

SIB EX5894R

P072874SM:ECO/REC

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo

domanda n° 18169756.6, pubblicazione n° 3372584

a nome di Aragon Pharmaceuticals, Inc.

di 10990 Wilshire Blvd. Suite 300, Los Angeles, California 90024, U.S.A.

“PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI UN COMPOSTO DI DIARILTIOIDANTOINA”

Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

DESCRIZIONE

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente descrizione si riferisce alla preparazione del composto (X) e ad intermedi nella sua sintesi. Più specificamente, la presente descrizione si riferisce a procedimenti per la preparazione del composto (X) descritto nel brevetto degli Stati Uniti n. 8.445.507, rilasciato il 21 Maggio 2013.

FONDAMENTO DELL'INVENZIONE

Il composto (X) della presente descrizione viene attualmente studiato per il trattamento del cancro della prostata.

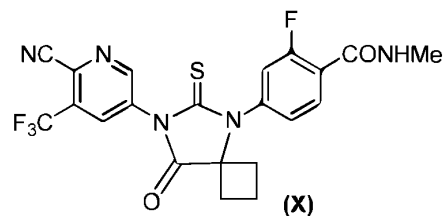
La presente descrizione descrive un procedimento ed intermedi per la preparazione di tale composto.

WO 2008/119015 si riferisce ad una sintesi dell'antiandrogeno, A52, che viene affermato sia stato trovato utile nel trattamento del cancro della prostata.

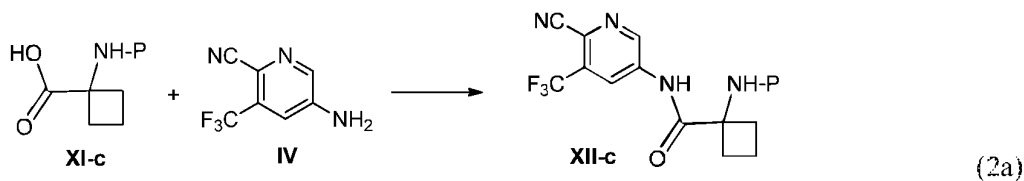
CA 2908326 si riferisce ad un composto di imidazoldichetone, ad un suo metodo di preparazione e uso. Si afferma che il composto abbia buone prestazioni farmacocinetiche e/o farmacodinamiche.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce ad un procedimento secondo le rivendicazioni allegate. Viene anche descritta la preparazione del composto (X)

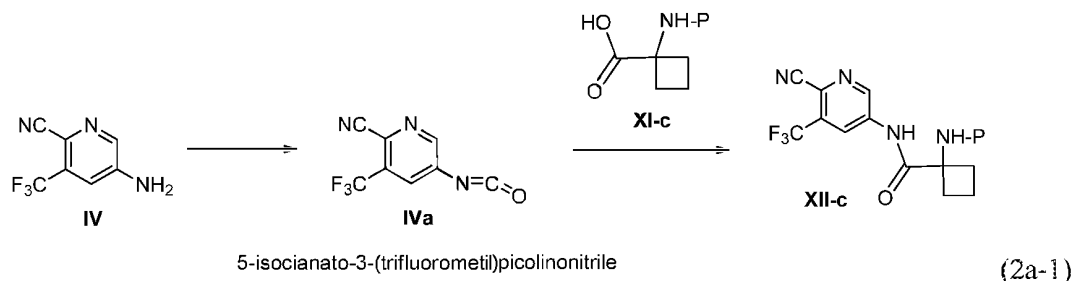


comprendente, consistente in e/o consistente essenzialmente in

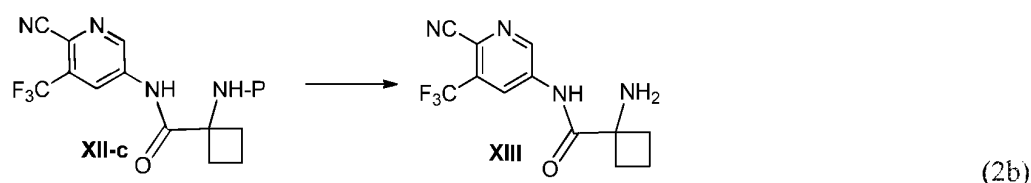


(i) fare reagire un composto di formula (XI-c), in cui P è un gruppo di protezione dell'ammino adatto, con un composto (IV) in condizioni per la formazione di un legame ammidico; in presenza di un reagente di

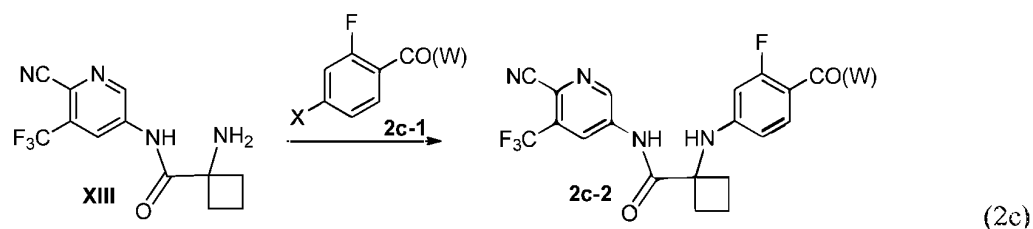
accoppiamento ammidico; e in presenza di un catalizzatore; in un solvente organico; a una temperatura nell'intervallo da circa 0°C fino a circa 50°C; per ottenere il composto corrispondente di formula (XII-c); o



(ii) fare reagire il composto (IV) con fosgene o un analogo di fosgene; in presenza di una base organica; in un solvente aprotico; quindi fare reagire un intermedio di isocianato risultante (IVa), opzionalmente senza isolamento, con un composto di formula (XI-c); in presenza di una base non nucleofila, a una temperatura nell'intervallo da circa -20°C fino a circa 80°C; per ottenere il corrispondente composto di formula (XII-c);

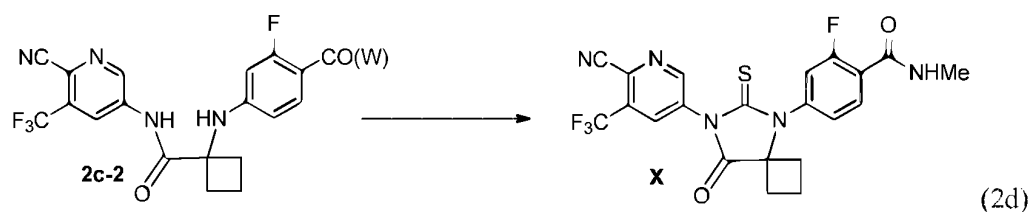


fare reagire un composto di formula (XII-c) in condizioni adatte di deprotezione dell'ammino; in un solvente organico; a una temperatura maggiore della temperatura ambiente; per ottenere il corrispondente composto (XIII);



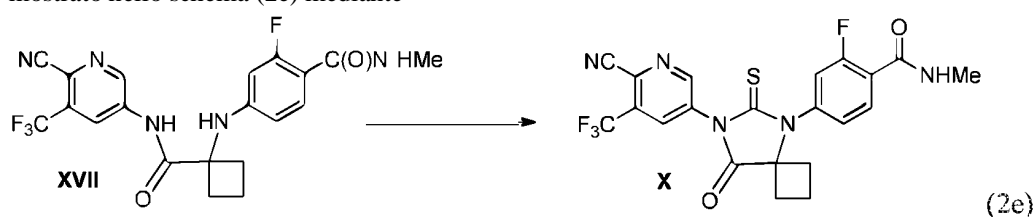
fare reagire il composto (XIII) con un composto di formula (2c-1) in cui X è cloro, bromo o iodio e W è C₁₋₈ alcossi o metilammino; in presenza di una fonte di Cu(0) o un sale di rame; in presenza di una base inorganica; in un solvente organico; opzionalmente in presenza di un ligando; opzionalmente in presenza di agente riducente adatto; a una temperatura nell'intervallo da circa temperatura ambiente fino a circa 140°C; per ottenere il

corrispondente composto di formula (2c-2) in cui W è C₁₋₈ alcossi o metilammino;



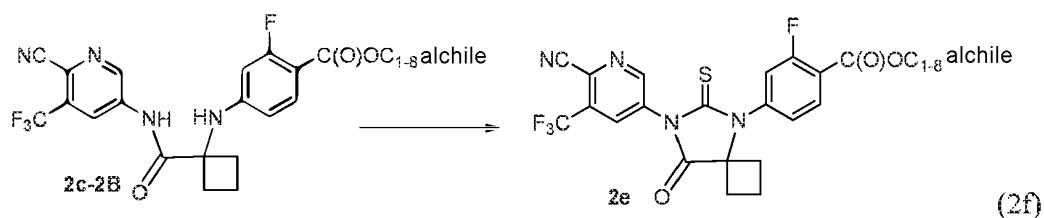
convertire un composto di formula (2c-2) al composto (X), descritto in ulteriori dettagli in seguito.

In una realizzazione, il composto (XVII), in cui W è metilammino, viene convertito al composto (X), come mostrato nello schema (2e) mediante

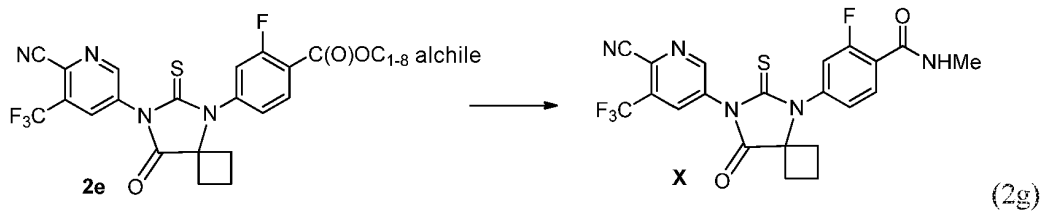


reazione del composto (XVII) con una fonte di tiocarbonile; in presenza di un agente di attivazione; in un solvente organico; opzionalmente in presenza di una base organica; a una temperatura nell'intervallo da circa -20°C fino a circa 100°C; per ottenere il corrispondente composto (X).

In un'altra realizzazione, un composto di formula (2c-2B), in cui W è C₁₋₈ alcossi, viene convertito ad un composto di formula (2e), come mostrato nello schema (2f), mediante



reazione di un composto di formula (2c-2B) con una fonte di tiocarbonile; in presenza di un agente di attivazione; in un solvente organico; a una temperatura nell'intervallo da circa -20°C fino a circa 100°C; per ottenere il corrispondente composto di formula (2e); quindi



trattare un composto di formula (2e) con metilammina; in un solvente organico; a temperatura ambiente; per ottenere il corrispondente composto (X).

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Il termine “alchile” usato da solo o come parte di un gruppo sostituito, si riferisce a catene di carbonio lineari e ramificate aventi 1 fino a 8 atomi di carbonio. Quindi, i numeri designati di atomi di carbonio (per esempio C₁₋₈) si riferiscono indipendentemente al numero di atomi di carbonio in una parte alchile o alla porzione alchilica di un sostituito contenente alchile più grande. In gruppi sostituiti con più gruppi alchile come (C₁₋₆ alchile)₂ammino-, i gruppi C₁₋₆ alchile dell'alchilammino possono essere uguali o diversi.

Il termine “alcossi” si riferisce ad un gruppo -O-alchile, in cui il termine “alchile” è come definito in precedenza.

Il termine “cicloalchile” si riferisce ad un anello di idrocarburo monociclico saturo o parzialmente saturo di 3 fino a 8 atomi di carbonio. Esempi di tali anelli comprendono ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile e cicloeptile.

Il termine “arile” si riferisce ad un anello monociclico o biciclico insaturo, aromatico di 6 fino a 10 elementi di carbonio. Esempi di anelli arile comprendono fenile e naftalenile.

Il termine “alogeno”, “alogenuro” o “alo” si riferisce ad atomi di fluoro, cloro, bromo e iodio.

Il termine “carbossi” si riferisce al gruppo -C(=O)OH.

Il termine “formile” si riferisce al gruppo -C(=O)H.

Il termine “osso” o “ossido” si riferisce al gruppo (=O).

Il termine “tione” si riferisce al gruppo (=S).

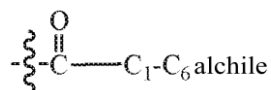
L'espressione “temperatura ambiente” o “temperatura ambientale”, quando usata in questa sede, si riferisce ad una temperatura nell'intervallo da circa 18°C fino a circa 22°C.

Ogniqualvolta il termine “alchile” o “arile” o una delle radici del loro prefisso compare in un nome di un

sostituente (per esempio arilalchile, alchilammino) il nome deve venire interpretato come comprendente quelle limitazioni fornite in precedenza per “alchile” e “arile”. I numeri designati di atomi di carbonio (per esempio C₁-C₆) si riferiscono indipendentemente al numero di atomi di carbonio in una parte alchile, una parte arile, o nella porzione alchile di un sostituente più grande in cui alchile compare come radice del suo prefisso. Per sostituenti alchile e alcossi, il numero designato di atomi di carbonio comprende tutti gli elementi indipendenti inclusi entro un dato intervallo specificato. Per esempio, C₁₋₆ alchile può comprendere metile, etile, propile, butile, pentile ed esile singolarmente nonché loro sub-combinazioni (per esempio C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅, ecc.).

In generale, secondo le regole di nomenclatura standard usate in questa descrizione, la porzione terminale della catena laterale designata viene descritta per prima seguita dalla funzionalità adiacente verso il punto di attacco.

Quindi, per esempio, un sostituente “C₁-C₆ alchilcarbonile” si riferisce ad un gruppo di formula:



Abbreviazioni usate nella presente descrizione, in particolare negli schemi ed esempi, sono come segue:

Abbreviazioni

ACN	acetonitrile
acq.	acquoso
Boc	<i>terz</i> -butossicarbonile
CDI	1,1'-carbonildiimidazolo
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]ottano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	diclorometano
DIEA o DIPIEA	diisopropilettilammina
DMA	diisometilacetammide
DMAPA	dimetilamminopropilammina o N ¹ ,N ¹ -dimetilpropan-1,3-diammina

Abbreviazioni

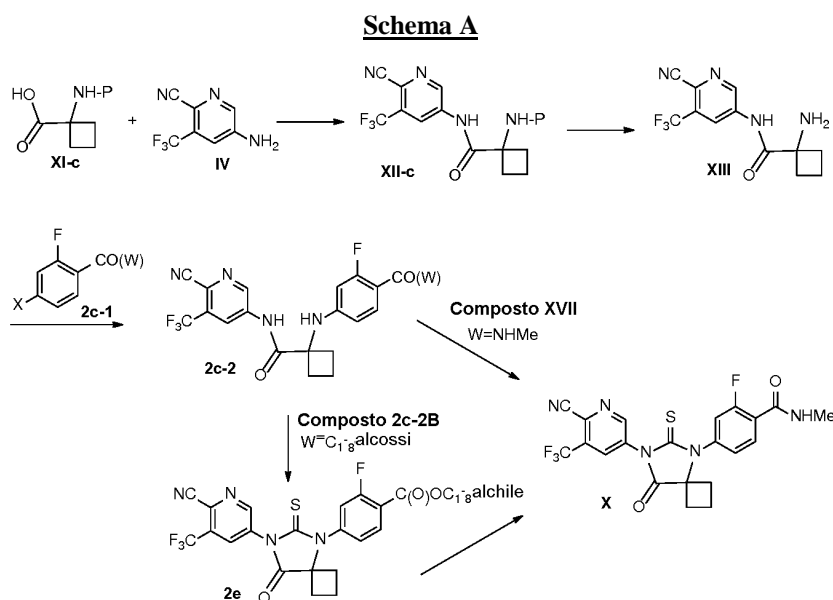
DMAP	4-(dimetilammino)piridina
DMF	dimetilformammide
DMSO	dimetilsolfossido
DMTMM	cloruro di 4-(4,6-dimetossi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocino
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilamminopropil)carbodiimmide
EEDQ	2-etossi-1-etossicarbonil-1,2-diidrochinolina
h	ora(e)
HCl	acido cloridrico
HPLC	cromatografia liquida ad alta prestazione
iPrOAc	isopropilacetato
LiHMDS	litio esametildisilazide
Me	metile
MeCN	acetonitrile
MEK	metiletilchetone
MeOH	alcool metilico
mg	milligrammo
MTBD	9-metil-2,3,4,6,7,8-esaidropirimido[1,2- α]pirimidina
NMP	N-metil-2-pirrolidone
PdCl ₂ (dppf)CH ₂ Cl ₂	complesso di dicloruro di 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene-palladio(II) e diclorometano
P(<i>o</i> -tol) ₃	tri(<i>o</i> -tolil)fosfina
t.a.	temperatura ambiente
T3P	anidride propilfosfonica

Abbreviazioni

TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
TCDI	1,1'-tiocarbonil-di-imidazolo
THF	tetraidrofurano
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilendiammina
TMG	tetrametilguanidina
2-Me'THF	2-metiltetraidrofurano

Schemi generali

Lo schema globale per la descrizione è illustrato nello schema A seguente.



Nello schema A, un composto di formula (XI-c) possiede un gruppo P, un gruppo di protezione dell'ammino convenzionale come un carbammato (-NHCO₂R) in cui R è C₁₋₈ alchile, fenile, arile(C₁₋₈)alchile, o simili. Un composto di formula (XI-c) può venire fatto reagire con un composto (IV) in condizioni per la formazione di un legame ammidico in presenza di un reagente di accoppiamento ammidico scelto da 1,1-carbonildiimidazolo, T3P, EDCI, DMTMM, EEDQ, o simili; in presenza di un catalizzatore che può essere (1) un'ammidina come DBU o DBN, (2) un'ammina terziaria come DABCO, trietilammina o DIPEA, (3) una guanidina come TBD,

TMG, o MTBD, o (4) una base come NaH, KOtBu, e LiHMDS, o simili; in un solvente aprotico come toluene, MeTHF, THF, iPrOAc, o DCM; o un solvente protico come IPA o simili; a una temperatura nell'intervallo da circa 0°C fino a circa 50°C; per ottenere il corrispondente composto di formula (XII-c). Una persona di ordinaria esperienza nella tecnica comprenderà che alcuni reagenti e basi possono non essere compatibili con ogni solvente descritto in questa sede, ma la compatibilità di un reagente e una base può venire identificata facilmente usando conoscenza già nota o disponibile nella letteratura scientifica.

In una realizzazione, l'agente di accoppiamento amidico è 1,1-carbonildiimidazolo e il catalizzatore è DBU.

In alternativa, il composto (IV) può venire trattato dapprima con fosgene o un analogo di fosgene scelto da trifosgene (bis(triclorometil)carbonato), disfosgene (triclorometilcloroformiato), o simili; in presenza di una base di ammina terziaria scelta da trietilammina, etildiisopropilammina, o DABCO; in un solvente aprotico scelto da DCM, toluene, THF, o MeTHF; a una temperatura nell'intervallo da circa -20°C fino a circa 50°C; per formare 5-isocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrile (IVa) come un intermedio. Reazione dell'intermedio (IVa) con il composto (XI-c), in presenza di una base non nucleofila che è (1) un'ammidina come DBU o DBN, (2) un'ammina terziaria come DABCO o trietilammina, o (3) una guanidina come TBD, TMG, o MTBD; a una temperatura nell'intervallo da circa -20°C fino a circa 80°C; per ottenere il corrispondente composto di formula (XXII-c).

Il gruppo ammino di un composto di formula (XII-c) può venire deproteetto usando metodi convenzionali come condizioni acide in un solvente organico come isopropanolo, toluene, MeTHF, THF, iPrOAc, DCM, IPA, acqua, o simili; a una temperatura maggiore della temperatura ambiente; per ottenere il corrispondente composto (XIII).

Il composto (XIII) può venire fatto reagire con un composto di formula (2c-1) in cui X è cloro, bromo o iodio e W è C₁₋₈ alcossi o metilammino; in presenza di (1) una fonte di Cu(0) come polvere di rame o spugna di rame, o (2) un sale di rame scelto cloruro rameoso, ioduro rameoso, bromuro rameoso, acetato rameoso o bromuro rameico; in presenza di una base inorganica come acetato di potassio, carbonato di potassio, carbonato di cesio, CsF, pivalato di sodio, o simili; in un solvente organico come DMF, DMA, DMSO, acetonitrile, propionitrile, butirronitrile, o un solvente alcolico come alcool amilico; con o senza l'aggiunta di un sale di Cu(I) scelto da

cloruro rameoso, ioduro rameoso, bromuro rameoso, o acetato rameoso; e opzionalmente in presenza di un ligando come 2-acetilcicloesanoone, TMEDA, o fenantrolina; e opzionalmente in presenza di un agente riducente come ascorbato di sodio o bisolfito di sodio; a una temperatura nell'intervallo da circa temperatura ambiente fino a circa 140°C; per ottenere il corrispondente composto di formula (2c-2) in cui W è C₁₋₈ alcossi o metilammino.

In una realizzazione, il sale di rame è bromuro rameoso e il ligando è TMEDA.

In un'altra realizzazione, la fonte di Cu(0) è polvere di rame.

In un'altra realizzazione, la fonte di Cu(0) è spugna di rame.

In una ulteriore realizzazione, il solvente organico è DMA.

In una ulteriore realizzazione, il solvente organico è DMSO.

In un'altra realizzazione, la reazione del composto (XIII) con un composto di formula (2c-1) comprende, consiste in, e/o consiste essenzialmente in un sale di rame come bromuro rameoso con il ligando TMEDA, in presenza della base inorganica acetato di potassio; in un solvente organico come DMA; in un intervallo di temperatura da circa 80°C fino a circa 140°C.

In un'altra realizzazione, la reazione del composto (XIII) con un composto di formula (2c-1) comprende, consiste in, e/o consiste essenzialmente in una fonte di Cu(0) come polvere di rame o spugna di rame; in presenza di una base inorganica come acetato di potassio o pivalato di sodio; in DMSO; a una temperatura nell'intervallo da circa 0°C fino a circa 80°C.

In un'altra realizzazione, la reazione del composto (XIII) con un composto di formula (2c-1) comprende, consiste in, e/o consiste essenzialmente in, una fonte di Cu(0) come polvere di rame o spugna di rame; in presenza di una base inorganica come acetato di potassio; con l'aggiunta di un sale di rame (I) scelto da cloruro rameoso, ioduro rameoso, bromuro rameoso, o acetato rameoso; in un solvente organico come DMSO; a una temperatura nell'intervallo da circa 0°C fino a circa 80°C.

La presente descrizione comprende inoltre procedimenti per la conversione di un composto di formula (2c-2) ad un composto (X), descritti in dettaglio come segue.

Il composto (XVII), in cui W è metilammino, può venire fatto reagire con una fonte di tiocarbonile scelta da

O,O'-di(piridin-2-il)carbonotioato, 1,1'-tiocarbonilbis(piridin-2(1*H*)-one), di(1*H*-imidazol-1-il)metantione, tiofosgene, un ariltionocloroformiato (in cui arile è fenile, naftile o tofile), o tiocarbonilbis(benzotriazolo); in presenza di un agente di attivazione scelto da DMAP, NaH, o NaOH; in un solvente organico scelto da DMA, DMF, toluene, DMSO, ACN, THF, DCM, EtOAc, acetone, MEK, o diossano; opzionalmente in presenza di una base organica scelta da trietilammina o DIPEA; a una temperatura nell'intervallo da circa -20°C fino a circa 100°C; per ottenere il corrispondente composto (X).

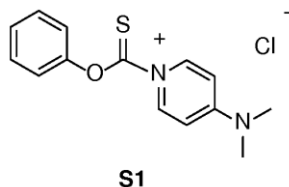
In una realizzazione, la fonte di tiocarbonile è 1,1'-tiocarbonilbis(piridin-2(1*H*)-one).

In un'altra realizzazione, l'agente di attivazione è DMAP.

In un'altra realizzazione, il solvente organico è DMA.

In una ulteriore realizzazione, la fonte di tiocarbonile è feniltionocloroformiato; l'agente di attivazione è DMAP; la base organica viene scelta da trietilammina o DIPEA; il solvente organico è DMA; e a una temperatura nell'intervallo da circa -20°C fino a circa 80°C.

In un'altra realizzazione, feniltionocloroformiato può reagire con DMAP per formare un sale quaternario isolabile, composto (**S1**), mostrato in seguito.



La presente descrizione si riferisce inoltre ad un procedimento comprendente, consistente in, o consistente essenzialmente in reazione di un composto (XVII) con il composto **S1**; in presenza di una base organica scelta da trietilammina o DIPEA; nel solvente organico DMA; a una temperatura nell'intervallo da circa -20°C fino a circa 80°C; per ottenere il corrispondente composto (X).

Un composto di formula (2c-2B), in cui W è C₁₋₈ alcossi, può venire fatto reagire con una fonte di tiocarbonile scelta da *O,O'*-di(piridin-2-il)carbonotioato, 1,1'-tiocarbonilbis(piridin-2(1*H*)-one), di(1*H*-imidazol-1-il)metantione, tiofosgene, un ariltionocloroformiato (in cui arile è fenile, naftile o tofile), o tiocarbonilbis(benzotriazolo); in presenza di un agente di attivazione scelto da DMAP, NaH o NaOH; in un

solvente organico scelto da dimetilacetammide, DMF, toluene, DMSO, THF, o diossano; opzionalmente in presenza di una base organica scelta da trietilammina o DIPEA; a una temperatura nell'intervallo da circa -20°C fino a circa 100°C; per ottenere il corrispondente composto (X).

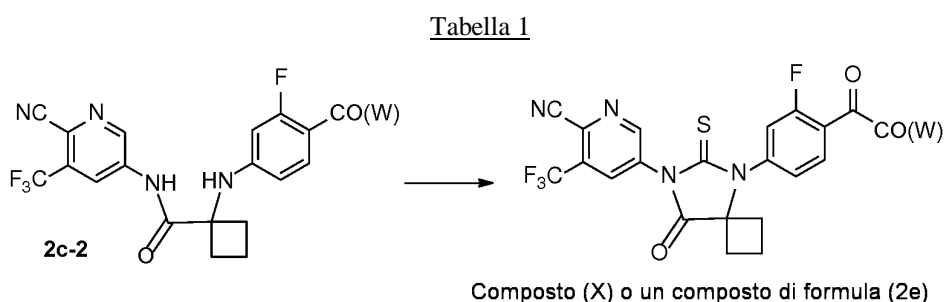
In una realizzazione, W di un composto di formula (2c-2B) è metossi, designato come composto (XV).

La presente descrizione si riferisce inoltre ad un procedimento comprendente la reazione di un composto di formula (2c-2B) con un composto **S1**; in presenza di una base organica scelta da trietilammina o DIPEA; nel solvente organico DMA; a una temperatura nell'intervallo da circa -20°C fino a circa 80°C; per ottenere il corrispondente composto (X).

Il composto di formula (2e) può venire trattato con metilammina; in un solvente organico scelto da THF, DMF, DMA, etanolo, o una loro miscela acquosa; circa a temperatura ambiente; per ottenere il corrispondente composto (X).

In una realizzazione, il solvente organico è etanolo.

In un'altra realizzazione, le condizioni di reazione scelte da F1 fino a F11, mostrate nella tabella 1, possono venire usate per la conversione del composto (2c-2) rispettivamente al composto (X) o a un composto di formula (2e), in cui W è metilammino o C₁₋₈ alcossi.



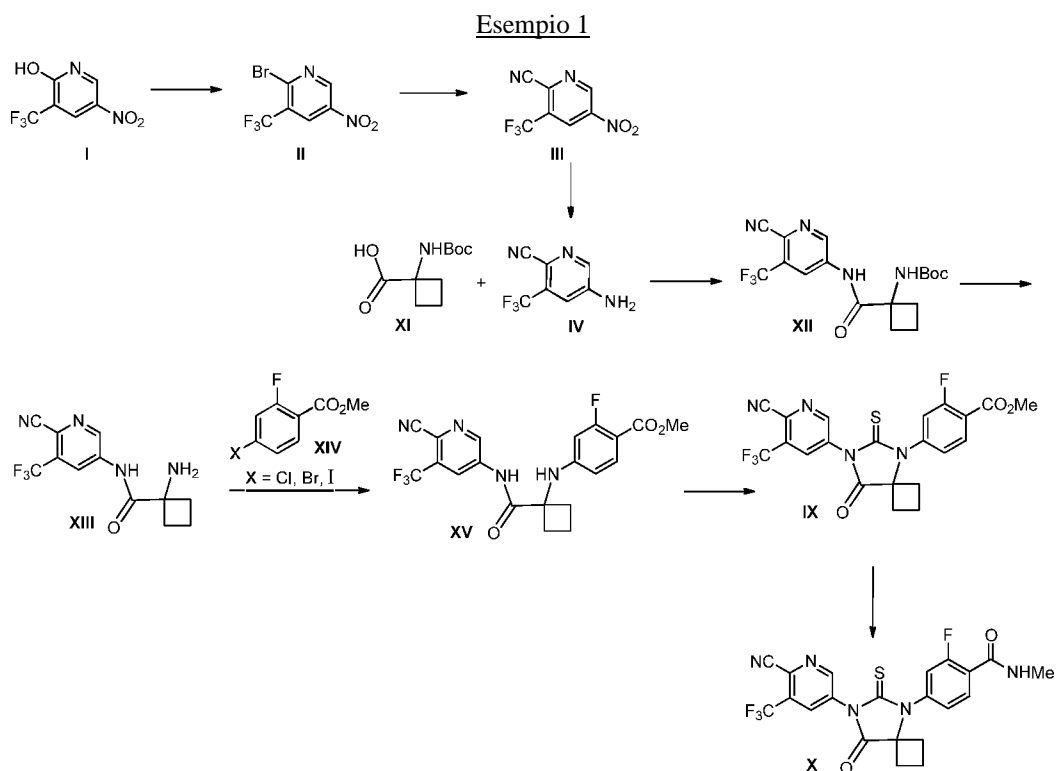
Condizioni di reazione	Fonte di tiocarbonile	Solvente	Agente di attivazione/base	T(°C)
F1	Tiofosgene	THF	NaOH	-20 fino a T.A.
F2	Tiofosgene	THF	DMAP	-20 fino a T.A.
F3	Feniltionocloroformiato	EtOAc	DMAP + Et ₃ N	-20 fino a 80
F4	Feniltionocloroformiato	DMA	DMAP + DIPEA	-20 fino a T.A.
F5	Feniltionocloroformiato	uno di THF, MeCN, acetone, MEK, DMA o DCM	DMAP + Et ₃ N	-20 fino a 70
F6	Feniltionocloroformiato	toluene	DMAP + Et ₃ N	-20 fino a 50
F7	<i>O,O'</i> -di(piridin-2-il)carbonotioato	DMA	DMAP	T.A fino a 100
F8	1,1'-tiocarbonil bis(piridin-2-(1 <i>H</i>)-one)	DMA	DMAP	T.A fino a 100
F9	1,1'-tiocarbonil bis(piridin-2-(1 <i>H</i>)-one)	toluene	DMAP	60 fino a 100
F10	di(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metantione	DMA	DMAP	T.A fino a 100
F11	di(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)metantione	DMA	DMAP	T.A fino a 100

In un'altra realizzazione, quando la fonte di tiocarbonile è feniltionocloroformiato, immediatamente dopo ciclizzazione può venire aggiunta DMAPA.

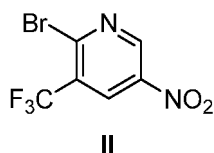
Esempi specifici

Gli esempi seguenti vengono esposti per contribuire alla comprensione dell'invenzione, e non sono destinati a e non devono venire costruiti per limitare in alcun modo l'invenzione esposta nelle rivendicazioni che seguono successivamente. Tuttavia, non tutti gli esempi corrispondono all'invenzione. Solo quelli che rientrano strettamente nelle rivendicazioni formano parte dell'invenzione.

Negli esempi seguenti, alcuni prodotti di sintesi vengono elencati come essendo stati isolati come un residuo. Una persona di ordinaria esperienza nella tecnica comprenderà che il termine "residuo" non limita lo stato fisico in cui il prodotto è stato isolato e può comprendere, per esempio, un solido, un olio, una schiuma, una gomma, uno sciroppo, e simili

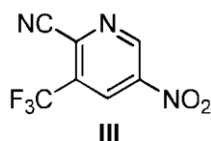


Fase A. Preparazione del composto II.



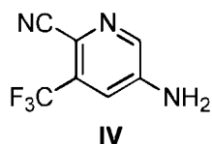
Un contenitore è stato caricato con 19 g di composto (I), 5 g di trietilammina bromidato, 49 g di xileni e 67 g di DMF. Una soluzione di 26 g di ossibromuro fosforoso in 16 g di xilene è stata erogata nella miscela di reazione. La miscela di reazione è stata riscaldata a 100°C per 3 ore. La miscela è stata quindi raffreddata a 70°C. A questa miscela sono stati aggiunti 75 g di una soluzione di NaOH (10 M). Dopo separazione di fase a temperatura ambiente, lo strato organico è stato lavato con 84 g di una soluzione acquosa di NaOH (10 M) seguiti da 84 g di una soluzione acquosa di NaCl (25%). La fase organica è stata fatta avanzare nella fase successiva senza ulteriore purificazione. L'isolamento mediante cristallizzazione da eptano è stato eseguito per scopi di caratterizzazione del composto (II). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.36, 8.75.

Fase B. Preparazione del composto III.



Alla soluzione precedente di composto (II) in xileni sono stati aggiunti 8,7 g di cianuro di sodio e 6,8 g di ioduro di rame (I) e 45 g di butirronitrile. La miscela è stata riscaldata a 120°C per 20 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata, lavata due volte con una soluzione acquosa di carbonato di sodio (10%). La fase organica è stata fatta avanzare nella fase successiva. Isolamento è stato eseguito per scopi di caratterizzazione del composto (III).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 149.3, 145.4, 133.9, 131.9, 130.1, 119.5, 114.0.



Fase C. Preparazione del composto (IV).

Preparazione di un impasto di catalizzatore modificato.

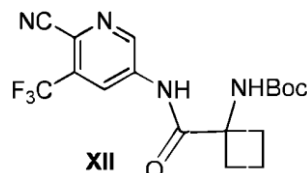
In un becher in vetro da 20 ml 0,156 g (0,129 ml, 50% peso/peso) di H_3PO_2 sono stati aggiunti ad un impasto di 1,00 g di catalizzatore di Pt/C al 5% F101 R/W (della Evonik AG, contiene ~60% di acqua) e 4,0 ml di acqua deionizzata. Dopo 15 minuti sotto agitazione con una barretta magnetica di agitazione, sono stati aggiunti 58 mg di NH_4VO_3 e l'impasto è stato nuovamente agitato per 15 minuti.

Idrogenazione.

Un'autoclave da 100 ml è stata caricata con una soluzione di 10,0 g di composto (III) (46,1 mmoli) in 26,7 ml di xileni e 13,3 ml di butirronitrile. A questa soluzione, l'impasto di catalizzatore modificato è stato aggiunto con l'ausilio di 2 ml di acqua deionizzata. L'autoclave è stata chiusa, quindi resa inerte mediante pressurizzazione per 3 volte con azoto fino a 10 bar e 3 volte con idrogeno fino a 10 bar. La pressione del reattore è stata regolata a 5,0 bar di idrogeno, l'agitazione è stata iniziata (agitatore a turbina ad albero cavo, 1.200 giri/min) e la miscela è stata riscaldata fino a 70°C entro 50 minuti. Appena sono stati raggiunti 70°C, l'assunzione di idrogeno è cessata. Dopo agitazione per altri 40 minuti, il riscaldamento è stato interrotto e l'autoclave è stata lasciata raffreddare. L'impasto è stato filtrato attraverso un filtro in fibra di vetro e lavato in porzioni usando 40 ml di

xileni aventi 20-23°C. Il composto (IV) è stato cristallizzato dalla soluzione dopo distillazione del solvente di butirronitrile. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.20 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.04 (s, NH).

Fase D. Preparazione del composto (XII).

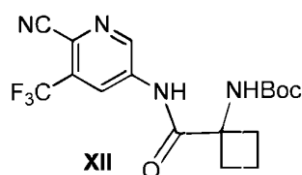


Metodo A. Ad una miscela di 18 g (96,2 mmoli) di composto (IV), 24,8 g (109,7 mmoli) di composto (XI) in 54 ml di tetraidrofurano (THF) sono stati aggiunti 18,5 ml (106 mmoli) di *N,N*-diisopropiletilammina (DIPEA) e 17 g (104 mmoli) di carbonildiimidazolo (CDI) in porzioni a 20°C. La miscela è stata riscaldata a 60°C e sono stati aggiunti 15,4 g (101 mmoli) di 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). Dopo 2 ore, la miscela è stata diluita con 108 ml di tetraidrofurano (THF) e lavata con una soluzione acquosa di acido citrico (50 g in 72 ml di acqua).

Successivamente, l'acqua è stata separata dallo strato organico per mezzo di una distillazione azeotropica. Il composto (XII) in THF è stato usato come tale nella fase successiva. Un piccolo campione è stato isolato per scopi di caratterizzazione. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.4 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , JMOD) δ 172.7, 143.6, 138.2, 131.0, 123.5, 123.3, 114.4, 82.2, 59.9, 30.7, 28.3, 15.1.

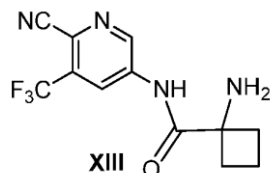
Metodo B. Ad una miscela di 40 g (214 mmoli) di composto IV, 37,8 g (233 mmoli) di carbonildiimidazolo (CDI, 109,7 mmoli) in 120 ml di tetraidrofurano (THF) è stata aggiunta una soluzione di 55 g (244 mmoli) di composto (XI) in 240 ml di tetraidrofurano (THF). La miscela è stata riscaldata a 60°C e sono stati aggiunti 33,7 ml (224 mmoli) di 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). Dopo 4 ore, la miscela è stata lavata con una soluzione acquosa di acido citrico (112 g in 160 ml di acqua). Dopo separazione di fase a 50°C, l'acqua è stata separata dallo strato organico per mezzo di una distillazione azeotropica. Il composto (XII) in THF è stato usato come tale per la fase successiva.

Fase E. Preparazione del composto (XII) tramite 5-isocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrile, (IVa)



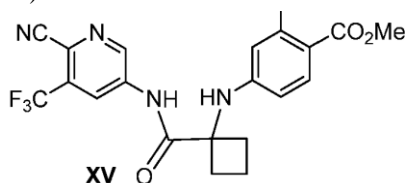
Un reattore è stato caricato con 0,2 g (1,1 mmoli) di composto (IV), 6 ml di DCM anidro, e raffreddato a 0°C. È stato aggiunto trifosgene (0,22 g, 0,67 eq.), seguito da aggiunta goccia a goccia di trietilammina (0,55 g, 5 eq.). La miscela è stata agitata a 0°C e, dopo 2 ore, il composto (IV) era completamente convertito nel composto (IVa) secondo analisi HPLC. Il composto (XI) (0,28 g, 1,2 eq.) è stato aggiunto e la miscela è stata ulteriormente agitata a 0°C. L'analisi HPLC dopo 1 ora ha dimostrato una conversione del 42% al composto (XII) nella miscela.

Fase F. Preparazione del composto (XIII).



Una soluzione 6 M di acido cloridrico in isopropanolo (2 eq.) è stata aggiunta alla soluzione di composto (XII) in THF. La soluzione di reazione agitata è stata riscaldata a 70°C per 5 ore. Dopo completamento della reazione, la miscela è stata ulteriormente riscaldata al ricadere e commutata con 2-propanolo. La reazione è stata lasciata raffreddare a 30°C ed è stata aggiunta una soluzione di idrossido di ammonio (3 eq.). La miscela è stata agitata per 1 ora quindi raffreddata a 5°C. Un precipitato è stato raccolto mediante filtrazione. Il pannello è stato lavato una volta con acqua ed una volta con isopropanolo freddo. Il pannello è stato essiccato sotto vuoto parziale a 50°C per formare il composto (XIII) con resa dell'80%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.2 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.07 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, JMOD) δ 175.8, 143.4, 137.5, 122.9, 114.4, 59.3, 34.9, 14.3.

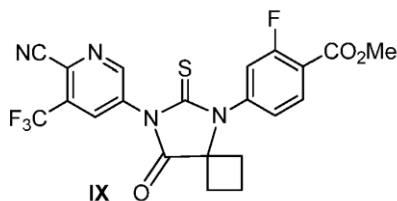
Fase G. Preparazione del composto (XV)



Metodo A. Una soluzione di 2 g di composto (XIII) in 10 ml di DMA è stata aggiunta in 6 ore ad un reattore caricato con 1,2 eq. di composto (XIV)-Cl (X=Cl), 2,5 eq. di acetato di potassio, 1,0 eq. di cloruro di rame (I) e 5 ml di DMA. La miscela di reazione è stata agitata e riscaldata a 130°C. Dopo agitazione addizionale per 17 ore l'analisi HPLC ha dimostrato il 40% di composto (XV) nella miscela di reazione.

Metodo B. Un reattore è stato caricato con 1 g di composto (XIII), 1,18 g di composto (XIV)-I (X=I), 0,7 g di acetato di potassio, 0,22 g di spugna di rame (1 eq.) e 7 ml di DMSO. La miscela è stata agitata a 25°C per 7 ore. L'analisi HPLC ha dimostrato conversione del 93% al composto (XV). Dopo aggiunta di EtOH, seguito da acqua e idrossido di ammonio concentrato, il composto (XV) è stato isolato mediante filtrazione con resa del 90%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.74 (m, 1H), 9.28 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 7.67 (t, J= 2 x 8.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.33 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.18 (d, J=13.8Hz, 1H), 3.75 (s, 3H) 2.76 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.98 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, JMOD) δ 174.6, 164.4, 163.8, 161.1, 151.7, 151.6, 144.7, 139.0, 133.1, 128.8, 128.1, 123.8, 114.7, 109.10, 105.6, 60.6, 51.4, 30.1, 14.40.

Fase H. Preparazione del composto (IX)

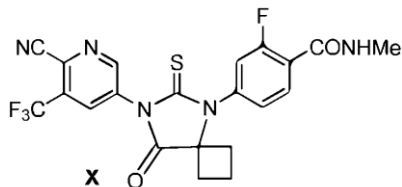


Metodo A. Un reattore è stato caricato con 1 g di composto (XV), 1,1 g di 1,1'-tiocarbonilbis(piridin-2-(1H)-one), 0,56 g di DMAP e 6,2 ml di DMA. La miscela è stata agitata e riscaldata a 60°C per 20 ore. A questo punto, sono stati aggiunti 6 ml di EtOH, seguiti da 6 ml di acqua. La reazione è stata quindi raffreddata a 0°C. Il composto (IX) è stato isolato mediante filtrazione con resa del 70%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.23 (s, J=1.9Hz, 1H), 8.77 (s, J=2.1Hz, 1H), 8.18 (t, J= 2x8.2Hz, 1H), 7.58 (dd, J= 10.9, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 8.3, 1.7 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.61 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO, JMOD) δ 179.6, 174.2, 163.3, 153.4 (ArH), 140.9, 135.5 (ArH), 132.9 (ArH), 128.9, 126.5 (ArH), 118.9 (ArH), 114.2, 67.7, 52.6 (CH₃), 31.2, 13.4.

Metodo B. Un reattore è stato caricato con 0,5 g di composto (XV), 0,35 g (2,5 eq.) di DMAP e 5 ml di DMA. La miscela è stata agitata e raffreddata a -20°C. A questa miscela è stato aggiunto feniltionocloroformiato (0,5 g, 2,5 eq.), seguito da 0,46 g (4 eq.) di trietilammina. La miscela è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e

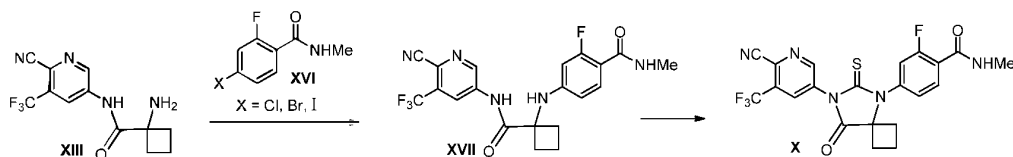
agitata per 3 ore. L'analisi HPLC ha dimostrato conversione del 97% al composto (IX).

Fase I. Preparazione del composto (X) tramite il composto (IX).

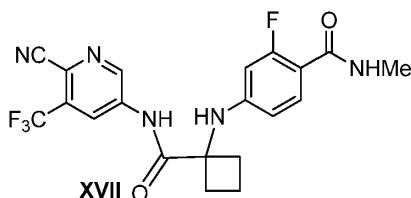


Un reattore è stato caricato con 0,85 g di composto (IX). Una soluzione di metilammina in etanolo (8,5 ml) è stata aggiunta e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela di reazione è stata quindi versata in una miscela di 5,1 ml di acido acetico e 19 ml di acqua. Il composto (X) è stato isolato mediante filtrazione con resa del 55%. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.22 (s, 1H), 8.79 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.83 (t, $J=8\times 2\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=10.5, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=8.2, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 2.8 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.61 (m, 1H).

Esempio 2



Fase A. Preparazione del composto (XVII)



Metodo A. Un reattore da 1 l è stato caricato con 7,8 g (38 mmoli) di composto (XVI)-Br (X=Br), 69,7 g (2,5 eq., 79 mmoli) di acetato di potassio, 12 g (0,3 eq., 9,5 mmoli) di bromuro di rame (I) e 12,8 ml (0,3 eq., 9,5 mmoli) di *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiammina e 27 ml di DMA. La miscela è stata agitata e riscaldata a 120°C. Una soluzione di 9,0 g di composto (XIII) in 12,7 ml di DMA è stata erogata in 2 ore sulla miscela bollente. Dopo agitazione per altre 2 ore, la miscela è stata raffreddata 60°C. Un'aggiunta di 27 ml di acqua seguiti da 18 ml di acetonitrile è stata completata. Dopo insemminazione ed invecchiamento per 1 ora, 18 ml di acqua sono stati

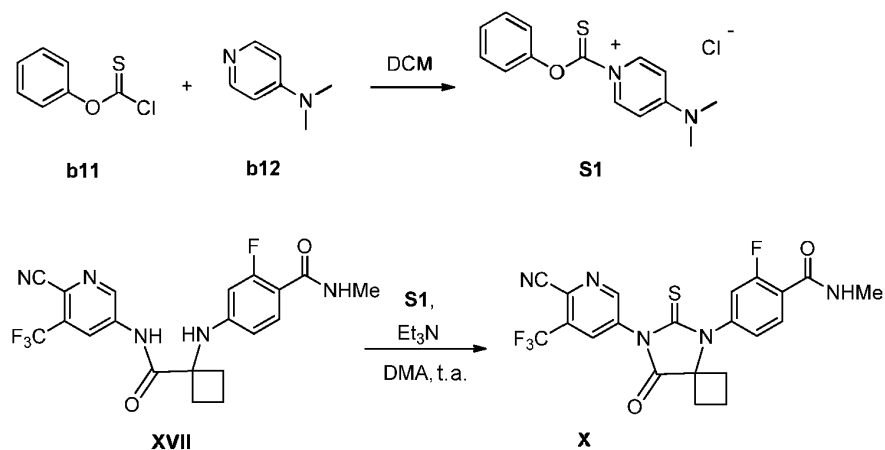
erogati lentamente in 2 ore. La miscela è stata raffreddata e quindi il composto (XVII) è stato isolato mediante filtrazione con resa dell'84%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.7 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.70 (m, 3H), 2.70 (m), 2.17 (m), 1.95 (m); ¹³C NMR (DMSO, JMOD) δ 175.0, 163.7, 162.3, 159.1, 149.6, 149.4, 144.6 (ArH), 139.0, 131.5 (ArH), 129.4, 129.0, 123.6 (ArH), 122.4, 120.0, 114.7, 111.4, 111.2, 109.2 (ArH), 99.5 (ArH), 60.6, 30.1, 26.2, 14.3.

Metodo B. Un reattore è stato caricato con 500 mg di composto (XIII), 1,1 equivalenti di composto (XVI)-Br (X=Br), 1 equivalente di polvere di rame, 2,0 equivalenti di acetato di potassio e 2,5 ml di DMSO. La miscela è stata agitata e riscaldata a 60°C per 18 ore, dopodiché la HPLC ha dimostrato che è stato formato l'80% di composto XVII.

Fase B. Preparazione del composto (X) dal composto (XVII).

Metodo A. Un reattore è stato caricato con 48 g di composto (XVII), 52,8 g di 1,1'-tiocarbonilbis(piridin-2(1*H*)-one), 13,5 g di 4-dimetilamminopiridina e 144 ml di DMA. La miscela è stata agitata e riscaldata a 90°C per 2 ore. La reazione è stata quindi raffreddata a 60°C. È stato aggiunto un volume di 37 ml di HCl (6 M in isopropanolo), seguito da 144 ml di isopropanolo e 216 ml di acqua. Il composto (X) è stato isolato mediante filtrazione con resa dell'80%.

Metodo B.



Una porzione di DMAP (**b12**, 2,0 g) è stata disciolta in 20 ml di DCM e raffreddata a -30°C. È stato aggiunto feniltionocloroformiato (**b11**, 4,3 g, 1,5 eq.) e la miscela è stata agitata per 1 ora. La miscela è stata filtrata e il solido raccolto è stato essiccato a temperatura ambiente sotto pressione ridotta per ottenere 4,3 g di sale quaternario

(S1) come un prodotto giallo cristallino. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): 3.39 (6H, s), 7.04 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.44 (1H, t), 7.58 (2H, t), 9.04 (2H, d).

Il composto (XVII) (0,5 g, 1,1 mmoli) e trietilammina (0,93 g, 8,8 mmoli) sono stati disciolti in 5 ml di DMA a 21°C. È stato aggiunto il sale **S1** (0,81 g, 2,75 mmoli) e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente.

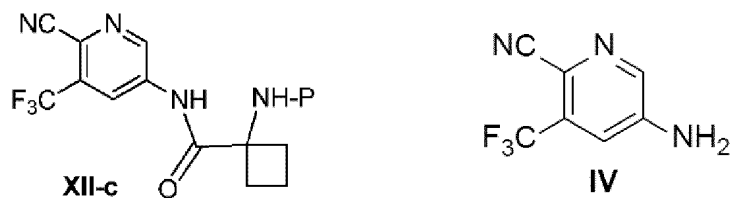
L'analisi della soluzione mediante HPLC dopo 1 ora ha dimostrato conversione del 38% al composto (X).

Metodo C. DMAP (4,41 g, 2,2 eq., 36,1 mmoli) è stata disciolta in 107 ml di etilacetato e riscaldata a 60°C. È stato aggiunto il composto (XVII) (7,15 g, 16,4 mmoli) seguito da distillazione di 35 ml di etilacetato per rimuovere l'acqua. A 50°C, sono stati aggiunti 6,24 g (2,2 eq., 36,1 mmoli) di feniltionocloroformiato e la miscela è stata agitata per 1 ora prima dell'aggiunta di 9,16 ml (65,7 mmoli) di trietilammina. La reazione è stata mantenuta a 50°C per 6 ore, quindi raffreddata a 5°C. Sono stati aggiunti 13,7 ml (5 eq., 82,1 mmoli) di acido cloridrico 6 M in 2-propanolo. La miscela è stata quindi lavata con 35,8 ml di acqua, seguita da lavaggio con salamoia. Lo strato organico risultante è stato evaporato e sostituito con toluene e *n*-butanolo. Dopo inseminazione, la miscela è stata raffreddata e il composto (X) è stato raccolto mediante filtrazione, lavato ed essiccato. Resa: 72%.

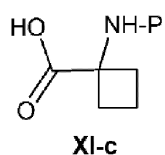
Metodo D. DMAP (15,4 g, 2,2 eq.) è stata disciolta in 250 ml di etilacetato. È stato aggiunto il composto (XVII) (25 g) facendo seguire riscaldamento a 50°C. È stato aggiunto feniltionocloroformiato (2,2 eq.) e la miscela è stata agitata per 1 ora prima dell'aggiunta di 32 ml (4,0 eq.) di trietilammina. La temperatura di reazione è stata mantenuta a 50°C per 6 ore, quindi diminuita a 20°C. È stata aggiunta *N,N*-dietilpropan-1,3-diammina (DMAPA) (2 eq.) e la miscela è stata agitata per 5 ore. Acido cloridrico 6 M in 2-propanolo (125 ml) è stato aggiunto e agitato per 2 ore a 30°C. Lo strato organico è stato quindi lavato con 125 ml di acqua. Lo strato organico risultante è stato concentrato e sostituito con *n*-butanolo. Dopo inseminazione, la miscela è stata raffreddata e il composto (X) è stato raccolto mediante filtrazione, lavato ed essiccato. Resa: 79%.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per preparare il composto (XII-c) dal composto (IV)



il procedimento comprendendo la reazione un composto di formula (XI-c):

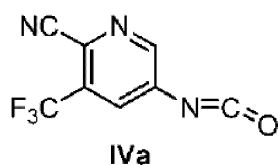


, in cui P è un gruppo di protezione dell'ammino adatto,

con uno di:

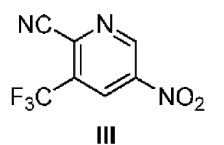
(a) il composto (IV) in condizioni per la formazione di un legame ammidico, in presenza di un reagente di accoppiamento ammidico, e in presenza di un catalizzatore; in un solvente organico, a una temperatura nell'intervallo da 0°C fino a 50°C; o

(b) un composto di isocianato (IVa), in presenza di una base non nucleofila a una temperatura nell'intervallo da -20°C fino a 80°C



in cui il composto di isocianato di formula (IVa) viene derivato dalla reazione del composto (IV) con fosgene o un analogo di fosgene in presenza di una base organica in un solvente aprotico; e

in cui il composto (IV) viene derivato dalla riduzione del composto (III)



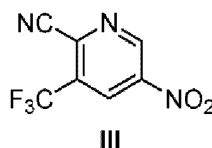
il procedimento portando alla formazione del composto corrispondente (XII-c).

2. Procedimento della rivendicazione 1, in cui il gruppo di protezione dell'ammino adatto è un carbammato (-NHCO₂R) in cui R è C₁₋₈ alchile, fenile, o arile(C₁₋₈)alchile.

3. Procedimento della rivendicazione 1, in cui le condizioni di formazione del legame ammidico comprendono la reazione del composto (IV) con il composto (XII-c) in presenza di un reagente di accoppiamento ammidico scelto da 1,1-carbonildiimidazolo, T3P, EDCI, DMTMM, o EEDQ in presenza di un catalizzatore.

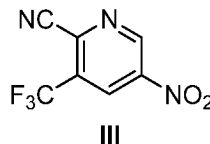
4. Procedimento della rivendicazione 3, in cui il catalizzatore è (1) una ammidina come DBU o DBN, (2) una ammina terziaria come DABCO, trietilammina, o DIPEA, (3) una guanidina come TBD, TMG, o MTBD, o (4) una base come NaH, KOtBu, e LiHMDS.

5. Procedimento della rivendicazione 1, in cui il composto (IV) viene preparato facendo reagire il composto (III)

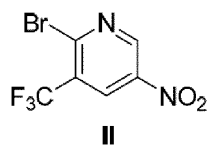


con un impasto di catalizzatore in un solvente o miscela di solventi organici scelti nel gruppo consistente in xileni e butirronitrile in presenza di gas di idrogeno ad una temperatura di circa 70°C per ottenere il composto (IV); in cui l'impasto di catalizzatore viene preparato mediante aggiunta di H₃PO₂ ad un impasto del 5% di catalizzatore di Pt/C F101 R/W ed acqua deionizzata sotto agitazione, e quindi aggiungendo NH₄VO₃ all'impasto sotto agitazione.

6. Procedimento di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 5, in cui il composto (III)



viene preparato facendo reagire una soluzione di composto (II)



in xileni con cianuro di sodio in presenza di ioduro di rame (I) in butirronitrile ad una temperatura di circa 120° per ottenere il composto (III).