



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

05-117248

54 TÍTULO Método para la síntesis de compuestos heterocíclicos

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 233/40

71 SOLICITANTE Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt am Main, Alemania

74 APODERADO Luis Patiño Leyva

22 BOGOTÁ, D. C., 18 de noviembre de 2005

04 01-06 48 F

✓ PC

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 29-12-2005

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH**

Dirección: Brünigstrasse 50,
65929 Frankfurt am Main, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt am Main, Alemania
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número 2.930.616 TP 2698

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **HEINELT Uwe , lang Hans-Jochen**

Dirección: Mosbacher Strasse 54,

Nacionalidad o Domicilio: 65187 Wiesbaden, Alemania

Folio 2

⑤ **PCT (88)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/004955

Fecha Mayo 10 de 2004 ✓

Publicación Internacional No. WO 2004/103976 A2

Fecha Diciembre 2 de 2004

⑥ **Título (54)** METODO PARA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS.

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 233/50

⑧ **PRIORIDAD:**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

(32) Fecha

Mayo 22 de 2003

(31) Numero de Solicitud

103 23 701.1

⑨ **Comprobante de pago** No. 05 - 88,836

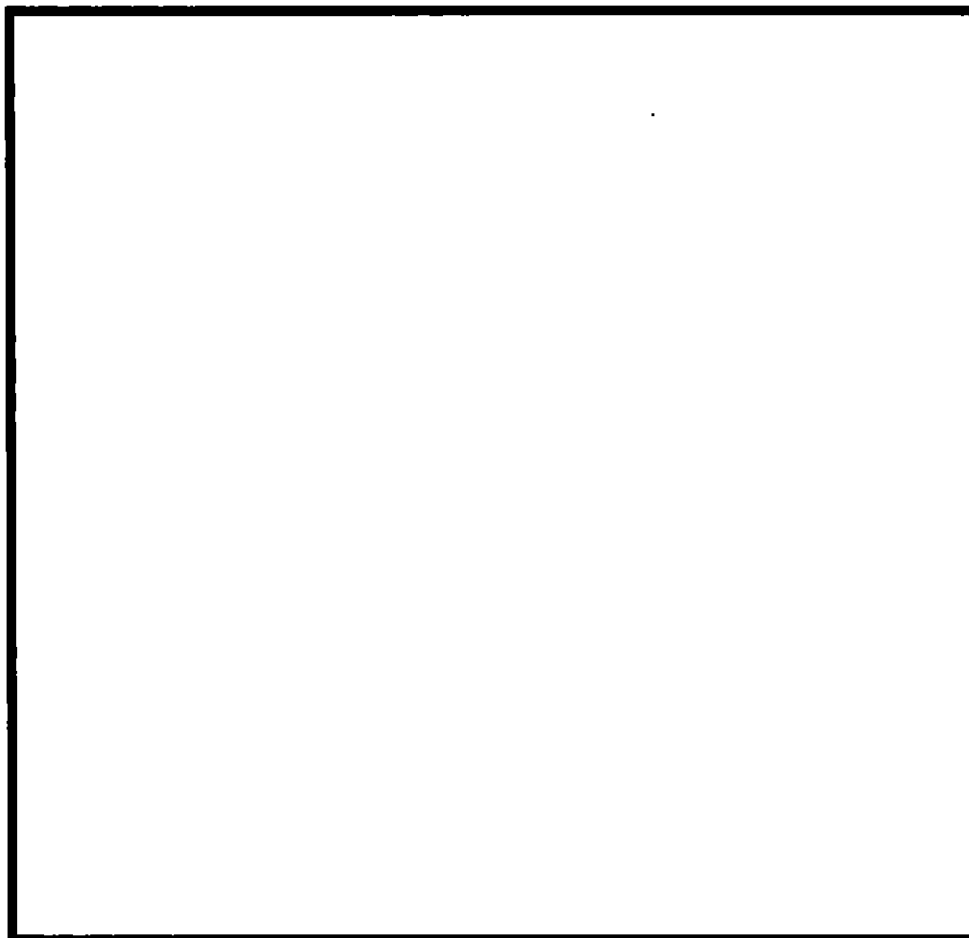
Fecha **Noviembre 17 de 2005**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA: 

C.C. 2.830.616 Bogotá T.P. 2898

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
LANG Hans-Jochen	Rüdesheimer Strasse 7,	65719 Hofheim, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05117246 00000000 Folios: 67
Fecha (IMP): 2005-11-18 16:26:46
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 0

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 88,836
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37107408	17/11/2005	886,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	443,000.

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____  Ref. 57589

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Dezember 2004 (02.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/103976 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 233/50,
265/08, 235/30, 409/12, 495/04, 413/12, 277/18, 265/18

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/004955

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Mai 2004 (10.05.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 23 701.1 22. Mai 2003 (22.05.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningsstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HEINELT, Uwe
[DE/DE]; Mosbacher Strasse 54, 65187 Wiesbaden (DE).
LANG, Hans-Jochen [DE/DE]; Rüdeshimer Strasse 7,
65719 Hofheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AR, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KB,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

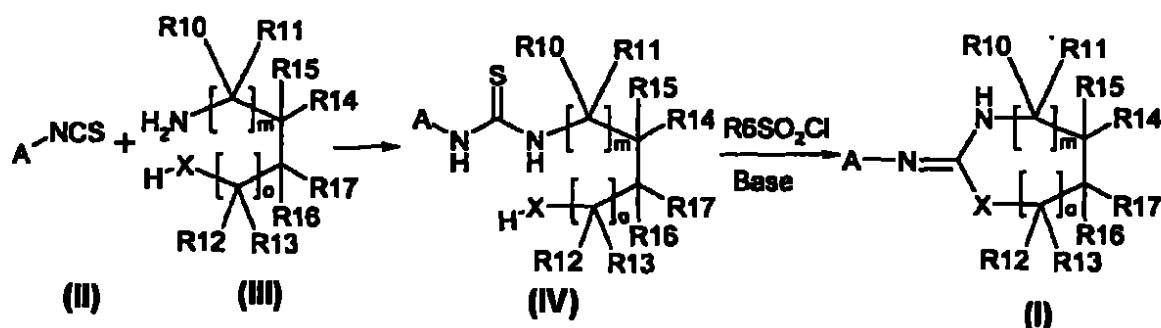
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR SYNTHESISING HETEROCYCLIC COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR SYNTHESE HETEROCYCLISCHER VERBINDUNGEN

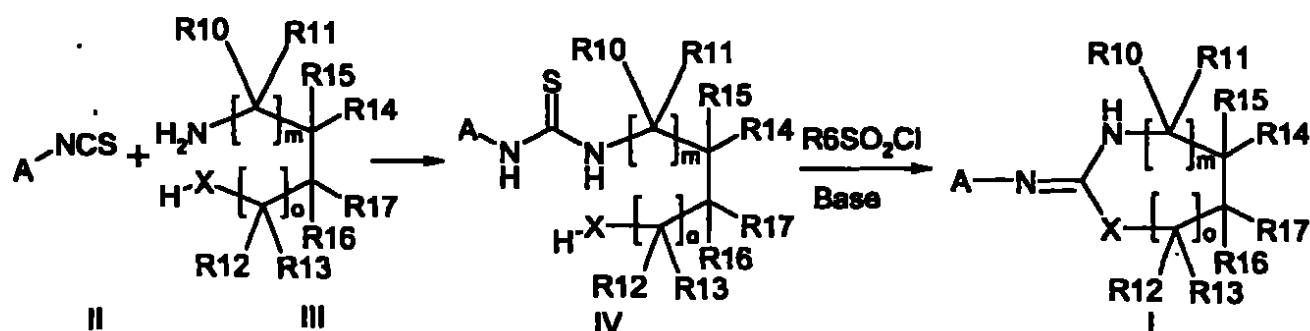


(57) Abstract: The invention relates to a method illustrated in model 1 for synthesising heterocyclic compounds of formula (I). According to said method, isothiocyanate of formula (II) is reacted with the primary amine of formula (III) to obtain thiourea of formula (IV). The thiourea of formula (IV) is then converted into the heterocycle of formula (I) using a base and a sulfonic acid.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der Erfindung ist das in Schema 1 dargestellte Verfahren zur Synthese von heterocyclischen Verbindungen der Formel (I). Dabei wird zunächst das Isothiocyanat der Formel (II) mit dem primären Amin der Formel (III) zum Thioharnstoff der Formel (IV) umgesetzt. Anschliessend wird der Thioharnstoff der Formel (IV) mit einer Base und einem Sulfonsäurechlorid in den Heterocyclus der Formel (I) überführt.

Verfahren zur Synthese heterocyclischer Verbindungen

Gegenstand der Erfindung ist das in Schema 1 dargestellte Verfahren zur Synthese von heterocyclischen Verbindungen der Formel I.



Schema 1

Dabei wird zunächst das Isothiocyanat der Formel II mit dem primären Amin der Formel III zum Thioharnstoff der Formel IV umgesetzt. Anschließend wird der Thioharnstoff der Formel IV mit einer Base und einem Sulfonsäurechlorid in den Heterocyclus der Formel I überführt.

Der Aufbau heterocyclischer Grundgerüste ist einer der wichtigsten Syntheseschritte in der organischen Chemie. Die resultierenden heterocyclischen Verbindungen sind unter anderem von großer Bedeutung als Zwischenprodukte in der Synthese von Arzneimittelwirkstoffen und Pflanzenschutzmittelwirkstoffen oder auch direkt als solche Wirkstoffe. Weiterhin stellt die heutzutage bei der Herstellung von Screening-Substanzen besonders wichtige rasche Synthese vieler, zum Teil strukturell recht diverser Analoga an die Syntheseplanung hohe Anforderungen. Zentrale Bausteine, die den unmittelbaren Zugang zu einer Vielzahl diverser Heterocyclen unter ähnlichen oder im Idealfall identischen Reaktionsbedingungen erlauben, sind daher besonders wertvoll und vor allem für die Roboter-gestützten Synthesen von großer Bedeutung.

Die Heterocyclensynthese ausgehend von Thioharnstoffen ist seit langem bekannt. Allerdings haben die Methoden Limitierungen in der Substratauswahl oder Nachteile in Reaktionsführung, Aufarbeitung, Nebenproduktabtrennung oder im Preis der

Reagenzien. So lassen sich 1-(2-Hydroxy-ethyl)-3-aryl-thiohamstoffe durch Schwermetall-Derivate wie Quecksilber(II)oxid oder Bleioxid zu Oxazolidin-2-yliden-aryl-aminen cyclisieren (Jen, et al., J. Med. Chem. 1975 (18), 90). Säurekatalyse derselben Edukte liefert die entsprechenden Aryl-thiazolidin-2-yliden-amine (Jen, et al., J. Med. Chem. 1975 (18), 90). Die Verwendung der Schwermetalle ist jedoch nachteilig, da diese im Produkt, sei es auch nur in Spuren, unerwünscht sind. Die säurekatalysierte Umsetzung zum Thiazolidin wiederum verläuft nur bei erhöhter Temperatur und in Gegenwart hoher Säurekonzentrationen zufriedenstellend. Diese drastischen Bedingungen werden von einigen Funktionalitäten wie Estern, Nitrilen oder Ketalen nicht toleriert.

Synthesen ausgehend von 1-(2-Amino-ethyl)-3-aryl-thiohamstoffen zu Imidazolidin-2-yliden-aryl-Derivaten gelingen in Gegenwart von Methyljodid (Synthesis 1974, 41-42) oder Carbodiimid-Derivaten (Synthesis 1977, 864). Nachteilig bei Methyljodid ist die auftretende Konkurrenz-Reaktion an anderen nukleophilen Zentren im Molekül und sein Gefahrenpotenzial bei unbeabsichtigter Freisetzung. Bei Carbodiimid-Derivaten ist die Abtrennung der gebildeten Hamstoffe häufig problematisch und zeitintensiv. Neuere Carbodiimid-Derivate wie EDC (N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid) oder festphasengebundenes DCC-(Dicyclohexylcarbodiimid) sind wiederum in größerer Menge eingesetzt sehr kostenintensiv.

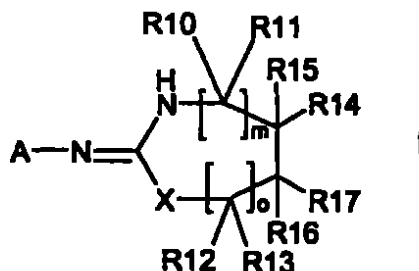
Die Synthese-Methode der vorliegenden Erfindung führt ausgehend von Isothiocyanaten und Aminoalkoholen, Aminomercaptanen und Diaminen über die intermediär gebildeten Thiohamstoffe zu den gewünschten Heterocyclen variabler Ringgröße, indem man die intermediären Derivate in Gegenwart eines Sulfonsäurechlorids und einer Base cyclisiert. Diese Reagenzien sind kostengünstig, gut handhabbar, erfordern keine drastischen Reaktionsbedingungen und ihre Folgeprodukte sind durch einfache Waschungen leicht zu beseitigen, so dass dieses Syntheseverfahren beispielsweise für Umsetzungen im Gramm- und Kilogrammmaßstab geeignet ist. Es ist aber auch für Parallel- und Robotersynthesen, die meist im Milligrammmaßstab durchgeführt werden, insbesondere wegen der

einfachen Reaktionsführung anwendbar. Besonders interessant für diese in der Regel im kleineren Maßstab angewandten Synthesemethoden ist die Verwendung von polymergebundenem Sulfonsäurechlorid, das die Isolierung der Reaktionsprodukte durch apparativ einfache Filtrations- und Verdampfungsschritte ermöglicht.

In der Literatur findet sich eine ähnliche Verfahrensmethode ganz speziell für die Umsetzung von Phenyl- oder Methylisothiocyanaten mit 2-Hydroxyethylaminen zu Oxazolidin- oder Thiazolidin-2-yliden-aminen (Tetrahedron Letters 40 (1999), 8201; Tetrahedron 57 (2001), 7137; Bull. Korean Chem. Soc. 2002 (23), 19).

Überraschend konnte nun gezeigt werden, dass unter diesen Bedingungen nicht nur Fünfringe wie Oxazolidine oder Thiazolidine gebildet werden können, sondern dass Ringgröße und Substitutionsgrad viel flexibler sind und die Synthesemethode nicht auf die Verwendung von 2-Hydroxyethylaminen beschränkt ist. Durch die Beschränkung auf Thiohamstoff-Intermediate, die mindestens einen Arylsubstituenten an einem der Thiohamstoffstickstoffe tragen, erfolgt dabei der Ringschluss sehr selektiv und liefert unter Verlust des Thiohamstoffschwefels im allgemeinen nur ein Cyclisierungsprodukt.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung von Heterocyclen der Formel I,



worin bedeuten:

X Schwefel, Sauerstoff oder NR₅,

wobei R₅ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl entspricht;

m und o

unabhängig voneinander Null, 1 oder 2;

A Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, die alle mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R11 substituiert sein können,

wobei R11 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, O(C1-C4)-Alkyl, COO(C1-C4)-Alkyl gewählt ist, wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

oder

(C1-C4)-Alkyl, (C2-C5)-Alkenyl, (C2-C5)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C4-C8)-Cycloalkenyl,

wobei diese Reste unabhängig voneinander mit (C1-C4)-Alkyl oder (C3-C6)-Cycloalkyl substituiert sein können und

wobei die Wasserstoffatome der Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl und Cycloalkenyl-Reste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können.

R14, R15, R16 und R17

unabhängig voneinander Wasserstoff, F oder (C1-C4)-Alkyl,

wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

oder

R14 und R16

zusammen eine Bindung,

und

R15 und R17

mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen aromatischen Kohlenstoff-Sechsring, in dem ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff ersetzt sein können, oder einen Thiophenring,

wobei der aromatische Kohlenstoff-Sechsring und der Thiophenring mit 1, 2, 3 oder 4 Resten R7 substituiert sein können,

wobei R7 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, O(C1-C4)-Alkyl und COO(C1-C4)-Alkyl gewählt ist,

wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

oder

R14 und R16

unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C1-C4)-Alkyl,
wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch
Fluoratome ersetzt sein können;

und

R15 und R17

mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen gesättigten
5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Kohlenstoffring, in dem ein oder zwei
Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch O, S, NH und N(C1-C4)-Alkyl
ersetzt sein können und der mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Resten R8 substituiert sein
kann,

wobei R8 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, O(C1-
C4)-Alkyl, COO(C1-C4)-Alkyl gewählt ist, wobei die Wasserstoffatome
der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

R10, R11, R12 und R13

unabhängig voneinander Wasserstoff, F oder (C1-C4)-Alkyl,
wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch
Fluoratome ersetzt sein können;

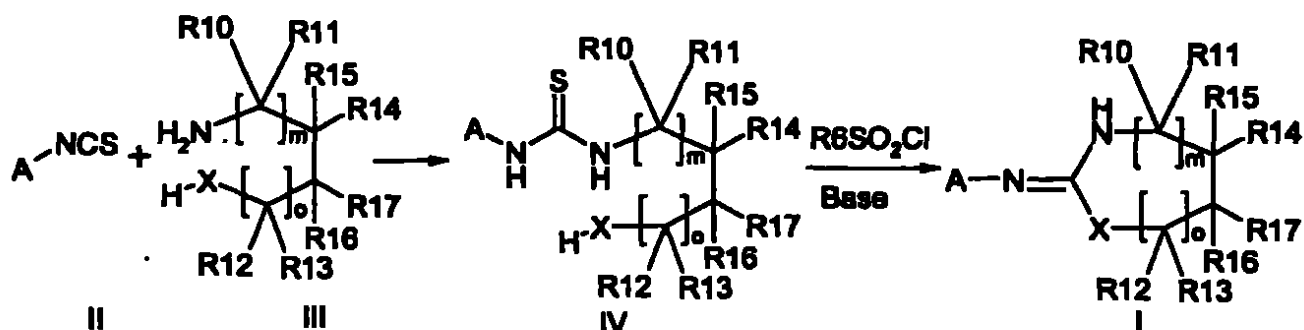
wobei entweder A oder der aus R15 und R17 gemeinsam gebildete Ring, wobei m Null
ist, ein aromatisches Ringsystem ist oder beide aromatische Ringsysteme sind;

und

wobei Verbindungen ausgenommen sind, bei denen A unsubstituiertes Phenyl oder
(C1-C4)-Alkyl, X Sauerstoff, R14 und R15 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C1-
C4)-Alkyl oder Benzyl, R16 und R17 Wasserstoff und m und o Null sind;

und deren Tautomere und deren Salze;

dadurch gekennzeichnet, dass, wie in Schema 1 dargestellt,



Schema 1

a) ein Isothiocyanat der Formel II mit einem primären Amin der Formel III zu einem Thiohamstoff der Formel IV umgesetzt wird, und

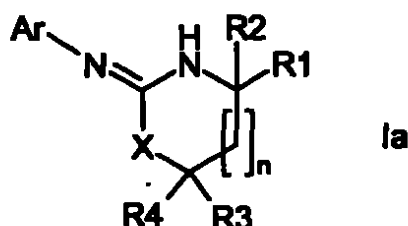
b) der Thiohamstoff der Formel IV mit einem Sulfonsäurechlorid R_6SO_2Cl in Gegenwart einer Base in die Verbindung der Formel I überführt wird,

wobei in den Verbindungen der Formeln II, III und IV

A, X, n, m und R10 bis R17 definiert sind wie in Formel I und

R6 (C1-C4)-Alkyl, Trifluormethyl oder Phenyl, welches unsubstituiert ist oder substituiert mit Methyl, Trifluormethyl, F, Cl, Br oder einem polymeren Träger;

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Heterocyclen der Formel Ia,



worin bedeuten:

X Schwefel, Sauerstoff oder NR₅,

wobei R₅ Wasserstoff oder (C1-C4)-Alkyl entspricht;

n Null, 1, 2 oder 3;

Ar Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, die mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R11 substituiert sein können,

wobei R11 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, O(C1-C4)-Alkyl, COO(C1-C4)-

Alkyl gewählt ist und wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

R1, R2, R3 und R4

unabhängig voneinander Wasserstoff, F oder (C1-C4)-Alkyl,

wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

oder

R1 und R3

zusammen eine Bindung,

und

R2 und R4

mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen aromatischen Kohlenstoff-Sechsring, in dem ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff ersetzt sein können, wobei der aromatische Sechsring mit 1, 2, 3 oder 4 Resten R7 substituiert sein kann,

wobei R7 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, O(C1-C4)-Alkyl, COO(C1-C4)-Alkyl gewählt ist und

wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

wobei n = 0 ist;

oder

R1 und R3

unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C1-C4)-Alkyl

und

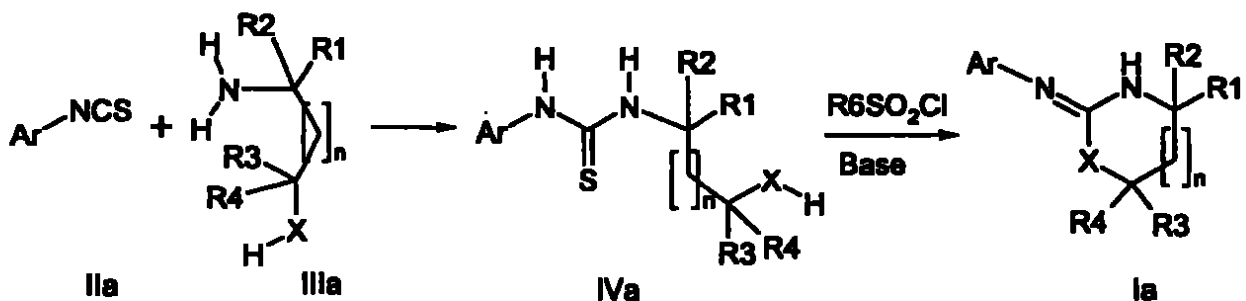
R2 und R4

mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen gesättigten 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Kohlenstoffring, in dem ein oder zwei Kohlenstoffatome durch O, S, NH und N(C1-C4)-Alkyl ersetzt sein können und der mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Resten R8 substituiert sein kann,

wobei R8 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, O(C1-C4)-Alkyl, COO(C1-C4)-Alkyl gewählt ist, wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

wobei $n = 0$ ist;

wobei Verbindungen ausgenommen sind, bei denen Ar unsubstituiertes Phenyl, X Sauerstoff oder Schwefel, R1 und R2 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C1-C4)-Alkyl oder Benzyl, R3 und R4 Wasserstoff und n Null ist, und deren Tautomere und deren Salze, dadurch gekennzeichnet, dass, wie in Schema 2 dargestellt,



Schema 2

- a) ein aromatisches Isothiocyanat der Formel IIa mit einem primären Amin der Formel IIIa zum Thiohamstoff der Formel IVa umgesetzt wird, und
- b) der Thiohamstoff der Formel IVa mit einem Sulfonsäurechlorid $\text{R6SO}_2\text{Cl}$ in Gegenwart einer Base in die Verbindung der Formel Ia überführt wird,
- wobei in den Verbindungen der Formeln IIa, IIIa und IVa
- Ar, X, n und R1 bis R4 definiert sind wie in Formel Ia und
- R6 Phenyl ist, welches unsubstituiert ist oder substituiert ist mit Methyl, Trifluormethyl, F, Cl oder Br.

Die Verbindungen der Formel Ia sind von den Verbindungen der Formel I umfasst, analog sind die Verbindungen der Formel IIa, IIIa und IVa von den Verbindungen der Formeln II, III und IV umfasst.

Verfahrensschritt a) kann kontinuierlich oder diskontinuierlich erfolgen. Die Umsetzung des Isothiocyanats der Formel II mit dem primären Amin der Formel III kann in Gegenwart eines Lösungsmittels bzw. Verdünnungsmittels durchgeführt werden oder ohne Zusatz eines Lösungsmittels. Bevorzugt wird sie in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt. Es können verschiedene Lösungsmittel eingesetzt

werden, zum Beispiel aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Methylenchlorid, Ester wie zum Beispiel Ethylacetat, Alkohole oder Ether. Bevorzugt werden Ether als Lösungsmittel eingesetzt, zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dioxan oder Ethylenglykolether wie Ethylenglykoldimethylether, insbesondere, wenn die Gesamtreaktion als Eintopfreaktion durchgeführt wird. Es können auch Mischungen aus zwei oder mehr Lösungsmitteln eingesetzt werden. Die Temperatur für die Umsetzung im Verfahrensschritt a) beträgt vorzugsweise 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, besonders bevorzugt 20°C bis 60°C, zum Beispiel ungefähr Raumtemperatur. Das Isothiocyanat der Formel II und das primäre Amin der Formel III werden beispielsweise im molaren Verhältnis 1 : 1,1 bis 1 : 0,9 eingesetzt, bevorzugt in etwa äquimolaren Mengen. Es kann jedoch auch ein Überschuss des Amins der Formel III eingesetzt werden, zum Beispiel wenn X NR5 ist, um Nebenreaktionen zu verhindern.

Verfahrensschritt b) kann kontinuierlich oder diskontinuierlich erfolgen. Im allgemeinen wird die Überführung des Thiohamstoffs der Formel IV in die Verbindung der Formel I in Gegenwart eines Lösungsmittel bzw. Verdünnungsmittels durchgeführt. Es können verschiedene Lösungsmittel eingesetzt werden, zum Beispiel Ester oder Ether, bevorzugt Ether wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dioxan oder Ethylenglykolether wie Ethylenglykoldimethylether. Als Lösungsmittel kann beispielsweise auch Wasser verwendet werden. Es können auch Mischungen aus zwei oder mehr Lösungsmitteln eingesetzt werden, zum Beispiel Mischungen aus Wasser und einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln, beispielsweise Mischungen aus Wasser und einem der genannten Ether. Die Umsetzung kann als Einphasenreaktion oder als Zweiphasenreaktion ablaufen. Die Temperatur für die Umsetzung im Verfahrensschritt b) beträgt vorzugsweise 0°C bis 35 °C, besonders bevorzugt ungefähr Raumtemperatur. Der Thiohamstoff der Formel IV und das Sulfonylchlorid R6SO₂Cl werden beispielsweise im molaren Verhältnis 1 : 1,4 bis 1 : 0,9 eingesetzt, bevorzugt im Verhältnis 1:1 bis 1 : 1,2, beispielsweise etwa im Verhältnis 1 : 1,1. Bei Einsatz eines polymergebundenen Sulfonylchlorids kann das Verhältnis bei 1 : 1 bis 1 : 4, bevorzugt 1 : 1,5 bis 2,5 liegen. Das molare Verhältnis des Thiohamstoffs der Formel

IV zur Base beträgt im Verfahrensschritt b) beispielsweise 1 : 4 bis 1 : 1, vorzugsweise im Verhältnis 1 : 3 bis 1 : 2, beispielsweise etwa im Verhältnis 1 : 2,5. Als Base können im Verfahrensschritt b) verschiedene anorganische oder organische Verbindungen eingesetzt werden, zum Beispiel basische Alkalimetallverbindungen oder Erdalkalimetallverbindungen, insbesondere die Metallhydroxide, oder Amine oder Ammoniumhydroxide. Bevorzugt werden basische Natriumverbindungen oder Kaliumverbindungen als Base verwendet, zum Beispiel Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat. Vorteilhaft wird eine wäßrige Lösung von Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid verwendet, zum Beispiel mit einer Hydroxid-Konzentration der Lösung von 0,1 bis 10 molar, bevorzugt etwa 1 molar.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kann nach jedem der beiden Verfahrensschritte a) und b) erfolgen. Die Synthese der Verbindungen der Formel I nach dem erfindungsgemäßen Verfahren kann aber auch in einer Eintopf-Reaktion ohne Isolierung des im Schritt a) gebildeten Thiohamstoffs der Formel IV erfolgen und eine Aufarbeitung nur nach dem Ablauf beider Verfahrensschritte durchgeführt werden. Die Aufarbeitung und gewünschtenfalls die Reinigung der Produkte erfolgt nach den üblichen Methoden wie Extraktion, Filtration, pH-Trennung, Chromatographie oder Kristallisation und den üblichen Trocknungen.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind käuflich erhältlich oder können nach oder analog zu in der Literatur beschriebenen, dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden. In den Ausgangsverbindungen können auch funktionelle Gruppen in geschützter Form oder in Form von Vorstufen vorliegen und dann in den nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel I in die gewünschten Gruppen überführt werden. Entsprechende Schutzgruppentechniken sind dem Fachmann bekannt. Beispielsweise kann in Verbindungen der Formel III, in denen X für NR₅ steht, die Gruppe NHR₅ in durch eine Acetyl-, Trifluoracetyl- oder Tritylgruppe geschützter Form vorliegen und vor der Durchführung von Verfahrensschritt b) geschützt werden.

X ist bevorzugt NR5 oder Sauerstoff, besonders bevorzugt NR5, ganz besonders bevorzugt NH.

Die Reste A, wenn A aromatisch ist, und Ar sind bevorzugt Phenyl oder ein monocyclischer Heteroaromat, besonders bevorzugt Phenyl oder ein fünfgliedriger Heteroaromat, zum Beispiel Thiophen oder Isoxazol, wobei alle diese Reste unsubstituiert oder substituiert sein können. Substituenten an den aromatischen Resten A und Ar sind bevorzugt unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, F, Cl, Br und O(C1-C4)-Alkyl, wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können. Besonders bevorzugte Substituenten am Rest Ar und aromatischen A sind unabhängig voneinander Methyl, Cl oder Br.

Ist A nicht aromatisch, so ist es bevorzugt (C1-C4)-Alkyl, (C2-C5)-Alkenyl, (C3-C5)-Cycloalkyl, (C4-C8)-Cycloalkenyl, besonders bevorzugt (C1-C4)-Alkyl oder (C3-C5)-Cycloalkyl, wobei die Wasserstoffatome sämtlicher Reste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können. Substituent an den nicht aromatischen Resten A ist bevorzugt (C1-C4)-Alkyl.

n, m und o sind bevorzugt unabhängig voneinander Null oder 1, besonders bevorzugt Null.

Bevorzugt stehen R14, R15, R16 und R17 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff, oder R14 und R16 bilden zusammen eine Bindung und R15 und R17 bilden einen aromatischen Sechsring, bevorzugt einen Benzolring, oder einen Thiophenring, wobei der aromatische Sechsring und der Thiophenring unsubstituiert oder mit 1, 2, 3 oder 4 voneinander unabhängigen Resten R7 substituiert sein kann, oder R14 und R16 stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl und R15 und R17 bilden einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, bevorzugt einen Cyclopentan- oder Cyclohexanring, wobei der Ring mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 voneinander unabhängigen Resten R8 substituiert sein kann.

In Verbindungen der Formel I, III oder IV ist immer entweder A aromatisch oder m ist Null und R15 und R17 bilden mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind einen aromatischen Kohlenstoff-Sechsring, in dem ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff ersetzt sein können, oder einen Thiophenring, oder sowohl A als auch R15 und R17 mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, bilden beide aromatische Ringsysteme.

Bevorzugt stehen R1, R2, R3 und R4 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff, oder R1 und R3 bilden zusammen eine Bindung und R2 und R4 bilden einen aromatischen Sechsring, bevorzugt einen Benzolring, wobei der aromatische Sechsring unsubstituiert oder mit 1, 2, 3 oder 4 voneinander unabhängigen Resten R7 substituiert sein kann, oder R1 und R3 stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl und R2 und R4 bilden einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, bevorzugt einen Cyclopentan- oder Cyclohexanring, wobei der Ring mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 voneinander unabhängigen Resten R8 substituiert sein kann.

R5 ist bevorzugt Wasserstoff oder Methyl, besonders bevorzugt Wasserstoff.

R7 ist bevorzugt unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, F, Cl, Br, OH oder O(C1-C4)-Alkyl, wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können; besonders bevorzugt sind die Substituenten R7 unabhängig voneinander F, Cl, Methyl, Methoxy, CF₃ oder OH.

R8 ist bevorzugt unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl oder O(C1-C4)-Alkyl, wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können.

R10, R11, R12 und R13 sind unabhängig voneinander bevorzugt Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, besonders bevorzugt Wasserstoff.

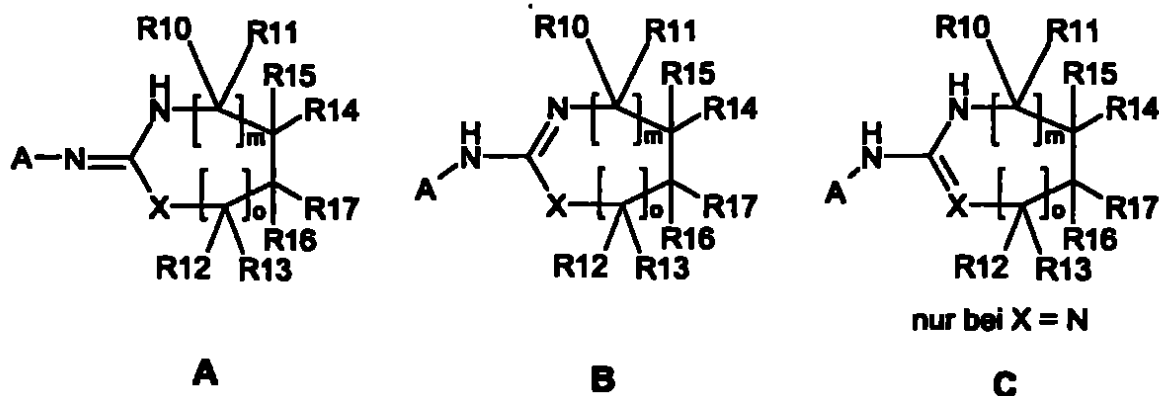
Bei der Base handelt es sich bevorzugt um eine wässrige Base, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, besonders bevorzugt um eine wässrige Metallhydroxid-Lösung, insbesondere um eine Natriumhydroxid- oder Kaliumhydroxidlösung.

Bei dem Sulfonsäurechlorid R_6SO_2Cl handelt es sich um unsubstituierte oder substituierte Benzol- oder Alkylsulfonsäurechloride, wobei R_6 bevorzugt Methyl, Phenyl, p-Tolyl oder polymergebundenes Phenyl ist.

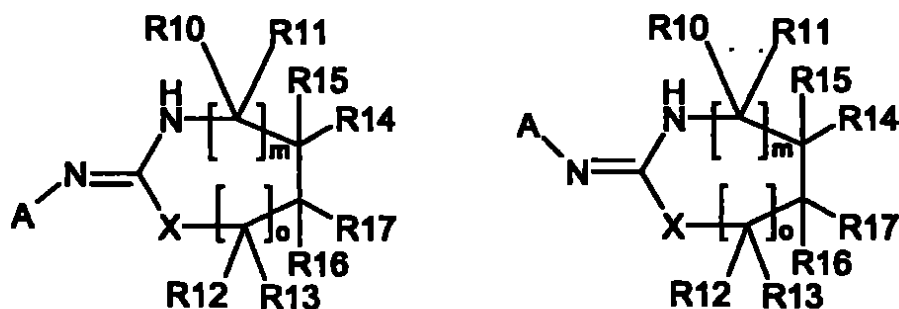
Ein polymergebundenen Sulfonylchlorids ist im Regelfall ein aromatisches Sulfonsäurechlorid, beispielsweise Benzolsulfonsäurechlorid, welches an dem Phenylrest mit einem polymeren Träger, beispielsweise Polystyrol, insbesondere vernetztes Polystyrol, substituiert ist. Beispielsweise kann „sulfonyl chloride polystyrene“ von Novabiochem verwendet werden. Die Benzolsulfonsäure ist hierbei an Copoly(styrol-1%DVB), 100-200 mesh gebunden.

Die Verbindungen der Formel I können in Form ihrer Salze isoliert werden. Diese werden nach den üblichen Methoden durch Umsetzung mit Säuren oder Basen erhalten. Als Säureadditionssalze kommen dabei beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride oder Hydrobromide, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate, Benzolsulfonate, p-Toluolsulfonate, Adipinate, Fumarate, Gluconate, Glutamate, Glycerolphosphate, Maleinate, Benzoate, Oxalate und Pamoate und Trifluoracetate in Frage, im Fall der Herstellung von Wirkstoffen bevorzugt physiologisch akzeptable Salze. Enthalten die Verbindungen eine Säuregruppe, können sie Salze mit Basen bilden, beispielsweise Alkalimetallsalze, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumsalze, oder Ammoniumsalze, zum Beispiel als Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder Aminosäuren. Sie können auch als Zwitterion vorliegen.

Die Verbindungen der Formel I können weiterhin als Tautomere oder als Gemisch tautomerer Strukturen vorliegen, zum Beispiel als folgende Tautomere:



Liegen die Verbindungen der Formel I in der tautomeren Form A vor, so können sie als Doppelbindungsisomere oder als Gemisch doppelbindungsisomerer Strukturen vorliegen.



Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die Verbindungen können als optische Isomere, als Diastereomere, als cis/trans Isomere, als Racemate oder als Gemische derselben in beliebigen Verhältnissen vorliegen.

Wenn m, n oder o = 0 ist, liegt eine direkte Bindung zwischen den beiden jeweils benachbarten Atomen vor.

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder als Substituenten anderer Reste auftreten, beispielsweise in Fluoralkylresten oder Alkoxyresten. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl (= 1-Methylethyl), n-Butyl, Isobutyl (= 2-Methylpropyl), sec-Butyl (= 1-Methylpropyl) und tert-Butyl (= 1,1-Dimethylethyl). Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl und Isopropyl. In Alkylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5,

6, 7, 8 oder 9, Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Beispiele für solche Fluoralkylreste sind Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl, Heptafluorisopropyl. Substituierte Alkylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein, beispielsweise mit Fluor, mit Alkyl, zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, oder mit Cycloalkyl, zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Alkenylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen, beispielsweise in Fluoralkenylresten. Die Alkenylreste können in unterschiedlichen Positionen ungesättigt und auch mehrfach ungesättigt sein. Beispiele für Alkenylreste sind Ethenyl, n-Prop-1-enyl, n-Prop-2-enyl, Isoprop-1-enyl (= 1-Methylethenyl), n-But-1-enyl, n-But-2-enyl, n-But-3-enyl, n-Buta-1,3-dienyl, Isobut-1-enyl (= 2-Methylprop-1-enyl), Isobut-2-enyl (= 2-Methylprop-2-enyl), sec-But-1-enyl (= 1-Methylprop-1-enyl) und Pentenyl. Bevorzugte Alkenylreste sind Ethenyl, n-Prop-1-enyl, n-Prop-2-enyl, n-But-1-enyl, n-But-2-enyl, n-Pentenyl, n-Pentadienyl, Isopentenyl, tert-Pentenyl und Neopentenyl. In Alkenylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9, Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Substituierte Alkenylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein, beispielsweise mit Fluor, mit Alkyl, zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, oder mit Cycloalkyl, zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Alkinyreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen, beispielsweise in Fluoralkinyresten. Die Alkinyreste können in unterschiedlichen Positionen ungesättigt und auch mehrfach ungesättigt sein. Beispiele für Alkinyreste sind Ethinyl, n-Prop-1-ynyl, n-Prop-2-ynyl, n-But-1-ynyl, n-But-2-ynyl, n-But-3-ynyl, n-Buta-1,3-diynyl, sec-But-2-ynyl (= 1-Methylprop-2-ynyl), n-Pentynyl, n-Pentadiynyl, Isopentynyl, tert-Pentynyl und Neopentynyl. Bevorzugte Alkinyreste sind n-Prop-1-ynyl, n-Prop-2-ynyl, n-But-1-ynyl und n-But-2-ynyl. In Alkinyresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Substituierte Alkinyreste können in beliebigen Positionen substituiert sein, beispielsweise mit Fluor, mit Alkyl, zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, oder mit Cycloalkyl, zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Beispiele für Cycloalkylreste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugte Cycloalkylreste sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. In Cycloalkylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 oder 15 Wasserstoffatome durch Fluoratom substituiert sein. Substituierte Cycloalkylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein, beispielsweise mit Fluor, mit Alkyl, zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, oder mit Cycloalkyl, zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Die Cycloalkenylreste können in unterschiedlichen Positionen ungesättigt und auch mehrfach ungesättigt sein. Beispiele für Cycloalkenylreste sind Cyclobut-1-enyl, Cyclobut-2-enyl, Cyclopentenyl, Cyclopentadienyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl. Bevorzugte Cycloalkenylreste sind Cyclopentenyl, Cyclopentadienyl, Cyclohexenyl und Cyclohexadienyl. In Cycloalkenylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 oder 13 Wasserstoffatome durch Fluoratom substituiert sein. Substituierte Cycloalkenylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein, beispielsweise mit Fluor, mit Alkyl, zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, oder mit Cycloalkyl, zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

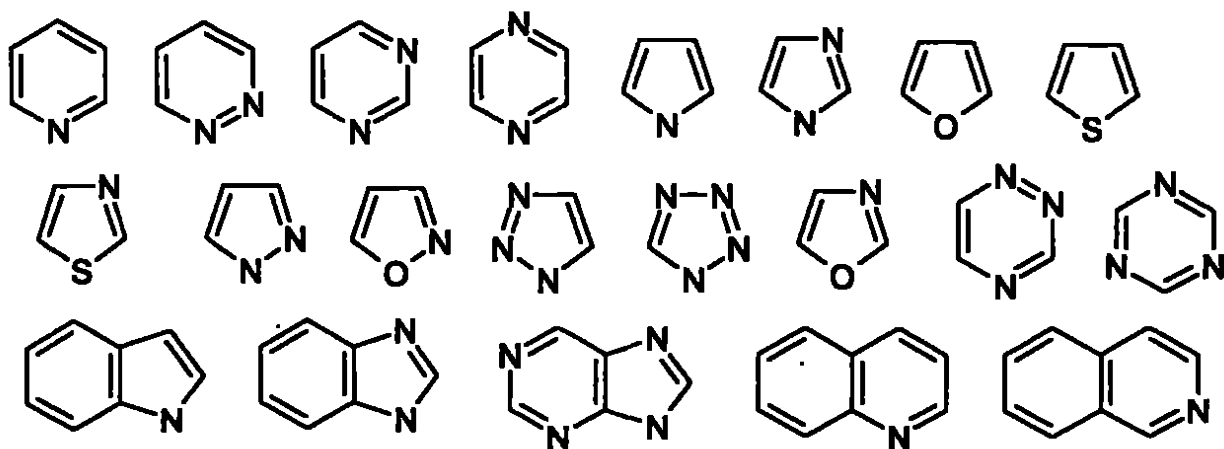
Aromatische Ringsysteme sind Phenyl-, Naphthyl- und Heteroarylreste, und auch aromatische Kohlenstoff-Sechsringe, in denen ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff ersetzt sein können oder Thiophenringe.

Phenylreste können unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach, dreifach, vierfach oder fünffach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein. Wenn ein Phenylrest substituiert ist, trägt er bevorzugt einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten. In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden. Zweifach substituiertes Phenyl kann in 2,3-Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position substituiert sein. In dreifach substituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-

Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position, 2,3,6-Position oder 3,4,5-Position befinden. Naphthylreste können über alle Positionen angebunden sein, zum Beispiel über die 1-Position oder 2-Position. Naphthylreste können ebenfalls unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach, dreifach, vierfach oder fünffach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein. Wenn ein Naphthylrest substituiert ist, trägt er bevorzugt einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten.

Heteroarylreste sind aromatische Ringverbindungen, in denen 1, 2, 3, oder 4 Ringatome Sauerstoffatome, Schwefelatome oder Stickstoffatome sind, z. B. 1, 2 oder 3 Stickstoffatome, 1 oder 2 Sauerstoffatome, 1 oder 2 Schwefelatome oder eine Kombinationen aus verschiedenen Heteroatomen. Die Heteroarylreste können mono- oder bicyclisch sein. Die Heteroarylreste können über alle Positionen gebunden sein, zum Beispiel über die 1-Position, 2-Position, 3-Position, 4-Position, 5-Position, 6-Position, 7-Position oder 8-Position. Heteroarylreste können unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein.

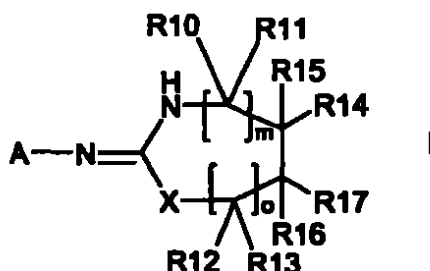
Als Heterarylreste kommen zum Beispiel in Frage:



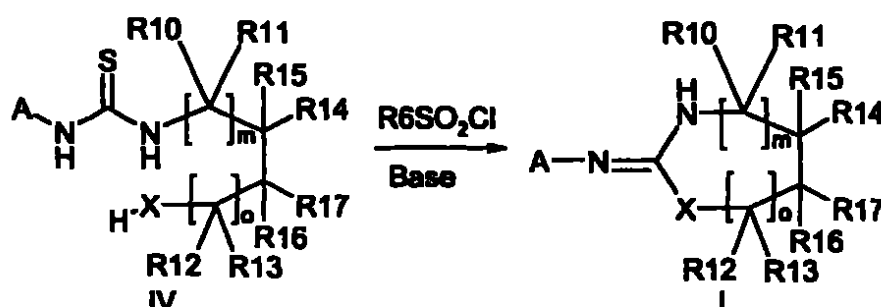
Bevorzugte Heteroarylreste sind monocyclische aromatische Ringverbindungen, besonders bevorzugt sind fünfgliedrige Heteroarylreste, zum Beispiel Thiophen und Isoxazol.

Wenn Gruppen, Substituenten oder Variable mehrfach in den Verbindungen der Formel I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV oder IVa vorkommen können, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und können jeweils gleich oder verschieden sein.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



dadurch gekennzeichnet, dass
ein Thiohamstoff der Formel IV mit einem Sulfonsäurechlorid R_6SO_2Cl in Gegenwart einer Base in die Verbindung der Formel I überführt wird,

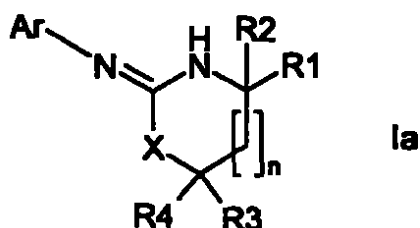


wobei

A, X, o, m, R₆ und R₁₀ bis R₁₇ wie für das oben beschriebene Verfahren angegeben definiert sind.

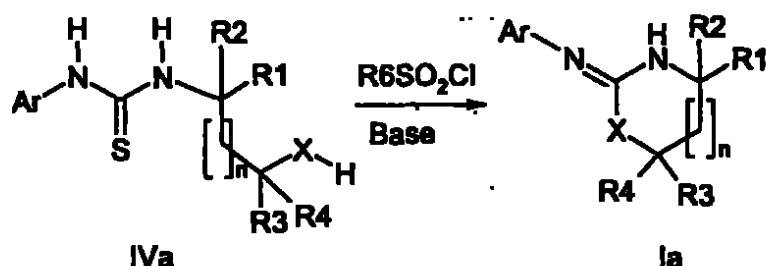
Alle Definitionen und Erläuterungen zu dem oben beschriebenen Verfahren gelten für dieses Verfahren entsprechend.

In einer weiteren Ausführungsform ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia,



dadurch gekennzeichnet, dass

ein Thioharnstoff der Formel IVa mit einem Sulfonsäurechlorid R_6SO_2Cl in Gegenwart einer Base in die Verbindung der Formel Ia überführt wird,



wobei

Ar, X, n, R1 bis R4 und R6 wie oben beschrieben definiert sind.

Alle Definitionen und Erläuterungen zu dem oben beschriebenen Verfahren gelten für dieses Verfahren entsprechend.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Zwischenprodukte, zum Beispiel für die Herstellung von Arzneimittelwirkstoffen wie Clonidin und dessen Analoga, oder sind auch selbst Arzneimittelwirkstoffe. So werden zum Beispiel in den Anmeldungen WO03101984 und WO03053434 Verbindungen beschrieben, die mittels des hier beschriebenen Verfahrens hergestellt werden können, und die sich als NHE Inhibitoren eignen, insbesondere NHE3 Inhibitoren, beispielsweise zur Behandlung von Atemstörungen und des Schnarchens sowie zur Verbesserung des Atemantriebes, oder zur Behandlung von akuten oder chronischen Erkrankungen, die durch ischämische und/oder Reperfusionseignisse oder durch proliferative oder durch fibrotische Ereignisse ausgelöst werden.

Versuchsbeschreibungen und Beispiele:

Abkürzungen:

abs.	absolut
ESI	Elektrospray-Ionisation
rt	Retentionszeit
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure

Die im Folgenden angegebenen Retentionszeiten (rt) beziehen sich auf LCMS-Messungen mit den folgenden Parametern:

Analytische Methoden:**Methode A:**

stationäre Phase: Merck Purospher 5 μ 2 x 55 mm
mobile Phase: 95% H₂O (0,05% TFA) → 95% Acetonitril, 3 min; → 95% Acetonitril, 1,5 min; 0,5 ml/min.

Methode B:

stationäre Phase: Merck Purospher 3 μ 2 x 55 mm
mobile Phase: 95% H₂O (0,08% HCOOH) → 95% Acetonitril (0,1% HCOOH), 5 min; → 95% Acetonitril (0,1% HCOOH), 2 min; → 95% H₂O (0,1% HCOOH), 1 min; 0,45 ml/min.

Methode C:

stationäre Phase: YMC J'sphere H80, 4 μ , 2,1x20 mm
mobile Phase: 96% H₂O (0,05% TFA) → 95% Acetonitril, 2 min; → 95% Acetonitril, 0,4 min; 1 ml/min.

Methode D:

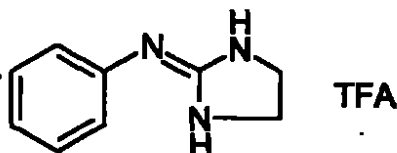
stationäre Phase: YMC J'sphere H80, 4 μ , 2,1x20 mm
mobile Phase: 95% H₂O (0,05% TFA) → 95% Acetonitril, 2,3 min; → 95% Acetonitril, 1 min; 1 ml/min.

Die präparative HPLC wurde unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

stationäre Phase: Merck Purospher RP18 (10 μ m) 250 x 25 mm

mobile Phase: 90% H₂O (0,05% TFA) → 90% Acetonitril, 40 min;
25 ml/min

Beispiel 1: Imidazolidin-2-yliden-phenyl-amin, Trifluoressigsäuresalz



a) 1-(2-Amino-ethyl)-3-phenyl-thioharnstoff

Zu einer Lösung aus Ethylendiamin (5,56 g) in abs. THF (6 ml) wurde unter Argon eine Lösung aus Phenylisothiocyanat (500 mg) in abs. THF (6 ml) tropfenweise über 20 Minuten zugegeben. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben, mit 10 %iger HCl angesäuert und mit Essigester extrahiert. Dann wurde die wässrige Phase mit Kaliumcarbonat basisch gemacht und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Anschließend wurde zwei Mal mit Toluol koevaporiert. Zurück blieben 650 mg des gewünschten Produkts.

LCMS-rt (A): 1,96 min

MS (ESI⁺): 196,2

b) Imidazolidin-2-yliden-phenyl-amin, Trifluoressigsäuresalz

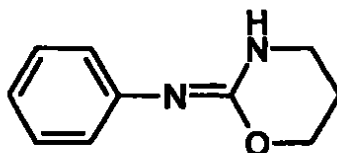
1-(2-Amino-ethyl)-3-phenyl-thioharnstoff (50 mg) wurde unter Argon in THF (1,5 ml) gelöst, mit einer Lösung aus Natriumhydroxid (25,6 mg) in Wasser (0,6 ml) versetzt und innerhalb von fünf Minuten eine Lösung aus p-Toluolsulfonsäurechlorid (53,7 mg) in THF zugetropft. Nach einer halben Stunde Rühren wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und sechs Mal mit Ether extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer Chromatographie gereinigt, die Produkt-enthaltenden Fraktionen vereinigt, vom Acetonitril befreit und

gefriergetrocknet. Nach Gefriertrocknung wurden 20 mg des gewünschten Produkts erhalten.

LCMS-rt (A): 1,72 min

MS (ESI+): 162,2

Beispiel 2: [1,3]Oxazinan-2-yliden-phenyl-amin



a) 1-(3-Hydroxy-propyl)-3-phenyl-thiohamstoff

Zu einer Lösung aus 3-Amino-1-propanol (114,5 mg) in abs. THF (2 ml) wurde unter Argon und Rühren eine Lösung aus Phenylisothiocyanat (200 mg) in abs. THF (2 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in wässriger HCl gelöst und mit Ether gewaschen. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Kaliumcarbonat basisch gemacht und drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer Chromatographie gereinigt, die Produkt-enthaltenden Fraktionen vereinigt, vom Acetonitril befreit, basisch gestellt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO_4) und filtriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurden 114 mg des gewünschten Produkts erhalten.

LCMS-rt (B): 1,99 min

MS (ESI+): 211,20

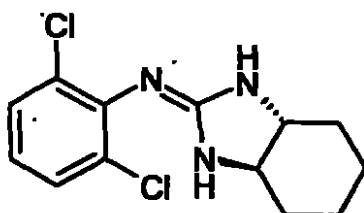
b) [1,3]Oxazinan-2-yliden-phenyl-amin

Zu einer Lösung aus 1-(3-Hydroxy-propyl)-3-phenyl-thiohamstoff (50 mg) und THF (1,5 ml) wurde unter Argon und Rühren eine Lösung aus Natriumhydroxid (23,8 mg) und Wasser (0,6 ml) gegeben. Anschließend wurde über fünfzehn Minuten eine Lösung aus p-Toluolsulfonsäurechlorid (49,9 mg) und THF (0,5 ml) zugetropft. Nach 30

Minuten Rühren wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Chromatographie über Kieselgel (anfangs Methylenchlorid/Methanol 50:1, am Ende Methanol/gesättigte Ammoniak-Lösung 100:1) lieferte 27,4 mg des gewünschten Produkts.

NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,35-7,18 (4H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 4,29 (2H, t), 3,43 (2H, t), 1,96 (2H, q)

Beispiel 3: (2,6-Dichlor-phenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin



a) 1-(2-Amino-cyclohexyl)-3-(2,6-dichlor-phenyl)-thiohamstoff

Zu einer Lösung aus trans-1,2-Diaminocyclohexan (139,9 mg) und abs. THF (3 ml) wurde über eine halbe Stunde langsam eine Lösung aus 1,3-Dichlor-2-isothiocyanatobenzol (100 mg) und abs. THF (3 ml) getropft. Die Lösung wurde noch 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben, mit Salzsäure angesäuert und einmal mit Ethylacetat extrahiert. Danach wurde mit Kaliumcarbonat basisch gemacht und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es wurden 128 mg des gewünschten Produkts erhalten.

LCMS-rt (B): 1,88 min

MS (ESI⁺): 318,20

b) : (2,6-Dichlor-phenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin

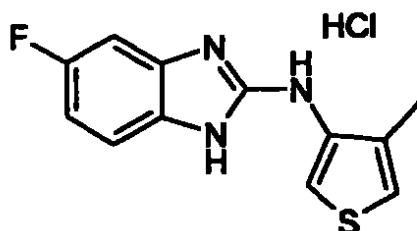
Zu einer Lösung aus 1-(2-Amino-cyclohexyl)-3-(2,6-dichlor-phenyl)-thiohamstoff (50 mg) und THF (1,5 ml) wurde unter Argon eine Lösung aus Natriumhydroxid (15,7 mg) und Wasser (0,6 ml) gegeben. Anschließend wurde über fünfzehn Minuten eine Lösung aus p-Toluolsulfonsäurechlorid (32,9 mg) und THF (0,5 ml) zugetropft. Nach

60 Minuten Rühren wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es wurden 44 mg des gewünschten Produkts erhalten.

LCMS-rt (B): 1,95 min

MS (ESI+): 284,20

Beispiel 4: (5-Fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-(4-methyl-thiophen-3-yl)-amin Hydrochlorid



a) 1-(2-Amino-5-fluor-phenyl)-3-(4-methyl-thiophen-3-yl)-thiohamstoff und 1-(2-Amino-4-fluor-phenyl)-3-(4-methyl-thiophen-3-yl)-thiohamstoff

4-Fluor-o-phenylen-diamin (1,5 g) wurde in abs. THF (25 ml) gelöst und unter Rühren 3-Isothiocyanato-4-methyl-thiophen (1,8 g), gelöst in abs. THF (25 ml) zugetropft.

Nach beendeter Zugabe wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde noch etwas 3-Isothiocyanato-4-methyl-thiophen zugegeben und eine weitere Stunde gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das THF abgezogen, der Rückstand in Ethanol gelöst, Kohle zugesetzt, zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Aus dem Filtrat wurde nach Abkühlen 1,8 g des gewünschten Produkts mit Ether ausgefällt.

b) (5-Fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-(4-methyl-thiophen-3-yl)-amin Hydrochlorid

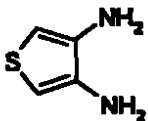
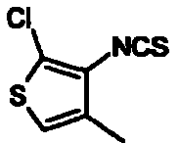
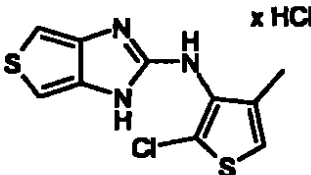
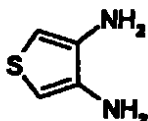
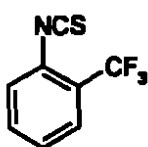
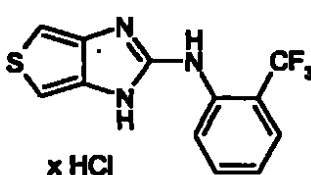
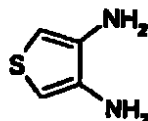
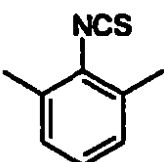
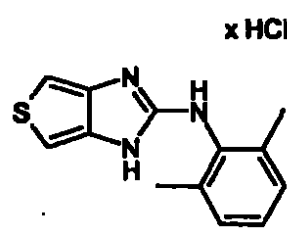
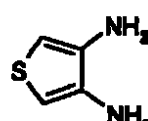
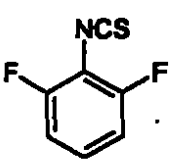
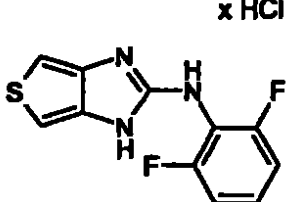
Das Gemisch aus 1-(2-Amino-5-fluor-phenyl)-3-(4-methyl-thiophen-3-yl)-thiohamstoff und 1-(2-Amino-4-fluor-phenyl)-3-(4-methyl-thiophen-3-yl)-thiohamstoff (1,75 g) wurde in THF (50 ml) gelöst und mit einer Lösung aus Natriumhydroxid (0,622 g) und Wasser (15 ml) versetzt. Innerhalb von 5 min. wurde eine Lösung aus p-Toluolsulfonäurechlorid (1,304 g) und THF (10 ml) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser gegossen und die Wasserphase drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in Essigester gelöst und mit ätherischer HCl auf pH

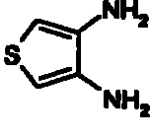
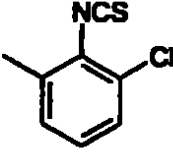
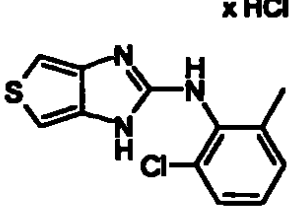
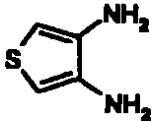
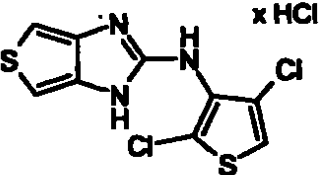
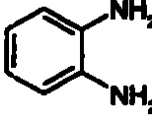
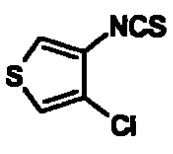
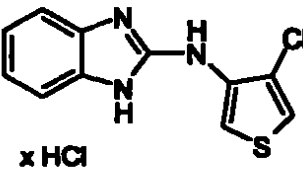
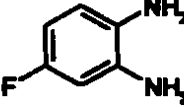
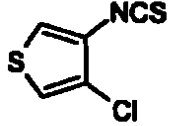
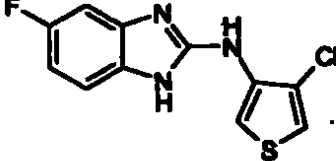
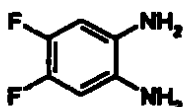
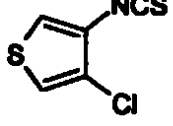
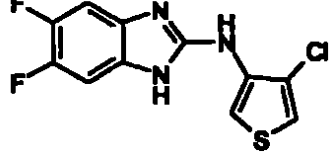
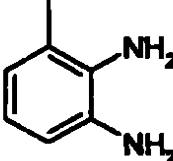
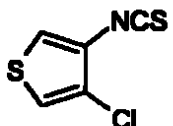
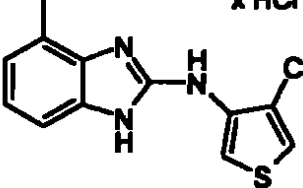
2 gestellt. Durch Zugabe von Ether wurde das Produkt ausgefällt. Nach Trocknen wurden 750 mg des gewünschten Produkts erhalten.

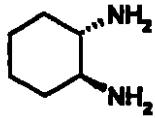
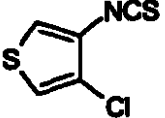
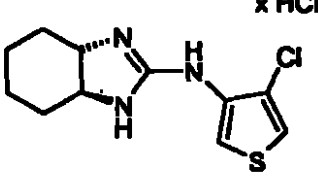
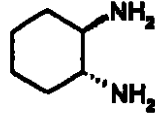
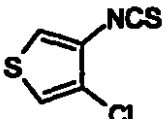
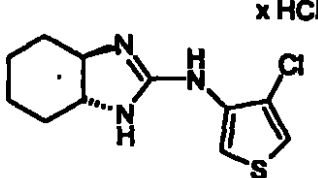
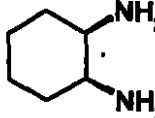
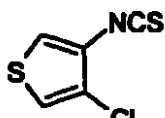
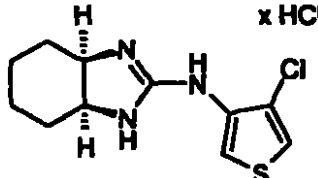
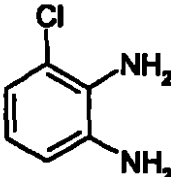
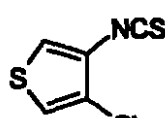
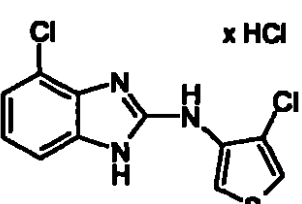
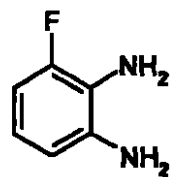
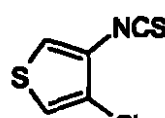
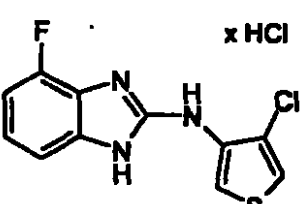
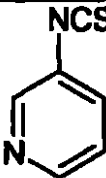
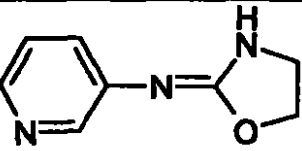
LCMS-rt (B): 1,48 min

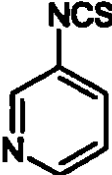
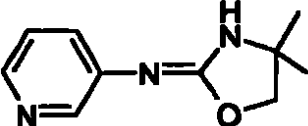
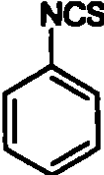
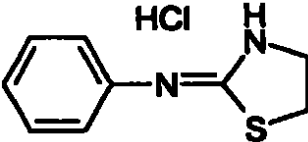
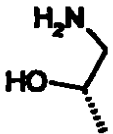
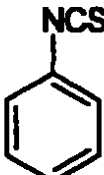
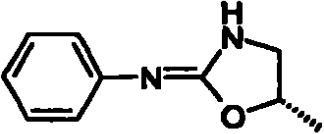
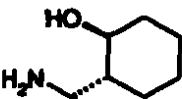
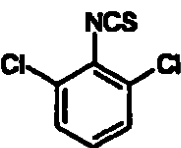
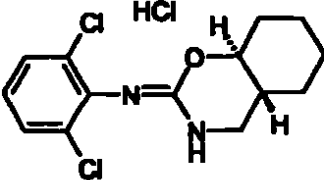
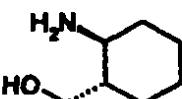
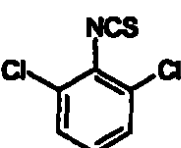
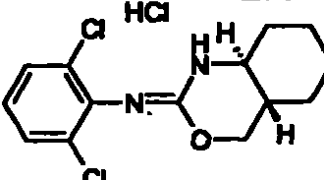
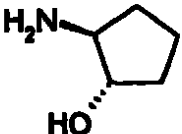
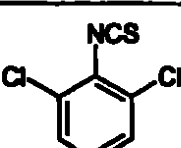
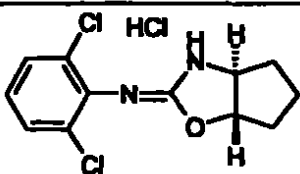
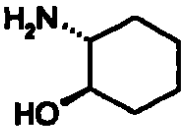
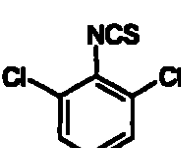
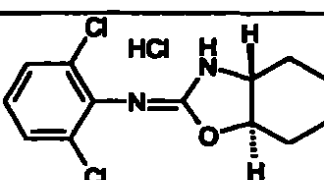
MS (ESI+): 248,11

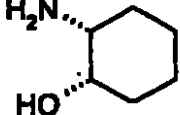
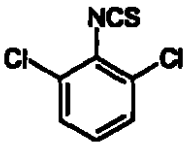
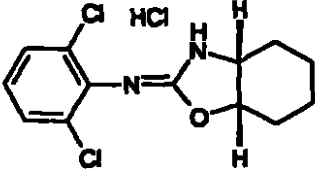
Ausgehend von käuflichen oder bekannten Ausgangsmaterialien wurden folgende Verbindungen analog zu obigen Beispielen hergestellt:

Bei- spiel	Amin	Isothio- cyanat	Produkt	Fp [°C]	LCMS rt [min]	MS (ESI ⁺ , M+H ⁺)
5				>300		
6				194- 196		
7				>310		
8				296		

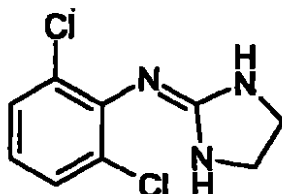
Bei- spiel	Amin	Isothio- cyanat	Produkt	Fp [°C]	LCMS rt [min]	MS (ESI ⁺ , M+H ⁺)
9			 x HCl	>310		
10			 x HCl	>300		
11			 x HCl	256- 260		
12					0,90 (C)	268,0
13					0,95 (C)	286,0
14			 x HCl	325- 327		

Bei- spiel	Amin	Isothio- cyanat	Produkt	Fp [°C]	LCMS rt [min]	MS (ESI ⁺ , M+H ⁺)
15			 x HCl	198- 200		
16			 x HCl	240- 244		
17			 x HCl	228- 231		
18			 x HCl	276- 280		
19			 x HCl		0,89 (C)	268,0
20					0,14 (C)	164,1

Bei- spiel	Amin	Isothio- cyanat	Produkt	Fp [°C]	LCMS rt [min]	MS (ESI ⁺ , M+H ⁺)
21					0,20 (C)	192,1
22					0,64 (C)	179,1
23					0,71 (C)	177,1
24					1,07 (C)	299,4
25					1,04 (C)	299,3
26					1,83 (D)	271,3
27					1,83 (D)	285,3

Bei- spiel	Amin	Isothio- cyanat	Produkt	Fp [°C]	LCMS rt [min]	MS (ESI ⁺ , M+H ⁺)
28					1,76 (D)	285,3

Beispiel 29 : (2,6-Dichlorphenyl)-imidazolidin-2-yliden-amin



a) 1-(2-Amino-ethyl)-3-(2,6-dichlorphenyl)-thioharnstoff

Zu einer Lösung aus Ethylendiamin (3,68 g) und abs. THF (4 ml) wurde unter Argon eine Lösung aus 2,6-Dichlorphenylisothiocyanat (500 mg) und THF (5 ml) in 20 Minuten getropft. Nach weiteren 30 min Rühren wurde das Gemisch auf Wasser gegeben, mit 10 %-iger HCl angesäuert und dreimal mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung basisch gestellt und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zweimal mit Toluol koevaporiert. Nach Trocknen im Hochvakuum wurde das gewünschte Produkt als weißer Feststoff erhalten (532 mg).

LCMS-rt (C): 0,719 min

MS (ESI⁺): 264,0

b) (2,6-Dichlorphenyl)-imidazolidin-2-yliden-amin

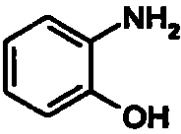
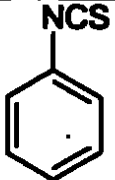
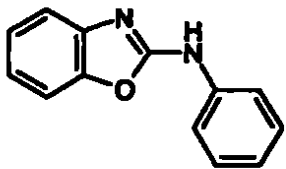
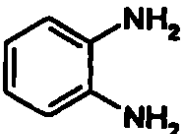
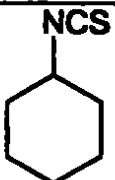
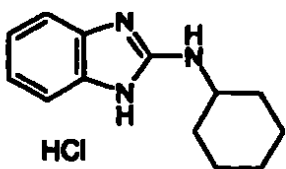
1-(2-Amino-ethyl)-3-(2,6-dichlorophenyl)-thiohamstoff (200 mg) wurde unter Argon in THF (4 ml) gelöst, mit einer Lösung aus Natriumhydroxid (102 mg) in Wasser (2 ml) versetzt und dann in fünf Minuten eine Aufschlämmung aus polystyrolgebundenem Toluolsulfonsäurechlorid (457 mg, 2,9 mmol/g) in THF (4 ml) zugetropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurden weiteres polystyrolgebundenes

Toluolsulfonsäurechlorid (65 mg in 2 ml THF) zugegeben, nach einer weiteren Stunde gefolgt von weiterem Säurechlorid (124 mg in 2 ml THF). Nach Stehen über Nacht wurde der Reaktionsansatz filtriert, das Harz zweimal in Dichlormethan aufgeschlämmt und die vereinigten Phasen zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser/Dichlormethan aufgenommen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 104 mg der Titelverbindung erhalten.

LCMS-rt (C): 0,65 min

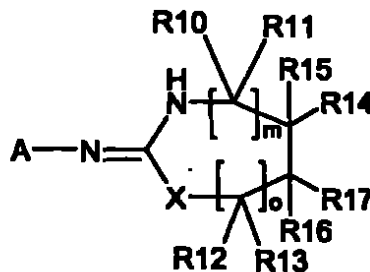
MS (ESI⁺): 230,1

Analog zu Beispiel 29 wurden folgende Verbindungen erhalten:

Bei- spiel	Amin	Isothio- cyanat	Produkt	LCMS rt [min]	MS (ES ⁺ , M+H ⁺)
30				1,42 (C)	211,1
31				0,95 (C)	216,1

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Heterocyclen der Formel I,



worin bedeuten:

X Schwefel, Sauerstoff oder NR⁵,

wobei R⁵ Wasserstoff oder (C1-C4)-Alkyl entspricht;

m und o

unabhängig voneinander Null, 1 oder 2;

A Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, die alle mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Resten R¹¹ substituiert sein können,

wobei R¹¹ unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, O(C1-C4)-Alkyl, COO(C1-C4)-Alkyl gewählt ist, wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

oder

(C1-C4)-Alkyl, (C2-C5)-Alkenyl, (C2-C5)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C4-C8)-Cycloalkenyl,

wobei diese Reste unabhängig voneinander mit (C1-C4)-Alkyl oder (C3-C6)-Cycloalkyl substituiert sein können und wobei die Wasserstoffatome der Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl und Cycloalkenyl-Reste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können.

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷

unabhängig voneinander Wasserstoff, F oder (C1-C4)-Alkyl,

wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

oder

R14 und R16

zusammen eine Bindung,

und

R15 und R17

mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen aromatischen Kohlenstoff-Sechsring, in dem ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff ersetzt sein können, oder einen Thiophenring,

wobei der aromatische Kohlenstoff-Sechsring und der Thiophenring mit 1, 2, 3 oder 4 Resten R7 substituiert sein können,

wobei R7 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, O(C1-C4)-Alkyl und COO(C1-C4)-Alkyl gewählt ist,

wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

oder

R14 und R16

unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C1-C4)-Alkyl,

wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

und

R15 und R17

mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen gesättigten 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Kohlenstoffring, in dem ein oder zwei Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch O, S, NH und N(C1-C4)-Alkyl ersetzt sein können und der mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Resten R8 substituiert sein kann,

wobei R8 unabhängig voneinander aus der Gruppe (C1-C4)-Alkyl, O(C1-C4)-Alkyl, COO(C1-C4)-Alkyl gewählt ist, wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

R10, R11, R12 und R13

unabhängig voneinander Wasserstoff, F oder (C1-C4)-Alkyl,

wobei die Wasserstoffatome der Alkylreste ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

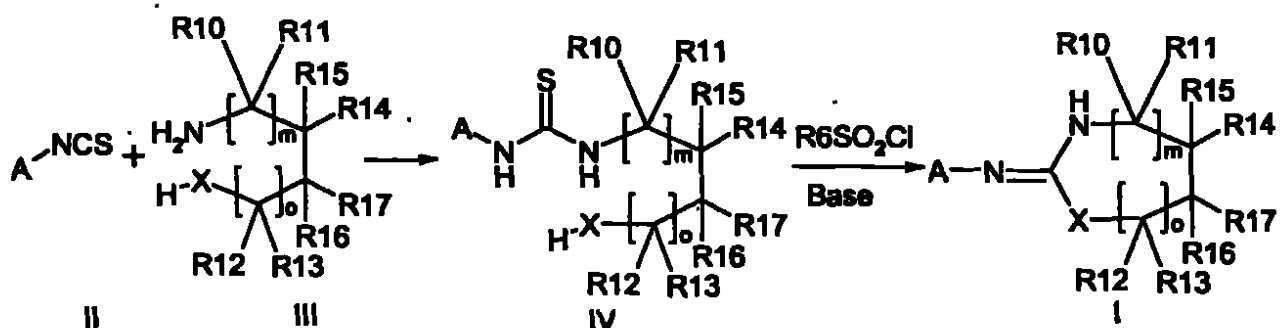
wobei entweder A oder der aus R15 und R17 gemeinsam gebildete Ring, wobei m Null ist, ein aromatisches Ringsystem ist oder beide aromatischen Ringsysteme sind;

und

wobei Verbindungen ausgenommen sind, bei denen A unsubstituiertes Phenyl oder (C1-C4)-Alkyl, X Sauerstoff, R14 und R15 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C1-C4)-Alkyl oder Benzyl, R16 und R17 Wasserstoff und m und o Null sind;

und deren Tautomere und deren Salze;

dadurch gekennzeichnet, dass



a) ein Isothiocyanat der Formel II mit einem primären Amin der Formel III zu einem Thiohamstoff der Formel IV umgesetzt wird, und

b) der Thiohamstoff der Formel IV mit einem Sulfonsäurechlorid R6SO₂Cl in Gegenwart einer Base in die Verbindung der Formel I überführt wird,

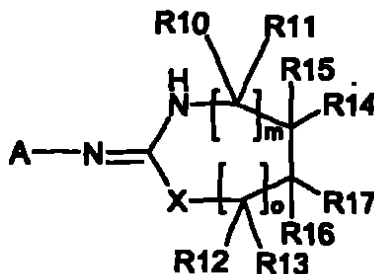
wobei in den Verbindungen der Formeln II, III und IV

A, X, n, m und R10 bis R17 definiert sind wie in Formel I und

R6 (C1-C4)-Alkyl, Trifluormethyl oder Phenyl, welches unsubstituiert ist oder substituiert mit Methyl, Trifluormethyl, F, Cl, Br oder einem polymeren Träger;

2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Reaktion als Eintopfreaktion durchgeführt wird.

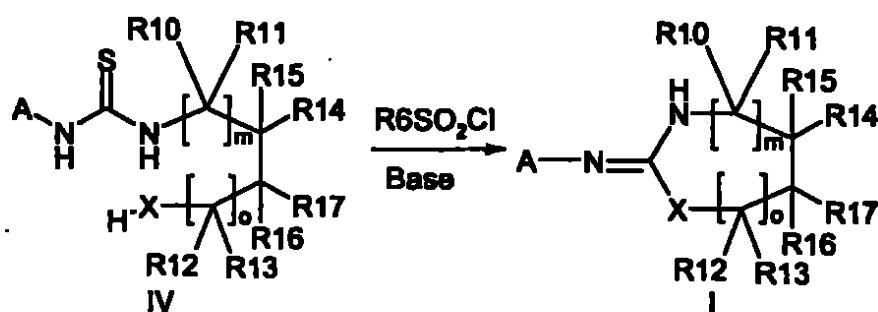
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 und/oder 2, wobei die Schritte a) und b) unabhängig voneinander kontinuierlich oder diskontinuierlich geführt werden.
4. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin X Sauerstoff oder NR5 ist.
5. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, worin X NR5 ist.
6. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, worin A Phenyl, Thienyl oder Isoxazolyl ist, die wie in Anspruch 1 angegeben substituiert sein können.
7. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, worin R6 Phenyl oder p-Methylphenyl ist.
8. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, worin die im Schritt b) eingesetzte Base Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid ist.
9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I definiert wie in Anspruch 1,



dadurch gekennzeichnet, dass

ein Thiohamstoff der Formel IV mit einem Sulfonsäurechlorid R_6SO_2Cl in Gegenwart einer Base in die Verbindung der Formel I überführt wird,

35



wobei

A, X, α , m, R6 und R10 bis R17 wie in Anspruch 1 definiert sind.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Dezember 2004 (02.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/103976 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 233/50,
265/08, 235/30, 409/12, 495/04, 413/12, 277/18, 265/18

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/004955

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Mai 2004 (10.05.2004)

(23) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 23 701.1 22. Mai 2003 (22.05.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HEINELT, Uwe [DE/DE]; Mosbacher Strasse 54, 65187 Wiesbaden (DE). LANG, Hans-Jochen [DE/DE]; Rüdeshheimer Strasse 7, 65719 Hofheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

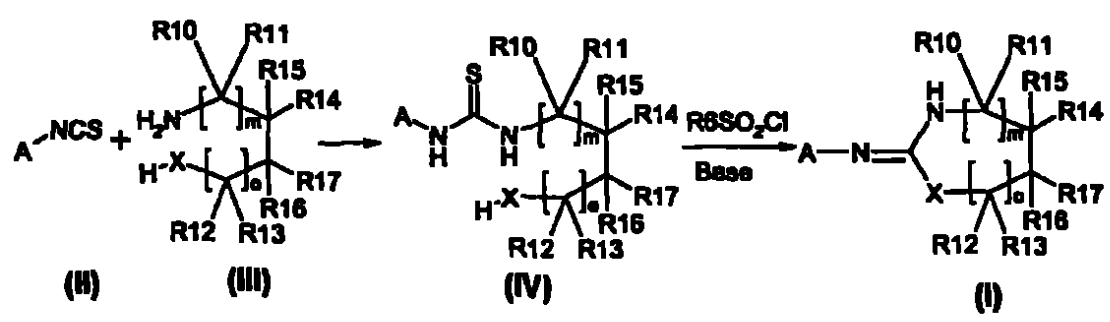
Veröffentlicht:
mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 10. Februar 2005

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR SYNTHESISING HETEROCYCLIC COMPOUNDS FROM THIOUREA DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR SYNTHESE HETEROCYCLISCHER VERBINDUNGEN AUS THIOHARNSTOFFDERIVATEN



(57) Abstract: The invention relates to a method illustrated in model 1 for synthesising heterocyclic compounds of formula (I). According to said method, isothiocyanate of formula (II) is reacted with the primary amine of formula (III) to obtain thiourea of formula (IV). The thiourea of formula (IV) is then converted into the heterocycle of formula (I) using a base and a sulfonic acid.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der Erfindung ist das in Schema 1 dargestellte Verfahren zur Synthese von heterocyclischen Verbindungen der Formel (I). Dabei wird zunächst das Isothiocyanat der Formel (II) mit dem primären Amin der Formel (III) zum Thioharnstoff der Formel (IV) umgesetzt. Anschliessend wird der Thioharnstoff der Formel (IV) mit einer Base und einem Sulfonsäurechlorid in den Heterocyclus der Formel (I) überführt.

WO 2004/103976 A3

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No
PCT/EP2004/004955

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D233/50 C07D265/08 C07D235/30 C07D409/12 C07D495/04
C07D413/12 C07D277/18 C07D265/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KIM T H ET AL: "A mild cyclodesulfurization of N-(2-hydroxyethyl)-N'-phenylthioureas to 2-phenylamino-2-oxazolines using TsCl/NaOH" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 57, no. 33, 13 August 2001 (2001-08-13), pages 7137-7141, XP004298061 ISSN: 0040-4020 figures 1,2 ----- -/--	1-9



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2004

Date of mailing of the international search report

23. 11. 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grassi, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/004955

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KIM T H ET AL: "One-pot synthesis of 2-phenylaminothiazolines from N-(2-hydroxyethyl)-N'-phenylthioureas" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 40, no. 47, 19 November 1999 (1999-11-19), pages 8201-8204, XP004188408 ISSN: 0040-4039 -& "Corrigendum to "One-pot synthesis of 2-phenylaminothiazolines from N-(2-hydroxyethyl)-N'-phenylthioureas"" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 42, 2001, page 2413, XP002302483 table 1	1-9
A	KIM T H ET AL: "N-Acyl-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-N-methyl-2-thiazolamine as a chemoselective acylating agent" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 43, no. 52, 23 December 2002 (2002-12-23), pages 9553-9557, XP004395733 ISSN: 0040-4039 table 1	1-9
A	GOERDELER J ET AL: "Über Thioacyl-isocyanate, V. Substituierte Thiazolin-dione-(4.5) und ihre thermische Spaltung in Isocyanate und Senföle" CHEMISCHE BERICHTE, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM, DE, vol. 99, no. 11, 10 November 1966 (1966-11-10), pages 3572-3581, XP002276496 ISSN: 0009-2940 page 3572	1-9
A	MATSUO M ET AL: "New 2-aryliminoimidazolidines. I. Synthesis and antihypertensive properties of 2-(2-phenoxyphenylimino)imidazolidines and related compounds" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 33, no. 10, October 1985 (1985-10), pages 4409-4421, XP002276472 ISSN: 0009-2363 figure 2	1-9

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/004955

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SETH P P ET AL: "Efficient solution phase synthesis of 2-(N-acyl)-aminobenzimidazoles" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 43, no. 41, 7 October 2002 (2002-10-07), pages 7303-7306, XP004389280 ISSN: 0040-4039 figure 1	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP04/4955

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-4 (in part), 5, 6-9 (in part)
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☒

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP04/4955

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely:

1. Claims 1-3, 6-9 (all in part)

Method of producing compounds of formula I in which X stands for sulphur.

2. Claims 1-4, 6-9 (all in part)

Method of producing compounds of formula I in which X stands for oxygen, m and n are zero and A is (substituted) phenyl.

3. Claims 1-4, 8, 9 (all in part)

Method of producing compounds of formula I in which X stands for oxygen, m and n are zero and A is naphthyl.

4. Claims 1-4, 8, 9 (all in part)

Method of producing compounds of formula I in which X stands for oxygen, m and n are zero and A is heteroaryl.

5. Claims 1-4, 8, 9 (all in part)

Method of producing compounds of formula I in which X stands for oxygen, m and n are zero and A is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl or cycloalkenyl.

6. Claims 1-4, 6-9 (all in part)

Method of producing compounds of formula I in which X stands for oxygen and the total of m + n is not zero.

7. Claims 1-9 (all in part)

Method of producing compounds of formula I in which X is
NR5.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004955

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D233/50 C07D265/08 C07D235/30 C07D409/12 C07D495/04
 C07D413/12 C07D277/18 C07D265/18

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGEZEICHNETE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KIM T H ET AL: "A mild cyclodesulfurization of N-(2-hydroxyethyl)-N'-phenylthioureas to 2-phenylamino-2-oxazolines using TsCl/NaOH" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 57, Nr. 33, 13. August 2001 (2001-08-13), Seiten 7137-7141, XP004298061 ISSN: 0040-4020 Abbildungen 1,2 ----- -/-	1-9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Oktober 2004

Abgeschlossen am internationalen Recherchenbericht

23. 11. 2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patentreken 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fac. (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Grassi, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Blz. Anspruch Nr.
A	KIM T H ET AL: "One-pot synthesis of 2-phenylaminothiazolines from N-(2-hydroxyethyl)-N'-phenylthioureas" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 40, Nr. 47, 19. November 1999 (1999-11-19), Seiten 8201-8204, XP004188408 ISSN: 0040-4039 -& "Corrigendum to "One-pot synthesis of 2-phenylaminothiazolines from N-(2-hydroxyethyl)-N'-phenylthioureas"" TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 42, 2001, Seite 2413, XP002302483 Tabelle 1	1-9
A	KIM T H ET AL: "N-Acyl-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-N-methyl-2-thiazolamine as a chemoselective acylating agent" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 43, Nr. 52, 23. Dezember 2002 (2002-12-23), Seiten 9553-9557, XP004395733 ISSN: 0040-4039 Tabelle 1	1-9
A	GOERDELER J ET AL: "Über Thioacyl-isocyanate, V. Substituierte Thiazolin-dione-(4.5) und ihre thermische Spaltung in Isocyanate und Senföle" CHEMISCHE BERICHTE, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM, DE, Bd. 99, Nr. 11, 10. November 1966 (1966-11-10), Seiten 3572-3581, XP002276496 ISSN: 0009-2940 Seite 3572	1-9
A	MATSUO M ET AL: "New 2-aryliminoimidazolidines. I. Synthesis and antihypertensive properties of 2-(2-phenoxyphenylimino)imidazolidines and related compounds" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, Bd. 33, Nr. 10, Oktober 1985 (1985-10), Seiten 4409-4421, XP002276472 ISSN: 0009-2363 Abbildung 2	1-9
	-/-	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004955

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	SETH P P ET AL: "Efficient solution phase synthesis of 2-(N-acyl)-aminobenzimidazoles" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 43, Nr. 41, 7. Oktober 2002 (2002-10-07), Seiten 7303-7306, XP004389280 ISSN: 0040-4039 Abbildung 1 -----	1-9

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☒ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die
Ansprüche Nr.
1-4(Teil), 5, 6-9(Teil)
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-3,6-9(alle Teil)

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X Schwefel entspricht.

2. Ansprüche: 1-4,6-9(alle Teil)

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X Sauerstoff entspricht, m und n Null sind und A (substituiertes) Phenyl bedeutet.

3. Ansprüche: 1-4,8,9(alle Teil)

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X Sauerstoff entspricht, m und n Null sind und A Naphthyl bedeutet.

4. Ansprüche: 1-4,8,9(alle Teil)

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X Sauerstoff entspricht, m und n Null sind und A Heteroaryl bedeutet.

5. Ansprüche: 1-4,8,9(alle Teil)

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X Sauerstoff entspricht, m und n Null sind und A Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl oder Cycloalkenyl bedeutet.

6. Ansprüche: 1-4,6-9(alle Teil)

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X Sauerstoff entspricht und die Summe aus m + n nicht Null ist.

7. Ansprüche: 1-9(alle Teil)

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X NR5 ist.

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE
COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

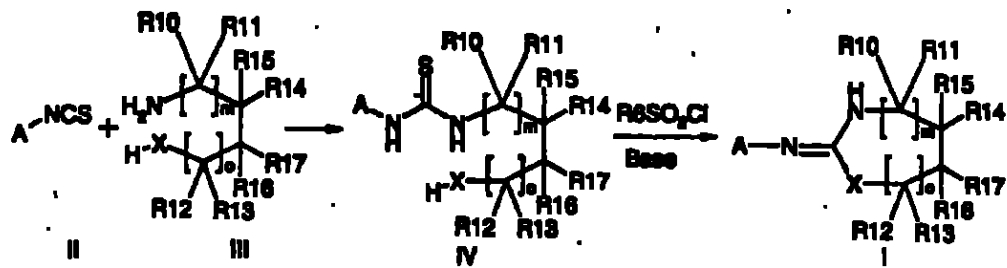
- (19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI
- (43) Fecha de Publicación Internacional
2 Diciembre 2004 (2.12.2004)
PCT
- (10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/103976 A2
-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 233/50, 265/08, 235/30,
409/12, 495/04, 413/12, 277/18,
265/18
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/004975
- (22) Fecha de Presentación Internacional: 10 Mayo 2004 (10.05.2004)
- (25) Idioma de Presentación: Alemán
- (26) Idioma de Publicación: Alemán
- (30) Datos de Prioridad:
103 23 701.1 22 Mayo 2003 (22.05.2003) DE
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): AVENTIS
PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brüningstrasse 50, 65929
Frankfurt (DE)
- (72) Inventores; y
- (75) Inventores/Solicitantes (solo US): HEINELT, Uwe (DE/DE); Mosbacher
Strasse 54, 65187 Wiesbaden 8DE). LANG, Hans-Jochen (DE/DE);
Rüdesheimer Strasse 7, 65719 Hofheim (DE).
- (81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de
protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FL, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, OM, PH, PL, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de
protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

- Sin Reporte de búsqueda internacional y para volverse a publicar ante el
recibo de ese reporte.

Para una explicación de los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la
"Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada
número regular de la Gaceta del PCT.

	Como se imprimió		
(54) Título:	MÉTODO	PARA	SINTETIZAR
	HETEROCÍCLICOS		



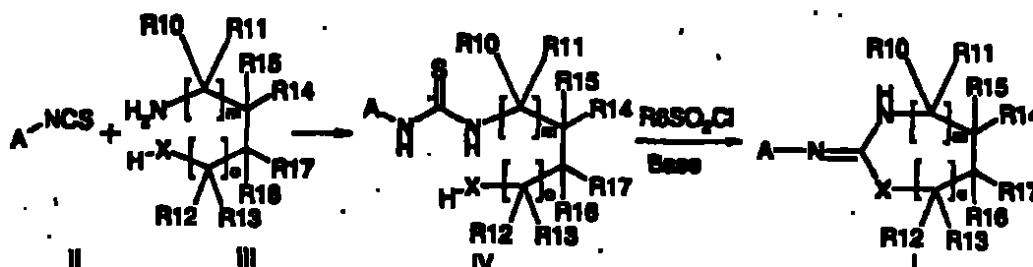
(57) Extracto: La invención se relaciona con un método ilustrado en el modelo 1 para sintetizar compuestos heterocíclicos de fórmula (I). De acuerdo con dicho método, el isotiocianato de la fórmula (II) se hace reaccionar con la amina primaria de la fórmula (III) para obtener tiourea de la fórmula (IV). Subsiguientemente, la tiourea de la fórmula (IV) se convierte en el heterociclo de la fórmula (I) usando una base y un ácido sulfónico.

1

Método para la síntesis de compuestos heterocíclicos

La invención proporciona el procedimiento ilustrado en el esquema 1 para sintetizar los compuestos heterocíclicos de la fórmula I.

5



Esquema 1

En el procedimiento, el isotiocianato de la fórmula II se hace reaccionar inicialmente con la amina primaria de la fórmula III, para dar la tiourea de la fórmula IV. A continuación, la tiourea de la fórmula IV se convierte en el heterociclo de la fórmula I, utilizando una base y cloruro de sulfonylo.

La construcción de estructuras heterocíclicas básicas es una de las etapas de síntesis más importantes en química orgánica. Los compuestos heterocíclicos resultantes son de gran importancia, entre otros, como intermedios en la síntesis de ingredientes farmacéuticos activos e ingredientes activos para la protección de cosechas o, además, directamente como dichos ingredientes activos. Adicionalmente, la rápida síntesis, que es especialmente importante en la preparación de sustancias analíticas, de análogos que, en ocasiones, son muy diversos en términos estructurales, representa un requisito importante en la planificación de la síntesis. Resultan, por lo tanto, especialmente valiosos y de gran importancia los bloques centrales de construcción que permiten disponer de acceso directo a una multitud de diversos heterociclos bajo condiciones de reacción similares o, idealmente, idénticas, sobre todo en síntesis asistidas por robots.

La síntesis de heterociclos a partir de tioureas se conoce desde hace algún tiempo. Sin embargo, los métodos tienen limitaciones en la selección de sustratos o inconvenientes en el control de la reacción, separación de productos secundarios o en cuanto al coste de los reactivos. Por ejemplo, se pueden ciclar 1-(2-hidroxi-1-etil)-3-aryl-tioureas en derivados de metales pesados tales como óxido de mercurio(II) u óxido de plomo, para dar oxazolidin-2-iliden-arylaminas (Jen et al., J. Med. Chem. 1975 (18), 90). La catálisis ácida de los mismos reactantes proporciona las correspondientes ariltiazolidin-2-iliden-aminas (Jen et al., J. Med. Chem. 1975 (18), 90). Sin embargo, el uso de metales pesados constituye una desventaja, puesto que resultan indeseables

en el producto, incluso sólo como trazas. La conversión catalizada por ácido a la tiazolidina sólo procede de manera satisfactoria, igualmente, a temperatura elevada y en presencia de altas concentraciones de ácido. Determinadas funcionalidades tales como ésteres, nitrilos o cetales no toleran estas drásticas condiciones.

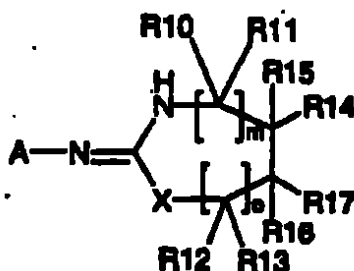
5 Las síntesis que parten de 1-(2-aminoetil)-3-aryl-tioureas a derivados de imidazolidin-2-iliden-aryl tienen éxito en presencia de yoduro metílico (Synthesis 1974, 41-42) o derivados de carbodilimida (Synthesis 1977, 864). Un inconveniente en el caso del yoduro metílico es la reacción de competición que tiene lugar en otros centros nucleófilos en la molécula y su potencial de peligro en el caso de una liberación no intencional. En el caso de derivados de carbodilimida, la separación de las ureas formadas resulta, con frecuencia, problemática y consume mucho tiempo. Derivados de carbodilimida más recientes tales como EDC (hidrocloruro de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodilimida) o DCC (díciclohexil-carbodilimida) unida a fase sólida, utilizados en una cantidad relativamente elevada, son, una vez más, muy costosos.

15 El método de síntesis de la presente invención conduce, a partir de isotiocianatos y amino-alcoholes, amino-mercaptanos y diaminas, y a través de las tioureas formadas como intermedios, a los heterociclos deseados de tamaño variable de anillo, por medio de la ciclación de los derivados intermedios, en presencia de cloruro de sulfonilo y de una base. Estos reactivos son económicos, fáciles de manipular y no exigen condiciones drásticas de reacción, siendo sus productos subsiguientes fáciles de separar por simple lavado, de forma que este procedimiento sintético es adecuado, por ejemplo, para reacciones a escala de gramo y kilogramo. Sin embargo, también se le puede utilizar para síntesis paralelas y robotizadas, que a menudo se llevan a cabo a escala de miligramo, especialmente debido al sencillo control de la reacción. Particularmente interesante para estos métodos de síntesis que se utilizan generalmente a una escala relativamente pequeña, es el uso de cloruro de sulfonilo unido a polímeros, lo que permite el aislamiento de los productos de reacción por etapas de filtración y evaporación, que son sencillas desde el punto de vista del utillaje.

25 En la bibliografía, se encuentra un método de procedimiento similar, específico para la reacción de fenil- o metil-isocianatos con 2-hidroxi-etil-aminas para dar oxazolidin- o tiazolidin-2-iliden-aminas (Tetrahedron Letters 40 (1999), 8201; Tetrahedron 57 (2001), 7137; Bull. Korean Chem. Soc. 2002 (23), 19).

30 Sorprendentemente, se ha podido demostrar ahora que bajo estas condiciones, no sólo se pueden formar anillos de cinco miembros tales como oxazolidinas o tiazolidinas, sino también que el tamaño del anillo y el grado de sustitución son mucho más flexibles y que el método de síntesis no está limitado al uso de 2-hidroxi-etilaminas. La restricción a los intermedios de tiourea, portadores al menos de un sustituyente arilo en uno de los nitrógenos de la tiourea, da lugar a que el cierre del anillo se produzca de manera muy selectiva, proporcionando, con la pérdida del azufre de tiourea, generalmente sólo un producto de ciclación.

La presente invención se refiere, de esta forma, a un procedimiento para preparar heterociclos de la fórmula I



en la que

5 X es azufre, oxígeno o NR5
siendo R5 hidrógeno o alquilo-(C1-C4);

m y o

son, independientemente, cero, 1 ó 2;

10 A es fenilo, naftilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 radicales R11

en donde R11 se selecciona, en cada caso, del grupo de alquilo-(C1-C4), F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, O-alquilo-(C1-C4), COO-alquilo-(C1-C4), y algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

15 alquilo-(C1-C4), alquenilo-(C2-C5), alquinilo-(C2-C5), cicloalquilo-(C3-C8), cicloalquenilo-(C4-C8)

en los que estos radicales pueden estar independientemente sustituidos con alquilo-(C1-C4) o cicloalquilo-(C3-C8), y en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor,

20

R14, R15, R16 y R17

son cada uno independientemente, hidrógeno, F o alquilo-(C1-C4),

en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

25

o

R14 y R16

juntos forman un enlace,

y

R15 y R17

30

con los dos átomos de carbono a los que están unidos, son un carbociclo aromático de seis miembros, en el que uno o dos átomos de carbono pueden estar sustituidos con nitrógeno, o un anillo de tiofeno,

5 en los que el carbociclo aromático de seis miembros y el anillo de tiofeno pueden estar sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 radicales R7, seleccionándose en cada caso R7 independientemente del grupo de alquilo-(C1-C4), F, Cl, Br, I, CN, NO₂-OH, O-alquilo-(C1-C4) y COO-alquilo-(C1-C4), y algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

o

R14 y R16

10 son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo-(C1-C4), en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

y

R15 y R17

15 con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo saturado de 5, 6, 7 u 8 miembros, en los que uno o dos átomos de carbono pueden estar sustituidos, cada uno independientemente, con O, S, NH y N-alquilo-(C1-C4) y pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 radicales R8

20 en el que R8 se selecciona, en cada caso independientemente, del grupo de alquilo-(C1-C4), O-alquilo-(C1-C4), COO-alquilo-(C1-C4) y algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

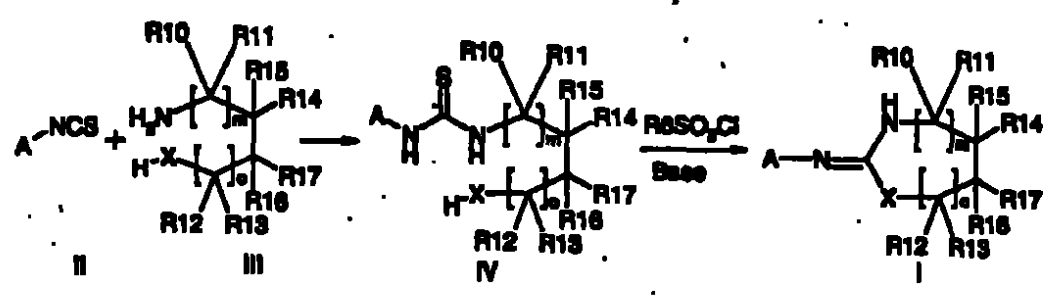
R10, R11, R12 y R13

25 son, cada uno independientemente, hidrógeno, F o alquilo-(C1-C4), en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

en los que A o el anillo formado por R15 y R17 juntos, siendo m cero, es un sistema de anillo aromático, o ambos son sistemas de anillo aromáticos;

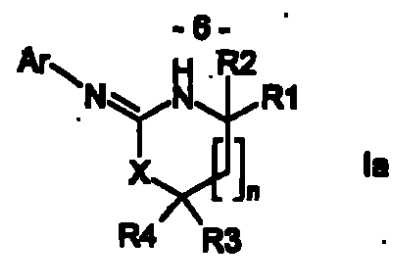
y

30 excluyendo los compuestos en los que A es fenilo o alquilo-(C1-C4) no sustituido, X es oxígeno, R14 y R15 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo-(C1-C4) o bencilo, R16 y R17 son, cada uno, hidrógeno, y m y o son, cada uno, cero; y sus tautómeros y sus sales; que comprende, como se muestra en el esquema 1,



Esquema 1

- a) hacer reaccionar un isotiocianato de la fórmula II con una amina primaria de la fórmula III para dar una tiourea de la fórmula IV, y
 - b) convertir la tiourea de la fórmula IV usando un cloruro de sulfonilo R_6SO_2Cl , en presencia de una base, en el compuesto de la fórmula I
- en los que, en los compuestos de las fórmulas II, III y IV,
A, X, n, m y R10 a R17 son, cada uno, como se han definido en la fórmula I y
- R6 es alquilo-(C1-C4), trifluorometilo o fenilo, que no está sustituido o está sustituido con metilo, trifluorometilo, F, Cl, Br o un soporte polímero.
- Una realización adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar heterociclos de la fórmula Ia



- en la cual:
 - X es azufre, oxígeno o NR5,
siendo R5 hidrógeno o alquilo-(C1-C4);
 - n es cero, 1, 2 ó 3;
 - Ar es fenilo, naftilo o heteroarilo que puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 radicales R11
- seleccionándose, en cada caso independientemente, R11 del grupo de alquilo-(C1-C4), F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, O-alquilo-(C1-C4), COO-alquilo-(C1-C4), y algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;
- R1, R2, R3 y R4 son, cada uno independientemente, hidrógeno, F o alquilo-(C1-C4)

en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

o

R1 y R3

5 forman juntos un enlace,

y

R2 y R4

10 con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo aromático de seis miembros, en el que uno o dos átomos de carbono pueden estar sustituidos con nitrógeno y el anillo aromático de seis miembros puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 radicales R7,

15 en los que R7 se selecciona, en cada caso independientemente, del grupo de alquilo-(C1-C4), F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, O-alquilo-(C1-C4), COO-alquilo-(C1-C4), y algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor,

en el que $n = 0$;

o

R1 y R3

son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo-(C1-C4)

20 y

R2 y R4

25 forman con los dos átomos de carbono a los que están unidos un carbociclo saturado de 5, 6, 7 u 8 miembros, en el que uno o dos átomos de carbono pueden estar sustituidos con O, S, NH y N-alquilo-(C1-C4), y pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 radicales R8

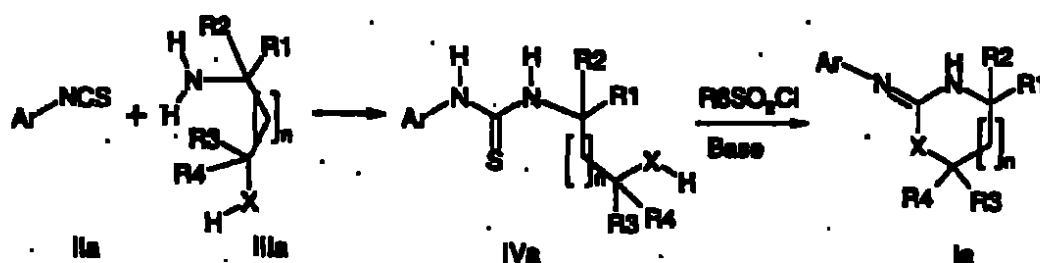
en los que R8 se selecciona, en cada caso independientemente, del grupo de alquilo-(C1-C4), O-alquilo-(C1-C4), COO-alquilo-(C1-C4), y algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor,

30 en los que $n = 0$;

excluyendo los compuestos en los que Ar es fenilo no sustituido, X es oxígeno o azufre, R1 y R2 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo-(C1-C4) o bencilo, R3 y R4 son, cada uno, hidrógeno y n es cero,

y sus tautómeros y sus sales

35 que comprende, como se muestra en el esquema 2



Esquema 2

- 5 a) hacer reaccionar un isotiocianato aromático de la fórmula IIa con una amina
 primaria de la fórmula IIIa para dar tiourea de la fórmula IVa, y
 b) convertir la tiourea de la fórmula IVa, usando un cloruro de sulfonilo
 R6SO₂Cl, en presencia de una base, en el compuesto de la fórmula Ia
 en los que, en los compuestos de las fórmulas IIa, IIIa y IVa,
10 Ar, X, n y R1 a R4 son, cada uno, como se han definido en la fórmula Ia y
 R6 es fenilo que no está sustituido o está sustituido con metilo, trifluorometilo, F, Cl
 o Br.

15 Los compuestos de la fórmula Ia están formados por los compuestos de la fórmula I; del mismo modo, los compuestos de las fórmulas IIa, IIIa y IVa están formados por los compuestos de las fórmulas II, III y IV.

20 La etapa a) del procedimiento se puede llevar a cabo de forma continua o por lotes. La reacción del isotiocianato de la fórmula II con la amina primaria de la fórmula III se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente o diluyente, o sin la adición de un disolvente. Se prefiere llevarla a cabo en presencia de un disolvente. Es posible utilizar diversos disolventes, por ejemplo hidrocarburos alifáticos o aromáticos, hidrocarburos clorados, por ejemplo cloruro de metileno, ésteres, por ejemplo acetato etílico, alcoholes o éteres. Se prefiere utilizar éteres como disolventes, por ejemplo, tetrahydrofurano, dioxano o éteres de etilenglicol tales como éter dimetílico de etilenglicol, en especial cuando la reacción global se lleva a cabo como reacción en un único recipiente. También es posible utilizar mezclas de dos o más disolventes. La temperatura para la reacción en la etapa a) del procedimiento es, preferentemente, de 0°C al punto de ebullición del disolvente utilizado, más preferentemente, de 20°C a 60°C, por ejemplo, aproximadamente a temperatura ambiente. El isotiocianato de la fórmula II y la amina primaria de la fórmula III se utilizan, por ejemplo, en una relación molar de 1:1,1 a 1:0,9, preferentemente, en cantidades aproximadamente equimolares. Sin embargo, también es posible utilizar un exceso de la amina de la fórmula III, por ejemplo cuando X es NR₅, con el fin de evitar reacciones secundarias.

30

La etapa b) del procedimiento se puede llevar a cabo de forma continua o por lotes. En general, la conversión de la tiourea de la fórmula IV en el compuesto de la fórmula I se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente o diluyente. Es posible utilizar diversos disolventes, por ejemplo, ésteres o éteres, preferentemente, éteres, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano o éteres de etilenglicol tales como éter dimetilico de etilenglicol. El disolvente utilizado puede ser también, por ejemplo, agua. También es posible usar mezclas de dos o más disolventes orgánicos, por ejemplo, mezclas de agua y uno de los éteres mencionados. La reacción puede tener lugar como una reacción monofásica o como una reacción bifásica. La temperatura para la reacción en la etapa b) del procedimiento es, preferentemente, de 0°C a 35°C, más preferentemente, aproximadamente la temperatura ambiente. La tiourea de la fórmula IV y el cloruro de sulfonilo R_6SO_2Cl se utilizan, por ejemplo, en una relación molar desde 1:1,4 hasta 1:0,9, preferentemente, en una relación de 1:1 hasta 1:1,2, por ejemplo, en la relación de aproximadamente 1:1,1. Cuando se utiliza cloruro de sulfonilo unido a un polímero, la relación puede ser desde 1:1 hasta 1:4, preferentemente, desde 1:1,5 hasta 2,5. La relación molar de la tiourea de la fórmula IV a la base en la etapa b) del procedimiento es, por ejemplo, de 1:4 hasta 1:1, preferentemente, en una relación desde 1:3 hasta 1:2, por ejemplo, en la relación de aproximadamente 1:2,5. La base usada en la etapa b) del procedimiento puede ser diversos compuestos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, compuestos de metal alcalino o compuestos de metal alcalino-térreo básicos, en particular, los hidróxidos metálicos, o aminas o hidróxidos de amonio. Se prefiere utilizar compuestos sódicos o potásicos básicos como base, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato sódico o carbonato de potasio. Es ventajoso utilizar una solución acuosa de hidróxido sódico o hidróxido de potasio, por ejemplo, con una concentración de hidróxidos de la solución desde 0,1 hasta 10 molar, preferentemente, alrededor de 1 molar.

La mezcla de reacción se puede procesar después de cada una de las etapas a) y b) del procedimiento. Sin embargo, los compuestos de la fórmula I, por el procedimiento según la invención, se pueden sintetizar también en una reacción de un único recipiente, sin aislar la tiourea de la fórmula IV formada en la etapa a), llevándose a cabo el procesamiento sólo después de que hayan finalizado las dos etapas del procedimiento. Los productos se procesan y, si se desea, se purifican por métodos habituales tales como extracción, filtración, separación de pH, cromatografía o cristalización, y los secados acostumbrados.

Los compuestos de partida de las fórmulas II y III están disponibles en el comercio o se pueden preparar según, o de forma similar a, procedimientos descritos en la bibliografía y que resultan familiares para los expertos en la técnica. Los compuestos de partida pueden contener también grupos funcionales de forma protegida o en forma de precursores, los cuales se pueden convertir, entonces, en los grupos deseados en los compuestos de la fórmula I, preparados por el procedimiento según la in-

vendón. Los expertos en la técnica conocen técnicas adecuadas para proteger grupos. Por ejemplo, en los compuestos de la fórmula II en los que X es NR5, el grupo NHR5 puede estar protegido por un grupo acetilo, trifluoroacetilo o tritilo, desprotegiéndolo antes de llevar a cabo la etapa b) del procedimiento.

5 X es preferentemente NR5 u oxígeno, más preferentemente NR5 y, de la forma más preferida, NH.

Los radicales A, cuando A es aromático, y Ar son, preferentemente, fenilo o un heteroaromático monocíclico, más preferentemente fenilo o un heteroaromático de cinco miembros, por ejemplo, tiofeno o isoxazol, y todos estos radicales pueden estar
10 no sustituidos o sustituidos. Los sustituyentes de los radicales aromáticos A y Ar se seleccionan, preferentemente, cada uno independientemente, del grupo de alquilo-(C1-C4), F, Cl, Br y O-alquilo-(C1-C4), cuando algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos por átomos de flúor. Sustituyentes particularmente preferidos en Ar y en el radical aromático A son, en cada caso inde-
15 pendentemente, metilo, Cl o Br.

Cuando A es no aromático, es, preferentemente, alquilo-(C1-C4), alquenilo-(C2-C5), cicloalquilo-(C3-C5), cicloalquenilo-(C4-C8), más preferentemente, alquilo-(C1-C4) o cicloalquilo-(C3-C5), y algunos o todos los átomos de hidrógeno de todos los radicales pueden estar sustituidos por átomos de flúor. Un sustituyente de los radi-
20 cales A no aromáticos es, preferentemente, alquilo-(C1-C4).

n, m y o son, preferentemente, en cada caso independientemente, cero o 1, más preferentemente, cero.

R14, R15, R16 y R17 son, preferentemente, cada uno independientemente, hidrógeno o metilo, más preferentemente, hidrógeno, o R14 y R16 forman juntos un
25 enlace y R15 y R17 forman un anillo aromático de seis miembros, preferentemente, un anillo de benceno, o un anillo de tiofeno, y el anillo aromático de seis miembros y el anillo de tiofeno pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 radicales R7, mutuamente independientes, o R14 y R16 son, cada uno independientemente, hidrógeno o metilo, y R15 y R17 forman un anillo saturado de 5 ó 6 miembros, preferente-
30 mente, un anillo de ciclopentano o ciclohexano, y el anillo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 radicales R8, mutuamente independientes.

En los compuestos de la fórmula I, III o IV, se da siempre el caso de que A es aromático o m es cero, y R15 y R17, junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos, forman un carbociclo aromático de seis miembros, en el que uno o dos
35 átomos de carbono pueden estar sustituidos con nitrógeno, o un anillo de tiofeno, o tanto A como R15 y R17, junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman, cada uno, sistemas de anillos aromáticos.

R1, R2, R3 y R4 son preferentemente, cada uno independientemente, hidrógeno o metilo, más preferentemente, hidrógeno, o R1 y R3 forman, juntos, un enlace y
40 R2 y R4 forman un anillo aromático de seis miembros, preferentemente, un anillo de

benceno, y el anillo aromático de seis miembros puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 radicales R7 mutuamente independientes, o R1 y R3 son, cada uno independientemente, hidrógeno o metilo y R2 y R4 son un anillo saturado de 5 ó 6 miembros, preferentemente un anillo de ciclopentano o ciclohexano, y el anillo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 radicales R8 mutuamente independientes.

R5 es, preferentemente, hidrógeno o metilo, más preferentemente, hidrógeno.

R7 se selecciona preferentemente, en cada caso independientemente, del grupo de alquilo-(C1-C4), F, Cl, Br, OH u O-alquilo-(C1-C4), en el que algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor; los sustituyentes R7 son, más preferentemente, cada uno independientemente, F, Cl, metilo, metoxi, CF3 u OH.

R8 se selecciona preferentemente, en cada caso independientemente, del grupo de alquilo-(C1-C4) u O-alquilo-(C1-C4), en el que algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor.

R10, R11, R12 y R13 son, preferentemente, cada uno independientemente, hidrógeno, metilo o etilo, más preferentemente, hidrógeno.

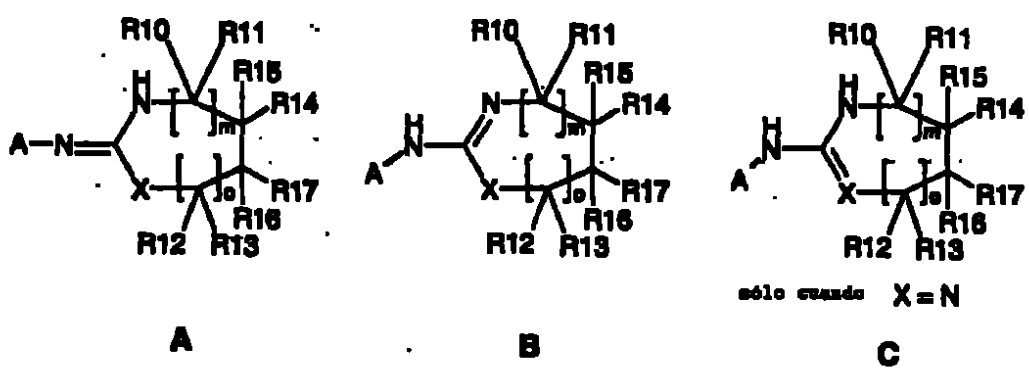
La base es, preferentemente, una base acuosa, trietilamina o diisopropil-etilamina, más preferentemente, una solución acuosa de hidróxido metálico, en particular una solución de hidróxido sódico o hidróxido de potasio.

El cloruro de sulfonilo R_6SO_2Cl es un cloruro de benceno- o alquilsulfonilo no sustituido o sustituido, en el que R6 es, preferentemente, metilo, fenilo, p-tolilo o fenilo unido a un polímero.

El cloruro de sulfonilo unido a un polímero es, por lo general, un cloruro de sulfonilo aromático, por ejemplo, cloruro de bencenosulfonilo, que está sustituido en el radical fenilo con un soporte polímero, por ejemplo, poliestireno, especialmente polímero reticulado. Se puede utilizar, por ejemplo, poliestireno de cloruro de sulfonilo de Novablochem. En este caso, el ácido bencenosulfónico está unido a co-poli(estireno-1% DVB), 100-200 malla.

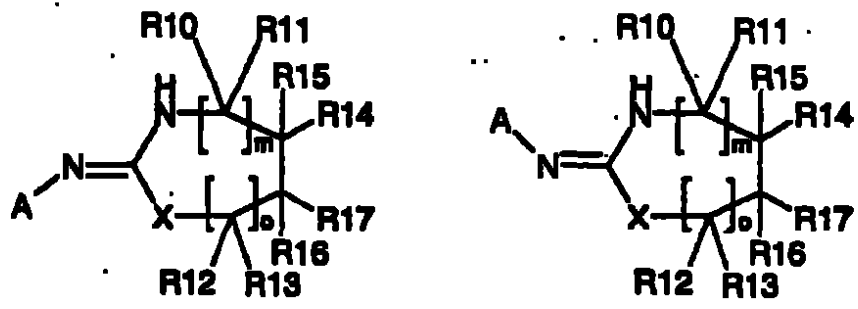
Los compuestos de la fórmula I se pueden aislar en forma de sus sales. Éstas se obtienen mediante los métodos habituales, haciéndolos reaccionar con ácidos o bases. Sales por adición de ácido útiles incluyen, por ejemplo, haluros, en particular hidrocloruros o hidrobromuros, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, adipatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, glicerofosfatos, maleatos, benzoatos, oxalatos y pamoatos y trifluoroacetatos; en el caso de la preparación de ingredientes activos, preferentemente, sales fisiológicamente aceptables. Cuando los compuestos contienen un grupo ácido, pueden formar sales con bases, por ejemplo, sales de metales alcalinos, preferentemente, sales sódicas o potásicas, o sales de amonio, por ejemplo, como sales con amoniaco o aminas orgánicas o aminoácidos. También pueden estar presentes como un ion bipolar.

Los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes también como tautómeros o como una mezcla de estructuras tautómeras, por ejemplo, como los siguientes tautómeros:



5

Cuando los compuestos de la fórmula I están presentes en la forma tautómera A, pueden estar presentes como isómeros de doble enlace, o como una mezcla de estructuras isómeras de doble enlace.



10

Cuando los compuestos de la fórmula I contienen uno o más centros de asimetría, éstos pueden tener, cada uno independientemente, configuración S o R. Los compuestos pueden estar presentes como isómeros ópticos, como diastereoisómeros, como isómeros cis/trans, como racematos o como mezclas de los mismos en cualquier relación.

15

Cuando m, n u o = 0, existe un enlace directo entre los dos átomos adyacentes en cada caso.

20

Los radicales alquilo pueden tener cadena lineal o ramificada. Esto también es válido cuando portan sustituyentes o están como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo, en radicales de fluoroalquilo o radicales alcoxi. Ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (= 1-metiletilo), n-butilo, isobutilo (= 2-metilpropilo), sec-butilo (= 1-metilpropilo) y terc-butilo (= 1,1-dimetiletilo). Radicales alquilo preferidos son metilo, etilo e isopropilo. En los radicales alquilo, uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con

átomos de flúor. Ejemplos de estos radicales fluoroalquilo son trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, heptafluoro-isopropilo. Los radicales alquilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición, por ejemplo, con flúor, alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, o con cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Los radicales alquenilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Esto también es válido cuando portan sustituyentes, por ejemplo, en radicales fluoroalquenilo. Los radicales alquenilo pueden ser insaturados y también poli-insaturados en diferentes posiciones. Ejemplos de radicales alquenilo son etenilo, n-prop-1-enilo, n-prop-2-enilo, isoprop-1-enilo (= 1-metiletlenilo), n-but-1-enilo, n-but-2-enilo, n-but-3-enilo, n-buta-1,3-dienilo, isobut-1-enilo (= 2-metilprop-1-enilo), isobut-2-enilo (= 2-metilprop-2-enilo), sec-but-1-enilo (= 1-metilprop-1-enilo) y pentenilo. Radicales alquenilo preferidos son etenilo, n-prop-1-enilo, n-prop-2-enilo, n-but-1-enilo, n-but-2-enilo, n-pentenilo, n-pentadienilo, isopentenilo, terc-pentenilo y neopentenilo. En los radicales alquenilo, uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con átomos de flúor. Los radicales de alquenilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición, por ejemplo, con flúor, alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, o con cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Los radicales alquinilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Esto también es válido cuando portan sustituyentes, por ejemplo, en radicales fluoroalquinilo. Los radicales alquinilo pueden ser insaturados o poli-insaturados en diferentes posiciones. Ejemplos de radicales alquinilo son etínilo, n-prop-1-inilo, n-prop-2-inilo, n-but-1-inilo, n-but-2-inilo, n-but-3-inilo, n-buta-1,3-diinilo, sec-but-2-inilo (= 1-metilprop-2-inilo), n-pentínilo, n-pentadiinilo, isopentínilo, terc-pentínilo y neopentínilo. Radicales alquinilo preferidos son n-prop-1-inilo, n-prop-2-inilo, n-but-1-inilo y n-but-2-inilo. En los radicales alquinilo, uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con átomos de flúor. Los radicales de alquinilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición, por ejemplo, con flúor, alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, o con cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Ejemplos de radicales cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Radicales cicloalquilo preferidos son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En los radicales cicloalquilo, uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con átomos de flúor. Los radicales cicloalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición, por ejemplo, con flúor, alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, o con cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Los radicales cicloalquenilo pueden ser insaturados en diferentes posiciones y, también, poli-insaturados. Ejemplos de radicales cicloalquenilo son ciclobut-1-enilo,

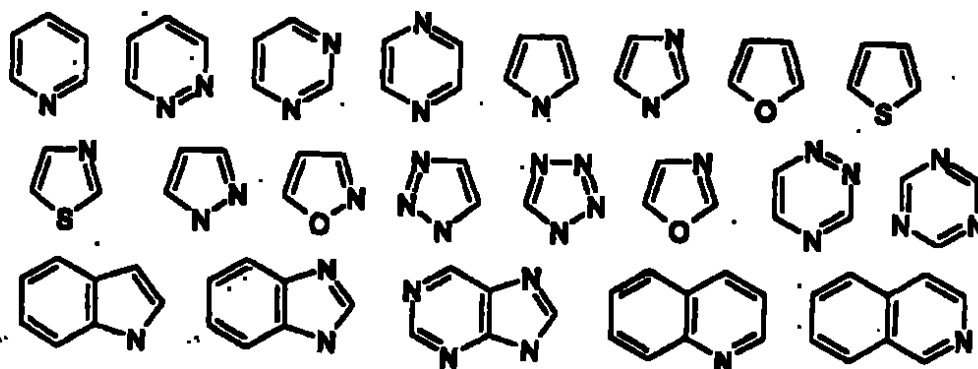
ciclobut-2-enilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Radicales cicloalquilenos preferidos son ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo y ciclohexadienilo. En los radicales cicloalquenilo, uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con átomos de flúor. Los radicales cicloalquenilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición, por ejemplo, con flúor, alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, o con cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Los sistemas de anillos aromáticos son radicales fenilo, naftilo y heteroarilo, y también carbociclos aromáticos de seis miembros, en los que uno o dos átomos de carbono pueden estar sustituidos con nitrógeno, o anillos de tiofeno.

Los radicales fenilo pueden estar no sustituidos o mono- o poli-sustituidos, por ejemplo, mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituidos con radicales idénticos o diferentes. Cuando un radical fenilo está sustituido, preferentemente porta uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes. En radicales fenilo mono-sustituidos, el sustituyente puede estar en la posición 2, posición 3 o posición 4. Fenilo di-sustituido puede estar sustituido en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En radicales fenilo tri-sustituidos, los sustituyentes pueden estar en la posición 2,3,4, posición 2,3,5, posición 2,4,5, posición 2,4,6, posición 2,3,6 o posición 3,4,5. Los radicales naftilo se pueden unir por todas las posiciones, por ejemplo, a través de la posición 1 o de la posición 2. Del mismo modo, los radicales naftilo pueden estar no sustituidos o mono- o poli-sustituidos, por ejemplo, mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituidos con radicales idénticos o diferentes. Cuando un radical naftilo está sustituido, preferentemente porta uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes.

Los radicales heteroarilo son compuestos anulares aromáticos en los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos del anillo son átomos de oxígeno, átomos de azufre o átomos de nitrógeno, por ejemplo, 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, 1 ó 2 átomos de oxígeno, 1 ó 2 átomos de azufre o una combinación de diferentes heteroátomos. Los radicales heteroarilo pueden ser mono- o bicíclicos. Los radicales heteroarilo pueden estar unidos a través de todas las posiciones, por ejemplo, a través de la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 o posición 8. Los radicales heteroarilo pueden estar no sustituidos o mono- o poli-sustituidos, por ejemplo, mono-, di- o tri-sustituidos con radicales idénticos o diferentes.

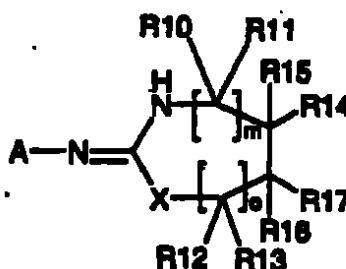
Radicales heteroarilo útiles incluyen, por ejemplo



Radicales heteroarilo preferidos son compuestos anulares aromáticos y monocíclicos; se prefieren, de forma particular, los radicales heteroarilo de cinco miembros, por ejemplo, tiofeno e isoxazol.

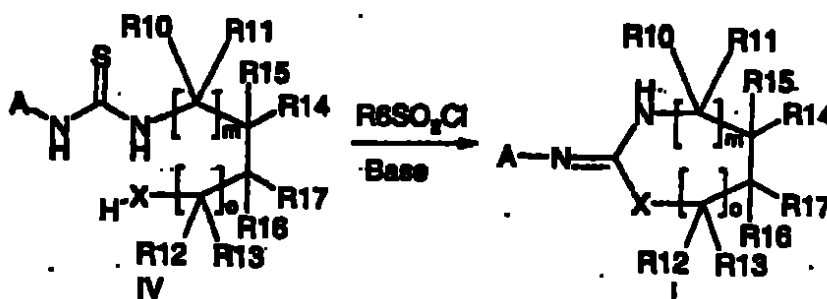
5 Cuando grupos, sustituyentes o variables pueden presentarse más de una vez en los compuestos de la fórmula I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV o IVa, todos ellos, independientemente entre sí, pueden definirse como antes y pueden ser, en cada caso, idénticos o diferentes.

10 La presente invención proporciona, adicionalmente, un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I



el cual comprende

15 convertir una tiourea de la fórmula IV, utilizando un cloruro de sulfonilo $\text{R}_6\text{SO}_2\text{Cl}$, en presencia de una base, en el compuesto de la fórmula I

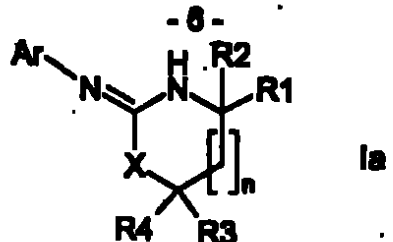


en los que

A, X, o, m, R6 y R10 a R17 son, cada uno, como se ha especificado en el procedimiento anterior.

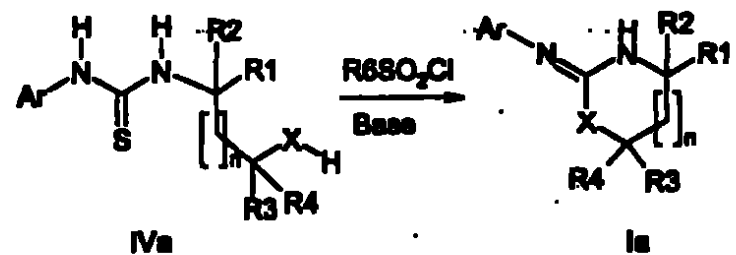
5 Todas las definiciones e ilustraciones para el procedimiento anteriormente descrito son correspondientemente aplicables a este procedimiento.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula Ia



10 el cual comprende

convertir una tiourea de la fórmula IVa, utilizando un cloruro de sulfonilo R6SO₂Cl, en presencia de una base, en el compuesto de la fórmula Ia



15 en las que

Ar, X, n, R1 a R4 y R6 son, cada uno, como se han definido anteriormente.

Todas las definiciones e ilustraciones del procedimiento anteriormente descrito son correspondientemente aplicables a este procedimiento.

20 Los compuestos de la fórmula I obtenibles por el procedimiento según la invención son valiosos Intermedios, por ejemplo, para la preparación de ingredientes activos farmacéuticos tales como clonidina y sus análogos. Por ejemplo, las solicitudes WO 03101984 y WO 030534343 describen compuestos que se pueden preparar mediante el procedimiento anteriormente descrito en este documento, y que son adecuados como inhibidores de NHE, en particular, inhibidores de NHE3, por ejemplo, para tratar trastornos respiratorios y los ronquidos, así como para mejorar el impulso respiratorio, o para tratar trastornos agudos o crónicos inducidos por acontecimientos isquémicos y/o de reperfusión, o por acontecimientos proliferativos y fibróticos.

Descripciones y ejemplos experimentales:**Abreviaturas:**

5	abs.	absoluto
	ESI	ionización por electrospray
	rt	tiempo de retención
	THF	tetrahidrofurano
	TFA	ácido trifluoroacético

10

Los tiempos de retención (rt) indicados más adelante se refieren a mediciones de LC-MS con los siguientes parámetros:

Métodos analíticos:15 **Método A:**

fase estacionaria: Merck Purospher 5 μ 2 x 55 mm

fase móvil: H₂O al 95% (0,05% de TFA) → acetonitrilo al 95%, 3 min; → acetonitrilo al 95%, 1,5 min; 0,5 ml/min

20 **Método B:**

fase estacionaria: Merck Purospher 3 μ 2 x 55 mm

fase móvil: H₂O al 95% (0,08% de HCOOH) → acetonitrilo al 95% (0,1% de HCOOH), 5 min; → acetonitrilo al 95% (0,1% de HCOOH), 2 min; → H₂O al 95% (0,1% de HCOOH), 1 min; 0,45 ml/min

25

Método C:

fase estacionaria: YMC J'sphere H80, 4 μ , 2,1 x 20 mm

fase móvil: H₂O al 96% (0,05% de TFA) → acetonitrilo al 95%, 2 min; → acetonitrilo al 95%, 0,4 min; 1 ml/min

30

Método D:

fase estacionaria: YMC J'sphere H80, 4 μ , 2,1 x 20 mm

fase móvil: H₂O al 95% (0,05% de TFA) → acetonitrilo al 95%, 2,3 min; → acetonitrilo al 95%, 1 min; 1 ml/min

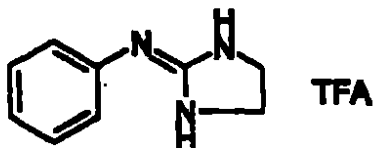
35

La HPLC preparativa se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones:

fase estacionaria: Merck Purospher RP18 (10 μ m) 250 x 25 mm

fase móvil: H₂O al 90% (0,05% de TFA) → acetonitrilo al 90%, 40 min; 25 ml/min.

40

Ejemplo 1: sal del ácido trifluoroacético de imidazolidin-2-iliden-fenilamina**5 a) 1-(2-aminoetil)-3-fenil-tiourea**

Una solución de fenil-isotiocianato (500 mg) en THF abs. (6 ml) se agregó, gota a gota, durante 20 minutos, bajo argón, a una solución de etilendiamina (5,56 g) en THF abs. (6 ml). A continuación, se agregó la mezcla de reacción a agua, se acidificó con HCl al 10% y se extrajo con acetato etílico. La fase acuosa se basificó con carbonato de potasio y se extrajo tres veces con acetato etílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Seguidamente, se efectuó dos veces una co-evaporación con tolueno. Permanecieron 650 mg del producto deseado.

rt LC-MS (A): 1,96 min

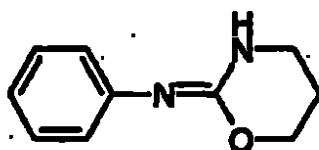
15 MS (ESI+): 196,2

b) Sal del ácido trifluoroacético de imidazolidin-2-iliden-fenilamina

Se disolvió 1-(2-aminoetil)-3-fenil-tiourea (50 mg) en THF (1,5 ml) bajo argón y se mezcló con una solución de hidróxido sódico (25,6 mg) en agua (0,6 ml), y se agregó, gota a gota, en un plazo de 5 minutos una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (53,7 mg) en THF. Después de agitar durante media hora, se agregó la mezcla de reacción a agua y se extrajo 6 veces con éter. Seguidamente, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía preparativa y se combinaron las fracciones que contenían el producto, se liberaron de acetonitrilo y se liofilizaron. Después de la liofilización, se obtuvieron 20 mg del producto deseado.

rt LC-MS(A): 1,72 min

MS(ESI+): 162,2

30 Ejemplo 2: [1,3]-oxazinan-2-iliden-fenil-amina

a) 1-(3-hidroxipropil)-3-feniltiourea

Una solución de fenil-isotiocianato (200 mg) en THF abs. (2 ml) se agregó, gota a gota, bajo argón y con agitación, a una solución de 3-amino-1-propanol (114,5 mg) en THF abs. (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de separar el disolvente, el residuo se disolvió en HCl acuoso y se lavó con éter. Seguidamente, la fase acuosa se basificó con carbonato de potasio y se extrajo 3 veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía preparativa, y se combinaron las fracciones que contenían el producto, se liberaron de acetónitrilo, se basificaron y extrajeron 3 veces con acetato etílico. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 114 mg del producto deseado.

rt LC-MS(B): 1,99 min

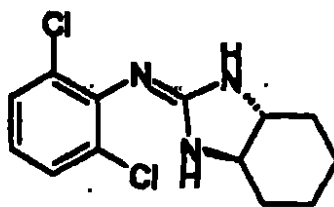
MS(ESI⁺): 211,20

b) [1,3]-oxazinan-2-ílden-fenilamina

Se agregó una solución de hidróxido sódico (23,8 mg) y agua (0,6 ml), bajo argón y con agitación, a una solución de 1-(3-hidroxipropil)-3-feniltiourea (50 mg) y THF (1,5 ml). Seguidamente, se agregó, gota a gota, una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (49,9 mg) y THF (0,5 ml) durante 15 minutos. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se agregó a agua y se extrajo 3 veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Por cromatografía sobre gel de sílice (inicialmente, 50:1 cloruro de metileno/metanol, al final 100:1 metanol/solución saturada de amoníaco) proporcionó 27,4 mg del producto deseado.

RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,35-7,18 (4H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 4,29 (2H, t), 3,43 (2H, t), 1,96 (2H, q).

Ejemplo 3: (2,6-diclorofenil)(octahidrobenzolimidazol-2-ílden)amina



a) 1-(2-aminociclohexil)-3-(2,6-diclorofenil)tourea

Una solución de 1,3-dicloro-2-isotiocianato-benceno (100 mg) y THF abs. (3 ml) se agregó, gota a gota, lentamente durante media hora a una solución de trans-1,2-diaminociclohexano (139,9 mg) y THF abs. (3 ml). La solución se agitó a temperatura

ambiente durante 90 minutos adicionales. La mezcla de reacción se agregó, subsequently, a agua, se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo una vez con acetato etílico. A continuación, la mezcla se basificó usando carbonato de potasio y se extrajo tres veces con acetato etílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron

5 sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 128 mg del producto deseado.

rt LC-MS(B): 1,88 min

MS (ESI+): 318,20

10 b) (2,6-diclorofenil)(octahidrobenzoimidazol-2-íden)-amina

Se agregó una solución de hidróxido sódico (15,7 mg) y agua (0,6 ml), bajo argón, a una solución de 1-(2-aminociclohexil)-3-(2,6-diclorofenil)-tiourea (50 mg) y THF (1,5 ml). Seguidamente, se agregó, gota a gota, durante 15 minutos, una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (32,9 mg) y THF (0,5 ml). Después de agitar durante

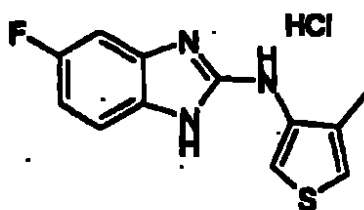
15 60 minutos, la mezcla de reacción se agregó a agua y se extrajo 3 veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se obtuvieron 44 mg del producto deseado.

rt LC-MS (B): 1,95 min

MS(ESI+): 284,20

20

Ejemplo 4: Hidrocloruro de (5-fluoro-1H-benzimidazol-2-íl) (4-metiltiofen-3-íl)-amina



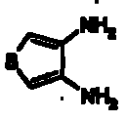
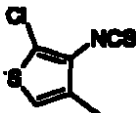
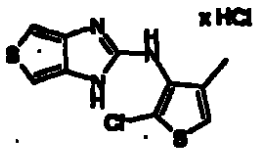
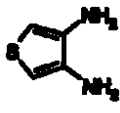
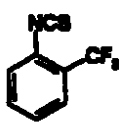
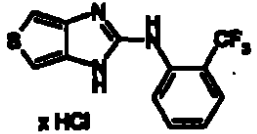
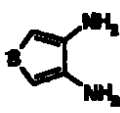
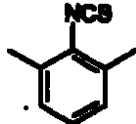
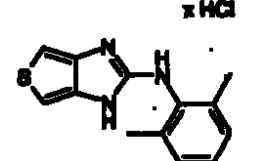
a) Se disolvieron 1-(2-amino-5-fluorofenil)-3-(4-metiltiofen-3-íl)-tiourea y 1-(2-amino-4-fluorofenil)-3-(4-metiltiofen-3-íl)-tiourea-4-fluoro-o-fenilendiamina (1,5 g) en THF abs. (25 ml), y se agregó, gota a gota, con agitación a 3-isotiocianato-4-metiltiofeno (1,8 g) disuelto en THF abs. (25 ml). Al finalizar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, a continuación, se agregó un poco más de 3-isotiocianato-4-metiltiofeno y se prosiguió la agitación durante una hora más. Después de dejar reposar durante la noche, se separó el THF, el residuo se disolvió en etanol, se agregó carbono y la mezcla se calentó a ebullición y se filtró en caliente. Después de enfriar,

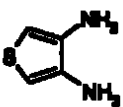
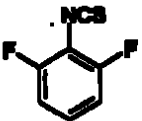
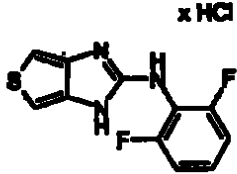
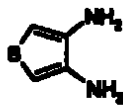
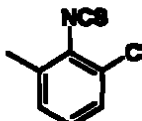
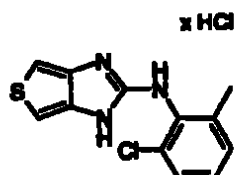
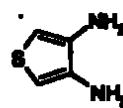
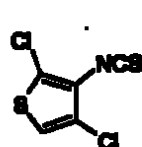
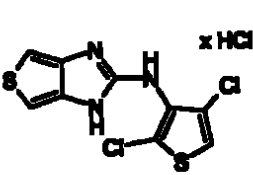
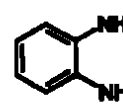
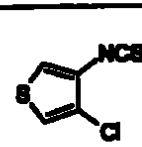
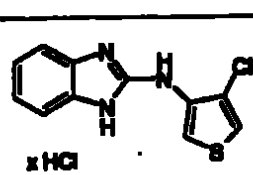
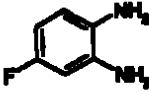
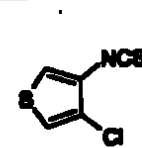
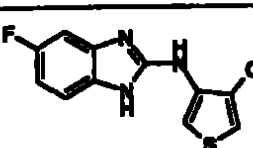
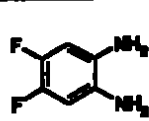
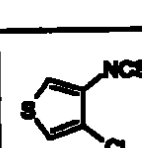
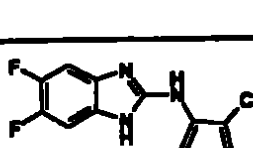
30 precipitaron 1,8 g del producto deseado del filtrado con éter.

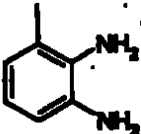
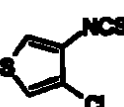
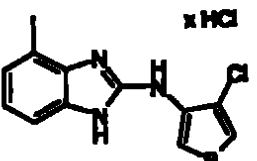
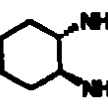
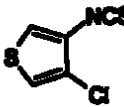
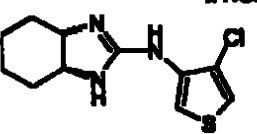
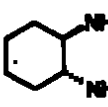
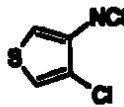
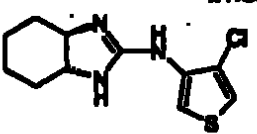
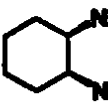
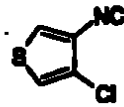
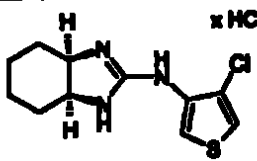
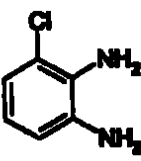
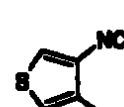
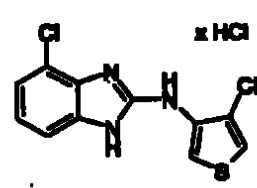
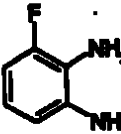
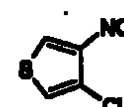
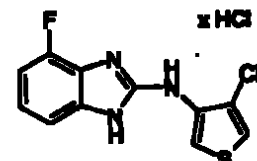
b) Hidrocloruro de (5-fluoro-1H-benzimidazol-2-íl)-(4-metiltiofen-3-íl)-amina

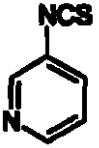
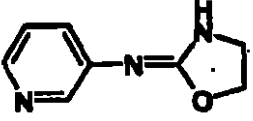
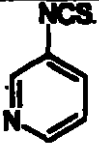
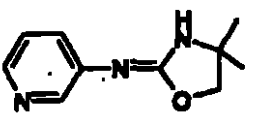
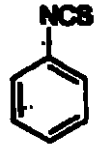
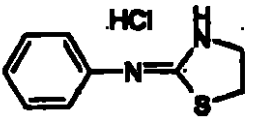
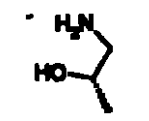
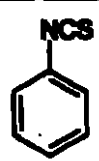
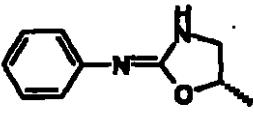
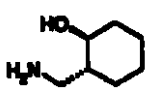
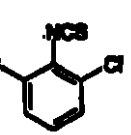
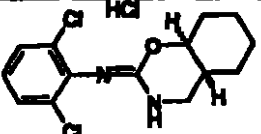
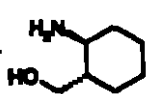
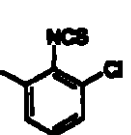
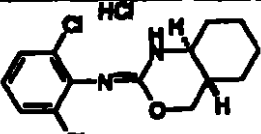
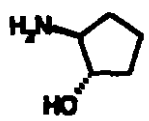
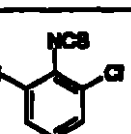
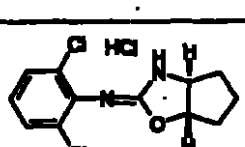
La mezcla de 1-(2-amino-5-fluorofenil)-3-(4-metiltiofen-3-il)-tiourea y 1-(2-amino-4-fluorofenil)-3-(4-metiltiofen-3-il)-tiourea (1,75 g) se disolvió en THF (50 ml) y se mezcló con una solución de hidróxido sódico (0,622 g) y agua (15 ml). En el plazo de 5 minutos, se agregó, gota a gota, una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (1,304 g) y THF (10 ml). Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante media hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo 3 veces. Las fases combinadas de éter se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El producto bruto se disolvió en acetato etílico y se ajustó a pH 2 usando HCl etérico. Se precipitó agregando éter. Después de secar, se obtuvieron 750 mg del producto deseado.
 rt LC-MS (B): 1,48 min
 MS (ESI+): 248,11

Desde materiales de partida disponibles en el comercio o conocidos, se prepararon los siguientes compuestos de manera similar a los ejemplos anteriores:

Ej.	Amino	Isotiocianato	Producto	P.F. [°C]	LC-MS rt [min]	MS (ESI+, M+H+)
5				>300		
6				184-196		
7				>310		

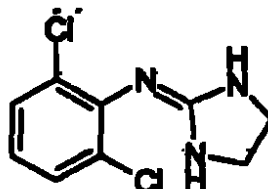
Ej.	Amina	Isoiocianato	Producto	P.f. [°C]	LC- MS rt [min]	MS (ESI ⁺ , M+H ⁺)
8				288		
9				>310		
10				>300		
11				258- 260		
12					0.90 (C)	288.0
13					0.95 (C)	286.0

Ej.	Amin	Isotiocianato	Producto	b.p. (°C)	LC- MS rt [min]	MS (ESI ⁺ , M+H ⁺)
14				325- 327		
15				198- 200		
16				240- 244		
17				228- 231		
18				276- 280		
19					0.89 (C)	268.0

Ej.	Amine	Isocyanato	Producto	P.f. [°C]	LC-MS rt [min]	MS (ESI ⁺ , M+H ⁺)
20					0.14 (C)	164.1
21					0.20 (C)	192.1
22					0.84 (C)	179.1
23					0.71 (C)	177.1
24					1.07 (C)	299.4
25					1.04 (C)	299.3
26					1.83 (D)	271.3

Ej.	Amina	Isotiocianato	Producto	P.f. [°C]	LC-MS rt [min]	MS (ESI ⁺ , M+H ⁺)
27					1.83 (D)	285.3
28					1.76 (D)	285.3

Ejemplo 29: (2,6-diclorofenil)-imidazolidin-2-ílden-amina



5

a) 1-(2-aminoetil)-3-(2,6-diclorofenil)-tiourea

Una solución de 2,6-diclorofenil isotiocianato (500 mg) y THF (5 ml) se agregó, gota a gota, bajo argón, en un plazo de 20 minutos a una solución de etilendiamina (3,68 g) y THF abs. (4 ml). Después de agitar durante 30 min adicionales, la mezcla se agregó a agua, se acidificó con HCl al 10% y se extrajo 3 veces con acetato etílico. La fase acuosa se basificó usando una solución saturada de carbonato de potasio y se extrajo 3 veces con acetato etílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se separó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se co-evaporó 2 veces con tolueno. Después de secar a alto vacío, se obtuvo el producto deseado en forma de sólido blanco (532 mg).

rt LC-MS (C): 0,719 min

MS (ESI⁺): 284,0

b) (2,6-diclorofenil)-imidazolidin-2-ílden-amina

Se disolvió 1-(2-aminoetil)-3-(2,6-diclorofenil)-tiourea (200 mg) bajo argón en THF (4 ml), se mezcló con una solución de hidróxido sódico (102 mg) en agua (2 ml) y, seguidamente, se agregó, gota a gota en el plazo de 5 minutos, una suspensión de cloruro de toluenosulfonilo fijado a poliestireno (457 mg, 2,9 mmol/g) en THF (4 ml).

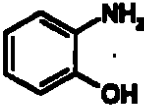
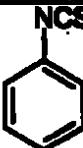
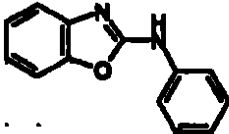
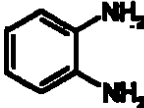
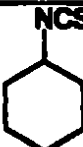
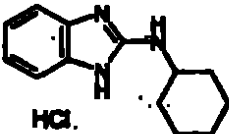
Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se agregó una cantidad adicional de cloruro de toluenosulfonilo fijado a poliestireno (65 mg en 2 ml de THF), seguido después de una hora más de más cloruro ácido (124 mg en 2 ml de THF). Después de reposar durante la noche, la mezcla de reacción se filtró, la resina se suspendió 2 veces en diclorometano y las fases combinadas se concentraron a sequedad. El residuo se recogió en agua/diclorometano, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separó bajo presión reducida y, subsiguientemente, se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 104 mg del compuesto del título.

5

10

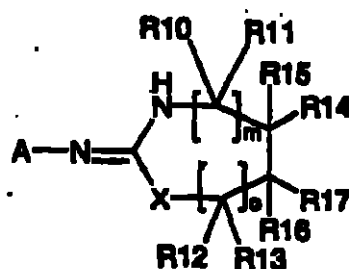
rt LC-MS (C): 0,65 min
MS (ESI+): 230,1

De manera similar al Ejemplo 29, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ej.	Amina	Isotio- cianoato	Producto	LC-MS rt [min]	MS (ES ⁺ , M+H ⁺)
30				1.42 (C)	211.1
31				0.95 (C)	216.1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar heterocidos de la fórmula I



5

en la que

X es azufre, oxígeno o NR₅

en el que R₅ es hidrógeno o alquilo-(C1-C4);

m y o

10

son, cada uno independientemente, cero, 1 ó 2;

A es fenilo, naftilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 radicales R₁₁

en los que R₁₁ se selecciona, en cada caso independientemente, del grupo de alquilo-(C1-C4), F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, O-alquilo-(C1-C4),

15

COO-alquilo-(C1-C4) y algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

o

alquilo-(C1-C4), alquenilo-(C2-C5), alquinilo-(C2-C5), cicloalquilo-(C3-C8), cicloalquenilo-(C4-C8),

20

en los que estos radicales pueden estar, cada uno independientemente, sustituidos con alquilo-(C1-C4) o cicloalquilo-(C3-C8), y algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor,

R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇

25

son, cada uno independientemente, hidrógeno, F o alquilo-(C1-C4),

en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

o

R₁₄ y R₁₆

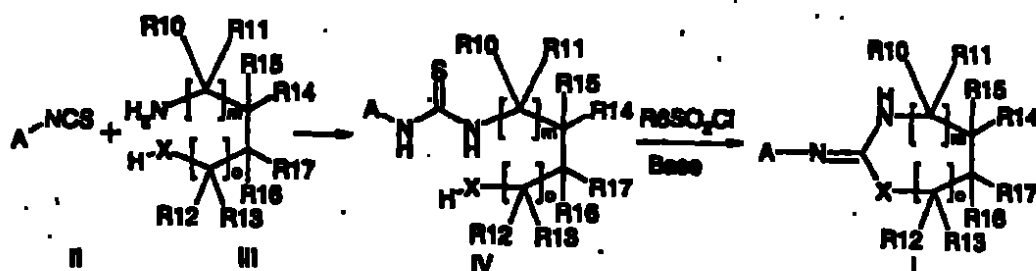
30

forman, juntos, un enlace,

y

R₁₅ y R₁₇

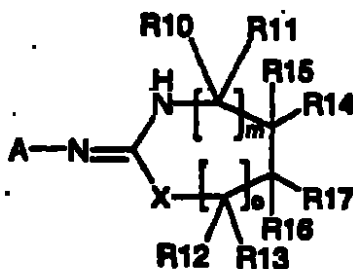
- con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo aromático de seis miembros, en el cual uno o dos átomos de carbono pueden estar sustituidos con nitrógeno, o un anillo de tiofeno
- 5 en el que el carbociclo aromático de seis miembros y el anillo de tiofeno pueden estar sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 radicales R7 en el que R7 se selecciona, en cada caso independientemente, del grupo de alquilo-(C1-C4), F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, O-alquilo-(C1-C4) y COO-alquilo-(C1-C4), y algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;
- 10 o
R14 y R16
son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo-(C1-C4) en el que algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;
- 15 y
R15 y R17
con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo saturado de 5, 6, 7 u 8 miembros, en el cual uno o dos átomos de carbono pueden estar sustituidos, en cada caso independientemente, con O, S, NH y N-
- 20 alquilo-(C1-C4), y pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 radicales R8 en los que R8 se selecciona, en cada caso independientemente, del grupo de alquilo-(C1-C4), O-alquilo-(C1-C4), COO-alquilo-(C1-C4), y algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;
- 25 R10, R11, R12 y R13
son, cada uno independientemente, hidrógeno, F o alquilo-(C1-C4), en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;
- 30 en el que A o el anillo formado a partir de R15 y R17 juntos, en el que m es cero, es un sistema de anillo aromático, o ambos son sistemas de anillos aromáticos;
- y
excluyendo los compuestos en los que A es fenilo o alquilo-(C1-C4) no sustituido, X es oxígeno, R14 y R15 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo-(C1-C4) o bencilo, R16 y R17 son, cada uno, hidrógeno y m y o son, cada uno, cero;
- 35 y sus tautómeros y sales,
que comprende



- 5 a) hacer reaccionar un isotiocianato de la fórmula II con una amina primaria de la fórmula III para dar una tiourea de la fórmula IV, y
 - b) convertir la tiourea de la fórmula IV, usando un cloruro de sulfonilo R_6SO_2Cl , en presencia de una base, en el compuesto de la fórmula I,
- en los que, en los compuestos de las fórmulas II, III y IV
 A, X, n, m y R_{10} a R_{17} son, cada uno, como se han definido anteriormente en la fórmula I y
- 10 R_6 es alquilo-(C1-C4), trifluorometilo o fenilo, que está no sustituido o sustituido con metilo, trifluorometilo, F, Cl Br o un soporte polímero.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el cual la reacción se lleva a cabo
 - 15 como una reacción de un solo recipiente.
 3. El procedimiento de la reivindicación 1 y/o 2, en el que las etapas a) y b) se efectúan, cada una de ellas independientemente, de forma continua o por lotes.
 - 20 4. El procedimiento de una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es oxígeno o NR_5 .
 5. El procedimiento de una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual X es NR_5 .
 - 25 6. El procedimiento de una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual A es fenilo, tienilo o isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido como se especifica en la reivindicación 1.
 - 30 7. El procedimiento de una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual R_6 es fenilo o p-metilfenilo.

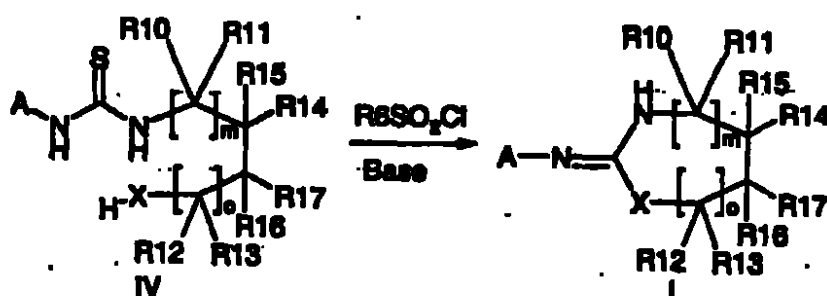
8. El procedimiento de una o más de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual la base usada en la etapa b) es hidróxido sódico o hidróxido de potasio.

9. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I, según se ha
5 definido en la reivindicación 1



que comprende

10 convertir una tiourea de la fórmula IV, usando un cloruro de sulfonilo R_6SO_2Cl , en presencia de una base, en el compuesto de la fórmula I



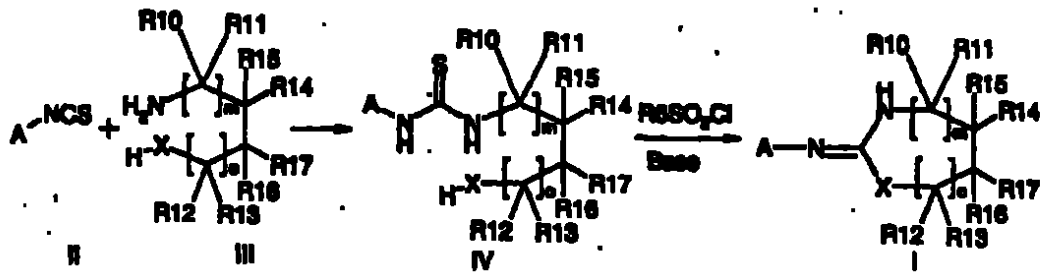
en el cual A, X, o, m, R_6 y R_{10} a R_{17} son, cada uno, como se han definido en la reivindicación 1.

15

Sumario

MÉTODO PARA SINTETIZAR COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS

- 5 La Invención se refiere a un método ilustrado en el esquema 1 para sintetizar compuestos heterocíclicos de la fórmula (I)



- De acuerdo con dicho método, el isotiocianato de la fórmula (II) se hace reaccionar con la amina primaria de la fórmula (III) para obtener tiourea de la fórmula (IV).
 10 Subsiguientemente, la tiourea de la fórmula (IV) se convierte en el heterociclo de la fórmula (I) usando una base y un ácido sulfónico.

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird

PCT/EP 2004 / 0 0 4 9 5 4	
Internationales Aktenzeichen	
10 MAY 2004	(10.05.04)
Internationales Anmeldedatum	
PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)	DEAV2003/0047

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG Verfahren zur Synthese heterocyclischer Verbindungen	
Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) Aventis Pharma Deutschland GmbH Brüningstraße 50 65929 Frankfurt Deutschland	
Telefonnr.: (069) 305-13891 Telefaxnr.: (069) 357175 Fernschreiber: Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☒ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zustellfeld angegebenen Staaten	
Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) HEINELT, Uwe Mosbacher Straße 54 65187 Wiesbaden Deutschland	
Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.) Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zustellfeld angegebenen Staaten	
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.	
Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT	
Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Aventis Pharma Deutschland GmbH Patent- und Lizenzabteilung Industriepark Höchst, Geb. K 801 65926 Frankfurt Deutschland	
Telefonnr.: (069) 305-13891 Telefaxnr.: (069) 357175 Fernschreiber: Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:	
☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.	

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER*Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.*

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

LANG, Hans-Jochen
Rüdesheimer Straße 7
65719 Hofheim
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

- ☐ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
- ☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
- ☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Obenstehende Kästchen können angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, um zu vermeiden daß eine frühere nationale Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen und bestimmten anderen Staaten).

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldesamt
Item(1) 22. May 2003 (22.05.2003)	10323701.1	DE		
Item(2)				
Item(3)				

- ☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldesamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldesamt ist):

- ☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherchезuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr):

Aktenzeichen:

Staat (oder regionales Amt):

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):

Anzahl der
Erklärungen

- ☐ Feld Nr. VIII (i) Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :
- ☐ Feld Nr. VIII (ii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :
- ☐ Feld Nr. VIII (iii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :
- ☐ Feld Nr. VIII (iv) Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :
- ☐ Feld Nr. VIII (v) Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschuldlichkeit :

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)	Anzahl
(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:	1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung	:
Antrag (inklusive Erklärungsblätter): : 4	2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht	:
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil): : 30	3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:
Ansprüche: : 5	4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):	:
Zusammenfassung: : 1	5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	:
Zeichnungen: :	6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:	:
Teileanzahl: : 40	7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:	:
Sequenzprotokoll :	8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	:
Diebezügliche Tabellen :	9. ☐ Sequenzprotokolle in computerlesbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger)	:
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
Gesamtanzahl: : 40	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter	:
(b) ☐ ausschließlich in computerlesbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind)	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	10. ☐ Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger)	:
(ii) ☐ diebezügliche Tabellen	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
(c) ☐ auch in computerlesbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater)	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)	:
(ii) ☐ diebezügliche Tabellen	11. ☐ Sonstige (ebenfalls aufzuführen):	:
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden		
☐ Sequenzprotokolle:.....		
☐ diebezügliche Tabellen:.....		
(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)		
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr):	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:	deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterschreibt.

Aventis Pharma Deutschland GmbH

ppa. Dr. Wein

i.V. Dr. Kujath

ppa. Dr. Wein

i.V. Dr. Kujath

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:		Vom Anmeldeamt auszufüllen	2. Zeichnungen
		(10.05.04)	☐ eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:		10 MAY 2004	☒ KEINE
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:			☐ nicht eingegangen:
5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):		6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:		Vom Anmeldeamt auszufüllen

PATENT COOPERATION TREATY

67

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Industriepark Höchst, Geb. K801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 30 June 2004 (30.06.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference DEAV2003/0047	
International application No. PCT/EP2004/004955	International filing date (day/month/year) 10 May 2004 (10.05.2004)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 22 May 2003 (22.05.2003)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
22 May 2003 (22.05.2003)	103 23 701.1	DE	22 June 2004 (22.06.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Thomas ROCHAIX (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8897
--	---

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>PCT</i>	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	(X)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
Descripción de la invención.	()	(X)
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(X)

COMPLETA *✓* INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	(X)	()
- la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del	()	()
Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	()	()
La solicitud	()	()
Representación grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA () ()

Firma Responsable *[Signature]*

Fecha