sustituyentes metoxi y metilo, especialmente un grupo metoxi en la posición 4.

15 La expresión "temperatura elevada", como se usa en el presente documento, se refiere a la temperatura de la mezcla de reacción cuando se requiere un calentamiento adicional. Por consiguiente, para la presente invención, la temperatura elevada está preferentemente entre 30 y 150 °C, más preferentemente de 60 a 110 °C.

20 La expresión "temperatura ambiente", como se usa en el presente documento, significa la temperatura ambiente del lugar en el que se realiza la reacción, sin ningún calentamiento ni refrigeración adicional. Por consiguiente, para la presente invención, la temperatura ambiente está preferentemente entre 18 y 26 °C, más preferentemente de 20 a 24 °C.

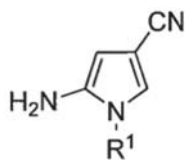
25 La expresión "ácido fuerte", como se usa en el presente documento, significa ácidos minerales. Los ácidos preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen HCl, HBr, HI y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, prefiriéndose especialmente HCl o HBr.

El término "reflujo", como se usa en el presente documento, significa la temperatura a la que el disolvente o sistema de disolventes refluye o entra en ebullición a presión atmosférica.

30 La expresión "reactivo de Vilsmeier", como se usa en el presente documento, significa un ion cloroiminio sustituido que se forma por la reacción de una amida sustituida con oxicloruro de fósforo. Son amidas particularmente preferidas dialquilformamidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dietilformamida, *N,N*-diisopropilformamida o *N*-formilpiperidina.

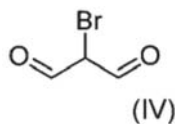
35 La expresión "anión no coordinador adecuado", como se usa en el presente documento, significa un anión de una sal de metal alcalino tal como NaPF<sub>6</sub>, KPF<sub>6</sub>, KBF<sub>4</sub>, NaBF<sub>4</sub>, NaClO<sub>4</sub>, KClO<sub>4</sub>, preferentemente KPF<sub>6</sub>.

De acuerdo con la presente invención, el compuesto de fórmula (III)



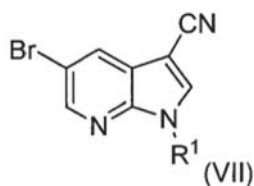
(III)

40 en donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o bencilo opcionalmente sustituido, se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (IV)



(IV)

45 para obtener el compuesto de fórmula (VII)

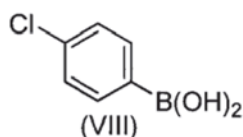


(VII)

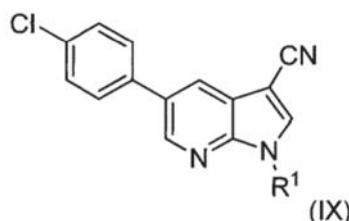
50 en donde R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente.

La síntesis descrita anteriormente del compuesto de fórmula (VII) se basa en una reacción de ciclocondensación del compuesto de pirrol de fórmula (III) y el bromomalonaldehído (IV). Por lo tanto, el compuesto de fórmula (III) y el bromomalonaldehído (IV) se disuelven en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, tolueno o etilenglicol. El bromomalonaldehído de fórmula (IV) se usa normalmente en un ligero exceso molar, por ejemplo en 1,0-1,5 equivalentes molares por compuesto de fórmula (III). La mezcla se agita a temperatura ambiente mientras se añade un ácido adecuado, tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico concentrado, ácido benzenosulfónico o ácido metanosulfónico. Cuando la reacción se realiza a temperatura elevada, normalmente entre 60 y 110 °C, la reacción se completa normalmente en 6 horas o menos. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría y los sólidos se filtran, se lavan con un disolvente frío y se secan al vacío para obtener el compuesto de fórmula (VII).

De acuerdo con la presente invención, la reacción de ciclocondensación descrita anteriormente se sigue del tratamiento del compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII)



para obtener el compuesto de fórmula (IX)



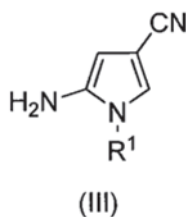
La reacción de acoplamiento entre el compuesto de fórmula (VII) y el ácido borónico de fórmula (VIII) se realiza en presencia de una base y un catalizador de paladio en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, tolueno, xilenos, acetonitrilo, dioxano, dimetoxietano (DME) y THF solos o en forma de una mezcla acuosa. Un sistema de disolventes particularmente preferido es una mezcla de tolueno y agua, preferentemente una mezcla 1:1 de tolueno y agua.

La base empleada en la reacción depende de la naturaleza del sistema de disolventes, pero se selecciona entre el grupo que consiste en  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KO}t\text{-Bu}$ ,  $\text{NaO}t\text{-Bu}$  o mezclas de los mismos, lo más preferentemente  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  cuando se usa una mezcla de tolueno y agua como disolvente.

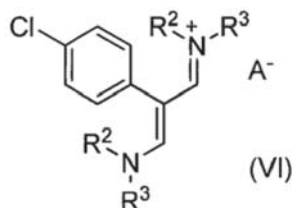
El catalizador de paladio se selecciona adecuadamente entre  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PdCl}_2$  o mezclas de los mismos. Además, pueden usarse ligandos de fosfina tales como  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{P}(o\text{-tol})_3$ ,  $\text{dppf}$ ,  $\text{dppp}$ ,  $\text{dppe}$ ,  $\text{dppb}$ ,  $\text{PCy}_3$ ,  $\text{P}(n\text{-Bu})_3$ ,  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ ,  $\text{XantPhos}$ ,  $\text{DPEPhos}$ ,  $\text{rac-BINAP}$  y  $\text{rac-SEGPHOS}$  en presencia de catalizadores de Pd(II). Preferentemente, se usa  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  o una mezcla de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ .

El compuesto de fórmula (VII) y el ácido borónico de fórmula (VIII) junto con el carbonato sódico se añaden a la mezcla de tolueno y agua. El ácido borónico se usa normalmente en exceso molar, por ejemplo en 1,2-1,5 equivalentes molares por compuesto de fórmula (VII). La suspensión se desgasifica preferentemente con gas nitrógeno, después de lo cual se añade el catalizador de paladio. La mezcla se desgasifica de nuevo y después se calienta a reflujo. Normalmente, la reacción se completa después de aproximadamente 5 horas, después de lo cual la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se deja que las capas se separen. La capa orgánica se filtra a través de Celite y se concentra para dar el producto en bruto, que se tritura con éter de petróleo seguido de suspensión a temperatura ambiente en una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo, preferentemente una mezcla de acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo. Los sólidos se filtran y se secan al vacío para obtener el compuesto de fórmula (IX).

En otra realización preferida de acuerdo con la presente invención, el compuesto de fórmula (IX) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III)



en donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o bencilo opcionalmente sustituido, con el compuesto de fórmula (VI)



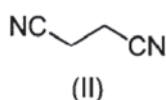
5

en donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son grupos adecuados para la formación de un reactivo de Vilsmeier y A<sup>-</sup> es un anión no coordinante adecuado.

- 10 La reacción anterior se basa en la ciclocondensación del compuesto de pirrol de fórmula (III) y la sal de vinamidinio de fórmula (VI) en condiciones alcalinas, adecuadamente usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, NaOMe o KOH como base. Normalmente, la base se usa en exceso molar, por ejemplo, en 1,1 - 6 equivalentes molares por compuesto de fórmula (III). La sal de vinamidinio de fórmula (VI) normalmente se usa en exceso molar, por ejemplo en 1,1-2 equivalentes molares por compuesto de fórmula (III). La reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como
- 15 DMSO, DMF, tolueno, CH<sub>3</sub>CN, MeOH o NMP, en una atmósfera de nitrógeno. Los reactivos se añaden adecuadamente a temperatura ambiente y la mezcla se calienta a aproximadamente 65-120 °C. La reacción se completa normalmente en aproximadamente 16 horas. La reacción puede interrumpirse con la adición de agua fría. El compuesto resultante de fórmula (IX) puede aislarse por filtración y suspensión del compuesto en bruto en un disolvente adecuado o el compuesto de fórmula (IX) puede aislarse por extracción o el compuesto en bruto puede
- 20 llevarse directamente a la siguiente etapa.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse usando los métodos conocidos en la técnica.

- 25 Por ejemplo, el compuesto de fórmula (III) puede prepararse adecuadamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)



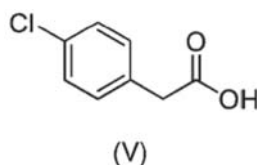
- 30 con formiato de etilo y un compuesto de fórmula R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>. Los grupos R<sup>1</sup> adecuados incluyen, pero sin limitación, alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquenilo C<sub>3-5</sub> o bencilo opcionalmente sustituido, o sulfonilo, o carbonilo. Por lo tanto, a una suspensión fría de *tert*-butóxido potásico en tolueno se le añade una solución de compuesto de fórmula (II) y formiato de etilo en tolueno manteniendo la temperatura entre -10 y 10 °C. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 2 horas. A la mezcla se le añade un compuesto de fórmula R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> y ácido acético y la mezcla se calienta a aproximadamente 85 °C. La reacción se completa normalmente en 2-3 horas. La mezcla se
- 35 enfría a 50-55 °C, se añade hidróxido potásico sólido y la agitación se continúa a esta temperatura durante 16 horas. Cuando la reacción se completa, la mezcla se concentra y se añade agua, después de lo cual la suspensión resultante se filtra, se lava y se seca para obtener el compuesto de fórmula (III).

- 40 Como alternativa, la reacción entre el compuesto de fórmula (II), formiato de etilo y el compuesto de fórmula R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> puede realizarse en presencia de una base tal como NaOMe, NaOEt, NaOt-Bu, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS, en un disolvente aprótico que es compatible con bases fuertes, tales como xileno, CPME, MTBE o THF.

Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse usando los métodos conocidos en la técnica.

- 45 Por ejemplo, el compuesto de fórmula (VI) puede prepararse adecuadamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)



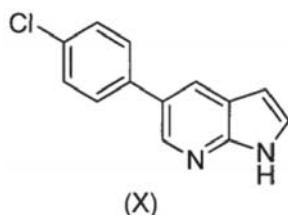


con un compuesto de fórmula  $R^2R^3NCHO$ , en donde  $R^2$  y  $R^3$ , independientemente, son metilo, etilo, isopropilo, o junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos forman un anillo de piperidina. Un compuesto de fórmula (VI) en donde  $R^2$  y  $R^3$  son metilo se prepara adecuadamente añadiendo lentamente oxiclورو de fósforo a una solución anhidra de DMF y el compuesto de fórmula (V) a temperaturas comprendidas entre 10 °C y 70 °C. La mezcla se calienta adicionalmente a aproximadamente 70 - 85 °C y se agita a esta temperatura durante aproximadamente 2 - 4 horas. Cuando la reacción se completa, la masa de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade lentamente a una mezcla o solución acuosa enfriada de una sal de metal alcalino de un anión tal como  $NaPF_6$ ,  $KPF_6$ ,  $KBF_4$ ,  $NaBF_4$ ,  $NaClO_4$ ,  $KClO_4$ , o se añade a la mezcla una combinación de ácidos e hidróxidos de metales alcalinos correspondientes, preferentemente  $KPF_6$ . Después de que se complete la adición, la mezcla se agita adicionalmente durante aproximadamente 30 minutos. La cantidad de sal de metal alcalino usada (por ejemplo,  $KPF_6$ ) está adecuadamente entre aproximadamente 0,5 -2,5 equivalentes molares, más normalmente entre 1,0 - 1,5 equivalentes molares, por compuesto de fórmula (V). El precipitado formado durante la adición se filtra, se lava con agua fría y alcohol y se seca para obtener el compuesto de fórmula (VI).

De acuerdo con una realización de la invención, son compuestos de fórmula (III), (VII) y (IX) particularmente adecuados aquellos en donde  $R^1$  es *t*-butilo, ciclohexilo o 4-metoxibencilo. Son compuestos de fórmula (III), (VII) y (IX) particularmente preferidos aquellos en donde  $R^1$  es *t*-butilo.

De acuerdo con una realización, el compuesto de fórmula (IX) se somete a eliminación del grupo  $R^1$ . Las condiciones para la eliminación dependerán de la identidad del grupo  $R^1$ . Por ejemplo, cuando  $R^1$  es *t*-butilo, el compuesto de fórmula (IX) puede tratarse con tricloruro de aluminio para retirar el grupo *t*-butilo. Por lo tanto, se añade tricloruro de aluminio anhidro a clorobenceno o tolueno, seguido de compuesto de fórmula (IX). Después de agitar a la temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 10 horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de agua fría y alcohol y se agita a temperaturas comprendidas entre 25 - 80 °C durante aproximadamente 30-120 min. El material precipitado se filtra, se lava y se seca. Después de lo cual el grupo nitrilo se haya hidrolizado por tratamiento con un ácido fuerte, adecuadamente ácido clorhídrico o bromhídrico, para producir el ácido carboxílico correspondiente en forma de sal clorhidrato o una sal bromhidrato. La reacción se completa normalmente después de agitar a la temperatura de reflujo durante aproximadamente 24 horas. La mezcla de reacción se enfría y el ácido carboxílico resultante se filtra, se lava y se seca. Como alternativa, la eliminación de  $R^1$  y la hidrólisis de nitrilo pueden realizarse en una operación de un solo paso. Primero, el  $R^1$  se escinde con la ayuda de ácido sulfúrico al 95-100 % en peso a temperaturas comprendidas entre 90 - 130 °C durante aproximadamente 3 horas. Después de la eliminación completa del grupo  $R^1$ , la mezcla de reacción se diluye con agua y la mezcla se agita a temperaturas comprendidas entre 90 - 130 °C durante aproximadamente 24 horas. Después de la refrigeración y la filtración, se obtiene el ácido carboxílico correspondiente en forma de hidrogenosulfato.

Finalmente, el compuesto de fórmula (X)



se obtiene por descarboxilación en condiciones básicas. La reacción de descarboxilación catalizada con una base se realiza en DMF a aproximadamente 95 °C, añadiendo una solución de hidróxido sódico en agua y agitando durante aproximadamente 6 horas. Cuando la reacción se completa, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte en agua fría y la suspensión se agita adicionalmente durante aproximadamente 30 minutos. El compuesto precipitado de fórmula (X) se filtra y se seca.

Como alternativa, la reacción de descarboxilación para formar el compuesto de fórmula (X) puede realizarse en un disolvente orgánico tal como DMSO o tolueno, en presencia de una base tal como KOH,  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ , DIPEA o  $Et_3N$ , o como alternativa la descarboxilación puede realizarse en una solución de NaOH al 48 % en peso sin ningún disolvente orgánico.

El Vemurafenib se obtiene a partir del compuesto de fórmula (X) haciéndolo reaccionar con ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico. La reacción se realiza convenientemente en condiciones de acilación de Friedel-Crafts,

como se describe en el documento WO 2012/010538.

La presente invención se ilustra adicionalmente con los siguientes ejemplos no limitantes.

## 5 Ejemplos

### EJEMPLO 1. Preparación de 5-amino-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo

En un matraz de tres bocas y de 1 l equipado con un agitador mecánico y entrada de nitrógeno se cargaron tolueno (350 ml) y *t*-butóxido potásico (72,0 g, 0,64 mol) a 25 °C mientras se agitaba. La suspensión se enfrió a 0-5 °C. Se añadió lentamente una solución de succinonitrilo (50,0 g, 0,62 mol) y formiato de etilo (54,64 g, 0,74 mol) en tolueno (150 ml), manteniendo la temperatura interna a 0-5 °C. La mezcla se dejó calentar a 24 °C y se agitó durante 2 horas. A la mezcla se le añadieron *terc*-butilamina (46,0 g, 0,63 mol) y AcOH (44,0 g, 0,73 mol). La temperatura interna de la mezcla aumentó hasta 40 °C después de esta adición. La mezcla se calentó a 85 °C y se agitó durante 2,5 horas y el progreso de la reacción se controló por GC. Después de que se completara, la mezcla se enfrió a 50-55 °C y se añadió hidróxido potásico (50 g, 0,89 mol) a la masa de reacción. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 16 horas, hasta que el análisis por GC mostró que la reacción se había completado. Los disolventes se evaporaron y la masa restante se suspendió con H<sub>2</sub>O (500 ml). La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con H<sub>2</sub>O (250 ml) y se secó al vacío a 50-55 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo oscuro (68 g, 67 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 7,15 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 1,53 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 40,0 ppm): δ 140,07, 121,46, 118,47, 95,99, 87,58, 29,57.

### EJEMPLO 2. Preparación de 5-bromo-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo

En un matraz de 500 ml equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se cargó MeOH anhidro (250 ml) seguido de 5-amino-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (50 g, 0,31 mol) y bromomalonaldehído (50,8 g, 0,34 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. A la solución se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico (11,65 g, 0,061 mol) y la reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 6 horas. Después de que se completara, la masa de reacción se enfrió a 0-5 °C. Los sólidos se filtraron, se lavaron con MeOH frío y se secaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 g, 47 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 1,74 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO, 40,0 ppm): δ 145,37, 144,62, 137,89, 130,10, 122,74, 115,25, 113,90, 81,90, 59,27, 28,93.

### EJEMPLO 3. Preparación de 5-(4-clorofenil)-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo

En un matraz de 500 ml equipado con agitador mecánico, condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se cargaron tolueno (228 ml) y agua (228 ml) seguido de 5-bromo-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo (38 g, 0,14 mol), ácido 4-clorofenilborónico (30 g, 0,19 mol) y carbonato sódico (31,8 g, 0,30 mol). La suspensión se desgasificó con gas nitrógeno durante 1 hora, después de lo cual a la mezcla se le añadió complejo de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,99 g, 0,0012 mol). La mezcla se desgasificó de nuevo durante 1 hora y después se calentó a 85 °C durante 5 horas. Después de que se completara, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dejó que las capas se separaran. La capa orgánica se filtró a través de Celite y se concentró para dar el producto en bruto, que se trituró con éter de petróleo (190 ml) seguido de suspensión en EtOAc al 10 % en éter de petróleo a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (37 g, 87 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 8,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,79 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 40,0 ppm): δ 146,63, 143,22, 137,18, 136,93, 133,11, 129,54, 129,47, 125,85, 121,32, 115,87, 82,51, 59,06, 29,09.

### EJEMPLO 4. Preparación de hexafluorofosfato de *N*-(2-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)alilideno)-*N*-metilmetanaminio

Se cargó DMF anhidra (227 ml) en un matraz de 500 ml y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente oxiclورو de fósforo (179,6 g, 1,17 mol) mientras la mezcla se agitaba. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 1,5 h. Se añadió ácido 4-clorofenilacético (100 g, 0,59 mol) a la mezcla a 25 °C. La reacción se calentó a 85 °C y se agitó a esta temperatura en una atmósfera de nitrógeno, hasta que el análisis por HPLC mostró que el material de partida se había consumido completamente. Después, la masa de reacción se enfrió a 25 °C y se añadió lentamente a agua fría (1 l) mientras se mantenía una temperatura interna de 0-3 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agita durante 30 minutos a 0-5 °C. Se añadió lentamente una solución de KPF<sub>6</sub> (130 g, 0,70 mol) en H<sub>2</sub>O (500 ml) lentamente a 0-5 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. El precipitado se filtró y la torta se lavó con agua fría (500 ml). El producto filtrado se secó al vacío a 50 °C para dar 205 g (91,3 %) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 7,72 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,25 (s, 6H), 2,45 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163,83, 135,04, 133,47, 130,82, 128,74, 104,20, 48,94, 39,63.

### EJEMPLO 5. Preparación de hexafluorofosfato de *N*-(2-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)alilideno)-*N*-metilmetanaminio

Se cargó ácido 4-clorofenilacético (70 g, 0,41 mol) en un reactor de 1 l seguido de DMF anhidra (275 ml, 3,55 mol) y la solución se calentó a 70 °C. A la solución calentada se le añadió oxiclورو de fósforo (77 ml, 0,83 mol) durante

cuatro horas a 70 °C. Después de que se completara la adición, la solución se calentó adicionalmente a 70 °C durante cuatro horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación. En un reactor separado, se suspendió hexafluorofosfato potásico (91 g, 0,49 mol) en agua (700 ml) y se enfrió a 10 °C. La mezcla de reacción se añadió a la solución de KPF<sub>6</sub> durante una hora a una temperatura inferior a 20 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante una hora. El compuesto de fórmula (VI) se filtró y se lavó con agua (2 x 350 ml) y EtOH (350 ml). El producto se secó en una estufa de vacío a 50 °C durante 16 horas para dar 145 g (92,2 %) del producto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 7,72 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,25 (s, 6H), 2,45 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163,83, 135,04, 133,47, 130,82, 128,74, 104,20, 48,94, 39,63.

#### EJEMPLO 6. Preparación de tetrafluoroborato de *N*-(2-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)alilideno)-*N*-metilmetanaminio

Se cargaron ácido 4-clorofenilacético (10 g, 68,6 mmol) y DMF anhidra (33 ml, 426 mmol) en un matraz de fondo redondo y la solución se enfrió en una atmósfera de nitrógeno entre 10-15 °C. A la solución enfriada se le añadió oxicloruro de fósforo (11 ml, 118 mmol) y la temperatura se mantuvo a 35 °C durante la adición. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos y después se calentó a 85 °C. El calentamiento se continuó entre 80 °C - 85 °C durante dos horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación. En un matraz separado, se suspendió tetrafluoroborato sódico (12,9 g, 117 mmol) en agua (80 ml) y se enfrió a 0-5 °C. La mezcla de reacción se añadió a la solución de NaBF<sub>4</sub> durante 30 minutos. La mezcla se agitó adicionalmente a 5 °C durante 60 minutos y se filtró. El producto se lavó con agua (20 ml) y *i*-PrOH (20 ml). El producto se secó en una estufa de vacío a 50 °C durante 16 horas para dar 11,9 g (62,4 %) de la sal de vinamidinio en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 7,72 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,25 (s, 6H), 2,45 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163,83, 135,04, 133,47, 130,82, 128,74, 104,20, 48,94, 39,63.

#### EJEMPLO 7. Preparación de 5-(4-clorofenil)-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo

En un matraz de 1 l equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo se cargaron DMSO anhidro (300 ml), 5-amino-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (30,0 g, 0,184 mol) y hexafluorofosfato de *N*-(2-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)alilideno)-*N*-metilmetanaminio (112,5 g, 0,29 mol) a temperatura ambiente, seguido de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (359,3 g, 1,10 mol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Tras completarse, la mezcla se enfrió a 25 °C y se inactivó con H<sub>2</sub>O (300 ml), después de lo cual se formó un precipitado. Los sólidos se filtraron y se suspendieron en MeOH durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se filtraron y se secaron. El sólido se disolvió en EtOAc a reflujo (300 ml), se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y los disolventes se cambiaron a heptano. Cuando se eliminó todo el EtOAc, el precipitado resultante se agitó en heptano durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con heptano y se secó al vacío para dar el compuesto del título (43,6 g, 76,6 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 8,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,79 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 40,0 ppm): δ 146,63, 143,22, 137,18, 136,93, 133,11, 129,54, 129,47, 125,85, 121,32, 115,87, 82,51, 59,06, 29,09.

#### EJEMPLO 8. Preparación de 5-(4-clorofenil)-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo se cargaron 5-amino-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (6,0 g, 36,8 mmol), hexafluorofosfato de *N*-(2-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)alilideno)-*N*-metilmetanaminio (15,60 g, 40,8 mmol), CH<sub>3</sub>CN (60 ml) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,0 g, 55,2 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 6 horas en una atmósfera de nitrógeno. El análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. Se añadieron agua (60 ml) y tolueno (60 ml) a la mezcla de reacción y las fases se separaron mientras permanecían calientes. La fase orgánica se lavó con agua (60 ml, caliente) y las fases se separaron. La fase de tolueno se concentró hasta 30 ml y se enfrió a 4 °C durante cuatro horas. El precipitado formado se filtró y se lavó con MeOH (2 x 20 ml). El producto se secó en una estufa de vacío durante 16 horas, produciendo 7,6 g (66,5 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 8,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,79 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 40,0 ppm): δ 146,63, 143,22, 137,18, 136,93, 133,11, 129,54, 129,47, 125,85, 121,32, 115,87, 82,51, 59,06, 29,09.

#### EJEMPLO 9. Preparación de 5-(4-clorofenil)-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo se cargaron 5-amino-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (2,0 g, 12,25 mmol), tetrafluoroborato de *N*-(2-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)alilideno)-*N*-metilmetanaminio (4,4 g, 13,56 mmol), DMSO (20 ml) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,0 g, 18,42 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. El análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. Se añadieron agua (20 ml) y tolueno (20 ml) a la mezcla de reacción y las fases se separaron mientras permanecían calientes. La fase orgánica se lavó con agua (20 ml, caliente) y las fases se separaron. La fase de tolueno se concentró hasta 10 ml y se enfrió a 4 °C durante cuatro horas. El precipitado formado

se filtró y se lavó con MeOH (2 x 6 ml). El producto se secó en una estufa de vacío durante 16 horas, produciendo 2,7 g (71,05 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 8,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,79 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 40,0 ppm): δ 146,63, 143,22, 137,18, 136,93, 133,11, 129,54, 129,47, 125,85, 121,32, 115,87, 82,51, 59,06, 29,09.

#### EJEMPLO 10. Preparación de 5-(4-clorofenil)-1-(*terc*-butil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo se cargaron 5-amino-1-(*terc*-butil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (20,0 g, 123 mmol), hexafluorofosfato de *N*-(2-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)alilideno)-*N*-metilmetanaminio (52,0 g, 136 mmol), MeOH (200 ml) y una solución al 25 % en peso de NaOMe/MeOH (42,0 ml, 184 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 26 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trató con agua (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y después se enfrió a 0 °C. El producto se filtró y se lavó con MeOH (2 x 60 ml). Después de secar en una estufa de vacío a 50 °C durante 16 horas, el producto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento aislado fue de 29,06 g (76,6 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 8,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,79 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 40,0 ppm): δ 146,63, 143,22, 137,18, 136,93, 133,11, 129,54, 129,47, 125,85, 121,32, 115,87, 82,51, 59,06, 29,09.

#### EJEMPLO 11. Preparación de 5-(4-clorofenil)-1-(*terc*-butil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo

En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo se cargaron 5-amino-1-(*terc*-butil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (110,0 g, 674 mmol), hexafluorofosfato de *N*-(2-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)alilideno)-*N*-metilmetanaminio (286,0 g, 747 mmol), DMSO (800 ml) y una solución al 25 % en peso de NaOMe/MeOH (231,0 ml, 1011 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante una hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trató con agua (550 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se enfrió a 0 °C y se agitó adicionalmente durante una hora. El producto se filtró y se lavó con agua (2 x 200 ml) y MeOH (3 x 200 ml). Después de secar en una estufa de vacío a 50 °C durante 16 horas, el producto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. El rendimiento aislado fue de 194,02 g (92,9 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 8,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,79 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 40,0 ppm): δ 146,63, 143,22, 137,18, 136,93, 133,11, 129,54, 129,47, 125,85, 121,32, 115,87, 82,51, 59,06, 29,09.

#### EJEMPLO 12. Preparación de 5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo

En un matraz de 1 l equipado con agitador mecánico, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se cargaron clorobenceno (400 ml) y AlCl<sub>3</sub> anhidro (52 g, 0,39 mol), seguido de 1-(*terc*-butil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo (40,0 g, 0,13 mol). La masa de reacción se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante una noche. Después de que se completara, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con H<sub>2</sub>O fría (450 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los sólidos se filtraron y se lavaron con H<sub>2</sub>O fría. El producto en bruto se purificó por suspensión en éter de petróleo a temperatura ambiente. La filtración y el secado al vacío dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido (32 g, 99 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 12,93 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 40,0 ppm): δ 147,53, 144,37, 137,13, 136,90, 132,97, 129,71, 129,41, 128,63, 125,66, 119,47, 115,93, 84,20.

#### EJEMPLO 13. Preparación de 5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo

En un matraz de fondo redondo equipado con agitador mecánico, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se cargaron clorobenceno (100 ml) y AlCl<sub>3</sub> anhidro (12,9 g, 97 mmol), seguido de 1-(*terc*-butil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo (10,0 g, 32,3 mmol). La masa de reacción se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante nueve horas. Después de que se completara, la reacción se enfrió a 5 °C y se interrumpió con H<sub>2</sub>O (50 ml) y MeOH (30 ml). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 60 a 120 minutos. Los sólidos se filtraron y se lavaron con H<sub>2</sub>O (3 x 50 ml) y MeOH (2 x 30 ml). Después de secar en una estufa de vacío a 50 °C durante 16 horas, se obtuvieron 7,8 g (95 %) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 8,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,79 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 40,0 ppm): δ 146,63, 143,22, 137,18, 136,93, 133,11, 129,54, 129,47, 125,85, 121,32, 115,87, 82,51, 59,06, 29,09.

#### EJEMPLO 14. Preparación de 5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo

En un matraz de fondo redondo equipado con agitador mecánico, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se cargaron tolueno (100 ml) y AlCl<sub>3</sub> anhidro (12,9 g, 97 mmol), seguido de 1-(*terc*-butil)-5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo (10,0 g, 32,3 mmol). La masa de reacción se calentó a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante cuatro horas. Después de que se completara, la reacción se enfrió a 5 °C y se interrumpió con H<sub>2</sub>O

(50 ml) y MeOH (30 ml). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 60 a 120 minutos. Los sólidos se filtraron y se lavaron con H<sub>2</sub>O (3 x 50 ml) y MeOH (2 x 30 ml). Después de secar en una estufa de vacío a 50 °C durante 16 horas, se obtuvieron 8,03 g (98 %) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 8,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,79 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 40,0 ppm): δ 146,63, 143,22, 137,18, 136,93, 133,11, 129,54, 129,47, 125,85, 121,32, 115,87, 82,51, 59,06, 29,09.

#### EJEMPLO 15. Preparación de sal bromhidrato del ácido de 5-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico

10 En un matraz de 1 l equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo se cargaron ácido bromhídrico (480 ml, al 48 % en H<sub>2</sub>O) seguido de 5-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo (32,0 g, 0,126 mol). La suspensión resultante se calentó a 100 °C durante 24 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La masa de reacción se diluyó con 320 ml de H<sub>2</sub>O. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se llevaron la siguiente etapa sin purificación adicional (33 g, 74 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 12,60 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 40,0 ppm): δ 165,70, 148,50, 142,78, 137,80, 134,17, 132,71, 129,49, 129,33, 129,28, 127,32, 119,01, 107,15.

#### EJEMPLO 16. Preparación de hidrogenosulfato del ácido 5-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico

20 En un matraz de fondo redondo equipado con agitador mecánico, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se cargaron ácido sulfúrico (al 95 - 98 % en peso, 100 ml) y 1-(*tert*-butil)-5-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo (20,0 g, 64,6 mmol). La masa de reacción se calentó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante tres horas. Después de que se completara, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación. La mezcla se añadió gota a gota a agua (100 ml) durante 40 minutos. La mezcla resultante se calentó a 100 °C y se agitó durante 24 horas. A la reacción se le añadió agua (50 ml) y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante dos horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOH (2 x 50 ml). Después de secar en una estufa de vacío a 50 °C durante 16 horas, se obtuvieron 20,66 g (86 %) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 12,60 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 40,0 ppm): δ 165,70, 148,50, 142,78, 137,80, 134,17, 132,71, 129,49, 129,33, 129,28, 127,32, 119,01, 107,15.

#### EJEMPLO 17. Preparación de 5-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

35 En un matraz de 500 ml equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo se cargó *N,N*-dimetilformamida (160 ml) seguido de ácido 5-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico (35,0 g, 0,12 mol, material húmedo). A la mezcla se le añadió una solución de hidróxido sódico (47,3 g, 1,18 mol) en agua (140 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante 10 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H<sub>2</sub>O (350 ml). La suspensión resultante se agitó durante 60 minutos, y después los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se trituraron con MeOH. Los sólidos se secaron al vacío a 45 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (22 g, 81,3 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 11,77 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 40,0 ppm): δ 148,61, 141,79, 138,43, 132,15, 129,31, 129,01, 127,56, 127,28, 126,53, 120,09, 100,65.

#### EJEMPLO 18. Preparación de 5-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

50 En un matraz de fondo redondo equipado con agitador mecánico, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se cargaron sal bromhidrato del ácido 5-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carboxílico (50 g, 141 mmol), agua (100 ml), DMSO (200 ml) y solución al 48 % en peso de NaOH (100 ml). La mezcla se calentó a temperaturas comprendidas entre 113 - 115 °C durante 24 horas. A la reacción se le añadió agua (100 ml) y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se enfrió adicionalmente a 0 °C y se mantuvo a esa temperatura durante una hora. El producto se filtró y se lavó con agua (100 ml) y MeOH (2 x 50 ml). Después de secar en una estufa de vacío a 50 °C durante 16 horas, se obtuvieron 31,8 g (98 %) del producto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 2,50 ppm): δ 11,77 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 40,0 ppm): δ 148,61, 141,79, 138,43, 132,15, 129,31, 129,01, 127,56, 127,28, 126,53, 120,09, 100,65.

#### EJEMPLO 19. Preparación de *N*-(3-(5-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida (vemurafenib)

60 A un matraz seco de 500 ml equipado con un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno se le añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml), seguido de ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (10,25 g, 0,037 mol). A la solución resultante se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (6,6 g, 0,052 mol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio a 30 °C para retirar el exceso de cloruro de oxalilo, y después se disolvió de nuevo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml). En un segundo matraz de 100 ml equipado de forma similar se cargó diclorometano (70 ml) seguido de 5-(4-clorofenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (7,0 g, 0,031 mol). La mezcla se enfrió a 0-

## ES 2 802 476 T3

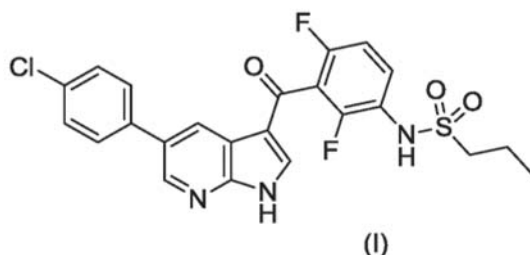
5 °C y se añadió en porciones  $\text{AlCl}_3$  (16,3 g, 0,12 mol). Después de que se completara la adición, esta mezcla se añadió a la solución de cloruro de ácido preparada previamente a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Después de que se completara, la reacción se interrumpió con  $\text{H}_2\text{O}$  (80 ml) y se agitó durante 1 hora. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar vemurafenib en forma de un sólido de color blanquecino (10,5 g, 70 %).

5 RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 2,50 ppm):  $\delta$  13,04 (1H, s), 9,79 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,78 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,63-7,58 (1H, m), 7,56 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,31-7,26 (1H, triplete ap.), 3,15-3,11 (2H, m), 1,80-1,68 (2H, m), 0,96 (3H, t,  $J = 7,4$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 40 ppm):  $\delta$  181,13, 156,52 (dd,  $J_{\text{C-F}} = 246,2, 6,9$  Hz), 152,83 (dd,  $J_{\text{C-F}} = 249,6, 8,8$  Hz), 149,50, 144,42, 139,42, 137,50, 133,01, 130,75, 129,56, 129,39, 129,35-129,20 (m), 127,58. 122,43 (dd,  $J_{\text{C-F}} = 13,5, 3,5$  Hz), 118,64 (dd,  $J_{\text{C-F}} = 24,4, 22,5$  Hz), 117,98, 116,20, 112,83 (dd,  $J_{\text{C-F}} = 22,6,$

10 3,4 Hz), 53,97, 17,33, 13,09.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la fabricación del compuesto de fórmula (I)

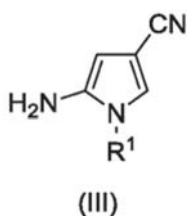


5

comprendiendo el proceso

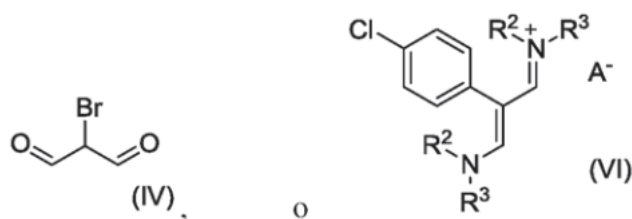
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)

10



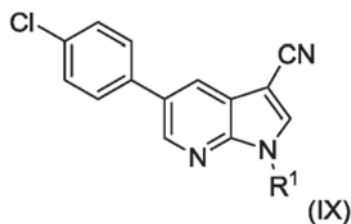
en donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>3-5</sub> o bencilo opcionalmente sustituido, o sulfonilo, o carbonilo con un compuesto de fórmula (IV); o un compuesto de fórmula (VI)

15



en donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son grupos adecuados para la formación de un reactivo de Vilsmeier y A<sup>-</sup> es un anión no coordinante adecuado, para producir un compuesto de fórmula (IX)

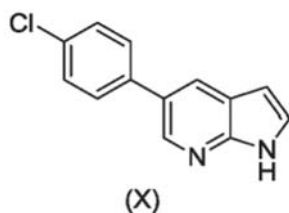
20



en donde R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, y

b) someter el compuesto de fórmula (IX) a la eliminación del grupo R<sup>1</sup> y convertir el grupo nitrilo en un ácido carboxílico, y finalmente realizar una descarboxilación para producir el compuesto de fórmula (X)

25



y,

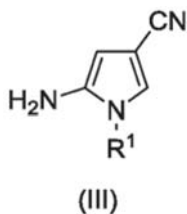
30

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) con ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico para dar un

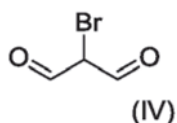
compuesto de fórmula (I).

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

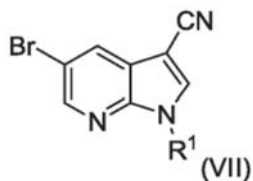
5 a) el compuesto de fórmula (III)



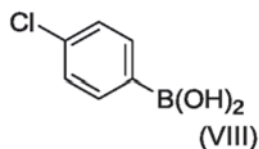
10 en donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o bencilo opcionalmente sustituido, se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (IV)



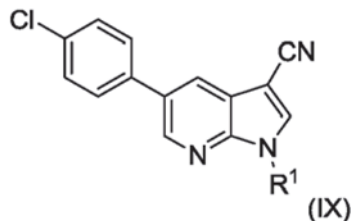
15 para obtener el compuesto de fórmula (VII)



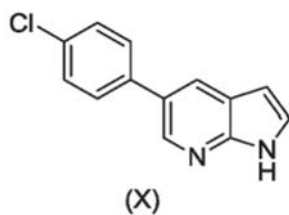
20 en donde R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, y b) posteriormente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) en presencia de un catalizador de paladio con un compuesto de fórmula (VIII)



25 para producir un compuesto de fórmula (IX)



30 en donde R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, y c) someter el compuesto de fórmula (IX) a la eliminación del grupo R<sup>1</sup> y convertir el grupo nitrilo en un ácido carboxílico, y finalmente realizar una descarboxilación para producir el compuesto de fórmula (X)  
d)

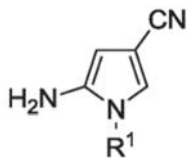




y, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) con ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico para dar un compuesto de fórmula (I).

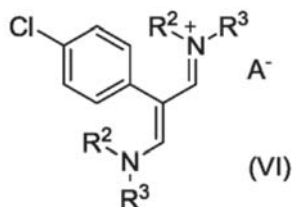
5 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

a) el compuesto de fórmula (III)



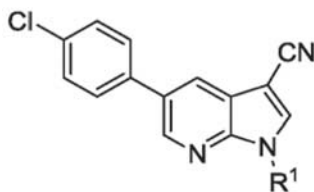
(III)

10 en donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o bencilo opcionalmente sustituido, se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (VI)



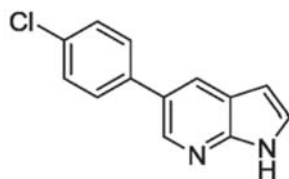
(VI)

15 en donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son grupos adecuados para la formación de un reactivo de Vilsmeier y A<sup>-</sup> es un anión no coordinante adecuado, para producir un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

20 en donde R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente, y  
b) someter el compuesto de fórmula (IX) a la eliminación del grupo R<sup>1</sup> y convertir el grupo nitrilo en un ácido carboxílico, y finalmente realizar una descarboxilación para producir el compuesto de fórmula (X)



(X)

25 y,  
c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) con ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico para dar un compuesto de fórmula (I).

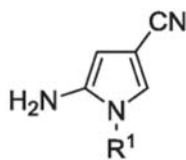
30 4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho proceso se realiza en presencia de un catalizador seleccionado entre el grupo que consiste en Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub> o junto con ligandos de fosfina tales como PPh<sub>3</sub>, P(o-tol)<sub>3</sub>, dppf, dppp, dppe, dppb, PCy<sub>3</sub>, P(*n*-Bu)<sub>3</sub>, P(*t*-Bu)<sub>3</sub>, XantPhos, DPEPhos, rac-BINAP y rac-SEGPHOS.

35 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, independientemente, son metilo, etilo, isopropilo, o junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos forman un anillo de piperidina.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son metilo.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en donde  $A^-$  es el anión de una sal de metal alcalino seleccionado entre el grupo que consiste en  $NaPF_6$ ,  $KPF_6$ ,  $KBF_4$ ,  $NaBF_4$ ,  $NaClO_4$ ,  $KClO_4$ .

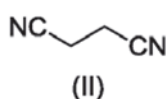
5 8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 a 3, en donde el compuesto de fórmula (III)



(III)

se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula

10



(II)

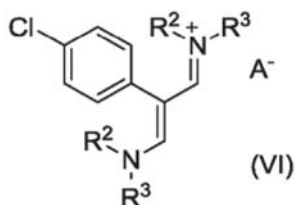
con formiato de etilo y un compuesto de fórmula  $R^1-NH_2$ , en donde  $R^1$  es alquilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$  o bencilo opcionalmente sustituido.

15

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde  $R^1$  es alquilo  $C_{1-5}$ .

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde  $R^1$  es *t*-butilo.

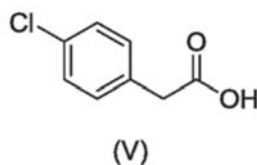
20 11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (VI)



(VI)

se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)

25



(V)

con un compuesto de fórmula  $R^2R^3NCHO$ , en donde  $R^2$  y  $R^3$ , independientemente, son metilo, etilo, isopropilo, o junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos forman un anillo de piperidina.

30

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde  $R^2$  y  $R^3$  son metilo.

13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la eliminación del grupo *t*-butilo se realiza en presencia de tricloruro de aluminio ( $AlCl_3$ ) o con ácido sulfúrico al 95-100 % en peso.

35

14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 a 3, en donde el grupo nitrilo del compuesto de fórmula (IX) se convierte en el ácido carboxílico usando ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico.

15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 a 3, en donde la descarboxilación es una descarboxilación catalizada

con una base.

16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la descarboxilación catalizada con una base se realiza usando hidróxido sódico.