

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 504**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2015 PCT/EP2015/053047**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15121397**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2015 E 15706185 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3105220**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de derivados de pirimidin sulfamida**

30 Prioridad:

**14.02.2014 EP 14155137**

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

**16.04.2021**

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)  
Hegenheimermattweg 91  
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**ABELE, STEFAN;  
FUNEL, JACQUES-ALEXIS y  
SCHINDELHOLZ, IVAN**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

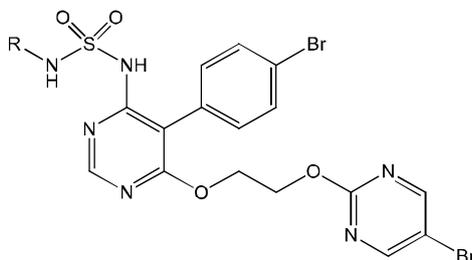
**ES 2 819 504 T3**

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

Procedimiento para la fabricación de derivados de pirimidin sulfamida

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la fabricación de los derivados de pirimidin sulfamida de la fórmula I



I

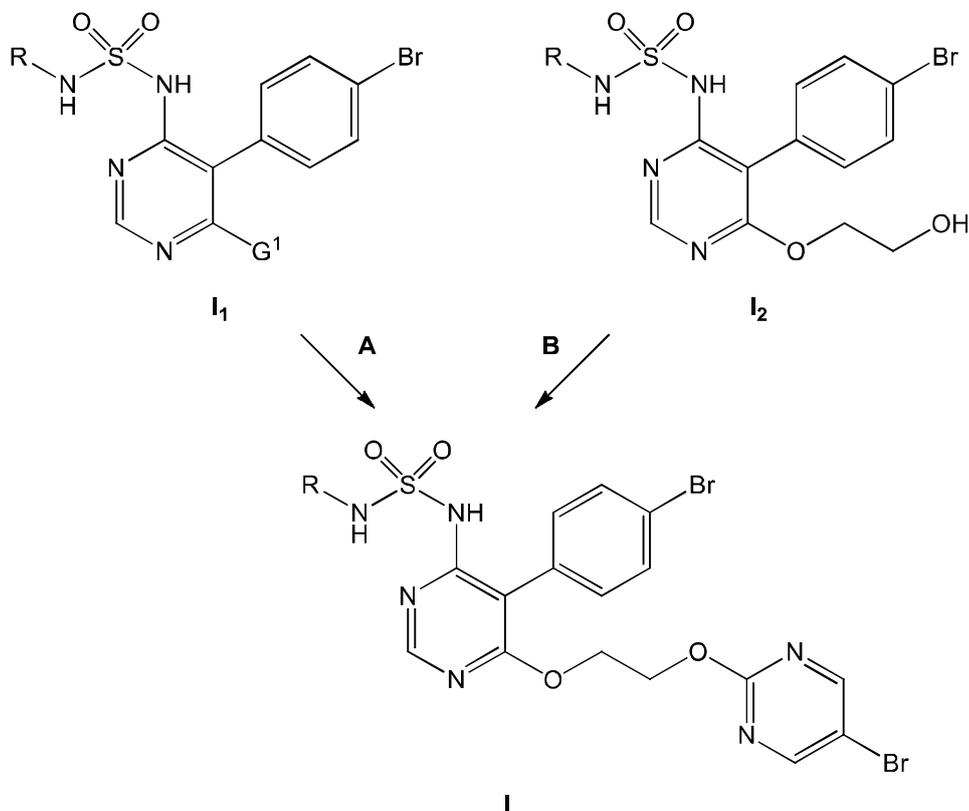
5

en donde R representa H.

Los compuestos de la fórmula I son antagonistas del receptor de endotelina que han sido descritos en WO 02/053557. Entre estos compuestos, el macitentan (compuesto de la fórmula I en donde R es n-propilo; denominaciones químicas: N-[5-(4-bromofenil)-6-[2-[(5-bromo-2-pirimidinil)oxi]etoxi]-4-pirimidinil]-N'-propilsulfamida o diamida del ácido N-[5-(4-bromofenil)-6-{2-[(5-bromopirimidin-2-il)oxi]etoxi}pirimidin-4-il]-N'-propilsulfúrico) es un antagonista del receptor de endotelina que ha sido notablemente aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (US Food and Drug Administration) y por la Comisión Europea (European Commission) para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. El último paso de una de las potenciales vías de preparación descritas en WO 02/053557, denominadas "Posibilidad A" y "Posibilidad B", se pueden resumir de la manera expuesta a continuación, en el Esquema A1.

10

15

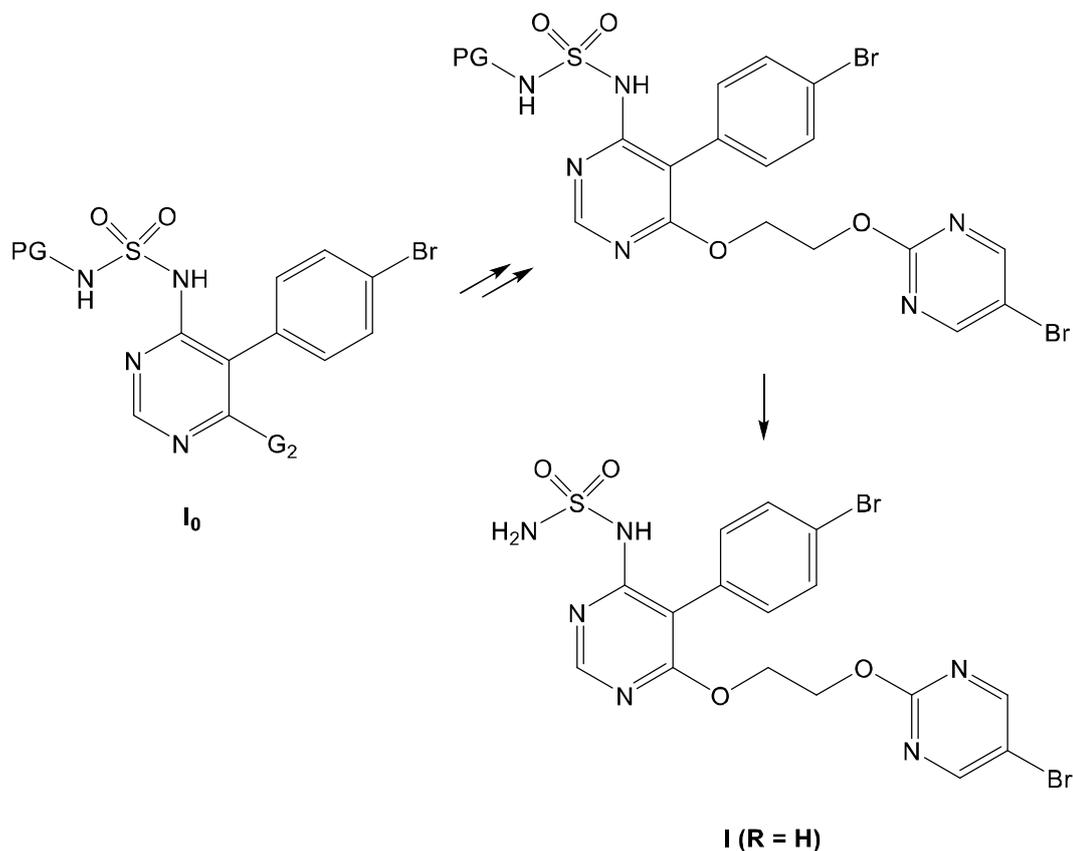


Esquema A1

En el Esquema A1, G<sup>1</sup> representa un residuo reactivo y preferentemente un átomo de cloro.

También se ha descrito la preparación de macitentan de acuerdo con la "Posibilidad B" de WO 02/053557 en la obra de Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861. En consecuencia:

- 5 • Se agregó KOtBu a una solución de un gran exceso de etilenglicol en dimetoxietano y a éste se agregó el compuesto de la fórmula I<sub>1</sub> donde G<sup>1</sup> es Cl (ver el Esquema A1 anterior); después de calentar a 100°C por espacio de 70 h, donde el tratamiento final conlleva la extracción y purificación por cromatografía en columna; se obtuvo el compuesto de la fórmula I<sub>2</sub> con un rendimiento de 86% y
- Se agregó el compuesto de la fórmula I<sub>2</sub> a una suspensión de NaH en THF, se agitó la mezcla y se la diluyó con DMF antes de agregar 5-bromo-2-cloropirimidina; después de calentar a 60°C y un tratamiento final que incluyó los pasos de extracción y cristalización, se obtuvo macitentan con un rendimiento de 88%.
- 10 Sin embargo, los procedimientos para la fabricación de macitentan antes descritos no son apropiados para la fabricación de macitentan con una pureza suficiente a menos que se lleven a cabo numerosos pasos de purificación para eliminar las impurezas, que incluyen etilenglicol, del compuesto de la fórmula I<sub>2</sub> antes de realizar el paso correspondiente a la "Posibilidad B" de WO 02/053557. En este aspecto, cabe señalar que el etilenglicol es en realidad nocivo y muy difícil de eliminar por destilación debido a su alto punto de ebullición.
- 15 Además, el compuesto de la fórmula I en donde R es H ha sido descrito en WO 2009/024906. Los últimos pasos de las vías de preparación potenciales descritas en WO 2009/024906 se pueden resumir de la manera expuesta a continuación en el Esquema A2.



### Esquema A2

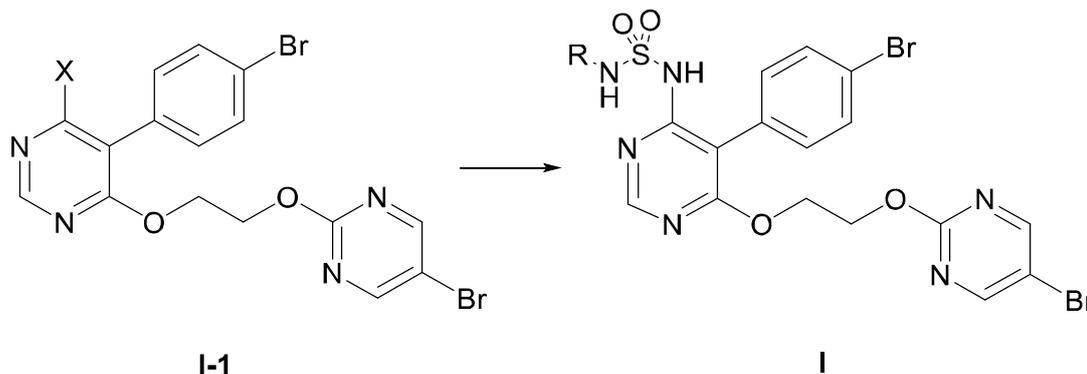
- 20 En el Esquema A2, G<sub>2</sub> representa un grupo reactivo tal como un átomo de halógeno (preferentemente un átomo de cloro) y PG representa un grupo protector tal como un grupo bencilo o un grupo 4-metoxi- o un 2,4-dimetoxibencilo.

- 25 De acuerdo con la vía descrita en WO 2009/024906 (ver el Esquema A2), se puede hacer reaccionar el compuesto de la fórmula I<sub>0</sub> con etilenglicol en presencia de una base, en presencia o ausencia de un disolvente adicional y preferentemente a temperaturas elevadas. A continuación se puede hacer reaccionar el intermediario obtenido con 5-bromo-2-cloropirimidina o una entidad reactiva equivalente en presencia de una base fuerte en un disolvente tal como THF, DMF, dioxano, etc. o mezclas de los mismos. Seguidamente se puede separar el grupo protector PG por procedimientos estándar para dar el compuesto de la fórmula I en el cual R es H.

La vía de fabricación descrita en WO 2009/024906, que también se podría intentar con PG = Fmoc o PG = Boc, tiene,

una vez más, el inconveniente del uso de etilenglicol en una de sus últimas etapas.

Si bien las vías de fabricación que utilizan etilenglicol en una de las etapas finales han presentado desventajas, una persona con capacitación en la técnica no conocería, de todas maneras, ninguna vía alternativa real que ofrezca una expectativa de éxito razonable. En particular, el técnico capacitado esperaría que no es probable que la reacción expuesta en el siguiente Esquema 0, en donde X representa un átomo de halógeno tal como flúor, bromo o cloro y R representa hidrógeno o alquilo es posible continuar porque el sistema de anillos de pirimidina del compuesto de la fórmula I-1 se desactiva por los efectos electrónicos, determinando así que la sustitución nucleofílica sea improbable.



### Esquema 0

En este aspecto, se puede hacer referencia, por ejemplo, a *March's Advanced Organic Chemistry handbook* (ver la sección "Reactivity" del capítulo "Aromatic Substitution, Nucleophilic and Organometallic" de *March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structures*, Sexta Edición (2007), 864-867). Así el técnico capacitado tenía conocimiento, que el compuesto de la fórmula I-1 se desactiva hacia una sustitución aromática nucleofílica debido a su cadena lateral alcoxi; más aún, el técnico capacitado sabía, al mismo tiempo, que la sulfamida o la n-propilaminosulfonamida son nucleófilos pobres (efecto mesomérico que lleva a la deslocalización del par solitario del N al azufre).

De conformidad con el fracaso esperado de la reacción de sustitución aromática nucleofílica, los inventores pudieron observar, en consecuencia, que la reacción del compuesto de la fórmula I-1 en donde X es cloro con agentes de fluoración estándar tales como KF o NaF no producían el intermediario fluorado con suficiente pureza y rendimiento. Además, también se observó que la reacción del compuesto de la fórmula I-1 en donde X es cloro con sulfamida no tenía lugar a 70°C en DMSO. Estos hallazgos confirman que el compuesto de la fórmula I-1 no es adecuado para la sustitución aromática nucleofílica, en particular si el nucleófilo que se pretende utilizar en la sustitución aromática nucleofílica es un nucleófilo pobre tal como una sulfamida.

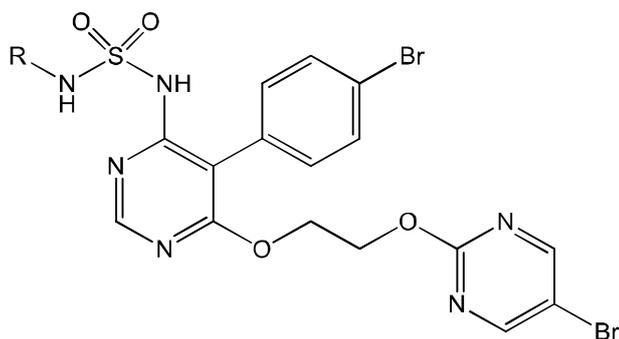
Ahora se ha encontrado con sorpresa que de todas maneras era posible una vía alternativa para obtener los compuestos de la fórmula I en donde se introduciría la función sulfamida en el último paso mediante sustitución nucleofílica en el núcleo de pirimidina. Sin embargo, la introducción de la función sulfamida por medio de la sustitución nucleofílica en el núcleo de pirimidina sólo era posible de manera satisfactoria cuando se utilizan condiciones de reacción específicas encontradas por los inventores y que se describen a continuación.

Por consiguiente, dicha vía alternativa requería la obtención de un intermediario fluorado con alta pureza, resultado que sólo se podía obtener correctamente empleando el agente de fluoración hidrato de fluoruro de tetra-n-butil amonio o fluoruro de cesio.

Una ventaja significativa de esta vía alternativa es que permite el uso en el último paso de un derivado de pirimidina que ya posee una cadena lateral funcionalizada en la posición 6 (es decir la cadena lateral 2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi), que evita el uso de un exceso de etilenglicol (necesario en algún momento para obtener la cadena lateral 2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi - ver, por ejemplo WO 02/053557 o Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861) en una etapa tardía del procedimiento de fabricación. Además, esta vía permite el uso de un único intermediario para la preparación en un único paso de cualquier compuesto de la fórmula I en donde R representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o bencilo.

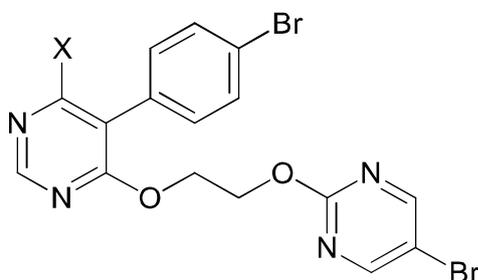
A continuación se presentan diversas modalidades de la invención:

1) La invención se relaciona, en primer lugar, con un procedimiento para la fabricación del compuesto de la fórmula I



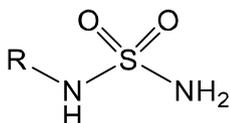
I

en donde R es H, o una sal del mismo, dicho procedimiento comprende la reacción del compuesto de la fórmula I-1



I-1

5 en donde X es bromo, cloro o flúor (y en particular cloro o flúor), con el compuesto de la fórmula I-2



I-2

en donde R es H, o una sal de dicho compuesto de la fórmula I-2, donde dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base en un disolvente orgánico aprótico polar o una mezcla de disolventes orgánicos apróticos polares y cuando X es bromo o cloro, en presencia de hidrato de fluoruro de tetra-n-butil amonio o fluoruro de cesio.

10 2) Preferentemente, la base empleada en el procedimiento de acuerdo con la modalidad 1) ha de ser seleccionado del grupo que consiste en NaOH, KOH, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, trietilamina, *tert*-butilato de potasio, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (y notablemente del grupo que consiste en NaOH, KOH, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, trietilamina, *tert*-butilato de potasio, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).

3) En particular, la base utilizada en el procedimiento de acuerdo con la modalidad 1) será K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

15 4) Preferentemente, la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con el compuesto de la fórmula I-2 en el procedimiento de acuerdo con una de las modalidades 1) a 3) será realizada a una temperatura de 20 a 140°C.

5) Más preferentemente, la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con el compuesto de la fórmula I-2 en el procedimiento de acuerdo con una de las modalidades 1) a 3) será realizada a una temperatura de 60 a 80°C.

20 6) Preferentemente también, la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con el compuesto de la fórmula I-2 en el procedimiento de acuerdo con una de las modalidades 1) a 5) debe ser tal que se utilice de 0.9 a 4 equivalentes (y en particular de 0.9 a 1.5 equivalentes) del compuesto de la fórmula I-2 por equivalente del compuesto de la fórmula I-1.

7) Más preferentemente, la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con el compuesto de la fórmula I-2 en el

procedimiento de acuerdo con una de las modalidades 1) a 5) debe ser tal que se utilice de 1 a 3 equivalentes (por ejemplo 1 a 1.5 equivalentes y notablemente de 1 a 1.2 equivalentes) del compuesto de la fórmula I-2 por equivalente del compuesto de la fórmula I-1.

5 8) Además, la reacción del compuesto de la fórmula I-1 en donde X es cloro con el compuesto de la fórmula I-2 en el procedimiento de acuerdo con una de las modalidades 1) a 7) debe ser preferentemente tal que se utilice de 1.1 a 10 equivalentes de hidrato de fluoruro de tetra-n-butil amonio o fluoruro de cesio por equivalente del compuesto de la fórmula I-1.

10 9) En particular, la reacción del compuesto de la fórmula I-1 en donde X es cloro con el compuesto de la fórmula I-2 en el procedimiento de acuerdo con una de las modalidades 1) a 7) debe ser tal que se utilicen de 2 a 4 equivalentes de hidrato de fluoruro de tetra-n-butil amonio o fluoruro de cesio por equivalente del compuesto de la fórmula I-1.

10) Preferentemente además, la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con el compuesto de la fórmula I-2 en el procedimiento de acuerdo con una de las modalidades 1) a 9) debe ser tal que se utilice de 1.5 a 10 equivalentes (y notablemente de 1.5 a 5 equivalentes) de una base por equivalente del compuesto de la fórmula I-1.

15 11) Más preferentemente, la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con el compuesto de la fórmula I-2 en el procedimiento de acuerdo con una de las modalidades 1) a 9) debe ser tal que se utilicen de 2 a 7 equivalentes (y notablemente de 2 a 4 equivalentes) de  $K_2CO_3$  por equivalente del compuesto de la fórmula I-1.

20 12) De acuerdo con una modalidad preferida de la presente invención, la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con el compuesto de la fórmula I-2 en el procedimiento de acuerdo con una de las modalidades 1) a 11) debe ser tal que el disolvente orgánico aprótico polar o la mezcla de disolventes orgánicos apróticos polares se selecciona del grupo que consiste en MeCN, clorobenceno, iPrOAc, THF, NMP, dioxano, DMAC, DME, DMF, DMSO, sulfolano y una mezcla de dos disolventes, en la cual el primero de estos dos disolventes es seleccionado del grupo que consiste en tolueno y DCM y el segundo de estos dos disolventes es seleccionado del grupo que consiste en MeCN, clorobenceno, iPrOAc, THF, NMP, dioxano, DMAC, DME, DMF, DMSO, sulfolano, y una mezcla  
25 de tolueno, DCM y un tercer disolvente seleccionado del grupo que consiste en MeCN, clorobenceno, iPrOAc, THF, NMP, dioxano, DMAC, DME, DMF, DMSO y sulfolano.

13) Preferentemente, la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con el compuesto de la fórmula I-2 en el procedimiento de acuerdo con la modalidad 12) debe ser tal que el disolvente orgánico aprótico polar o la mezcla de disolventes orgánicos apróticos polares comprenda dimetilsulfóxido.

30 14) Más preferentemente, la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con el compuesto de la fórmula I-2 en el procedimiento de acuerdo con la modalidad 12) será realizada utilizando dimetilsulfóxido como disolvente.

15) Preferentemente, cuando el compuesto de la fórmula I-1 es tal que X es bromo o cloro, el procedimiento de las modalidades 1) a 14) se ha de realizar en presencia de hidrato de fluoruro de tetra-n-butil amonio.

35 16) En otra forma de modalidad preferida, el procedimiento de las modalidades 1) a 15) ha de ser tal que X sea cloro y la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con el compuesto de la fórmula I-2 se lleve a cabo en presencia de hidrato de fluoruro de tetra-n-butil amonio y usando dimetilsulfóxido como disolvente.

17) Por otro lado, cuando el compuesto de la fórmula I-1 es tal que X es bromo o cloro, el procedimiento de las modalidades 1) a 14) se lleva a cabo preferentemente en presencia de fluoruro de cesio.

40 18) Preferentemente, el procedimiento de la modalidad 16) debe ser tal que se utilice de 1.1 a 4 equivalentes (y notablemente de 1.1 a 1.5 equivalentes o de 1.1 a 1.3 equivalentes) de fluoruro de cesio por equivalente del compuesto de la fórmula I-1.

19) En particular, el procedimiento de la modalidad 16) debe ser tal que se utilicen de 2.5 a 3.5 equivalentes de fluoruro de cesio por equivalente del compuesto de la fórmula I-1.

45 20) De acuerdo con una variante del procedimiento de las modalidades 1) a 19), el compuesto de la fórmula I o su sal debe ser tal que R sea H.

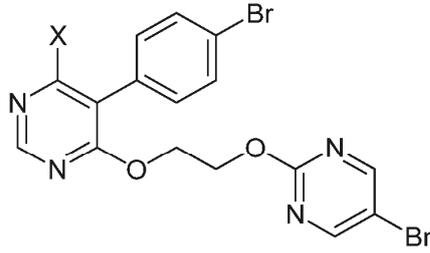
21) Se desvela una variante del procedimiento de las modalidades 1) a 19), en la que el compuesto de la fórmula I o su sal debe ser tal que R sea alquilo( $C_1-C_6$ ).

22) Preferentemente, en el procedimiento de acuerdo con la divulgación 21), el compuesto de la fórmula I o su sal debe ser tal que R sea n-propilo.

50 23) Además se desvela otra variante más del procedimiento de las modalidades 1) a 19), en la que el compuesto de la fórmula I o su sal debe ser tal que R sea bencilo.

24) Además se desvelan intermediarios de síntesis útiles en la preparación de los derivados de pirimidin sulfamida

de la fórmula I, es decir los compuestos de la fórmula I-1



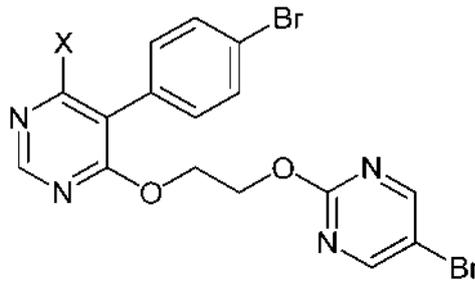
I-1

en donde X es bromo, cloro o flúor, y con las sales de dichos compuestos.

5

25) Además se desvela una variante de la divulgación 24), en la que el compuesto de la fórmula I-1 o su sal debe ser tal que X sea cloro.

26) La invención se relaciona además a un nuevo intermedio sintético útil en la preparación del derivado de pirimidina sulfamida de fórmula I como se define en la modalidad 1), a saber, el compuesto de fórmula I-1



I-1

en la que el compuesto de fórmula I-1 o su sal será tal que X sea flúor.

10

27) La invención se relaciona además con el uso de un compuesto de la fórmula I-1 de acuerdo con la modalidad 26), o una sal del mismo, en un procedimiento para la fabricación del compuesto de la fórmula I definido en la modalidad 1) o una sal del mismo.

28) Además se desvela una variante de la modalidad 27), en la que el compuesto de fórmula I-1 o su sal en el uso de la modalidad 27) será tal que X sea cloro.

15

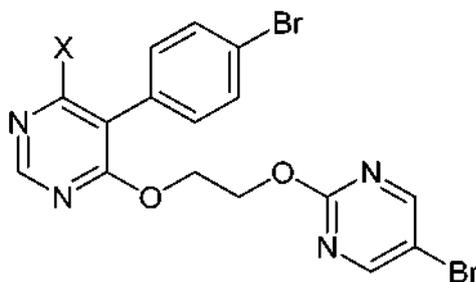
31) Además se desvela una variante del uso de la modalidad 27), en la que el compuesto de fórmula I o su sal será tal que R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

32) Preferentemente, en el uso de acuerdo con la divulgación 31), el compuesto de la fórmula I o su sal debe ser tal que R sea n-propilo.

20

33) Además se desvela una variante del uso de la modalidad 27), en la que el compuesto de la fórmula I o su sal debe ser tal que R sea bencilo.

34) La invención se relaciona asimismo con el uso de un compuesto de la fórmula I-1



I-1

como se define en la de acuerdo con la modalidad de divulgación 25) [es decir, en la que X es cloro], o una sal del mismo, en un procedimiento para la fabricación del compuesto de la fórmula I-1 como se define en la modalidad 26) [es decir, en la que X es flúor] o una sal del mismo.

- 5 35) Preferentemente, el uso de acuerdo con la modalidad 34) debe ser tal que el procedimiento para la fabricación del compuesto de la fórmula I-1 como se define en la modalidad 26) ha de comprender la reacción del compuesto de la fórmula I-1 como se define en la modalidad 25), o de una sal del mismo, con hidrato de fluoruro de tetra-n-butil amonio.
- 10 36) De acuerdo con una variante del uso de acuerdo con la modalidad 35), la reacción del compuesto de la fórmula I-1 como se define en la modalidad 25), o de una sal del mismo, con hidrato de fluoruro de tetra-n-butil amonio se ha de realizar en presencia de una base.
- 15 37) Preferentemente, el uso de acuerdo con la modalidad 36) debe ser tal que la base sea seleccionada del grupo que consiste en NaOH, KOH, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, trietilamina, *tert*-butilato de potasio, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (y en particular de tal manera que la base sea seleccionada del grupo que consiste en NaOH, KOH, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, trietilamina, *tert*-butilato de potasio, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).
- 38) Más preferentemente, el uso de acuerdo con la modalidad 36) debe ser tal que la base sea K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.
- 39) De acuerdo con otra variante del uso de acuerdo con la modalidad 35), la reacción del compuesto de la fórmula I-1 como se define en la modalidad 25), o de una sal del mismo, con hidrato de fluoruro de tetra-n-butil amonio se ha de realizar en ausencia de una base.
- 20 40) La invención se relaciona, además, con el uso de acuerdo con lo definido en una de las modalidades 34) a 39), por el cual el compuesto de la fórmula I-1 así obtenido es utilizado a continuación para la fabricación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con lo definido en la modalidad 1).
- 25 41) Preferentemente, el uso de acuerdo con la modalidad 40) debe ser tal que la fabricación de un compuesto de la fórmula I como se define en la modalidad 1) se ha de realizar mediante la reacción del compuesto de la fórmula I-1 así obtenido, o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula I-2 como se define en la modalidad 2), o una sal del mismo en presencia de una base en un disolvente orgánico aprótico polar o una mezcla polar de disolventes orgánicos apróticos.
- 30 42) Preferentemente, la base utilizada en el procedimiento de acuerdo con la modalidad 41) ha de ser seleccionada del grupo que consiste en NaOH, KOH, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, trietilamina, *tert*-butilato de potasio, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.
- 43) En particular, la base utilizada en el procedimiento de acuerdo con la modalidad 41) debe ser K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.
- 35 44) De acuerdo con una modalidad preferida del uso mencionado en las modalidades 41) a 43), la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con el compuesto de la fórmula I-2 debe ser tal que el disolvente orgánico aprótico polar o la mezcla polar de disolventes orgánicos apróticos sea seleccionado del grupo que consiste en MeCN, clorobenceno, *i*PrOAc, THF, NMP, dioxano, DMAC, DME, DMF, DMSO, sulfolano y una mezcla de dos disolventes, por lo cual el primero de estos dos disolventes es seleccionado del grupo que consiste en tolueno y DCM y el segundo de estos dos disolventes es seleccionado del grupo que consiste en MeCN, clorobenceno, *i*PrOAc, THF, NMP, dioxano, DMAC, DME, DMF, DMSO, sulfolano, y una mezcla de tolueno, DCM y un tercer disolvente seleccionado del grupo que consiste en MeCN, clorobenceno, *i*PrOAc, THF, NMP, dioxano, DMAC, DME, DMF, DMSO y sulfolano.
- 40 45) Preferentemente, la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con el compuesto de la fórmula I-2 en el uso de acuerdo con la modalidad 44) debe ser tal que el disolvente orgánico aprótico polar o mezcla polar de disolventes orgánicos apróticos comprenda dimetilsulfóxido.

46) Más preferentemente, la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con el compuesto de la fórmula I-2 en el uso de acuerdo con la modalidad 44) se ha de realizar usando dimetilsulfóxido como disolvente.

5 47) Como modalidad preferida alternativa, el uso de acuerdo con la modalidad 34) debe ser tal que el procedimiento para la fabricación del compuesto de la fórmula I-1 como se define en la forma de modalidad 26) comprenda la reacción del compuesto de la fórmula I-1 de acuerdo con la modalidad 25), o de una sal del mismo, con fluoruro de cesio en presencia de una base.

48) Preferentemente, el uso de acuerdo con la modalidad 47) debe ser tal que la base sea seleccionada del grupo que consiste en NaOH, KOH, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, trietilamina, *tert*-butilato de potasio, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

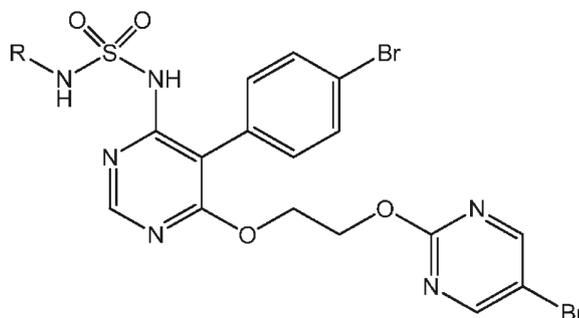
10 49) Más preferentemente, el uso de acuerdo con la modalidad 47) debe ser tal que la base sea K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

50) De acuerdo con una modalidad preferida del uso mencionado en las modalidades 47) a 49), la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con el compuesto de la fórmula I-2 debe ser tal que el disolvente orgánico aprótico polar o mezcla polar de disolventes orgánicos apróticos sea seleccionado del grupo que consiste en MeCN, clorobenceno, *i*PrOAc, THF, NMP, dioxano, DMAC, DME, DMF, DMSO, sulfolano y una mezcla de dos disolventes, en la cual el primero de estos dos disolventes es seleccionado del grupo que consiste en tolueno y DCM y el segundo de estos dos disolventes es seleccionado del grupo que consiste en MeCN, clorobenceno, *i*PrOAc, THF, NMP, dioxano, DMAC, DME, DMF, DMSO, sulfolano, y una mezcla de tolueno, DCM y un tercer disolvente seleccionado del grupo que consiste en MeCN, clorobenceno, *i*PrOAc, THF, NMP, dioxano, DMAC, DME, DMF, DMSO y sulfolano.

20 51) Preferentemente, la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con el compuesto de la fórmula I-2 en el uso de acuerdo con la modalidad 50) debe ser tal que el disolvente orgánico aprótico polar o la mezcla polar de disolventes orgánicos apróticos comprenda dimetilsulfóxido.

52) Más preferentemente, la reacción del compuesto de la fórmula I-1 con el compuesto de la fórmula I-2 en el uso de acuerdo con la modalidad 50) se ha de realizar usando dimetilsulfóxido como disolvente.

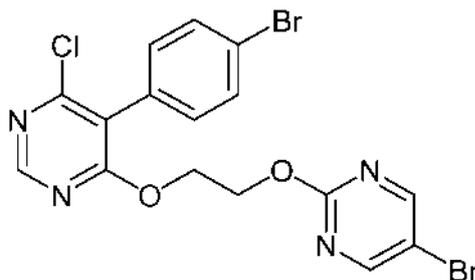
25 53) La presente invención se relaciona asimismo con un procedimiento para la fabricación del compuesto de la fórmula I



I

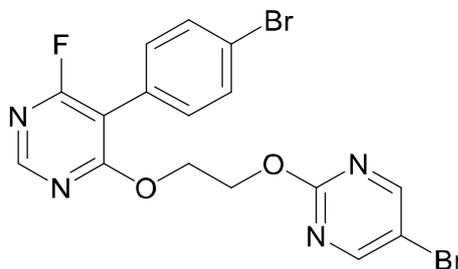
en donde R es H, o para la fabricación de una sal del mismo, dicho procedimiento que comprende la reacción del compuesto de la fórmula I-1, donde dicho procedimiento comprende los siguientes pasos:

30 a) la reacción del compuesto de la fórmula I-1<sub>C1</sub>



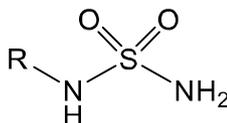
I-1<sub>C1</sub>

o una sal del mismo, con hidrato de fluoruro de tetra-n-butil amonio o fluoruro de cesio en presencia de una base en un disolvente orgánico aprótico polar o una mezcla polar de disolventes orgánicos apróticos, para dar el compuesto de la fórmula I-1<sub>F</sub>

I-1<sub>F</sub>

5 y

b) la reacción del compuesto de la fórmula I-1<sub>F</sub> obtenido en el paso a) con un compuesto de la fórmula I-2



I-2

10 en la cual R es H, o una sal del mismo, en presencia de una base en un disolvente orgánico aprótico polar o una mezcla polar de disolventes orgánicos apróticos, para dar dicho compuesto de la fórmula I o una sal del mismo.

54) Preferentemente, el paso a) del procedimiento de fabricación de la modalidad 53) se ha de realizar mediante la reacción del compuesto de la fórmula I-1<sub>C1</sub> con fluoruro de cesio.

55) Preferentemente, la base utilizada en el paso a) del procedimiento de fabricación de la modalidad 53) o 54) ha de ser seleccionada del grupo que consiste en NaOH, KOH, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, trietilamina, *tert*-butilato de potasio, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

56) Más preferentemente, la base utilizada en el paso a) del procedimiento de fabricación de la modalidad 53) o 54) ha de ser K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

57) Preferentemente, la base utilizada en el paso b) del procedimiento de fabricación de una de las modalidades 53) a 56) debe ser seleccionada del grupo que consiste en NaOH, KOH, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, trietilamina, *tert*-butilato de potasio, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

58) Más preferentemente, la base utilizada en el paso b) del procedimiento de fabricación de una de las modalidades 53) a 56) debe ser K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

59) En particular, se utiliza K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base tanto en el paso a) como b) del procedimiento de fabricación de la modalidad 53) o 54).

60) De acuerdo con una modalidad preferida del procedimiento de acuerdo con una de las modalidades 53) a 59), cada uno de los disolventes orgánicos aprótico polar o la mezcla polar de disolventes orgánicos apróticos utilizada en el paso a) y paso b) debe ser independientemente seleccionado del grupo que consiste en MeCN, clorobenceno, *i*PrOAc, THF, NMP, dioxano, DMAC, DME, DMF, DMSO, sulfolano y una mezcla de dos disolventes, por lo cual el primero de estos dos disolventes es seleccionado del grupo que consiste en tolueno y DCM y el segundo de estos dos disolventes es seleccionado del grupo que consiste en MeCN, clorobenceno, *i*PrOAc, THF, NMP, dioxano, DMAC, DME, DMF, DMSO, sulfolano, y una mezcla de tolueno, DCM y un tercer disolvente seleccionado del grupo que consiste en MeCN, clorobenceno, *i*PrOAc, THF, NMP, dioxano, DMAC, DME, DMF, DMSO y sulfolano.

61) Preferentemente, el procedimiento de acuerdo con la modalidad 60) debe ser tal que cada uno de los disolventes orgánicos aprótico polares o la mezcla polar de disolventes orgánicos apróticos utilizada en el paso a) y paso b) debe comprender dimetilsulfóxido.

62) Más preferentemente, el paso a) y paso b) del procedimiento de acuerdo con la modalidad 60) se realiza en cada caso usando dimetilsulfóxido como disolvente.

63) En particular, el procedimiento de acuerdo con la modalidad 53) debe ser tal que:

- 5
- ❖ el paso a) del procedimiento de fabricación se ha de realizar mediante la reacción del compuesto de la fórmula I-1<sub>Cl</sub> con fluoruro de cesio y
  - ❖ se utiliza dimetilsulfóxido como disolvente tanto en el paso a) como el b).

64) Preferentemente, en cada uno de los pasos a) y b) del procedimiento de fabricación de la modalidad 63) la base ha de ser independientemente seleccionada del grupo que consiste en NaOH, KOH, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, trietilamina, *terc*-butilato de potasio, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

10 65) Más preferentemente, la base ha de ser Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en el paso a) del procedimiento de fabricación de la modalidad 63) o 64).

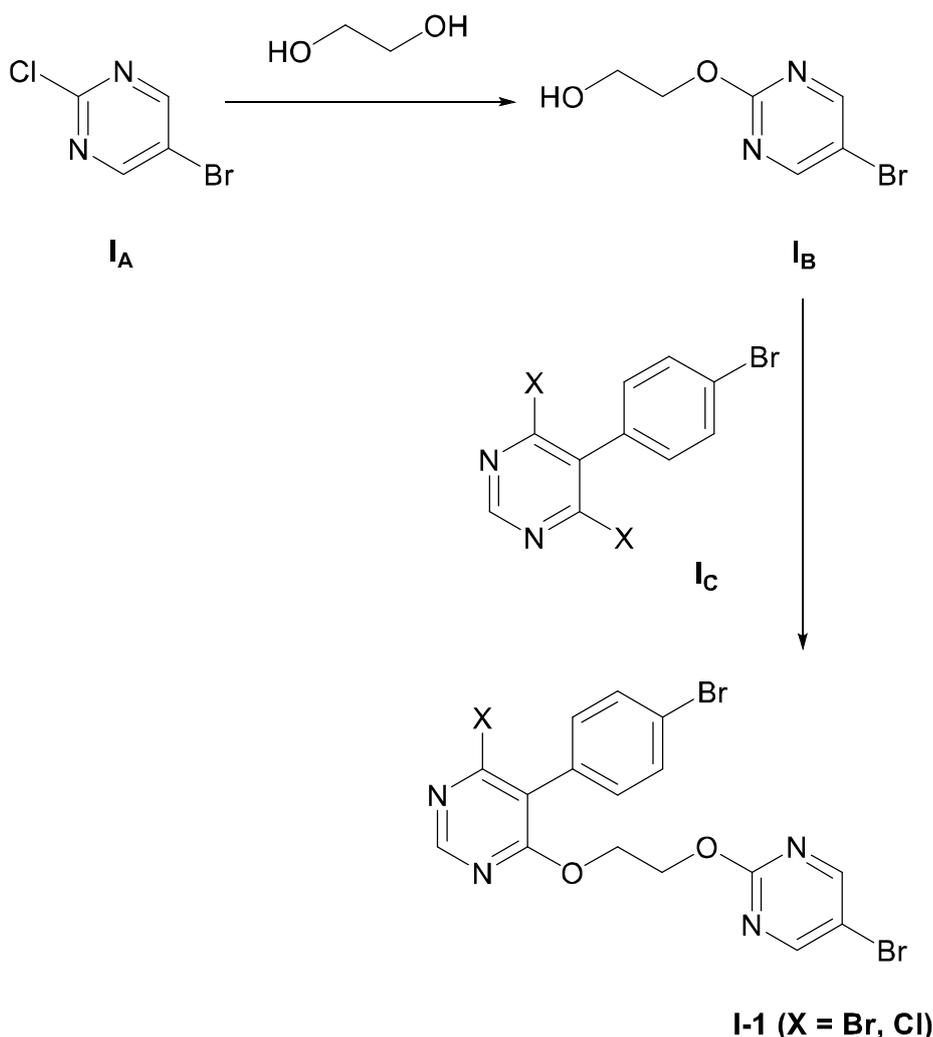
66) Además se desvela una variante, en la que el procedimiento de fabricación de acuerdo con una de las modalidades 53) a 65) debe ser tal que R es n-propilo.

15 67) Además se desvela una variante, en la que el procedimiento de fabricación de acuerdo con una de las formas de modalidad 53) a 65) debe ser tal que R sea H.

20 A continuación se describen los procedimientos para la preparación del compuesto de partida, es decir los compuestos de las fórmulas I-1 y I-2 definidos en la modalidad 1), en la sección "Preparación de los materiales de partida", en tanto que los procedimientos para obtener el compuesto de la fórmula I a partir del compuesto de la fórmula I-1 y el compuesto de la fórmula I-2 definidos en la modalidad 1) se describen en la sección "Usos del compuesto de la fórmula I-1" más adelante.

#### **PREPARACIÓN DE LOS MATERIALES DE PARTIDA**

El compuesto de la fórmula I-1 se puede preparar de acuerdo con lo resumido a continuación en el Esquema 1.



Esquema 1

- Se puede hacer reaccionar 5-bromo-2-cloropirimidina (compuesto I<sub>A</sub>) (Esquema 1) con etilenglicol en presencia de una base (por ejemplo tBuOK o DBU), para dar 2-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)etanol (compuesto I<sub>B</sub>). Otro procedimiento para la obtención del compuesto I<sub>B</sub> consistiría en ejecutar la reacción de 5-bromo-2-cloropirimidina con 2-(*tert*-butoxi)etanol en presencia de una base tal como tBuOK y luego la separación del grupo protector *tert*-butilo utilizando HCl ac. concentrado, o bien utilizando ácido fórmico seguido por NaOH ac.; un procedimiento adicional para obtener el compuesto I<sub>B</sub> consistiría en proceder de acuerdo con lo descrito por Kokatla y Lakshman, en *Org. Lett.* (2010), **12**, 4478-4481. Seguidamente se puede hacer reaccionar el compuesto I<sub>B</sub>, en un disolvente aprótico polar en presencia de una base, con 5-(4-bromofenil)-4,6-dicloropirimidina o 5-(4-bromofenil)-4,6-dibromopirimidina (compuesto de la fórmula I<sub>C</sub> en donde X es Br o Cl), para dar así el compuesto de la fórmula I-1 en donde X es Br o Cl. Para obtener el compuesto de la fórmula I-1 en donde X es F, se puede hacer reaccionar el compuesto de la fórmula I-1 en donde X es Br o Cl con TBAF hidrato en presencia o ausencia de una base en un disolvente aprótico polar. El compuesto de la fórmula I<sub>C</sub> en donde X es Br o Cl se puede preparar por procedimientos similares a los descritos por Bolli et al., en *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861, o bien a lo descrito en WO 2010/091824.
- 15 El compuesto de la fórmula I-2 existe en el comercio (cuando R es H) o se puede preparar por procedimientos similares a los descritos por Bolli et al., en *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861 para obtener el compuesto de la fórmula I-2 en donde R es n-propilo (cuando R es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o bencilo).

**USOS DEL COMPUESTO DE LA FÓRMULA I-1**

- 20 El compuesto de la fórmula I-1 en donde X es Br o Cl se puede utilizar notablemente ya sea para la obtención directa de los compuestos de la fórmula I (ver por ejemplo la modalidad 1) antes expuesta) o para la obtención del compuesto de la fórmula I-1 en donde X es F (mediante la reacción con TBAF en presencia o ausencia de una base). El compuesto de la fórmula I-1 en donde X es F se puede utilizar notablemente para obtener los compuestos de la fórmula I (ver por

ejemplo la modalidad 1) anterior).

## **ABREVIATURAS Y TÉRMINOS UTILIZADOS EN ESTE TEXTO**

### **Abreviaturas:**

En la totalidad de la memoria descriptiva y los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

5	Ac	acetilo
	aprox.	aproximadamente
	ac.	acuoso
	BOP	hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxi-tris (dimetilamino)fosfonio
	DAD	detección de matriz de diodos
10	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCM	diclorometano
	DMAC	dimetilacetamida
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
15	DMSO	dimetilsulfóxido
	EA	acetato de etilo
	eq.	equivalente(s)
	Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
	GC	cromatografía de gas
20	Hept	heptano
	iPrOH	isopropanol
	iPrOAc	acetato de isopropilo
	IT	temperatura interna
	LC-MS	cromatografía líquida-espectroscopia de masas
25	MeCN	acetonitrilo
	MS	espectroscopia de masas
	NMP	N-metil-2-pirrolidona
	org.	orgánico
	TA	temperatura ambiente
30	% a/a	porcentaje determinado por relación de área
	TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	t <sub>R</sub>	tiempo de retención

### **Definiciones de los términos específicos empleados en este texto:**

Los siguientes párrafos presentan definiciones de los diversos restos químicos correspondientes a los compuestos de acuerdo con la invención, como así también de otros términos específicos empleados en este texto, y se pretende que se apliquen uniformemente a toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que otra definición expresamente citada ofrezca una definición más amplia o más estrecha:

- 40 ❖ El término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. El término “alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)” (donde x es un número entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene de uno a x átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) contiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butil y *terc*-butilo.
- 45 ❖ El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, y preferentemente a flúor o cloro.
- ❖ La expresión “disolvente aprótico polar” se refiere a un disolvente que no contiene un hidrógeno ácido y tiene un momento dipolar eléctrico de al menos 1.5 Debye. Los ejemplos representativos de disolventes apróticos polares incluyen MeCN, clorobenceno, EA, iPrOAc, THF, NMP, dioxano, DMAC, DME, DMF, DMSO o sulfolano.
- 50 ❖ La expresión “mezcla polar de disolventes apróticos” se refiere a una mezcla de disolventes que no contienen un hidrógeno ácido, por lo cual dicha mezcla tiene un momento dipolar eléctrico de al menos 1.5 Debye. Los ejemplos representativos de mezclas de disolventes apróticos incluyen, pero no se limitan a: una mezcla de dos disolventes en la cual el primero de estos disolventes es seleccionado del grupo que consiste en tolueno y DCM y el segundo de estos disolventes es seleccionado del grupo que consiste en MeCN, clorobenceno, EA, iPrOAc, THF, NMP, dioxano, DMAC, DME, DMF, DMSO y sulfolano; o una mezcla de tolueno, DCM y un disolvente
- 55 seleccionado del grupo que consiste en MeCN, clorobenceno, EA, iPrOAc, THF, NMP, dioxano, DMAC, DME, DMF, DMSO y sulfolano.
- ❖ La expresión “temperatura ambiente” empleada en el presente contexto se refiere a una temperatura de 20 a

30°C, y preferentemente de 25°C.

- ❖ A menos que con respecto a las temperaturas usadas, el término “alrededor de” o “aproximadamente” sea colocado antes de un valor numérico “X” se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende de X menos 10% de X a X más 10% de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende de X menos 5% de X a X más 5% de X. En el caso específico de las temperaturas, el término “alrededor de” situado antes de una temperatura “Y” se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10°C a Y más 10°C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5°C a Y más 5°C.

En los siguientes Ejemplos se describen modalidades específicas de la invención, que sirven para ilustrar la invención en forma más detallada sin limitar, de manera alguna, su alcance.

## 10 Ejemplos

Todas las temperaturas expuestas son temperaturas externas y están expresadas en °C. Los compuestos fueron caracterizados por <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) o <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz) (Bruker; los desplazamientos químicos δ se expresan en ppm con respecto al disolvente empleado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; p = pentete, hex = hexete, hept = heptete, m = multiplete, br. = amplio, las constantes de acoplamiento se expresan en Hz); por GC-MS; por LC-MS (Finnigan Navigator con Bomba Binaria HP 1100 y DAD).

### Parámetros del procedimiento de LC-MS 1:

Volumen de inyección:	2 µl	
Columna:	Kinetex C18, 2.6 µm, 2.1 x 50 mm	
Caudal de la columna:	1 mL/min	
Eluyentes:	Eluyente A: agua + 0.08% TFA	
	Eluyente B: MeCN + 0.012% TFA	
Gradiente:	2.0 min	95% de B
	2.8 min	95% de B
	3.0 min	5% de B
Temperatura:	40°C	
Longitud de onda del detector	210 nm	

### Parámetros del procedimiento de LC-MS 2:

Volumen de inyección:	0.40 µL	
Columna:	Hypersil Gold, 1.7 µm, 3.0 x 50 mm	
Caudal de la columna:	1.2 mL/min	
Eluyentes:	Eluyente A: agua + 0.04% TFA	
	Eluyente B: MeCN	
Gradiente:	0.0 min	2% de B
	4.5 min	90% de B
	5.7 min	90% de B
	6.0 min	2% de B
Temperatura:	40°C	
Longitud de onda del detector	210 nm	

## Parámetros del procedimiento de LC-MS 3:

Equipo	Sistema de HPLC, Acquity UPLC Waters con sistema de adquisición de datos (es decir Empower)			
Fase estacionaria	Waters Acquity UPLC BEH C18 (Parte No. 186002350)			
Columna	50 mm x 2.1 mm, 1.7 $\mu$ m			
Temperatura de Columna	20°C			
Automuestreador de temperatura	5°C			
Longitud de onda de detección	260 nm, tiempo de resolución 1.2 nm			
Fase móvil	Modalidad de gradiente Fase móvil A: H <sub>2</sub> O/ACN/TFA (95/5/0.1%v/v) Fase móvil B: ACN/H <sub>2</sub> O/TFA (95/5/0.1%v/v)			
Presión (para información)	ca. 580 bar			
Composición del gradiente	Tiempo (min)	%A	%B	Flujo(mL/min)
	0	90	10	0.6
	5	40	60	0.6
	7	0	100	0.6
	7.5	0	100	0.6
	7.6	90	10	0.6
	9	90	10	0.6
Volumen de inyección	1 $\mu$ L			
Tiempo de corrida	9 min			
Tiempo de Cromatograma	9 min			

## Ejemplo 1: 5-(4-bromofenil)-4-(2-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)etoxi)-6-cloropirimidina:

Variante I:

- 5 Se suspendió 5-(4-bromofenil)-4,6-dicloropirimidina (26.7 g; 88.0 mmol) y 2-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)etanol (20 g; 91.3 mmol; 1.04 eq.; preparado de la manera descrita por Kokatla y Lakshman, *Org. Lett.* (2010), **12**, 4478-4481) en tolueno (266 mL). Se agregó en porciones KOTBu (11.3 g, 101 mmol, 1.15 eq.) a 10-20°C. La mezcla así obtenida (suspensión blanca a mezcla anaranjada) fue agitada a 20-25°C. Al cabo de 1.5 h, se agregó ácido cítrico ac. al 40% (100 mL) hasta alcanzar un pH de alrededor de 2-3. Se separaron las capas. Se lavó la fase org. 3 veces con agua (100 mL) y se la concentró a sequedad para dar el compuesto crudo del título en forma de aceite anaranjado (46 g).  
10 Se agregó MeOH (65 mL) y se formó un precipitado amarillo. Se agregó más MeOH (160 mL) y la suspensión así obtenida fue mezclada a reflujo por espacio de 30 min. Se enfrió a 20-25°C. Esta se separó por filtración, se enjuagó con MeOH y seco al vacío para dar el compuesto del título en forma de polvo blanco (36.3 g; 85% de rendimiento).  
15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.54 (s, 1H); 8.50 (s, 2H); 7.55-7.51 (m, 2H); 7.22-7.18 (m, 2H); 4.78-4.74 (m, 2H); 4.66-4.64 (m, 2H).  
[M+1]<sup>+</sup> = 485 y 487.  
LC-MS (procedimiento 1): t<sub>R</sub> = 1.97 min; 96.5% a/a,

Variante II:

- 20 Se suspendió 5-(4-bromofenil)-4,6-dicloropirimidina (100 g; 329 mmol) y 2-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)etanol (72.1 g; 329 mmol; 1 eq.; preparado de acuerdo con lo descrito por Kokatla y Lakshman, *Org. Lett.* (2010), **12**, 4478-4481) en tolueno (1 L). Se agregó gota a gota 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (73.6 mL; 493 mmol; 1.5 eq.) a 20-40°C. La mezcla así obtenida fue agitada a 80-85°C por espacio de 5 h. Se dejó enfriar a 20-25°C. Se agregó agua (1 L). Se separaron las capas. Se lavó la fase org. con una solución ac. al 10% de ácido cítrico (1 L). Se separaron las capas y se volvió a extraer la fase ac. con tolueno (500 mL). Se lavaron los extractos org. combinados con agua. Se intercambió

el tolueno con iPrOH al vacío a 50-55°C. La mezcla así obtenida fue agitada a 50-55°C por espacio de 2 h. Se la enfrió a 20-25°C en un lapso de 2 h, se la separó por filtración y enjuagó con iPrOH para dar el compuesto del título en forma de polvo blanco (136 g; 85% de rendimiento).

El producto tuvo datos de RMN equivalentes a los obtenidos para el producto de la Variante I.

### 5 **Ejemplo 2: 5-(4-bromofenil)-4-(2-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)etoxi)-6-fluoropirimidina:**

Variante I:

Se suspendió el compuesto del Ejemplo 1 (20.0 g; 41.1 mmol; 1.0 eq.) y fluoruro de cesio (7.5 g; 49.3 mmol; 1.2 eq.) en DMSO (200 mL). Esta se calentó a 70-75°C en un lapso de 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción marrón a 20-25°C. Se la diluyó con EA (140 mL), se la lavó con agua (140 mL), una solución de ácido cítrico ac. al 10% (140 mL) y salmuera (140 mL). Se la concentró a sequedad para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo crudo. Este material fue suspendido en iPrOH (40 mL) y calentado a reflujo por espacio de 10 min. Se agregó THF (5 mL) y la mezcla así obtenida fue calentada a reflujo durante 10 min, para obtener así una solución traslúcida. Se la dejó enfriar por sí sola a 20-25°C mientras se sembraba a  $T = 43^\circ\text{C}$ . Se separó por filtración, se enjuagó con iPrOH (5 mL) y secó al vacío para dar el producto del título en forma de un sólido amarillo (17.9 g, 93% de rendimiento).  
 $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.52 (s, 2H); 8.47 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H); 7.55-7.51 (m, 2H); 7.36-7.33 (m, 2H); 4.84-4.82 (m, 2H), 4.72-4.70 (m, 2H).  
 $[\text{M}+1]^+$  = 471 y 473.  
 LC-MS (procedimiento 1):  $t_R = 1.92$  min; 100% a/a,

Variante II:

Se suspendió el compuesto del Ejemplo 1 (5.0 g; 10.3 mmol; 1.0 eq.) y TBAF.3H<sub>2</sub>O (5.4 g; 17.0 mmol; 1.7 eq.) en DMSO (50 mL). La mezcla se agitó a 20-25°C por espacio de 6 h. Se agregó EA (50 mL), seguido por una solución ac. sat. de CaCl<sub>2</sub> (10 mL). Se separaron las capas y se lavó la fase org. 3 veces con salmuera (50 mL cada vez), luego una vez más con agua (25 mL). Se concentró la fase org. bajo presión reducida a sequedad. El residuo fue recristalizado de iPrOH (10 mL) y THF (1.25 mL) para dar el producto del título en forma de polvo blanco (3.2 g, 66% de rendimiento).

El producto tuvo datos de RMN equivalentes a los obtenidos respecto del producto de la Variante I.

LC-MS (procedimiento 1):  $t_R = 1.92$  min; 88% a/a.

Variante III:

Se cargó un reactor con el compuesto del Ejemplo 1 (600 g; 1.23 mol; 1.0 eq.), fluoruro de cesio (562 g; 3.69 mol; 3.0 eq.), DMSO (3 L) y tolueno (1.2 L). El tolueno fue separado por destilación, y la mezcla restante fue agitada a 70°C por espacio de 2 h. Después de enfriar a TA, se agregó EA (2.4 L) y agua (2.4 L). Se separaron las capas, y se lavó la capa org. sucesivamente con solución de CaCl<sub>2</sub> al 7.5% p/v (2.4 L), salmuera (2.4 L) y agua (3 L). Se intercambió el disolvente con iPrOH (2.4 L), se agregó THF (150 mL) y se calentó la suspensión a reflujo. La solución así obtenida fue enfriada lentamente a temperatura ambiente. Se filtró, lavo con iPrOH (0.6 L) y seco para dar el compuesto del título en forma de sólido blancuzco (526 g, 91% de rendimiento).  
 LC-MS (procedimiento 3):  $t_R = 5.27$  min; 99.3% de pureza.

### **Ejemplo 3: preparación de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-sulfamida:**

Variante I:

Se suspendió el compuesto del Ejemplo 1 (25 g; 51.4 mmol), sulfamida (5.4 g; 56.5 mmol; 1.1 eq.), TBAF.3H<sub>2</sub>O (48.6 g, 154 mmol, 3 eq.) y carbonato de potasio (21.3 g, 154 mmol, 3 eq.) en DMSO (250 mL) a 20-25°C. La mezcla fue calentada a 70-75°C por espacio de 1 h. En ese momento, la LC-MS indicó la conversión total. La mezcla de reacción fue enfriada a 10-15°C. Se agregó agua (200 mL) y DCM (350 mL) (precaución: reacción exotérmica). Se separaron las capas y se lavó la fase org. dos veces con agua (200 mL). Se lavó con ácido cítrico ac. al 20% (200 mL) y agua (200 mL; pH alrededor de 3-4). Se concentró la fase org. a sequedad para dar el compuesto crudo del título en forma de aceite anaranjado. Se adsorbió este material en Isolute (30 g) con DCM. Este residuo fue purificado sobre gel de sílice (300 g) usando EA como disolvente (600 mL) para dar una espuma blanca (26 g). Esta última fue disuelta en EA (50 mL) y calentada a reflujo. Se observó la cristalización espontánea. Se calentó a reflujo durante 10 min. Se agregó más EA (50 mL). Se lo dejó enfriar a 20-25°C, filtró, enjuagó con EA y secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de polvo blanco (12.6 g; 45% de rendimiento).

El producto tuvo datos de RMN equivalentes a los reportados en la información de soporte asociada a Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861.

Variante II:

Se suspendió el compuesto del Ejemplo 1 (10 g; 20.6 mmol), sulfamida (2.2 g; 56.5 mmol; 1.1 eq.), TBAF.3H<sub>2</sub>O (16.2 g, 51.4 mmol, 2.5 eq.) y carbonato de potasio (7.1 g; 51.4 mmol; 2.5 eq.) en DMSO (50 mL) a 20-25°C. La mezcla fue

5 calentada a 70-75°C por espacio de 1 h. En ese momento, la LC-MS indicó la conversión total. La mezcla de reacción fue enfriada a 10-15°C. Se agregó agua (100 mL) y DCM (100 mL) (precaución: reacción exotérmica). Se separaron las capas y se lavó la fase org. con salmuera (a pH = 11; 100 mL), con ácido cítrico ac. al 40% (a pH = 3; 100 mL), dos veces con salmuera (100 mL) y por último con agua (50 mL). La mezcla fue concentrada hasta obtener un volumen residual de aprox. 50 mL. Se sembró a 20-25°C. La cristalización se produjo lentamente a 20-25°C. Se la enfrió a 4°C y agitó por espacio de 1 h. Se separó por filtración, se lavó con DCM frío (10 mL) y secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (7.1 g, 63% de rendimiento).

El producto tuvo datos de RMN equivalentes a los reportados en la información de soporte asociada a Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861.

10 Variante III:

15 Se suspendió el compuesto del Ejemplo 1 (100 g; 206 mmol), sulfamida (21.7 g; 226 mmol; 1.1 eq.), TBAF.3H<sub>2</sub>O (162 g; 514 mmol; 2.5 eq.) y carbonato de potasio (71 g; 514 mmol; 2.5 eq.) en DMSO (500 mL) a 20-25°C. La mezcla se calentó a 70-75°C por espacio de 2 h. En ese momento, la LC-MS indicó la conversión total. La mezcla de reacción se enfrió a 10-15°C. Se agregó agua (1 L) y EA (1 L) (precaución: reacción exotérmica). Se separaron las capas y se lavó la fase org. con salmuera (1 L). Se la lavó con una solución sat. de CaCl<sub>2</sub> (1 L) seguida por ácido cítrico ac. al 40% (1 L), 3 veces con salmuera (1 L) y por último con agua (0.5 L). La mezcla fue sembrada a TA y se la dejó a enfriar a 0°C en un lapso de 15 h. Se separó por filtración, se la lavó con EA frío (100 mL) y secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (52 g; 46% de rendimiento).

20 El producto tuvo datos de RMN equivalentes a los reportados en la información de soporte asociada a Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861.

LC-MS (procedimiento 2): t<sub>R</sub> = 2.80 min; 98.5% a/a.

Variante IV:

25 Se suspendió el compuesto del Ejemplo 2 (2 g; 4.25 mmol), sulfamida (0.45 g; 4.68 mmol; 1.1 eq.) y carbonato de potasio (1.5 g; 10.6 mmol; 2.5 eq.) en DMSO (10 mL). Se calentó a 70°C por espacio de 15 h. La mezcla se enfrió a 20-25°C. Se agregó gota a gota una solución ac. al 40% de ácido cítrico (20 mL), seguida por DCM (20 mL). Se separaron las capas y se lavó la fase org. con salmuera (20 mL) y agua (10 mL). Las capas org. combinadas fueron concentradas bajo presión reducida hasta obtener un volumen residual de aprox. 20 mL. Se enfrió a 0-5°C, lavó con DCM frío (5 mL), filtró y secó bajo presión reducida (40°C, 10 mbar) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (1.51 g, 65% de rendimiento).

30 El producto tuvo datos de RMN equivalentes a los reportados en la información de soporte asociada a Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861.

LC-MS (procedimiento 1): t<sub>R</sub> = 1.59 min; 99.0% a/a.

Variante V:

35 Se suspendió el compuesto del Ejemplo 2 (2 g; 4.25 mmol), sulfamida (0.58 g; 6.0 mmol; 1.4 eq.) fluoruro de cesio (1.6 g; 10.4 mmol; 1.5 eq.) y carbonato de potasio (1.8 g; 12.7 mmol; 3 eq.) en DMSO (10 mL) at 20-25°C. La mezcla se calentó a 70-75°C por espacio de 15 h. En ese momento, la LC-MS (procedimiento 1) indicó la conversión total. La mezcla de reacción se enfrió a 10-15°C, se agregó DCM (20 mL) y una solución ac. al 30% de ácido cítrico (20 mL). Se separaron las capas y se lavó la fase org. dos veces con ácido cítrico ac. al 30% antes de concentrarlas a sequedad. Se recogió el residuo en DCM (10 mL), se mezcló durante 30 min y separó por filtración para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco. (400 mg; 17% de rendimiento).

40 El producto tuvo datos de RMN equivalentes a los reportados en la información de soporte asociada a Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861.

LC-MS (procedimiento 1): t<sub>R</sub> = 1.57 min; 98.4% a/a.

Variante VI:

45 Una mezcla del compuesto del Ejemplo 2 (100 g; 0.213 mol; 1.0 eq.), sulfamida (40.9 g; 0.425 mol; 2.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (147 g) y DMSO (500 mL) se calentó a 70°C por espacio de 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla fue filtrada y la torta de filtración lavada con EA/iPrOAc 1:1 (300 mL). La solución fue tratada con carbón vegetal y enjuagada con EA/iPrOAc 1:1 (300 mL), seguido por la adición de una solución ac. de NaOAc 1M (500 mL). Se lavó la fase ac. con EtOAc/iPrOAc 1:1 (500 mL). La adición lenta de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1M (200 mL) dio lugar a la cristalización del producto crudo, que fue lavado dos veces con agua (2 x 1 L). Se mezcló el material crudo en agua (1 L) a TA por espacio de 3 h. Tras la filtración y el lavado con agua (1 L), se secó el material para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blancuzco (75 g, 65% de rendimiento).

50 El producto tuvo datos de RMN equivalentes a los reportados en la información de soporte asociada a Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861.

55 LC-MS (procedimiento 3): t<sub>R</sub> = 3.77 min; 99.5% de pureza.

## Variante VII:

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 1 (10.00 g; 20.6 mmol; 1.0 eq.), fluoruro de cesio (9.378 g; 61.7 mmol; 3.0 eq.) y DMSO (25 mL) se agitó a 70°C por espacio de 2.5 h. Se agregó carbonato de potasio (14.2 g; 103 mmol; 5.0 eq.) y sulfamida (3.95 g; 41.1 mmol; 2.0 eq.) y se continuó calentando durante 3 h más. Después de enfriar a TA, la mezcla fue filtrada y se lavó la torta de filtración con EA/iPrOAc 1:1 (50 mL). Se acidificó el filtrado combinado con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1M (10 mL) para proporcionar una solución turbia. La adición de agua (50 mL) dio lugar a la formación de una suspensión. Se filtró el sólido, se lavó dos veces con agua (2 x 100 mL) y secó para dar el compuesto del título en forma de polvo blanco (8.6 g; 77% de rendimiento).

El producto tuvo datos de RMN equivalentes a los reportados en la información de soporte asociada a Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861.

**Ejemplo 4: Preparación de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-amida del ácido propil-sulfámico (macitentan):**

## Variante I:

Se suspendió el compuesto del Ejemplo 1 (10 g; 20.6 mmol), propilsulfamida (3.1 g; 22.6 mmol; 1.1 eq.; preparado de acuerdo con lo descrito Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861), TBAF·3H<sub>2</sub>O (19.5 g; 61.7 mmol; 3 eq.) y carbonato de potasio (8.5 g; 61.7 mmol; 3 eq.) en DMSO (100 mL). La mezcla se calentó a 100°C por espacio de 1 h y luego enfriada a 20-25°C. Se agregó agua (100 mL) y DCM (100 mL). Se lavó la capa org. 3 veces con agua (100 mL cada vez), ácido cítrico ac. al 20% (100 mL) y agua (100 mL) antes de concentrarla bajo presión reducida a sequedad. El residuo fue suspendido en EA (15 mL) y calentado a reflujo. Se agregó hept (30 mL). Se dejó enfriar la mezcla a 20-25°C por sí sola. El precipitado fue separado por filtración y enjuagado con Hept (10 mL). El sólido beige así colectado (11.0 g) fue recrystalizado de EA (30 mL) y Hept (25 mL) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco (6.4 g; 53% de rendimiento).

El producto presentó datos de MS y RMN equivalentes a los reportados por Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861.

LC-MS (procedimiento 1): t<sub>R</sub> = 1.89 min; 100% a/a.

## Variante II:

Se suspendió el compuesto del Ejemplo 2 (2 g; 4.25 mmol), propilsulfamida (735 mg; 5.32 mmol; 1.2 eq.; preparado de acuerdo con lo descrito Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861), fluoruro de cesio (2.0 g; 12.8 mmol; 3 eq.) y carbonato de potasio (1.7 g; 12.8 mmol; 3 eq.) en DMSO (20 mL) a 20-25°C. La mezcla se calentó a 70-75°C por espacio de 15 h. Se agregó agua (20 mL) y DCM (20 mL). Se separaron las capas y se lavó la fase org. con ácido cítrico ac. al 30% (20 mL) antes de concentrarla a sequedad.

El residuo fue recrystalizado en tolueno para dar el compuesto del título en forma de polvo blanco (600 mg; 24% de rendimiento).

El producto presentó datos de MS y RMN equivalentes a los dados a conocer por Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861.

LC-MS (procedimiento 1): t<sub>R</sub> = 1.83 min; 96.7% a/a.

**Ejemplo 5: preparación de {5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etoxi]-pirimidina-4-il}-amida del ácido bencil-sulfámico:**

Se suspendió el compuesto del Ejemplo 2 (14 g; 28.7 mmol), sal potásica de bencilsulfamida (7.09 g; 31.6 mmol; 1.1 eq.; preparada de acuerdo con lo descrito por Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861), TBAF·3H<sub>2</sub>O (27.2 g; 86.2 mmol; 3 eq.) y carbonato de potasio (15.9 g; 115 mmol; 4 eq.) en DMSO (140 mL) a 20-25°C. La mezcla fue calentada a 100-105°C por espacio de 1 h. En ese momento, la LC-MS (procedimiento 1) indicó la conversión total. La mezcla de reacción se enfrió a 10-15°C. Se agregó agua (140 mL) y DCM (140 mL).

Se separaron las capas y se lavó la capa org. dos veces con agua (140 mL), ácido cítrico ac. al 10% (140 mL) y con agua (140 mL). Se concentró bajo presión reducida. El residuo oleoso fue purificado por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: Hept/EA) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (4.75 g, 26% de rendimiento).

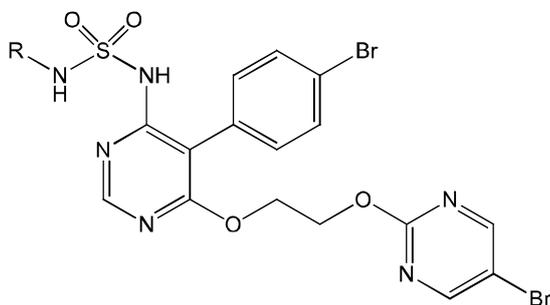
El producto tuvo datos de RMN equivalentes a los dados a conocer por Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861.

[M+1]<sup>+</sup> = 635 y 637.

LC-MS (procedimiento 1): t<sub>R</sub> = 1.94 min; 81.0% a/a,

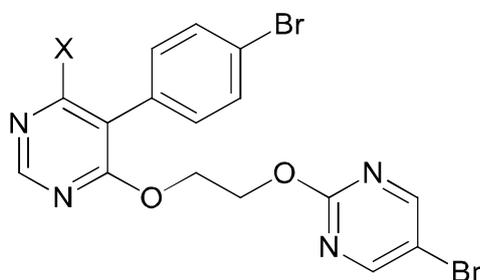
## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación del compuesto de la fórmula I



I

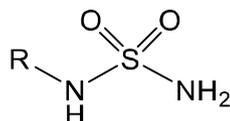
en la que R es H o una sal del mismo, que comprende dicho procedimiento la reacción del compuesto de fórmula I-1



I-1

5

en la que X es bromo, cloro o flúor, con el compuesto de fórmula I-2



I-2

10 en la que R es H, o una sal de dicho compuesto de fórmula I-2, dicha reacción que se lleva a cabo en presencia de una base en un disolvente orgánico aprótico polar o una mezcla polar de disolventes orgánicos apróticos, y, cuando X es bromo o cloro, en presencia de hidrato de fluoruro de tetra-n-butil amonio o fluoruro de cesio.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la base se selecciona del grupo que consiste en NaOH, KOH, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, trietilamina, *tert*-butilato de potasio, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

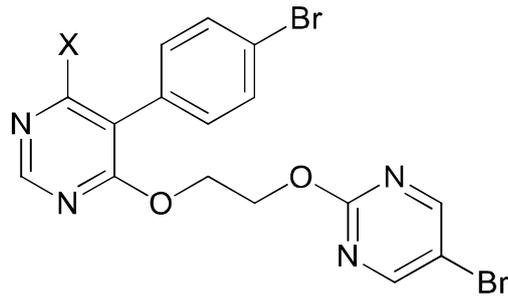
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la base es K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

15 4. El procedimiento de una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el disolvente orgánico aprótico polar o la mezcla polar de disolventes orgánicos apróticos comprende dimetilsulfóxido.

5. El procedimiento de la reivindicación 4, el cual se realiza usando dimetilsulfóxido como disolvente.

6. El procedimiento de una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X es cloro y la reacción del compuesto de fórmula I-1 con el compuesto de fórmula I-2 se realiza en presencia de hidrato de fluoruro de tetra-n-butil amonio y usando dimetilsulfóxido como disolvente.

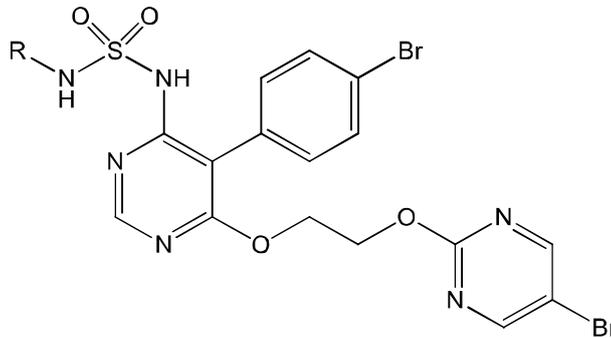
20 7. Un compuesto de fórmula I-1



I-1

en la que X es bromo, cloro o flúor;  
o una sal de dicho compuesto.

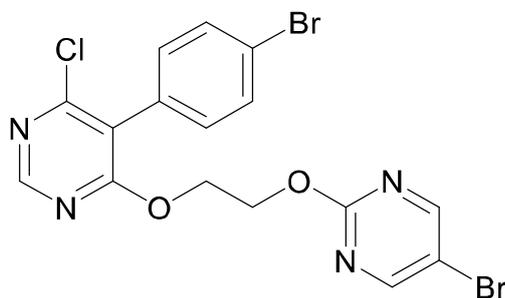
- 5 8. Uso de un compuesto de fórmula I-1 de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal del mismo, en un procedimiento para la fabricación del compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1 o una sal del mismo.
9. Un procedimiento para la fabricación del compuesto de la fórmula I



I

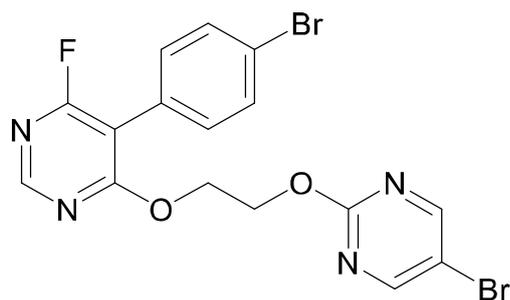
en la que R es H, o para la fabricación de una sal del mismo, comprendiendo dicho procedimiento comprende los siguientes pasos:

- 10 a) la reacción del compuesto de fórmula I-1<sub>C1</sub>

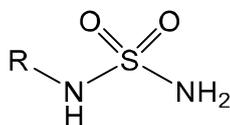


I-1<sub>C1</sub>

- 15 o una sal del mismo, con hidrato de fluoruro de tetra *n*-butil amonio o fluoruro de cesio en presencia de una base en un disolvente orgánico aprótico polar o una mezcla polar de disolventes orgánicos apróticos, para dar el compuesto de la fórmula I-1<sub>F</sub>

I-1<sub>F</sub>

y  
b) la reacción del compuesto de fórmula I-1<sub>F</sub> obtenido en el paso a) con un compuesto de la fórmula 1-2



I-2

5 en la que R es H, o una sal del mismo, en presencia de una base en un disolvente orgánico aprótico polar o una mezcla polar de disolventes orgánicos apróticos, para dar dicho compuesto de la fórmula I o una sal del mismo.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el paso a) se lleva a cabo mediante la reacción del compuesto de fórmula I-1<sub>C1</sub> con fluoruro de cesio.