

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 366**

51 Int. Cl.:  
**C07D 207/34** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07844489 .0**  
96 Fecha de presentación: **22.10.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2084130**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.08.2009**

54 Título: **Procedimiento para preparar 5-alquil-7H-pirrolo[2,3-D]pirimidín-2-oles**

30 Prioridad:  
**23.10.2006 US 853891 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.11.2012**

73 Titular/es:  
**LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**8800 TECHNOLOGY FOREST PLACE**  
**THE WOODLANDS, TX 77381, US**

72 Inventor/es:  
**BEDNARZ, MARK S.;**  
**KANAMARLAPUDI, RAMANAIAH C. y**  
**WU, WENXUE**

74 Agente/Representante:  
**SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro**

ES 2 390 366 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

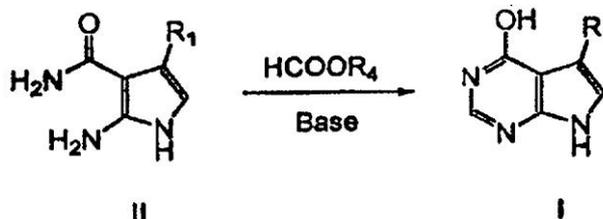


DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere, en parte, a nuevos métodos para preparar 5-alkil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-oles y las sales y solvatos de los mismos.

5

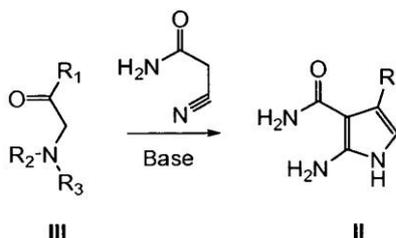
En una realización, se prepara un compuesto de fórmula I a partir de un compuesto de fórmula II, tal como se muestra a continuación:



Esquema 3

10

en la que los diversos sustituyentes se definen en la presente memoria. En una realización particular, el compuesto de fórmula II se prepara a partir de un compuesto de fórmula III:

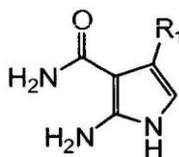


Esquema 4

15

en la que los diversos sustituyentes se definen en la presente memoria.

Otra realización comprende compuestos de fórmula II:



II

20

y sales y solvatos de los mismos, en los que R<sub>1</sub> se define en la presente memoria.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

25

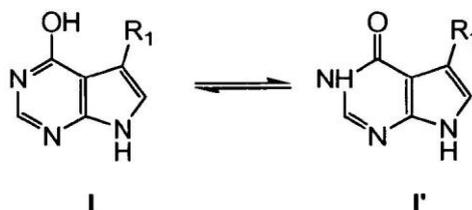
La presente invención se refiere, en parte, a métodos para preparar compuestos de fórmula I:



I.

en los que R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo, arilo, heterociclo, arilalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos. Es

bien conocido que los compuestos de fórmula I pueden existir en forma de tautómeros:



- 5 La fórmula I, tal como se utiliza en la presente memoria, comprende compuestos de fórmulas I y I', y mezclas de los mismos.

### Definiciones

- 10 A menos que se indique lo contrario, el término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica que presenta entre 2 y 20 (por ejemplo entre 2 y 10 ó entre 2 y 6) átomos de carbono, y que incluye por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Entre las fracciones alqueno representativas se incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo.

- A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica ("cicloalquilo") que presenta entre 1 y 20 (por ejemplo entre 1 y 10 ó entre 1 y 4) átomos de carbono. Las fracciones alquilo que presentan entre 1 y 4 carbonos se denominan "alquilo inferior". Entre los ejemplos grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Las fracciones cicloalquilo pueden ser monocíclicas o multicíclicas, y entre los ejemplos se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Los ejemplos adicionales de fracciones alquilo presentan porciones lineales, ramificadas y/o cíclicas (por ejemplo 1-etil-4-metil-ciclohexilo). El término "alquilo" incluye hidrocarburos saturados, así como fracciones alqueno y alquino.

- A menos que se indique lo contrario, el término "alquilarilo" o "alquil-arilo" se refiere a una fracción alquilo unida a una fracción arilo.

- 30 A menos que se indique lo contrario, el término "alquilheteroarilo" o "alquil-heteroarilo" se refiere a una fracción alquilo unida a una fracción heteroarilo.

- A menos que se indique lo contrario, el término "alquilheterociclo" o "alquil-heterociclo" se refiere a una fracción alquilo unida a una fracción heterociclo.

- 35 A menos que se indique lo contrario, el término "alquino" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica que presenta entre 2 y 20 (por ejemplo entre 2 y 20 ó entre 2 y 6) átomos de carbono, y que incluye por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Entre las fracciones alquino representativas se incluyen acetileno, propino, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo y 9-decinilo.

- A menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Entre los ejemplos de grupos alcoxi se incluyen -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>.

- 45 A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático o a un sistema de anillo aromático o parcialmente aromático compuesto de átomos de carbono e hidrógeno. Una fracción arilo puede comprender múltiples anillos unidos o fusionados entre sí. Entre los ejemplos de fracciones arilos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, antraceno, azuleno, bifenilo, fluoreno, indano, indenilo, naftilo, fenantreno, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y tolueno.

- 50 A menos que se indique lo contrario, el término "arilalquilo" o "aril-alquilo" se refiere a una fracción arilo unida a una fracción alquilo.

A menos que se indique lo contrario, los términos "halógeno" y "halo" comprenden flúor, cloro, bromo y yodo.

A menos que se indique lo contrario, el término "heteroalquilo" se refiere a una fracción alquilo (por ejemplo lineal, ramificada o cíclica) en la que por lo menos uno de sus átomos de carbono ha sido sustituido por un heteroátomo (por ejemplo N, O o S).

A menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo" se refiere a una fracción arilo en la que por lo menos uno de sus átomos de carbono ha sido sustituido por un heteroátomo (por ejemplo N, O o S). Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, acridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo y triazinilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilalquilo" o "heteroaril-alquilo" se refiere a una fracción heteroarilo unida a una fracción alquilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos monocíclico o policíclico aromático, parcialmente aromático o no aromático que comprende carbono, hidrógeno y por lo menos un heteroátomo (por ejemplo N, O o S). Un heterociclo puede comprender múltiples (es decir, dos o más) anillos fusionados o unidos entre sí. Entre los heterociclos se incluyen los heteroarilos. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cinolinilo, furanilo, hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y valerolactamilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "heterocicloalquilo" o "heterociclo-alquilo" se refiere a una fracción heterociclo unida a una fracción alquilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un heterociclo no aromático.

A menos que se indique lo contrario, el término "heterocicloalquilalquilo" o "heterocicloalquilalquilo" se refiere a una fracción heterocicloalquilo unida a una fracción alquilo.

A menos que se indique lo contrario, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Entre las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc, o sales orgánicas preparadas a partir de lisina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Entre los ácidos no tóxicos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como los ácidos acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, hidrobromico, hidrocórico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. Entre los ácidos no tóxicos específicos se incluyen los ácidos hidrocórico, hidrobromico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. De esta manera, entre los ejemplos de sales específicas se incluyen las sales hidrocloruro y mesilato. Otras son bien conocidas de la técnica. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (18a edición, Mack Publishing, Easton PA: 1990) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy (19a ed., Mack Publishing, Easton PA: 1995).

A menos que se indique lo contrario, el término "sales" incluye las sales farmacéuticamente aceptables.

A menos que se indique lo contrario, el término "sustituido", utilizado para describir una estructura o fracción química, se refiere a un derivado de dicha estructura o fracción en la que uno o más de sus átomos de hidrógeno ha sido sustituido por una fracción química o grupo funcional, tal como alcohol, alcoxi, alcanoiloxi, alcoxycarbonilo, alquenilo, alquilo (por ejemplo metilo, etilo, propilo y t-butilo), alquinilo, alquilcarboniloxi (-OC(O)alquilo), amida (-C(O)NH-alquilo o -alquilNHC(O)alquilo), amina terciaria (tal como alquilamino, arilamino y arilalquilamino), arilo, ariloxi, azo, carbamoilo (-NHC(O)O-alquilo o -OC(O)NH-alquilo), carbamilo (por ejemplo CONH<sub>2</sub>, así como CONH-alquilo, CONH-arilo y CONH-arilalquilo), carboxilo, ácido carboxílico, ciano, éster, éter (por ejemplo metoxi y etoxi), halo, haloalquilo (por ejemplo -CCl<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), heteroalquilo, isocianato, isotiocianato, nitrilo, nitro, fosfodiéster, sulfuro, sulfonamido (por ejemplo SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, sulfona, sulfonilo (incluyendo alquilsulfonilo, arilsulfonilo y arilalquilsulfonilo), sulfóxido, tiol (por ejemplo sulfhidrilo y tioéter) y urea (-NHCONH-alquilo-).

A menos que se indique lo contrario, el término "incluye" presenta el mismo significado que "incluye, aunque no se encuentran limitados a", y el término "incluye" presenta el mismo significado que "incluye, pero no se encuentra limitado a". De manera similar, la expresión "tal como" presenta el mismo significado que la expresión "tal como, aunque sin limitación".

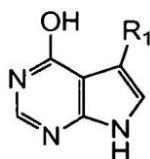
A menos que se indique lo contrario, uno o más adjetivos inmediatamente antes de una serie de nombres debe interpretarse como aplicables a cada uno de los nombres. Por ejemplo, la expresión "alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido" presenta el mismo significado que "alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido".

Debe indicarse que una fracción química que forma parte de un compuesto de mayor tamaño puede describirse en la presente memoria utilizando un nombre comúnmente utilizado para el mismo en el caso de que se encuentre como molécula individual, o un nombre comúnmente utilizado para el radical del mismo. Por ejemplo, los términos "piridina" y "piridilo" presentan los mismos significados al utilizarlos para describir una fracción unida a otras fracciones químicas. De esta manera, las dos expresiones "XOH, en el que X es piridilo" y "XOH, en el que X es piridina" presentan el mismo significado, y comprenden los compuestos piridín-2-ol, piridín-3-ol y piridín-4-ol.

Debe indicarse, además, que en el caso de que la estereoquímica de una estructura o de una porción de una estructura no se indique mediante, por ejemplo, negrita o líneas discontinuas, la estructura o la porción de la estructura debe interpretarse como que comprende todos los estereoisómeros de la misma. Además, cualquier átomo mostrado en un dibujo con valencias no satisfechas se supone que se encuentra unido a suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Además, los enlaces químicos ilustrados con una sola línea continua paralela a una línea discontinua comprenden enlaces tanto sencillos como dobles (por ejemplo aromáticos), en el caso de que lo permitan las valencias.

## Métodos

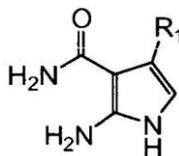
La presente invención comprende métodos para preparar compuestos de fórmula I:



I

y sales y solvatos de los mismos, en los que  $R_1$  es hidrógeno o alquilo, arilo, heterociclo, arilalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos.

En una realización, el compuesto de fórmula I se prepara mediante la puesta en contacto de un compuesto de fórmula II:



II

con un éster de ácido fórmico de fórmula  $\text{HCOOR}_5$  bajo condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de fórmula I, en la que  $R_5$  es alquilo, arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido.

Entre las condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de fórmula I se incluyen un catalizador base en un solvente. Entre las bases adecuadas se incluyen aquellas con ácidos conjugados que presentan  $\text{pK}_a$  superiores a 12, y mezclas de los mismos. Entre los ejemplos de bases se incluyen hidróxidos metálicos (por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico), alcóxidos metálicos (por ejemplo metóxido de litio, metóxido sódico y

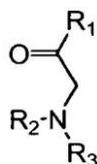
etóxido sódico) y amidas metálicas (por ejemplo hexametildisilazida de litio). Entre los solventes adecuados se incluyen alcoholes (por ejemplo metanol y etanol), amidas (por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidona), éteres (por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano) y nitrilos (por ejemplo acetonitrilo).

5 Puede utilizarse cualquier cantidad adecuada de solvente. En una realización, la cantidad es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25 veces los pesos del compuesto de partida. De manera similar, puede utilizarse cualquier cantidad adecuada de base. En una realización, la cantidad es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 equivalentes molares del compuesto de partida.

15 El compuesto de fórmula II puede disolverse, dispersarse, suspenderse o de otra manera distribuirse convenientemente en el solvente. En un método particular, se añade a la solución el éster de ácido fórmico, seguido de la adición de la base. La adición de la base puede producirse a cualquier temperatura adecuada, incluyendo temperaturas de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 80°C, de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 80°C, y de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C, y puede producirse durante cualquier periodo adecuado, incluyendo periodos de entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 5 horas, de entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 3 horas y de entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 2 horas. En determinados métodos, la mezcla se agita o de otra manera se mezcla para facilitar la reacción. En determinados métodos, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 100°C, de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 80°C, o de entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 70°C, y durante un periodo de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 20 horas, de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 horas, o de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 horas. Puede determinarse si se ha completado la reacción mediante cualquier método analítico adecuado.

25 En un método particular, los ésteres que quedan tras completarse la reacción se hidrolizan, se elimina o eliminan los solventes orgánicos y se ajusta el pH de la mezcla de reacción para precipitar el producto. En un método determinado, el pH es de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10, de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10, o de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8. En métodos preferentes, el producto de fórmula I se aísla con un buen rendimiento (por ejemplo superior a aproximadamente 30 ó 50 por ciento) y alta pureza (por ejemplo superior a aproximadamente 90 ó 98 por ciento, determinado mediante HPLC).

El compuesto de fórmula II puede prepararse mediante la puesta en contacto de un compuesto de fórmula III:



III

35 con cianoacetamida bajo condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de fórmula II, en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, cada uno independientemente, hidrógeno o R<sub>4</sub>CO-, o conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos proporcionan un heterociclo (por ejemplo ftalimido o succinimido) y R<sub>4</sub> es alquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi o ariloxi opcionalmente sustituido. Los compuestos de fórmula III se encuentran disponibles comercialmente, o pueden prepararse mediante métodos conocidos de la técnica.

45 Entre las condiciones suficientes para proporcionar el compuesto de fórmula II se incluyen un catalizador base en un solvente. Entre las bases adecuadas se incluyen aquéllas con ácidos conjugados que presentan pK<sub>a</sub> superiores a 12, y mezclas de los mismos. Entre los ejemplos de bases se incluyen hidróxidos metálicos (por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico), alcóxidos metálicos (por ejemplo metóxido de litio, metóxido sódico y etóxido sódico) y amidas metálicas (por ejemplo hexametildisilazida de litio). Entre los solventes adecuados se incluyen alcoholes (por ejemplo metanol y etanol), amidas (por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidona), éteres (por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano) y nitrilos (por ejemplo acetonitrilo).

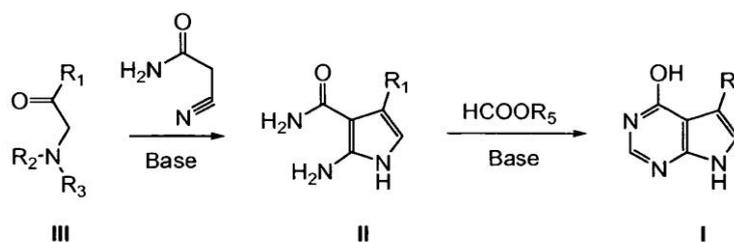
50 Puede utilizarse cualquier cantidad adecuada de solvente. En una realización, la cantidad es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25 veces los pesos del compuesto de partida. De manera similar, puede utilizarse cualquier cantidad adecuada de base. En una realización, la cantidad es de entre aproximadamente 1 y

aproximadamente 10, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 equivalentes molares del compuesto de partida.

5 Puede utilizarse cualquier cantidad adecuada de cianoacetamida. En una realización, la cantidad es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5, de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3, o de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes molares del compuesto de partida. La cianoacetamida puede disolverse, dispersarse, suspenderse o de otra manera distribuirse convenientemente en el solvente. Preferentemente, la base seguidamente se añade a la mezcla, que se mantiene a una temperatura adecuada (por ejemplo de entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 60°C, de entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 40°C, o de entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 30°C) durante un periodo de tiempo suficiente para que se produzca la reacción (por ejemplo de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 5 horas, de entre aproximadamente 0,25 horas y aproximadamente 5 horas, o de entre aproximadamente 0,25 horas y aproximadamente 1 hora).

15 El compuesto de fórmula III puede disolverse, dispersarse, suspenderse o de otra manera distribuirse convenientemente en la mezcla de reacción. En una realización particular, se añade durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 5 horas, de entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 5 horas o de entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 2 horas. La mezcla puede agitarse o de otra manera mezclarse convenientemente para facilitar la reacción. La reacción misma puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada (por ejemplo de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 80°C, o de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C) o durante un periodo de tiempo suficiente para que se produzca (por ejemplo durante entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 20 horas, durante entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 horas, o entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5 horas).

25 A continuación se representa un método específico de la invención:



Esquema 5

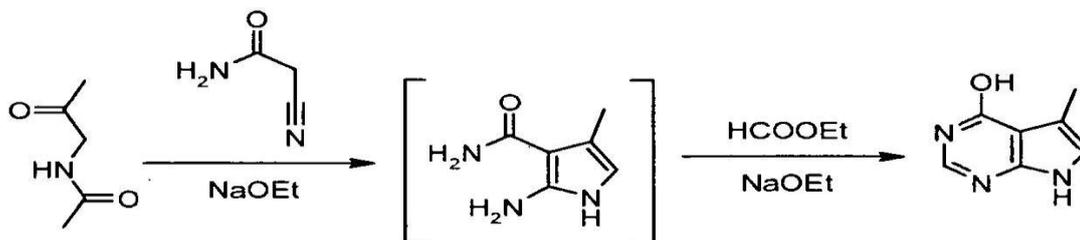
30 En el presente método, la utilización de un mononitrilo (cianoacetamida) en lugar de un dinitrilo simétrico (por ejemplo malonitrilo) proporciona compuestos de fórmula II con un buen rendimiento. En una realización, se aísla el compuesto de fórmula II. En otra, no se aísla dicho compuesto.

### EJEMPLOS

35 A partir de los ejemplos siguientes se entenderán aspectos de la presente invención, que no limitan el alcance de la misma.

40 Los reactivos y solventes se obtuvieron de fuentes comerciales y se utilizaron sin modificación. Todos los solventes utilizados eran de grado HPLC. Los espectros de RMN se registraron con un Bruker ARX 300, Bruker DPX 400 ó Varian Mercury 400. El análisis de HPLC se llevó a cabo con un instrumento Shimadzu con un detector de PDA. El análisis de HPLC/EM se llevó a cabo en un instrumento Waters ZQ o Shimadzu.

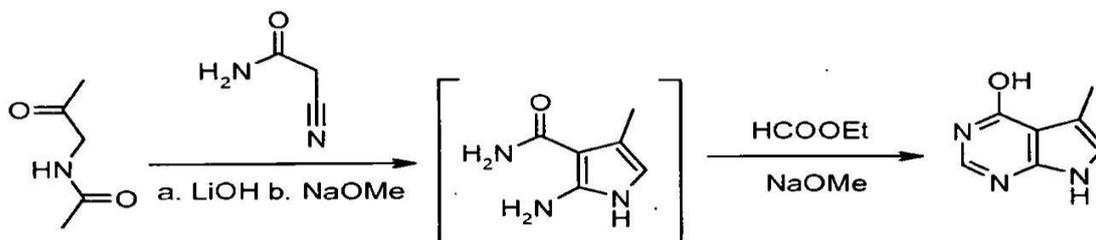
## Ejemplo 1



5 A una solución de cianoacetamida (14,0 g, 1,08 eq.) en etanol (175 ml) se añadió solución de etóxido sódico al 21% en etanol (198,8 g, 3,99 eq.) a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadió acetamidoacetona (17,7 g, 154 mmoles, preparada según Wiley y Borum, J. Am. Chem. Soc. 70:2005, 1948). A continuación, se calentó la mezcla resultante a 50°C durante 3,25 horas. El análisis de HPLC de la mezcla de reacción indicó que se había formado el compuesto pirrol en aproximadamente 67% del área de la HPLC. Se aisló una muestra analítica del compuesto pirrol mediante procesamiento en fase acuosa, seguido de la purificación mediante cromatografía de columna. EM:  $MH^+ = 140,1$ . RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,71 (br s, 1H), 6,08 (br s, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 2,07 (s, 3H); RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  169,2, 146,7, 113,8, 108,0, 95,5, 13,4.

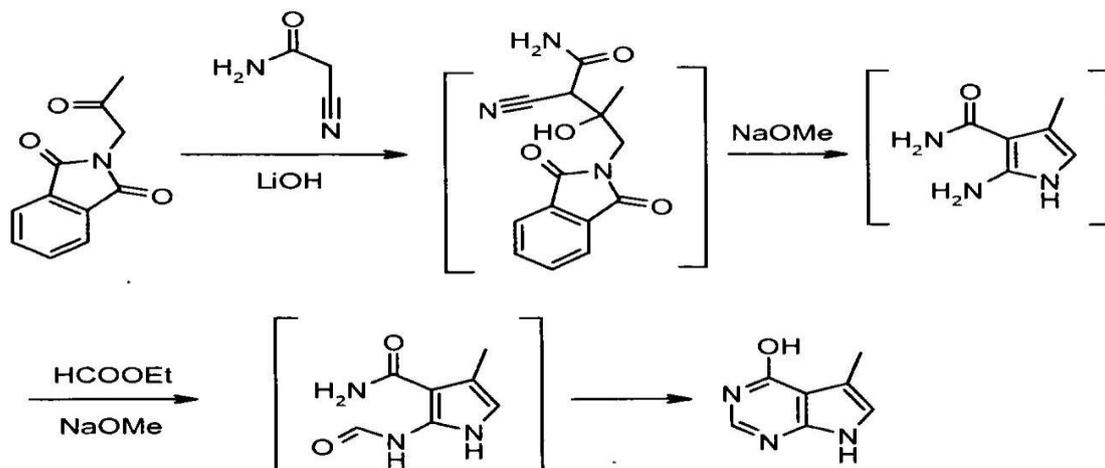
15 Sin aislamiento, a la mezcla de reacción de pirrol se añadió formato de etilo (40 ml, 3,22 eq.) a 50°C. Tras aproximadamente 3,5 horas de calentamiento a 50°C, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (200 ml) a una temperatura de entre 40°C y 45°C. Se ajustó el pH de la solución a aproximadamente 5,6 utilizando HCl 6 N. La solución se concentró a una temperatura de entre 65°C y 70°C bajo vacío hasta aproximadamente 200 ml y la suspensión resultante se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente. Los sólidos se separaron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron a 55°C bajo vacío, proporcionando el producto final en forma de polvos rojos (8,14 g, rendimiento de 36%, pureza: 98,0% según el área de la HPLC). EM:  $MH^+ = 150,1$ . RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2,27(s, 3H), 6,74(s, 1H), 7,74(s, 1H), 11,53 (br s, 2H). RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  111,6, 107,0, 113,8, 117,8, 143,5, 148,2, 159,6.

## Ejemplo 2



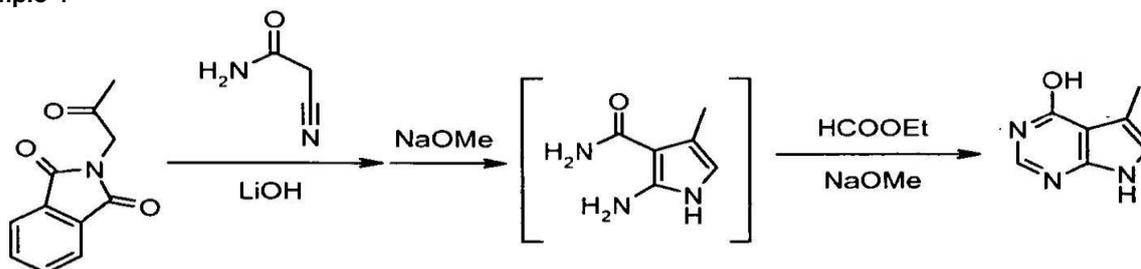
30 Una mezcla de cianoacetamida (8,8 g, 1,5 eq.) e hidróxido de litio en polvo (2,5 g, 1,5 eq.) se disolvió en metanol (100 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta solución se añadió acetamidoacetona (8,0 g, 60 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta mezcla se añadió metóxido sódico al 25% (24 ml, 1,5 eq.) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 2 horas. El análisis de HPLC/EM de la mezcla de reacción roja indicaba que la formación de 2-amino-4-metil-1H-pirrol-3-carboxamida se había completado esencialmente. A dicha mezcla de reacción se añadió formato de etilo (28 ml, 5,0 eq.) en una porción seguido de metóxido sódico al 25% (48 ml, 3 eq.) a una temperatura de entre 50°C y 60°C durante 30 minutos. Tras aproximadamente 7 horas de calentamiento a 60°C, se añadió agua (30 ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante 30 minutos. El análisis de HPLC mostró que se había formado el producto final con un rendimiento de 73% en solución. Se eliminó el solvente bajo vacío y la mezcla concentrada se diluyó con agua hasta un volumen de aproximadamente 200 ml. Se ajustó el pH de la solución a aproximadamente 7,5 utilizando HCl 6 N a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron a 50°C bajo vacío, proporcionando el compuesto final en forma de polvos violeta (6,0 g, rendimiento de 58%, pureza: 100% según el área de la HPLC).

## Ejemplo 3



5 Se mezclaron cianoacetamida (62 g, 1,5 eq.) e hidróxido de litio en polvo (18 g, 1,5 eq.) en 500 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se añadió una solución de ftalimidoacetona (100 g, 0,49 moles, obtenidos de TCI America, Portland, OR, USA, o preparada según Lei *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 126:1626, 2004) en DMF (200 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se utilizó DMF adicional (25 ml) para enjuagar. Tras agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, la HPLC/EM mostró la formación del compuesto adol (EM:  $MH^+ = 222,1$ ,  $MNa^+ = 244,0$ ). Se añadió metanol (50 ml), seguido de una solución de metóxido sódico al 25% (160 g, 1,5 eq.) y el enjuague con metanol (50 ml). Dicha mezcla se calentó a una temperatura de entre 60°C y 65°C durante 2 horas, formando 2-amino-4-metil-1H-pirrol-3-carboxamida. A dicha mezcla de reacción se añadió formato de etilo (100 ml, 2,5 eq.) a una temperatura de entre 40°C y 60°C. Tras agitar durante 15 minutos, se añadió metanol (50 ml), seguido de la adición simultánea de formato de etilo (100 ml, 2,5 eq.) y solución de metóxido sódico al 25% (266 g, 2,5 eq.) durante 30 minutos. Se añadió metanol adicional (50 ml) a modo de enjuague. La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 5 horas. Se añadió más solución de metóxido sódico al 25% (113 ml, 1 eq.) y se continuó el calentamiento durante 1 hora más para convertir la totalidad del intermediario N-formilo de pirrol (EM:  $MH^+ = 151,1$ ). Se añadió agua (400 ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante 30 minutos. El ensayo de la solución indicó que se había formado el producto final con un rendimiento de 69%. Se concentró bajo vacío la mezcla de reacción hidrolizada y se diluyó con agua (1.000 ml). Se ajustó el pH a aproximadamente 7,6 con HCl 6 N a una temperatura de entre 60°C y 65°C. La suspensión resultante se calentó a una temperatura de entre 60°C y 65°C durante 15 minutos y se enfrió lentamente a 10°C. Los sólidos se separaron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron a una temperatura de entre 50°C y 60°C bajo vacío. Se obtuvo el producto final en forma de un sólido violeta pálido (39,5 g, rendimiento de 54%, pureza: 99,8% según el área de la HPLC).

## Ejemplo 4



30 A una solución de LiOH en polvo (17,25 g, 1,5 eq.) en metanol anhidro (600 ml) se añadió cianoacetamida (63 g, 1,5 eq.) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. A ésta se añadió una solución de ftalimidoacetona (101,5 g, 0,5 moles) en 700 ml de THF (anhidro) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se calentó a 55°C durante 1 hora. A lo anterior se añadió una solución de metóxido sódico (solución al 25%, 172 ml, 1,5 eq.) a 55°C durante un periodo de 40 minutos, Tras 3 horas, la HPLC/EM indicó que el material de partida y los intermediarios se habían convertido en 2-amino-4-metil-1H-pirrol-3-carboxamida. A dicha mezcla de reacción se añadió formato de etilo (200,8 ml, 5 eq.) durante un periodo de 20 minutos, seguido de metóxido sódico (solución al

25%, 324 g, 3 cq). La mezcla de reacción resultante se calentó durante 7 horas a 55°C, momento en el que la HPLC/EM indicó que el compuesto intermediario pirrol se había convertido en el producto final. La mezcla de reacción se diluyó con 1,5 litros de agua, se calentó a 60°C durante 1 hora y después se concentró hasta un volumen reducido (~1,5 litros). El ensayo de la solución indicó que se había formado producto final con un rendimiento de 75% en solución. Dicha solución se acidificó a pH 7,5 con solución acuosa 6 N. de HCl, se enfrió a aproximadamente 5°C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos. El sólido se separó mediante filtración, se lavó con agua, se secó a 50°C bajo vacío durante la noche, proporcionando el producto final en forma un sólido marrón pálido (45,8 g, rendimiento de 61%, pureza: 99,0% según el área de la HPLC).

#### 10 Ejemplos 5 a 13

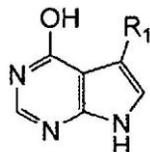
De manera similar a los Ejemplos 3 y 4, se preparó 5-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidín-4-ol utilizando las combinaciones de solvente/base siguientes, para la preparación del intermediario 2-amino-4-metil-1H-pirrol-3-carboxamida:

15

Ejemplo	Base	Solvente	Rendimiento en solución	Rendimiento aislado	Pureza de HPLC
5	NaOCH <sub>3</sub> al 25% (1,8 eq.)	MeOH	63%	53%	100%
6	NaOCH <sub>3</sub> al 25% (1,5 eq.)	DMF/ MEOH	55%	45%	99.8%
7	LiOH (1,5 eq.)	MeOH	54%	No aislado	-
8	a. NaOH (1,5 eq.) b. NaOCH <sub>3</sub> al 25% (1,5 eq.)	DMF/ MeOH	74%	58%	100%
9	a. NaOH (1,5 eq.) b. NaOCH <sub>3</sub> al 25% (1,5 eq.)	MeOH MeOH al 60%	60%	50%	100%
10	LiOMe (1,4 eq.)	DMF/ MEOH	58%	aislado	-
11	a. LiOH (0,5 eq.) b. NaOCH <sub>3</sub> al 25% (2 eq.)	DMF/ MeOH	65%	No aislado	-
12	a. LiOH (1,2 eq.) b. NaOCH <sub>3</sub> al 25% (2 eq.)	DMF/ MeOH	69%	58%	100%
13	a. LiOH (2 eq.) b. NaOCH <sub>3</sub> al 25% (2 eq.)	DMF/ MeOH	62%	48%	100%

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de un compuesto de fórmula I:



I

o una sal o solvato del mismo, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula II:



II

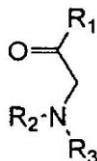
con un compuesto de fórmula  $\text{HCOOR}_5$  bajo condiciones que comprenden una base en un solvente, proporcionando el compuesto de fórmula I, en la que:

$R_1$  es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo o heterociclo, y  
 $R_5$  es alquilo, arilo o arilalquilo,

en el que:

el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificado y/o cíclico que tiene entre 1 y 20 átomos de carbono; el término "arilo" se refiere a un anillo aromático o a un sistema de anillos aromático o parcialmente aromático compuesto de átomos de carbono e hidrógeno; el término "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos aromático, parcialmente aromático o no aromático, monocíclico o policíclico que comprende carbono, hidrógeno y por lo menos un heteroátomo, y el término "arilalquilo" se refiere a una fracción alquilo unida a una fracción arilo.

2. Método según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula II se prepara mediante la puesta en contacto de un compuesto de fórmula III:



III

con cianoacetamida, comprendiendo las condiciones una base en un solvente, con el fin de proporcionar el compuesto de fórmula II, en la que:

$R_2$  y  $R_3$  son, cada uno independientemente, hidrógeno o  $\text{R}_4\text{CO}-$ , o conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos proporcionan un heterociclo, y  
 $R_4$  es alquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi o ariloxi.

3. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que la base es un hidróxido metálico, alcóxido metálico, amida metálica o mezcla de los mismos.
4. Método según la reivindicación 3, en el que el hidróxido metálico es hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico.
5. Método según la reivindicación 3, en el que el alcóxido metálico es hidróxido de litio, metóxido sódico o etóxido sódico.

6. Método según la reivindicación 3, en el que la amida metálica es hexametildisilazida de litio.
7. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que el solvente es un alcohol, amida, éter, nitrilo o una mezcla de los mismos.
8. Método según la reivindicación 7, en el que el alcohol es metanol o etanol.
9. Método según la reivindicación 7, en el que la amida es dimetilformamida, dimetilacetamida o N-metilpirrolidona.
10. Método según la reivindicación 7, en el que el éter es tetrahydrofurano, dioxano o dimetoxietano.
11. Método según la reivindicación 7, en el que el nitrilo es acetonitrilo.
12. Método según la reivindicación 7, en el que el solvente comprende metanol y dimetilformamida.
13. Compuesto de fórmula II:



II

o una sal o solvato del mismo, en el que R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que R<sub>1</sub> es metilo.