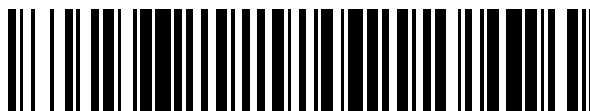


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 196**

51 Int. Cl.:

**C07C 255/42** (2006.01)

**C07D 239/48** (2006.01)

**C07C 253/30** (2006.01)

**C07C 253/20** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2003 E 03787813 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1529032**

54 Título: **Procesos para la preparación de 4-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)aminobenzonitrilo**

30 Prioridad:

**09.08.2002 EP 02078306**

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

**09.09.2013**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
TURNHOUTSEWEG 30  
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**SCHILS, DIDIER P. R.;  
WILLEMS, JOANNES J. M.;  
MEDAER, B. P. A. M. J.;  
PASQUIER, E., T. J.;  
JANSSEN, PAUL,ADRIAAN,JAN;  
HEERES, JAN;  
LEENDERS, RUBEN GERARDUS  
GEORGE,MERCACHEM y  
GUILLEMONT, JÉROME, E.G.**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

ES 2 422 196 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

Procesos para la preparación de 4-4-4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil)amino)-2-pirimidinil)aminobenzonitrilo

- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo; así como a la preparación de un producto intermedio clave en dicha preparación.
- 10 Los documentos WO 99/50250 y WO 01/85700 dan a conocer compuestos de diaminopirimidina sustituidos que tienen propiedades de inhibición de VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) y la preparación de los mismos. El documento WO 03/16306 da a conocer la preparación de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo a partir de una masa fundida de [4-[(4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo y 3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-2-proponitrilo.
- 15 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo, N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas del mismo son compuestos que inhiben la replicación de VIH, especialmente VIH-1, muy potentes, novedosos. Tienen una alta capacidad para inhibir la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo natural así como cepas mutantes resistentes del mismo.
- 20 Por tanto, pueden usarse 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]-amino]benzonitrilo, N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas del mismo como medicamento. Pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de una infección por VIH, incluyendo la prevención o el tratamiento de una infección por VIH de cepas mutantes, es decir, cepas que se han hecho resistentes a fármaco(s) conocido(s) en la técnica (cepas de VIH resistentes a fármacos o múltiples fármacos), pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente incluyendo seres humanos infectados con VIH o infectados con virus cuya existencia está mediada por, o depende de, la enzima transcriptasa inversa, o para la profilaxis de esas infecciones en estos animales de sangre caliente. Por tanto, la presente invención también se refiere al uso de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la infección por VIH. La invención también se refiere a un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen infecciones virales, especialmente infecciones por VIH. Dicho método comprende la administración, preferiblemente la administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoisomérica posible del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.
- 25 30 35 40 Se describen composiciones para tratar infecciones virales que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 45 50 55 60 65 Los compuestos preparados según la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden mencionarse todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos de manera sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma farmacéutica unitaria adecuada, particularmente, para administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos, agentes de suspensión adecuados y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que pretenden convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente de potenciación de la

penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversos modos, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una pipeta para la aplicación en la piel, como una pomada. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para administración mediante este modo. Por tanto, en general, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a los pulmones en forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para la administración de disoluciones, suspensiones o polvos secos mediante insuflación o inhalación nasal u oral es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

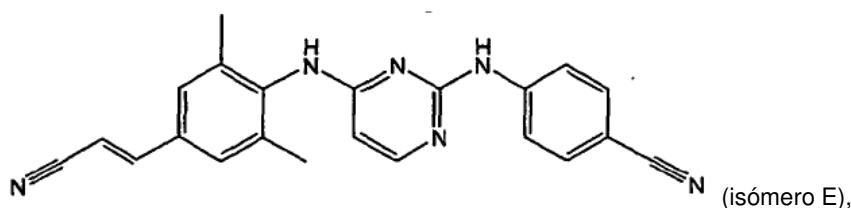
La actividad de inhibición de la replicación de VIH de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo puede someterse a prueba usando la siguiente prueba.

#### Determinación de la actividad anti-VIH

Se usó un procedimiento de ensayo rápido, sensible y automatizado para la evaluación *in vitro* de agentes anti-VIH. Una línea celular de T4 transformada con VIH-1, MT-4, que se mostró previamente (Koyanagi *et al.*, Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985) que era altamente susceptible a y permisiva para la infección por VIH, sirvió como línea celular diana. Se usó la inhibición del efecto citopático inducido por VIH como criterio de valoración. Se evaluó espectrofotométricamente la viabilidad de células tanto infectadas con VIH como infectadas de manera simulada mediante la reducción *in situ* de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). Se definió la concentración citotóxica al 50% (CC<sub>50</sub> en M) como la concentración de compuesto que reducía la absorbancia de la muestra control infectada de manera simulada en un 50%. Se calculó el porcentaje de protección lograda por el compuesto en células infectadas con VIH mediante la siguiente fórmula:  $\frac{(DO_T)_{VIH} - (DO_C)_{VIH}}{(DO_C)_{SIMULADA} - (DO_C)_{VIH}}$  expresado en

%, mediante lo cual (DO<sub>T</sub>)<sub>VIH</sub> es la densidad óptica medida con una concentración dada del compuesto de prueba en células infectadas con VIH; (DO<sub>C</sub>)<sub>VIH</sub> es la densidad óptica medida para las células infectadas con VIH no tratadas control; (DO<sub>C</sub>)<sub>SIMULADA</sub> es la densidad óptica medida para las células infectadas de manera simulada no tratadas control; se determinaron todos los valores de densidad óptica a 540 nm. Se definió la dosis que logra un 50% de protección según la fórmula anterior como la concentración inhibitoria al 50% (CI<sub>50</sub> en M). Se definió la razón de CC<sub>50</sub> con respecto a CI<sub>50</sub> como el índice de selectividad (IS).

Los resultados obtenidos para el compuesto X, es decir



son los siguientes:

$$CI_{50} = 10^{-9.4} \text{ M};$$

$$CC_{50} = 10^{-5} \text{ M};$$

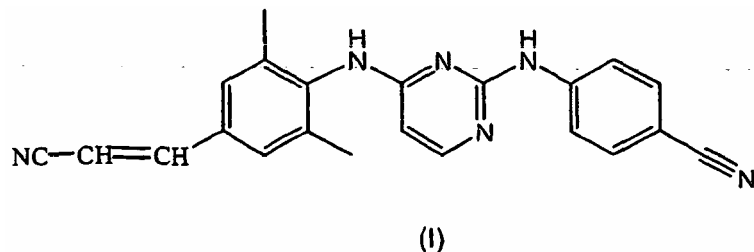
$$IS \text{ de } 10^{-5} \text{ M}/10^{-9.4} \text{ M} = 25,119.$$

También se sometió a prueba el compuesto X para determinar su actividad de inhibición de la replicación hacia mutantes resistentes de VIH-1 (mutantes únicos y dobles). Los resultados obtenidos revelaron una alta actividad del compuesto X contra cepas resistentes.

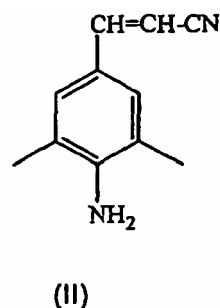
Con el fin de garantizar un suministro económico de los compuestos de la invención para fines de desarrollo y comercialización, se requiere un proceso sintético eficaz que pueda llevarse a cabo a gran escala comercial para la producción de los compuestos.

Es un objeto de la presente invención proporcionar procesos para la preparación de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, con un alto rendimiento y en condiciones que proporcionan ventajas económicas para la operación a gran escala comercial.

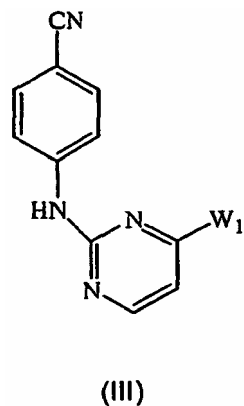
Por tanto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo,



que comprende hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (II), una sal de adición de ácido apropiada o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo



con un producto intermedio de fórmula (III), una sal de adición de ácido apropiada o un N-óxido del mismo



en la que  $W_1$  representa un grupo saliente adecuado, en presencia de un disolvente adecuado.

Grupos salientes adecuados representados por  $W_1$  son por ejemplo halo, triflato, tosilato, metilsulfonilo y similares. Preferiblemente,  $W_1$  representa halo, más particularmente cloro.

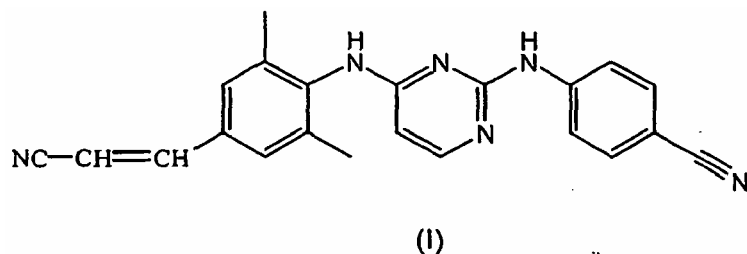
Disolventes adecuados en la reacción anterior son por ejemplo acetonitrilo; un alcohol, tal como por ejemplo etanol, 2-propanol, 2-propanol-HCl; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; 1-metil-2-pirrolidiona; 1,4-dioxano; monometil éter de propilenglicol. Preferiblemente, el disolvente es acetonitrilo; un alcohol, tal como por ejemplo etanol, 2-propanol, 2-propanol-HCl; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; monometil éter de propilenglicol. Más preferiblemente, el disolvente es 2-propanol, HCl 6 N en 2-propanol o acetonitrilo, especialmente acetonitrilo.

Preferiblemente, el producto intermedio de fórmula (II) se usa como sal de adición de ácido, especialmente la sal de adición de ácido clorhídrico, y el producto intermedio de fórmula (III) se usa preferiblemente como base libre.

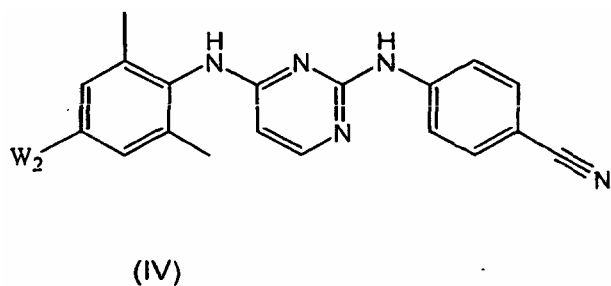
El producto que resulta de la reacción descrita anteriormente puede aislarse convenientemente como una base o como una sal de adición de ácido, y puede convertirse adicionalmente en una sal de adición de ácido mediante tratamiento con un ácido, o a la inversa, la forma de sal de adición de ácido puede convertirse en la base libre mediante tratamiento con álcali y, si se desea, pueden formarse formas estereoquímicamente isoméricas, formas de

N-óxido o aminas cuaternarias del producto. El aislamiento del producto de reacción a partir del medio de reacción y, si es necesario, la purificación adicional, pueden realizarse según metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

- 5 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo



- 10 que comprende hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV), una sal de adición de ácido apropiada o un N-óxido del mismo



- 15 en la que W<sub>2</sub> representa un grupo saliente adecuado, con acrilonitrilo en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado.

- 20 Grupos salientes adecuados representados por W<sub>2</sub> son por ejemplo halo, triflato, tosilato, mesilato y similares. Preferiblemente, W<sub>2</sub> es halo, más particularmente yodo o bromo.

- 25 El catalizador de paladio (Pd) puede ser un catalizador de Pd homogéneo, tal como por ejemplo Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (tris(dibencilidienacetona)dipaladio), metalacido de tiometilfenilglutaramida de paladio y similares, o un catalizador de Pd heterogéneo, tal como por ejemplo paladio sobre carbono, paladio sobre óxidos de metal, paladio sobre zeolitas.

- 30 Preferiblemente, el catalizador de paladio es un catalizador de Pd heterogéneo, más preferiblemente paladio sobre carbono (Pd/C). Pd/C es un catalizador recuperable, es estable y relativamente barato. Puede separarse fácilmente (filtración) de la mezcla de reacción reduciendo de ese modo el riesgo de que queden trazas de Pd en el producto final. El uso de Pd/C también evita la necesidad de ligandos, tales como por ejemplo ligandos de fosfina, que son caros, tóxicos y contaminantes de los productos sintetizados.

- 35 Bases adecuadas son por ejemplo acetato de sodio, acetato de potasio, N,N-dietiletanamina, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

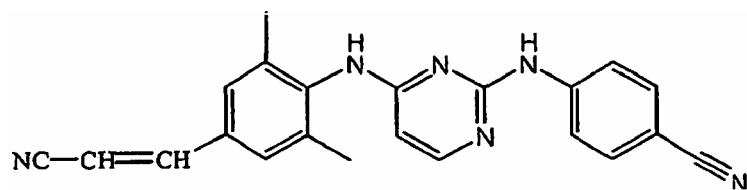
Disolventes adecuados son por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida, un líquido iónico, por ejemplo, [bmim]PF<sub>6</sub>, N,N-dimetilformamida, agua, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidona similares.

- 40 El producto que resulta de la reacción descrita anteriormente, si se desea, puede convertirse en una sal de adición de ácido mediante tratamiento con un ácido y, si se desea, pueden formarse formas estereoquímicamente isoméricas, formas de N-óxido o aminas cuaternarias del producto. El aislamiento del producto de reacción a partir del medio de reacción y, si es necesario, la purificación adicional, pueden realizarse según metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

- 45 Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) también puede prepararse mediante la deshidratación del derivado de amida correspondiente.

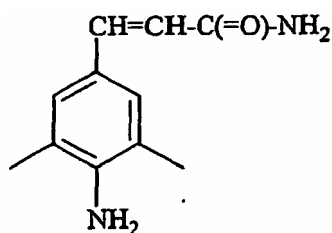
Por tanto, la presente invención también proporciona un proceso para la preparación de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-

dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo,



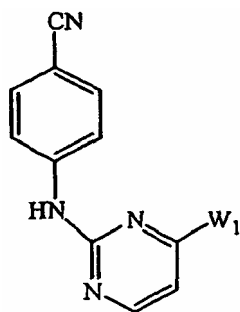
(I)

5 que comprende hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI), una sal de adición de ácido apropiada o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo



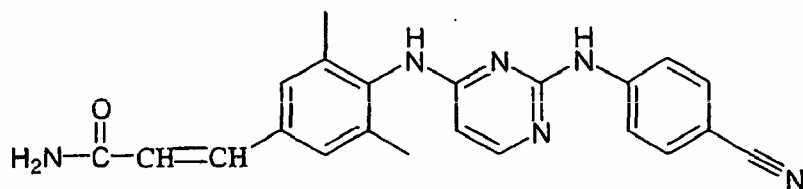
(VI)

10 con un producto intermedio de fórmula (III), una sal de adición de ácido apropiada o un N-óxido del mismo



(III)

15 en la que  $W_1$  representa un grupo saliente adecuado, en presencia de un disolvente adecuado, seguido por la deshidratación del producto intermedio de fórmula (VII) así obtenido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una forma estereoquímicamente isomérica o un N-óxido del mismo



(VII)

20 Grupos salientes adecuados representados por  $W_1$  son por ejemplo halo, triflato, tosilato, metilsulfonilo y similares. Preferiblemente,  $W_1$  representa halo, más particularmente cloro.

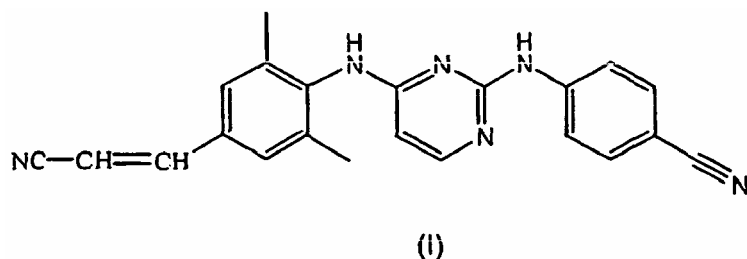
25 Disolventes adecuados en la reacción anterior son por ejemplo acetonitrilo; un alcohol, tal como por ejemplo etanol, 2-propanol, 2-propanol-HCl; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; 1-metil-2-pirrolidiona; 1,4-dioxano; monometil éter de propilenglicol. Preferiblemente, el disolvente es acetonitrilo; un alcohol, tal como por ejemplo

etanol, 2-propanol, 2-propanol-HCl; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; monometil éter de propilenglicol. Más preferiblemente, el disolvente es 2-propanol, HCl 6 N en 2-propanol o acetonitrilo.

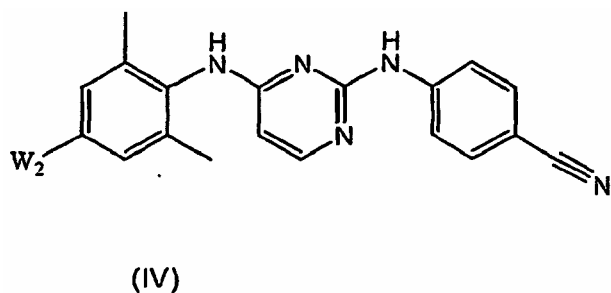
5 La conversión del producto intermedio de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (I), es decir, la etapa de deshidratación, puede realizarse según metodologías bien conocidas por el experto en la técnica, tales como las dadas a conocer en "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" por Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc, 1999, p. 1983-1985, que se incorpora en el presente documento como referencia. Se enumeran diferentes reactivos adecuados en dicha referencia, tales como por ejemplo SOCl<sub>2</sub>, HOSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, ClSO<sub>2</sub>NCO, MeO<sub>2</sub>CNSO<sub>2</sub>NEt<sub>3</sub>, PhSO<sub>2</sub>Cl, TsCl, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, (Ph<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub>)O<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub>, poli(éster de fosfato), (EtO)<sub>2</sub>POP(OEt)<sub>2</sub>, (EtO)<sub>3</sub>PI<sub>2</sub>, 2-cloro-1,3,2-dioxafosfolano, 2,2,2-tricloro-2,2-dihidro-1,3,2-dioxafosfolano, POCl<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, P(NCl<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, P(NEt<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, COCl<sub>2</sub>, NaCl·AlCl<sub>3</sub>, ClCOCOCl, ClCO<sub>2</sub>Me, Cl<sub>3</sub>CCOCl, (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Cl<sub>3</sub>CN=CCL<sub>2</sub>, 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, NaCl·AlCl<sub>3</sub>, HN(SiMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, N(SiMe<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, cloruro de metanosulfonilo y similares. Todos los reactivos enumerados en dicha publicación se incorporan en el presente documento como referencia.

15 El producto que resulta de la reacción descrita anteriormente puede aislarse convenientemente como una base o como una sal de adición de ácido, y puede convertirse adicionalmente en una sal de adición de ácido mediante tratamiento con un ácido, o a la inversa, la forma de sal de adición de ácido puede convertirse en la base libre mediante tratamiento con álcali y, si se desea, pueden formarse formas estereoquímicamente isoméricas, formas de N-óxido o aminas cuaternarias del producto. El aislamiento del producto de reacción a partir del medio de reacción y, si es necesario, la purificación adicional, pueden realizarse según metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

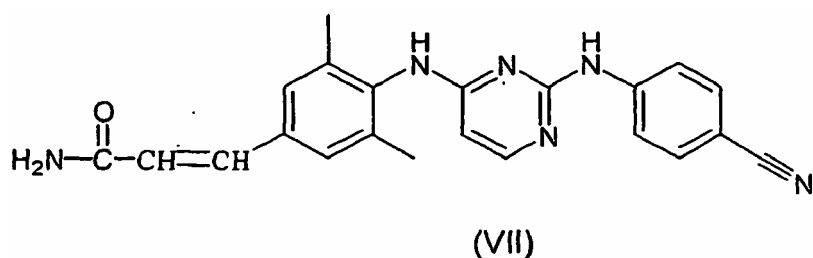
25 Además, la presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo



30 que comprende hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV), una sal de adición de ácido apropiada o N-óxido del mismo



35 en la que W<sub>2</sub> representa un grupo saliente adecuado, con acrilamida en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado, seguido por la deshidratación del producto intermedio de fórmula (VII) así obtenido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una forma estereoquímicamente isomérica o N-óxido del mismo



40

Grupos salientes adecuados representados por  $W_2$  son por ejemplo halo, triflato, tosilato, mesilato y similares. Preferiblemente,  $W_2$  es halo, más particularmente yodo o bromo.

5 El catalizador de paladio (Pd) puede ser un catalizador de Pd homogéneo, tal como por ejemplo  $Pd(OAc)_2$ ,  $PdCl_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ,  $Pd_2(dba)_3$  (tris(dibencilidenacetona)dipaladio), metalacido de tiometilfenilglutaramida de paladio y similares, o un catalizador de Pd heterogéneo, tal como por ejemplo paladio sobre carbono, paladio sobre óxidos de metal, paladio sobre zeolitas.

10 Preferiblemente, el catalizador de paladio es un catalizador de Pd heterogéneo, más preferiblemente paladio sobre carbono (Pd/C). Pd/C es un catalizador recuperable, es estable y relativamente barato. Puede separarse fácilmente (filtración) de la mezcla de reacción reduciendo de ese modo el riesgo de que queden trazas de Pd en el producto final. El uso de Pd/C también evita la necesidad de ligandos, tales como por ejemplo ligandos de fosfina, que son caros, tóxicos y contaminantes de los productos sintetizados.

15 Bases adecuadas son por ejemplo acetato de sodio, acetato de potasio, N,N-dietiletanamina, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

20 Disolventes adecuados son por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida, un líquido iónico, por ejemplo [bmim]PF<sub>6</sub>, N,N-dimetilformamida, agua, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidiona y similares.

La conversión del producto intermedio de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (I), es decir, la etapa de deshidratación, puede realizarse según metodologías bien conocidas por el experto en la técnica, tal como las dadas a conocer en "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" por Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc, 1999, p. 1983-1985, que se incorpora en el presente documento como referencia.

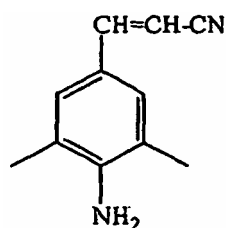
25 Se enumeran diferentes reactivos adecuados en dicha referencia, tales como por ejemplo  $SOCl_2$ ,  $HOSO_2NH_2$ ,  $ClSO_2NCO$ ,  $MeO_2CNSO_2NEt_3$ ,  $PhSO_2Cl$ ,  $TsCl$ ,  $P_2O_5$ ,  $(Ph_3PO_3SCF_3)_3O_3SCF_3$ , poli(éster de fosfato),  $(EtO)_2POP(OEt)_2$ ,  $(EtO)_3PI_2$ , 2-cloro-1,3,2-dioxafosfolano, 2,2,2-tricloro-2,2-dihidro-1,3,2-dioxafosfolano,  $POCl_3$ ,  $PPh_3$ ,  $P(NCl_2)_3$ ,  $P(NEt_2)_3$ ,  $COCl_2$ ,  $NaCl.AiCl_3$ ,  $ClCOCOCi$ ,  $ClCO_2Me$ ,  $Cl_3CCOCl$ ,  $(CF_3CO)_2O$ ,  $Cl_3CN=CCL_2$ , 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina,  $NaCl.AiCl_3$ ,  $HN(SiMe_2)_3$ ,  $N(SiMe_2)_4$ , cloruro de metanosulfonilo y similares. Todos los reactivos enumerados en dicha publicación se incorporan en el presente documento como referencia.

35 El producto que resulta de la reacción descrita anteriormente, si se desea, puede convertirse en una sal de adición de ácido mediante tratamiento con un ácido y, si se desea, pueden formarse formas estereoquímicamente isoméricas, formas de N-óxido o aminas cuaternarias del producto. El aislamiento del producto de reacción a partir del medio de reacción y, si es necesario, la purificación adicional, pueden realizarse según metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

40 Con el fin de llegar a un proceso sintético eficaz, no es suficiente optimizar sólo la etapa de reacción final, es decir, la etapa de reacción en la que se forma el producto deseado, sino que también es necesario optimizar la síntesis de los productos intermedios.

45 Por tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a la provisión de un proceso para la preparación de un producto intermedio clave, es decir, el producto intermedio de fórmula (II), en la síntesis del compuesto de fórmula (I), o un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o forma estereoquímicamente isomérica del mismo.

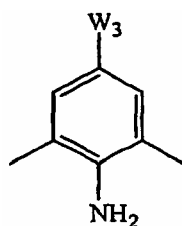
50 Por tanto, la presente invención también proporciona un proceso para la preparación de un producto intermedio de fórmula (II), una sal de adición de ácido apropiada, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo



(II)

55 que comprende hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (V), una sal de adición de ácido apropiada o una amina cuaternaria del mismo





(V)

en la que  $W_3$  representa un grupo saliente adecuado, con acrilonitrilo en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado.

5 Grupos salientes adecuados representados por  $W_3$  son por ejemplo halo, triflato, tosilato, mesilato y similares. Preferiblemente,  $W_3$  es halo, más particularmente yodo o bromo. El más preferido es yodo.

10 El catalizador de paladio (Pd) puede ser un catalizador de Pd homogéneo, tal como por ejemplo  $Pd(OAc)_2$ ,  $PdCl_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ,  $Pd_2(dba)_3$  (tris(dibencilidenacetona)dipaladio), metalacido de tiometilfenilglutaramida de paladio y similares, o un catalizador de Pd heterogéneo, tal como por ejemplo paladio sobre carbono, paladio sobre óxidos de metal, paladio sobre zeolitas.

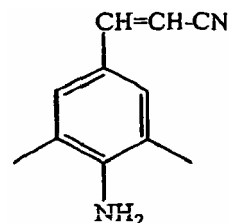
15 Preferiblemente, el catalizador de paladio es un catalizador de Pd heterogéneo, más preferiblemente paladio sobre carbono (Pd/C). Pd/C es un catalizador recuperable, es estable y relativamente barato. Puede separarse fácilmente (filtración) de la mezcla de reacción reduciendo de ese modo el riesgo de que queden trazas de Pd en el producto final. El uso de Pd/C también evita la necesidad de ligandos, tales como por ejemplo ligandos de fosfina, que son caros, tóxicos y contaminantes de los productos sintetizados.

20 Bases adecuadas son por ejemplo acetato de sodio, acetato de potasio, N,N-dietiletanamina, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

25 Disolventes adecuados son por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida, un líquido iónico, por ejemplo, [bmim]PF<sub>6</sub>, N,N-dimetilformamida, agua, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona y similares.

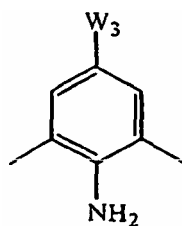
30 El producto que resulta de la reacción descrita anteriormente, si se desea, puede convertirse en una sal de adición de ácido mediante tratamiento con un ácido y, si se desea, pueden formarse formas estereoquímicamente isoméricas, formas de N-óxido o aminas cuaternarias del producto. El aislamiento del producto de reacción a partir del medio de reacción y, si es necesario, la purificación adicional, pueden realizarse según metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

35 Alternativamente, el producto intermedio de fórmula (II) también puede prepararse mediante la deshidratación del derivado de amida correspondiente.



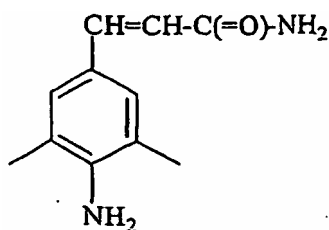
(II)

40 que comprende hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (V), una sal de adición de ácido apropiada o una amina cuaternaria del mismo



(V)

- 5 en la que  $W_3$  representa un grupo saliente adecuado, con acrilamida en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado, seguido por la deshidratación del producto intermedio de fórmula (VI) así obtenido, una sal de adición de ácido apropiada, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo



(VI)

- 10 Grupos salientes adecuados representados por  $W_3$  son por ejemplo halo, triflato, tosilato, mesilato y similares. Preferiblemente,  $W_3$  es halo, más particularmente yodo o bromo.

- 15 El catalizador de paladio (Pd) puede ser un catalizador de Pd homogéneo, tal como por ejemplo  $Pd(OAc)_2$ ,  $PdCl_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ,  $Pd_2(dba)_3$  (tris(dibencilidenacetona)dipaladio), metalacido de tiometilfenilglutaramida de paladio y similares, o un catalizador de Pd heterogéneo, tal como por ejemplo paladio sobre carbono, paladio sobre óxidos de metal, paladio sobre zeolitas.

- 20 Preferiblemente, el catalizador de paladio es un catalizador de Pd heterogéneo, más preferiblemente paladio sobre carbono (Pd/C). Pd/C es un catalizador recuperable, es estable y relativamente barato. Puede separarse fácilmente (filtración) de la mezcla de reacción reduciendo de ese modo el riesgo de que queden trazas de Pd en el producto final. El uso de Pd/C también evita la necesidad de ligandos, tales como por ejemplo ligandos de fosfina, que son caros, tóxicos y contaminantes de los productos sintetizados.

- 25 Bases adecuadas son por ejemplo acetato de sodio, acetato de potasio, N,N-dietiletanamina, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

Disolventes adecuados son por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida, un líquido iónico, por ejemplo, [bmim]PF<sub>6</sub>, N,N-dimetilformamida, agua, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidiona y similares.

- 30 La conversión del producto intermedio de fórmula (VI) en el producto intermedio de fórmula (II), es decir, la etapa de deshidratación, puede realizarse según metodologías bien conocidas por el experto en la técnica, tal como las dadas a conocer en "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" por Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc, 1999, p. 1983-1985, que se incorpora en el presente documento como referencia. Se enumeran diferentes reactivos adecuados en dicha referencia, tales como por ejemplo  $SOCl_2$ ,  $HOSO_2NH_2$ ,  $ClSO_2NCO$ ,  $MeO_2CNSO_2NEt_3$ ,  $PhSO_2Cl$ ,  $TsCl$ ,  $P_2O_5$ ,  $(Ph_3PO_3SCF_3)O_3SCF_3$ , poli(éster de fosfato),  $(EtO)_2POP(OEt)_2$ ,  $(EtO)_3PI_2$ , 2-cloro-1,3,2-dioxafosfolano, 2,2,2-tricloro-2,2-dihidro-1,3,2-dioxafosfolano,  $POCl_3$ ,  $PPh_3$ ,  $P(NCl_2)_3$ ,  $P(NEt_2)_3$ ,  $COCl_2$ ,  $NaCl.AICl_3$ ,  $ClCOCOCI$ ,  $CICO_2Me$ ,  $Cl_3CCOCl$ ,  $(CF_3CO)_2O$ ,  $Cl_3CN=CCl_2$ , 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina,  $NaCl.AICl_3$ ,  $HN(SiMe_2)_3$ ,  $N(SiMe_2)_4$ , cloruro de metanosulfonilo y similares. Todos los reactivos enumerados en dicha publicación se incorporan en el presente documento como referencia.

- 40 El producto que resulta de la reacción descrita anteriormente, si se desea, puede convertirse en una sal de adición de ácido mediante tratamiento con un ácido y, si se desea, pueden formarse formas estereoquímicamente isoméricas, formas de N-óxido o aminas cuaternarias del producto. El aislamiento del producto de reacción a partir del medio de reacción y, si es necesario, la purificación adicional, pueden realizarse según metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

Tal como se usa anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento, el término halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo.

5 Para uso terapéutico, sales del compuesto de fórmula (I) son aquéllas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, también pueden encontrar uso sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

10 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que puede formar el compuesto de fórmula (I). Estas últimas pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con tales ácidos apropiados como ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos halogenados, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos; por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxi benzoico, 4-amino-2-hidroxi benzoico y ácidos similares. A la inversa, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre.

20 El término sal de adición también comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que puede formar el compuesto de fórmula (I). Ejemplos de tales formas son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

25 El término "amina cuaternaria" tal como se usa anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento define las sales de amonio cuaternario que el compuesto de fórmula (I) puede formar mediante la reacción entre un nitrógeno básico del compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También pueden usarse otros reactantes con buenos grupos salientes, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección puede introducirse usando resinas de intercambio iónico.

35 Las formas de N-óxido de los presentes compuestos pretenden comprender el compuesto de fórmula (I) en el que uno o varios átomos de nitrógeno terciarios se oxidan para dar el denominado N-óxido.

40 El compuesto de fórmula (I) puede convertirse en las formas de N-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperóxido o ácido bencenocarboxiperóxido sustituido con halo, por ejemplo ácido 3-clorobencenocarboxiperóxido, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo hidroperóxido de terc-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

50 Se apreciará que el compuesto de fórmula (I) y los N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas del mismo pueden contener uno o más centros de quiralidad y existe como formas estereoquímicamente isoméricas.

55 El término "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se usa anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento define todas las posibles formas estereoisoméricas que pueden tener el compuesto de fórmula (I), y los N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales del mismo. A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de las formas isoméricas individuales de fórmula (I) y los N-óxidos, sales, solvatos o aminas cuaternarias de la misma sustancialmente libres, es decir, asociadas con menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, en particular menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% de los otros isómeros. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S o la configuración cis o trans; por ejemplo sustituyentes en radicales bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pueden tener la configuración o bien cis o bien trans. El compuesto de fórmula (I) puede tener una estereoquímica E ("*entgegen*", opuesto) o Z ("*zusammen*", junto) en el doble enlace. Cuando el compuesto de fórmula (I) se especifica como (E), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (Z). Los términos cis, trans, R, S, E y Z se conocen bien por un experto en la técnica. Se pretende obviamente que las

formas estereoquímicamente isoméricas del compuesto de fórmula (I) estén abarcadas dentro del alcance de esta invención.

5 Siempre que se use anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento, el término "compuesto de fórmula (I)" también pretende incluir las formas de N-óxido, las sales de adición, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo. De especial interés son los compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros. Un compuesto preferido es el compuesto X.

10 El isómero Z de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo también puede prepararse según las reacciones de la presente invención y puede aislarse según metodologías conocidas en la técnica. Por tanto, también se abarca 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (Z) por la presente invención.

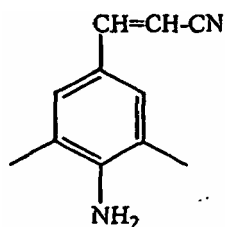
15 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

### Parte experimental

#### A. Preparación de los compuestos intermedios

##### 20 Ejemplo A1

Preparación del producto intermedio (II)



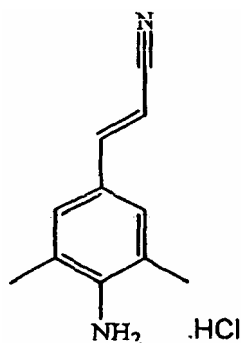
(II)

25 a) A una disolución de 159 g de 4-yodo-2,6-dimetil-benzenamina en 650 ml de N,N-dimetilacetamida se le añadieron 63,8 g de acetato de sodio. Se mantuvo la mezcla de reacción bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 7 g de paladio sobre carbono (Pd/C al 10%) humedecido y 64,4 ml de acrilonitrilo. Se calentó la mezcla de reacción hasta 130°C y se agitó durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 0,5 l de tolueno y 0,5 l de N,N-dimetilacetamida. Se filtró la mezcla de reacción sobre Dicalite y se lavó el residuo con 0,5 l de tolueno. Se añadió agua (6 l) a la mezcla que se agitó durante 30 minutos. Se separaron las fases. A la fase acuosa, se le añadió 1 l de tolueno y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se separaron las fases de nuevo. Se recogieron las fases orgánicas separadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 123 g del producto intermedio de fórmula (II).

35 El tiempo de retención del producto intermedio (II) en CPSIL8CB (25 m x 0,32 mm x 0,5 µm) purgada con He con una temperatura inicial de 40°C aumentada con 10°C/minuto hasta una temperatura de 300°C, era de 17,50 minutos para el isómero (Z) y de 18,77 minutos para el isómero (E).

##### 40 Ejemplo A2

Preparación de la sal de ácido clorhídrico (1:1) del producto intermedio de fórmula (II)

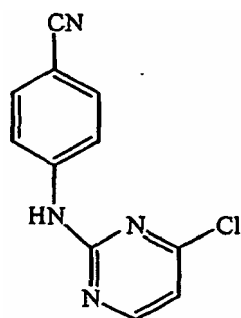


a) A una mezcla de 123 g del producto intermedio de fórmula (II) en 630 ml de etanol se le añadieron 1,25 l de diisopropil éter. Se mantuvo la mezcla de reacción bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta 60°C y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 120 ml de una disolución 6 N de ácido clorhídrico en 2-propanol y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con 100 ml de 2-propanol. Se secó el residuo resultante a presión reducida a 50°C. Rendimiento: 103 g (77%) de la sal de ácido clorhídrico (1:1) del producto intermedio de fórmula (II).

b) Se introdujeron 1,012 kg de paladio sobre carbono (Pd/C al 10%) humedecido, 9,361 kg de acetato de sodio y 34,41 kg de N,N-dimetilacetamida en un reactor y se puso bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla y se calentó a 140°C. Se introdujeron 23,497 kg de 4-yodo-2,6-dimetil-bencenamida, 7,569 kg de acrilonitrilo y 54,98 kg de N,N-dimetilacetamida en un segundo reactor y se puso bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se transfirió la disolución del segundo reactor al primer reactor a lo largo de 1 hora y se mantuvo la temperatura del primer reactor a 140°C. Se agitó la mezcla de reacción a 140°C durante la noche y entonces se dejó que se enfriase hasta temperatura ambiente. Entonces se filtró la mezcla de reacción (1) y se lavó el filtro con 95,1 l de tolueno (2). A la fase orgánica así obtenida, es decir, (1) + (2), se le añadieron 380,4 l de agua y se agitó la mezcla vigorosamente. Entonces se detuvo la agitación y se separaron las fases (3). Se lavó la fase acuosa una vez con 95,1 l de tolueno y se separaron las fases de nuevo (4). Se transfirieron las fases orgánicas combinadas, es decir, (3) + (4), al segundo reactor y se destilaron a presión reducida. Se añadieron 190,2 l de EtOH y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de HCl (6 N) en 2-propanol (18,13 l) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, seguido por filtración (\*). Se lavó el sólido obtenido con 14,74 l de 2-propanol (\*\*) y se secó a presión reducida a 50°C. Rendimiento: un 50-60% de la sal de ácido clorhídrico (1:1) del producto intermedio de fórmula (II). Se recuperó producto adicional (un 10-15%) mediante destilación del filtrado (\*) y el líquido de lavado (\*\*) seguido por filtración a temperatura ambiente.

### Ejemplo A3

Preparación del producto intermedio de fórmula (III) en la que W<sub>1</sub> representa cloro, estando representado dicho producto intermedio por la fórmula (III-a)



(III-a)

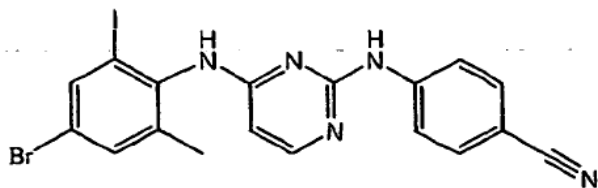
Se preparó el producto intermedio de fórmula (III-a) en base al procedimiento como se describe en el documento WO 99/50250.

En particular, se agitó una mezcla de 4-[(1,4-dihidro-4-oxo-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (0,12 mol) en POCl<sub>3</sub> (90 ml) y se sometió a reflujo bajo argón durante 20 minutos. Se vertió lentamente la mezcla de reacción sobre 750 ml de hielo/agua, y se separó el sólido mediante filtración. Se suspendió el sólido en 500 ml de agua, y se ajustó el pH de la suspensión a pH neutro añadiendo una disolución de NaOH al 20%. Se separó el sólido de nuevo mediante filtración, se suspendió en 200 ml de 2-propanona y se añadieron 1000 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se calentó la mezcla hasta que todo el sólido se había disuelto. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se separó la fase acuosa, y se secó la fase orgánica. Durante la eliminación del agente de secado mediante filtración, se formó un sólido de color blanco en el filtrado. El enfriamiento adicional del filtrado en el congelador, seguido por filtración, produjo 21,38 g (77,2%) de 4-[(4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo, es decir, el producto intermedio de fórmula (III-a).

El tiempo de retención del producto intermedio (III-a) en Hypersil BDS (10 cm x 4 mm x 3 μm) eluida con un 0,5% de NH<sub>4</sub>Ac/CH<sub>3</sub>CN 90/10 a tiempo 0 y 0/100 a los 15 minutos era de 8,33 minutos.

### Ejemplo A4

Preparación del producto intermedio de fórmula (IV) en la que W<sub>2</sub> es bromo, estando representado dicho producto intermedio por la fórmula (IV-a)

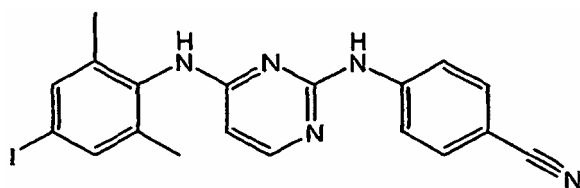


(IV-a)

- 5 Se agitó una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetilbencenammina (0,013 mol) y producto intermedio (III-a) (0,013 mol) a 150°C durante 1 hora. Se vertió la mezcla en disolución acuosa al 10% de  $K_2CO_3$  y se extrajo con  $CH_2Cl_2/MeOH$  (95/5). Se separó la fase orgánica, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en diisopropil éter. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 2,3 g (45%). Se purificó la fase madre mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $CH_2Cl_2/CH_3OH-NH_4OH$  98/2/0,2; 15-40  $\mu m$ ). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,90 g (17%). El rendimiento global de
- 10 producto intermedio (IV-a) era: 3,2 g (62%).

El tiempo de retención del producto intermedio (IV-a) en Hypersil BDS (10 cm x 4 mm x 3  $\mu m$ ) eluida con un 0,5% de  $NH_4Ac/CH_3CN$  90/10 a tiempo 0 y 0/100 a los 15 minutos era de 10,31 minutos.

- 15 Puede prepararse el producto intermedio (IV), en el que  $W_2$  representa yodo, estando representado dicho producto intermedio por la fórmula (IV-b), de manera análoga.

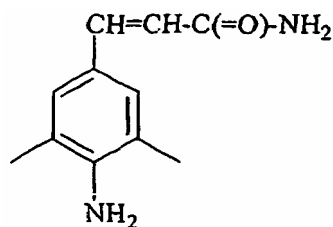


(IV-b)

- 20 El tiempo de retención del producto intermedio (IV-b) en Hypersil BDS (10 cm x 4 mm x 3  $\mu m$ ) eluida con un 0,5% de  $NH_4Ac/CH_3CN$  90/10 a tiempo 0 y 0/100 a los 15 minutos era de 10,54 minutos.

#### Ejemplo A5

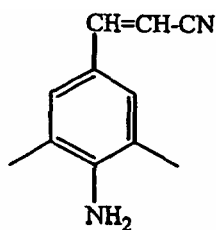
- 25 a) Preparación del producto intermedio de fórmula (VI) (E)



(VI)

- 30 En 10 ml de acetonitrilo, seco, se disolvieron 2,00 g (10,0 mol) de 4-bromo-2,6-dimetilanilina, 1,07 g (1,5 eq.) de acrilamida, 224 mg (0,1 eq.) de  $Pd(OAc)_2$ , 609 mg (0,2 eq.) de tris(2-metilfenil)fosfina y 1,52 g de N,N-dietiletanamina. Se purgó la mezcla con  $N_2$  durante 20 minutos y se agitó durante la noche a 70°C. Se diluyó la mezcla con 150 ml de cloruro de metileno, se lavó con disolución sat. de  $NaHCO_3$ , se secó ( $Na_2SO_4$ ,  $NaCl$  sat.) y se filtró. Se evaporó el disolvente y se agitó el residuo en diisopropil éter seguido por filtración. Rendimiento: 1,51 g (79,5%) de producto intermedio (VI) (E).

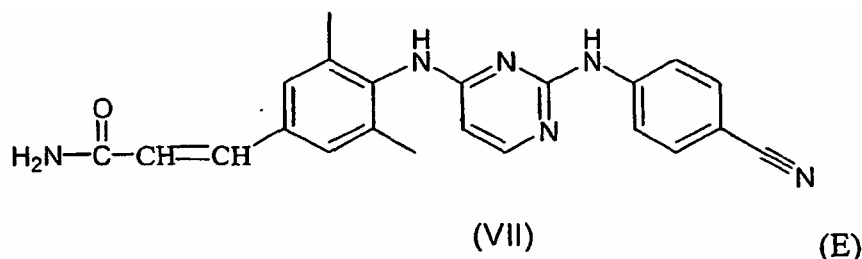
- 35 b) Preparación del producto intermedio de fórmula (II) (E)



(II) (E)

Se enfrió  $\text{POCl}_3$  (3 ml) hasta  $0^\circ\text{C}$  y se añadieron 500 mg (2,63 mmol) de producto intermedio (VI) (E). Tras 30 minutos, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla durante la noche a  $20^\circ\text{C}$ . Se añadió la mezcla gota a gota a 150 ml de diisopropil éter mientras se agitaba vigorosamente. Se filtró el precipitado y se lavó con diisopropil éter. Se añadió el residuo a 100 ml de acetato de etilo/100 ml de disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se agitó. Se separó la fase de acetato de etilo, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{NaCl}$  sat.) y se filtró. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 380 mg (84%) de producto intermedio (II) (E).

10 c) Preparación del producto intermedio de fórmula (VII) (E)



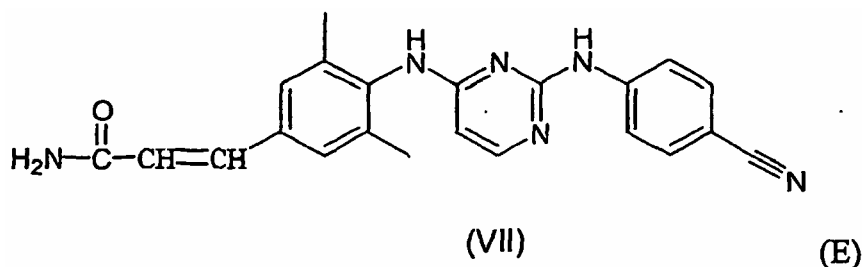
(VII) (E)

15 En un matraz de 100 ml bajo  $\text{N}_2$ , se introdujeron 0,8 g (4,33 mmol; 1 eq.) de producto intermedio (VI) (E), 1 g (4,33 mmol; 1 eq.) de producto intermedio (III-a) y 16 ml de 2-propanol. A esta mezcla se le añadieron 0,72 ml de  $\text{HCl}$  6 N en 2-propanol. Se agitó la mezcla a reflujo durante 72 horas y entonces se enfrió, produciendo el producto intermedio (VII) (E)  $\text{HCl}$ .

20 El producto intermedio (VII) (E)  $\text{HCl}$  puede convertirse en la base libre según metodologías conocidas en la técnica (véase también el ejemplo B1). El producto intermedio de fórmula (VII) (E) puede convertirse en el compuesto X según el método descrito anteriormente en el ejemplo A5b.

#### Ejemplo A6

25 Preparación del producto intermedio de fórmula (VII) (E)



(VII) (E)

30 Se llevaron 2,53 ml de acetonitrilo, 0,056 g (0,253 mmol) de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y 0,154 g (0,506 mmol) de tris(2-metilfenil)fosfina a un matraz de 100 ml bajo nitrógeno y se agitó la mezcla durante 10 minutos. A la mezcla se le añadieron 1 g (2,53 mmol) de producto intermedio (IV-a), 0,51 ml (3,8 mmol) de  $\text{N,N}$ -dietiletanamina y 0,36 g (5,06 mmol) de acrilamida. Se calentó la mezcla a reflujo ( $80^\circ\text{C}$ ) durante 5 días produciendo un 28% de producto intermedio (VII) (E).

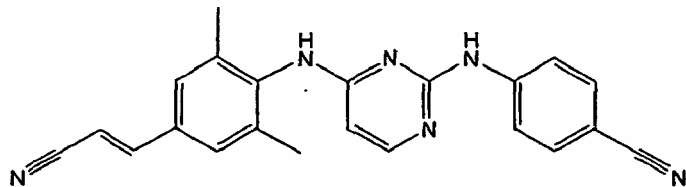
35 El tiempo de retención del producto intermedio (VII) (E) en Hypersil BDS (10 cm x 4 mm x 3  $\mu\text{m}$ ) eluida con un 0,5% de  $\text{NH}_4\text{Ac}/\text{CH}_3\text{CN}$  90/10 a tiempo 0 y 0/100 a los 15 minutos era de 6,59 minutos.

El producto intermedio de fórmula (VII) (E) puede convertirse en el compuesto X según el método descrito

anteriormente en el ejemplo A5b.

B. Preparación de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) (compuesto X) (punto de fusión de 245°C)

5



Ejemplo B1

10 a) Se preparó bajo atmósfera de nitrógeno una mezcla de 93,9 g (0,45 mol) de la sal de ácido clorhídrico del producto intermedio (II), preparada según el ejemplo A2, y 109 g (0,4725 mol) de producto intermedio (III-a) en 1,8 l de acetonitrilo. Se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante 69 horas, entonces se dejó enfriar hasta 55°C. Se filtró la mezcla y se lavó el residuo con 200 ml de acetonitrilo, seguido por secado a presión reducida a 50°C durante la noche. Se llevaron 144,6 g (0,3666 mol) del sólido obtenido a 1 l de disolución acuosa al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente seguido por filtración. Se lavó el residuo obtenido dos veces con agua seguido por secado a 50°C a presión reducida. Se llevó el residuo a 6,55 l de isopropanol y se sometió a reflujo la mezcla, entonces se agitó durante la noche y se filtró a temperatura ambiente. Se secó el residuo a 50°C a presión reducida. Rendimiento: 113,2 g (68,6%) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo (E) (compuesto X).

20

b) Se preparó una mezcla de 93,9 g (0,45 mol) de la sal de ácido clorhídrico del producto intermedio (II), preparada según el ejemplo A2, y 103,8 g (0,45 mol) de producto intermedio (III-a) en 0,9 l de acetonitrilo bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante 24 horas, entonces se dejó que se enfriara hasta 50°C. Se añadió una disolución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (124,4 g, 0,9 mol) en H<sub>2</sub>O (0,45 l) a lo largo de un periodo de 15-20 minutos a 40-50°C, seguido por agitación durante 1 hora a 50°C. Se separó el precipitado y se lavó dos veces con 0,045 l de acetonitrilo, seguido por secado a 50°C a presión reducida. Se mezclaron 73,3 g del sólido obtenido y 400 ml de EtOH y se sometió a reflujo durante 2 horas, entonces se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se filtró el precipitado y se lavó el residuo con 50 ml de EtOH. Se secó el residuo obtenido durante la noche a 50°C a presión reducida. Rendimiento: 65,7 g (89,6%) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) (compuesto X).

30

Ejemplo B2

35 Se agitó una mezcla de producto intermedio (IV-a) (0,00021 mol), preparado según el ejemplo A4, acrilonitrilo (CH<sub>2</sub>=CH-CN) (0,00213 mol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,000043 mol), N,N-dietiletanamina (0,000043 mol) y tris(2-metilfenil)fosfina (0,00021 mol) en CH<sub>3</sub>CN (7 ml) en un recipiente sellado a 150°C durante la noche. Se añadió H<sub>2</sub>O. Se extrajo la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (0,15 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetato de etilo 80/20; 15-40 μm). Se recogió la fracción 1 y se evaporó el disolvente, produciendo 0,045 g de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E/Z=80/20). Se cristalizó el sólido en dietil éter. Rendimiento: 0,035 g de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) (compuesto X) (55%).

40

Ejemplo B3

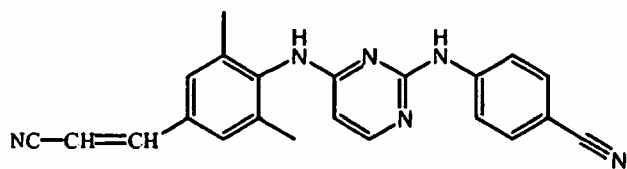
45 Se llevaron 4,41 g (10 mmol) de producto intermedio (IV-b) y 15 ml de N,N-dimetilacetamida a un matraz de 100 ml bajo nitrógeno. A esta mezcla se le añadieron 0,98 g de acetato de sodio (12 mmol), 107 mg (Pd 0,1 mmol) de Pd/C al 10% (húmedo) y 1 ml (15 mmol) de acrilonitrilo. Se calentó la mezcla a 140°C y se siguió la evolución de la reacción mediante cromatografía de líquidos. La reacción produjo 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E/Z=80/20) que se sometió a tratamiento final produciendo 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) tal como se describió anteriormente en el ejemplo B2.

50



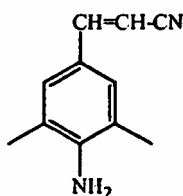
## REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo,



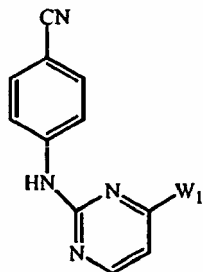
(I)

- 10 que comprende hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (II), una sal de adición de ácido apropiada o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo



(II)

- 15 con un producto intermedio de fórmula (III), una sal de adición de ácido apropiada o un N-óxido del mismo



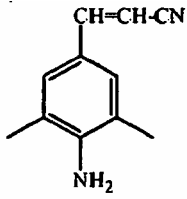
(III)

en la que  $W_1$  representa un grupo saliente adecuado, en presencia de un disolvente adecuado,

- 20 opcionalmente seguido, si se desea, por la conversión de la base libre en una sal de adición de ácido mediante tratamiento con un ácido, o a la inversa, por la conversión de la forma de sal de adición de ácido en la base libre mediante tratamiento con álcali; y opcionalmente seguido, si se desea, por la preparación de formas estereoquímicamente isoméricas, formas de N-óxido o aminas cuaternarias del mismo.
- 25 2. Proceso según la reivindicación 1, en el que el disolvente es acetonitrilo.
3. Proceso según la reivindicación, 1 en el que el disolvente es 1-metil-2-pirrolidinona.
- 30 4. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el producto intermedio de fórmula (II), una sal de adición de ácido apropiada o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo se hace reaccionar con un producto intermedio de fórmula (III) o una sal de adición de ácido apropiada del mismo.
- 35 5. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el producto intermedio de fórmula (II), o una sal de adición de ácido apropiada del mismo, se hace reaccionar con un producto intermedio de fórmula (III) o una sal de adición de ácido apropiada del mismo, opcionalmente seguido, si se desea, por la conversión de la base libre en una sal de adición de ácido mediante tratamiento con un ácido, o a la inversa, por la conversión de la forma de sal de adición de ácido en la base libre mediante tratamiento con álcali; y opcionalmente seguido, si se desea, por la preparación de formas estereoquímicamente isoméricas, formas de N-óxido o aminas cuaternarias del mismo.

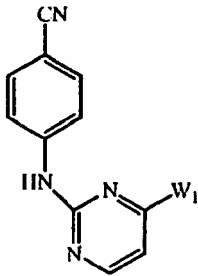
6. Proceso para la preparación de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se hace reaccionar

5



(II)

con

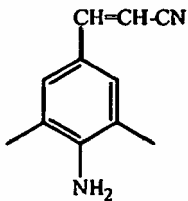


(III)

10

seguido por la preparación de la forma estereoquímicamente isomérica (E) y, si se desea, por la conversión de la base libre en una sal de adición de ácido mediante tratamiento con un ácido.

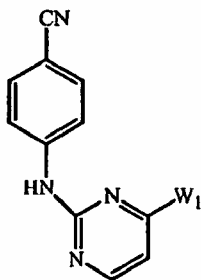
15 7. Proceso para la preparación de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se hace reaccionar una sal de adición de ácido de



(II)

20

con



(III)

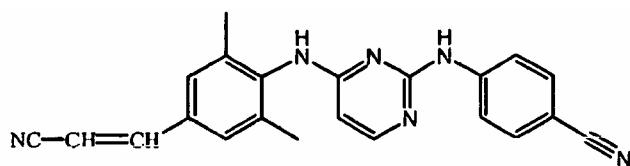
seguido por la preparación de la forma estereoquímicamente isomérica (E) y, si se desea, por la conversión de la forma de sal de adición de ácido en la base libre mediante tratamiento con álcali.

5

8. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $W_1$  es halo.

9. Proceso según la reivindicación 8, en el que  $W_1$  es cloro.

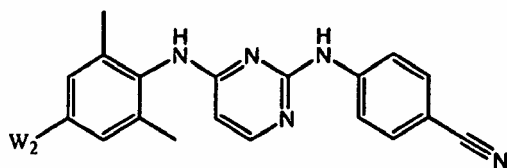
10. Proceso para la preparación de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo



(I)

15

que comprende hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV), una sal de adición de ácido apropiada o un N-óxido del mismo



(IV)

20

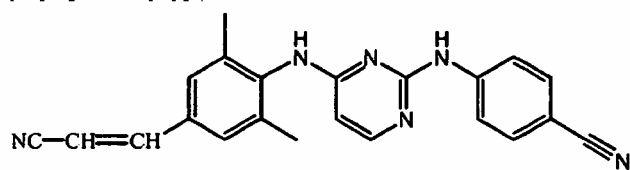
en la que  $W_2$  representa un grupo saliente adecuado, con acrilonitrilo en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado,

25

opcionalmente seguido, si se desea, por la conversión de la base libre en una sal de adición de ácido mediante tratamiento con un ácido, o a la inversa, por la conversión de la forma de sal de adición de ácido en la base libre mediante tratamiento con álcali; y opcionalmente seguido, si se desea, por la preparación de formas estereoquímicamente isoméricas, formas de N-óxido o aminas cuaternarias del mismo.

30

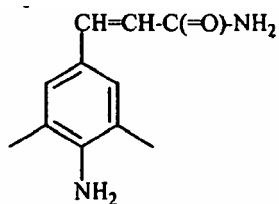
11. Proceso para la preparación de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo



(I)

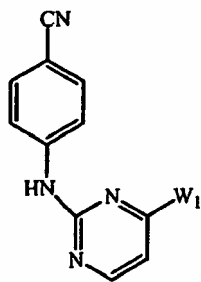
que comprende hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI), una sal de adición de ácido apropiada o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo

5



(VI)

con un producto intermedio de fórmula (III), una sal de adición de ácido apropiada o un N-óxido del mismo

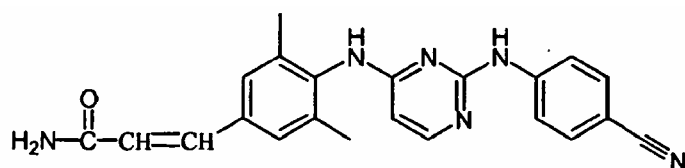


(III)

10

en la que  $W_1$  representa un grupo saliente adecuado, en presencia de un disolvente adecuado, seguido por la deshidratación del producto intermedio de fórmula (VII) así obtenido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una forma estereoquímicamente isomérica o un N-óxido del mismo,

15



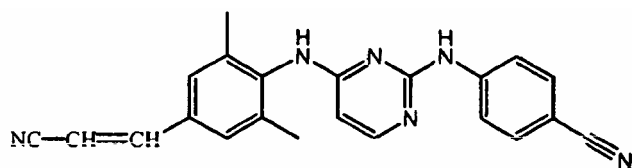
(VII)

opcionalmente seguido, si se desea, por la conversión de la base libre en una sal de adición de ácido mediante tratamiento con un ácido, o a la inversa, por la conversión de la forma de sal de adición de ácido en la base libre mediante tratamiento con álcali; y opcionalmente seguido, si se desea, por la preparación de formas estereoquímicamente isoméricas, formas de N-óxido o aminas cuaternarias del mismo.

20

12. Proceso para la preparación de 4-[[4-[[4-(2-cianoetil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo

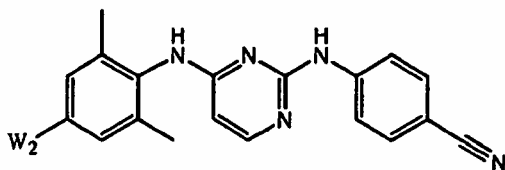
25



(I)

que comprende hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV), una sal de adición de ácido apropiada o N-óxido del mismo

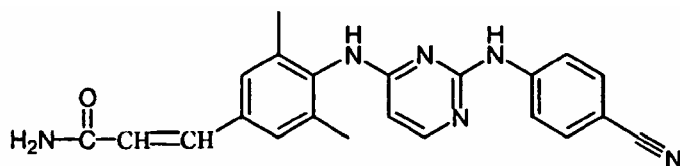
5



(IV)

en la que W<sub>2</sub> representa un grupo saliente adecuado, con acrilamida en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado, seguido por la deshidratación del producto intermedio de fórmula (VII) así obtenido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una forma estereoquímicamente isomérica o N-óxido del mismo,

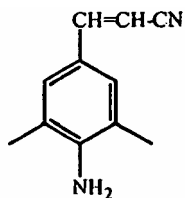
10



(VII)

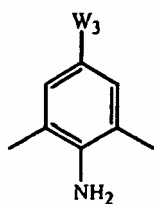
15 opcionalmente seguido, si se desea, por la conversión de la base libre en una sal de adición de ácido mediante tratamiento con un ácido, o a la inversa, por la conversión de la forma de sal de adición de ácido en la base libre mediante tratamiento con álcali; y opcionalmente seguido, si se desea, por la preparación de formas estereoquímicamente isoméricas, formas de N-óxido o aminas cuaternarias del mismo.

20 13. Proceso para la preparación de un producto intermedio de fórmula (II), una sal de adición de ácido apropiada, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo



(II)

25 que comprende hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (V), una sal de adición de ácido apropiada o una amina cuaternaria del mismo

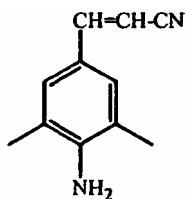


(V)

en la que  $W_3$  representa un grupo saliente adecuado, con acrilonitrilo en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado,

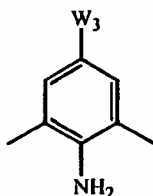
5 opcionalmente seguido, si se desea, por la conversión de la base libre en una sal de adición de ácido mediante tratamiento con un ácido, o a la inversa, por la conversión de la forma de sal de adición de ácido en la base libre mediante tratamiento con álcali; y opcionalmente seguido, si se desea, por la preparación de formas estereoquímicamente isoméricas, formas de N-óxido o aminas cuaternarias del mismo.

10 14. Proceso para la preparación de un producto intermedio de fórmula (II), una sal de adición de ácido apropiada, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo



(II)

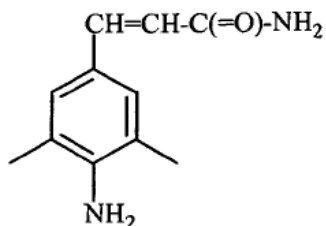
15 que comprende hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (V), una sal de adición de ácido apropiada o una amina cuaternaria del mismo



(V)

20 en la que  $W_3$  representa un grupo saliente adecuado, con acrilamida en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado, seguido por la deshidratación del producto intermedio de fórmula (VI) así obtenido, una sal de adición de ácido apropiada, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo,

25



(VI)

opcionalmente seguido, si se desea, por la conversión de la base libre en una sal de adición de ácido mediante

tratamiento con un ácido, o a la inversa, por la conversión de la forma de sal de adición de ácido en la base libre mediante tratamiento con álcali; y opcionalmente seguido, si se desea, por la preparación de formas estereoquímicamente isoméricas, formas de N-óxido o aminas cuaternarias del mismo.

- 5 15. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 10, 13 ó 14, en el que el catalizador de paladio es un catalizador de paladio heterogéneo.
16. Proceso según la reivindicación 15, en el que el catalizador de paladio heterogéneo es paladio sobre carbono.
- 10 17. Proceso según la reivindicación 13 ó 14, en el que  $W_3$  es halo.
18. Proceso según la reivindicación 17, en el que  $W_3$  es yodo.
- 15 19. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzocitrilo de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo es 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzocitrilo (E).
- 20 20. Proceso según la reivindicación 13 ó 14, en el que el producto intermedio de fórmula (II), una sal de adición de ácido apropiada, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo es

