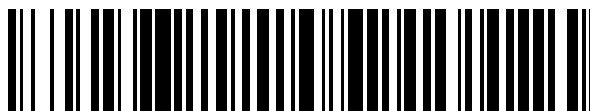


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 873**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2005 E 05771218 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 1778668**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de dihidropteridinonas**

30 Prioridad:

**14.08.2004 EP 04019365**  
**27.01.2005 EP 05001611**

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

**18.11.2013**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es:

**LINZ, GUENTER;  
KRAEMER, GERD F.;  
GUTSCHERA, LUDWIG y  
ASCHE, GEERT**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

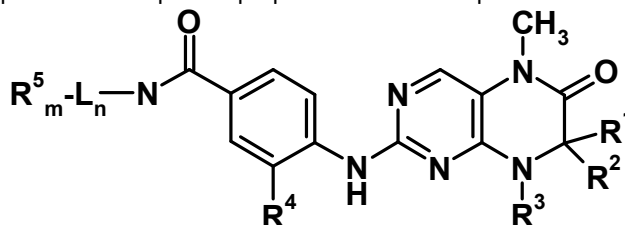
**ES 2 429 873 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de dihidropteridinonas

5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de dihidropteridinonas de la fórmula general (I)



(I)

en la que los radicales L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados mencionados en las reivindicaciones y en la descripción,

10 Antecedentes de la invención

Los derivados de pteridinona se conocen del estado de la técnica como principios activos con efecto antiproliferativo. El documento WO 03/020722 describe el uso de derivados de dihidropteridinona para el tratamiento de enfermedades tumorales, así como procedimientos para su preparación.

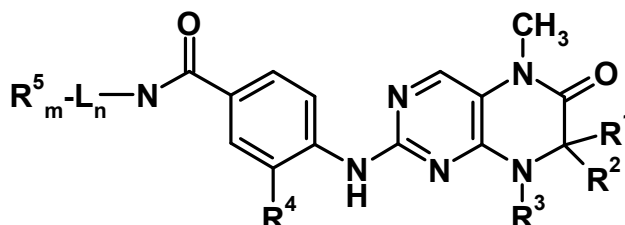
15 Es objeto de la presente invención un procedimiento mejorado para la preparación de dihidropteridinonas según la invención.

Descripción detallada de la invención

20 La presente invención soluciona el objeto precedentemente mencionado a través del procedimiento de síntesis descrito a continuación, que representa un procedimiento convergente en comparación con el procedimiento descrito en el documento WO 03/020722.

De esta manera, es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de dihidropteridinonas de la fórmula general (I)

25



(I)

en la que significan

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> iguales o distintos, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituido,

o

30 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos un puente alquilo de 2 a 5 miembros, que puede contener 1 a 2 heteroátomos,

R<sup>3</sup> hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> eventualmente sustituidos, o

un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, policicloalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, policicloalqueno C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> eventualmente sustituidos y/o en puente,

35 que contiene 1 a 2 heteroátomos y heterocicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> que contiene 1 a 2 heteroátomos, o

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> juntos un puente de alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> saturado o insaturado, que eventualmente puede contener 1 heteroátomo,

R<sup>4</sup> un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, -CN, hidroxilo, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> y halógeno, o

un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquinoxilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquinoxilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfoxo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente sustituidos,

40

L un enlazador seleccionado del grupo compuesto por alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, -alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, -arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> eventualmente sustituidos, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> eventualmente en puente y hete-

roarilo que eventualmente contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno,

n 0 ó 1

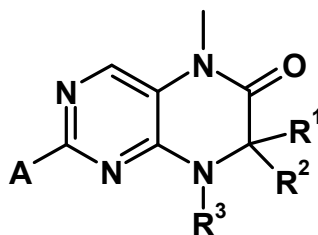
m 1 ó 2

5  $R^5$  un radical seleccionado del grupo compuesto por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piperazinilcarbonilo, pirrolidinilo, tropenilo,  $R^8$ -dicetometilpiperazinilo, sulfoxomorfolinilo, sulfonilmorfolinilo, tiomorfolinilo,  $-NR^8R^9$  y azacicloheptilo eventualmente sustituidos,

$R^6$ ,  $R^7$  iguales o distintos, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

y

10  $R^8$ ,  $R^9$  sustituyentes no sustituidos de nitrógeno en  $R^5$ , iguales o distintos, ya sea hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, piranilo, piridinilo, pirimidinilo, alquiloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilmetiloxicarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, arilsulfonilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y aril C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en donde un compuesto de la fórmula (II)

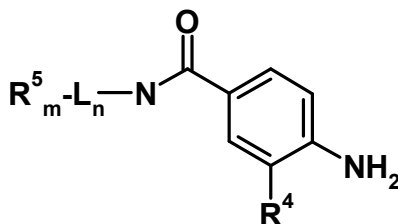


(II)

15

en la que

$R^1$  a  $R^3$  presentan el significado indicado y A es un grupo lábil, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III),



(III)

20

en la que

$R^4$ ,  $R^5$ , L y m, n pueden presentar el significado indicado, en presencia de ácido sulfónicos orgánicos.

25

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de dihidropteridinonas de la fórmula general (I) tal como se describió precedentemente, en la que  $R_5$  representa un radical morfolinilo o piperazinilo que puede estar mono- o disustituido con un grupo alquilo o cicloalquilo, con preferencia ciclopropilmetilo o dimetilo.

30

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de dihidropteridinonas de la fórmula general (I) tal como se describió precedentemente, en la que las dihidropteridinonas están seleccionadas del grupo compuesto por las siguientes dihidropteridinonas de la fórmula general (I)

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Config. R <sup>1</sup> o R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
27	H		R			
44	H		R		H	
55	H		R			
58	H		R			
102	H		R			

103	H		R			
105	H		R			
110	H		R			
115	H		R			
133	H		R			
134	H		R			
234	H		R			
240	H		R			

en la que las abreviaturas  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  y  $X_5$  utilizadas en la tabla figuran cada una para un enlace con una posición en la fórmula general mencionada en la tabla en lugar de los correspondientes radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $L-R^5$ .

5 Se prefiere un procedimiento en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de catalizadores ácidos, tales como ácidos inorgánicos y orgánicos.

Además, se prefiere un procedimiento en el que, como catalizadores ácidos, se emplean ácidos sulfónicos orgánicos, preferentemente ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

10 Se prefiere en especial un procedimiento en el que la cantidad de catalizador ácido añadido varía entre 0,001 y 2 equivalentes.

15 Si el compuesto de la fórmula (I) contiene uno o varios grupos básicos en el radical  $R^5_{m-L_n}$ , se deberá añadir para la protonación y así el bloqueo del grupo básico o de los grupos básicos, adicionalmente a la cantidad catalítica de ácido, otro equivalente de ácido u otros equivalentes de ácido. En este caso, se prefiere en especial un procedimiento en el que la cantidad de catalizador ácido añadido es superior a un equivalente.

20 Por otra parte, se prefiere en especial un procedimiento en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo compuesto por amidas, tales como dimetilformanida, dimetilacetamida o N-metilpirrolidinona, ureas tales como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona (DMPU o dimetilpropilurea), sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido o sulfonas tales como sulfolano, alcoholes primarios tales como metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol o 1-pentanol, alcoholes secundarios tales como 2-propanol o 2-butanol, alcoholes secundarios isoméricos del pentano o del hexano, alcoholes terciarios del butano, del pentano o del hexano, acetonitrilo y 2-propilnitrilo. Se prefieren especialmente los alcoholes secundarios tales como 2-propanol, 2-butanol o 2-metil-4-pentanol.

25 Se prefiere en especial un procedimiento en el que la temperatura de reacción varía entre 18 °C y 180 °C, preferentemente entre 100°C y 150 °C.

Las reacciones también se pueden llevar a cabo bajo presión en disolventes de bajo punto de ebullición o con ayuda de microondas como fuente de energía.

30 La elaboración de las reacciones se realiza de acuerdo con métodos habituales, por ejemplo, a través de etapas de purificación por extracción o procesos de precipitación o cristalización.

35 Los compuestos según la invención pueden existir en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales, diastereoisómeros o racematos, en forma de los tautómeros, así como en forma de las bases libres o las correspondientes sales de adición con ácidos farmacológicamente inocuos -tales como, por ejemplo, sales por adición de ácidos halohídricos, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido diglicólico o metanosulfónico.

40 Por grupos alquilo así como grupos alquilo que son componente de otros radicales se designan grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 12 átomos de carbono, con preferencia 1 – 6, con preferencia especial 1-4 átomos de carbono, se mencionan a modo de ejemplo: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y dodecilo. Siempre que no se indique otra cosa, quedan comprendidas por las denominaciones propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y dodecilo precedentemente mencionadas todas las formas isoméricas posibles. A modo de ejemplo, la denominación propilo comprende los dos radicales isoméricos n-propilo e iso-propilo, la denominación butilo, n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo y ter.-butilo, la denominación pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo.

50 En los grupos alquilo precedentemente mencionados, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por otros radicales. Estos grupos alquilo pueden estar sustituidos, a modo de ejemplo, por flúor. Eventualmente, también pueden estar reemplazados todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo.

55 Como puente de alquilo se designan, siempre que no se indique otra cosa, grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, propileno, isopropileno, n-butileno, iso-butilo, sec.-butilo y ter.-butilo, etc. Se prefieren especialmente puentes de metileno, etileno, propileno y butileno. En los puentes de alquilo mencionados pueden estar reemplazados eventualmente 1 a 2 átomos de C por uno o varios heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre.

60 Se consideran como grupos alqueno (también siempre que sean componente de otros radicales) grupos alqueno ramificados y no ramificados con 2 a 10 átomos de carbono, con preferencia 2 - 6 átomos de carbono, con preferencia especial 2 - 3 átomos de carbono, siempre que presenten al menos un enlace doble. A modo de ejemplo se mencionan: etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, etc. Siempre que no se mencione otra cosa, quedan comprendidos por las denominaciones precedentemente mencionadas propenilo, butenilo, etc. todas las formas isoméricas posibles. A modo de ejemplo, la denominación butenilo comprende 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo y 1-etil-1-etenilo.

En los grupos alquenilo antes mencionados, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por otros radicales, siempre que no se describa otra cosa. Estos grupos alquilo pueden estar reemplazados, a modo de ejemplo, por los átomos de halógeno flúor. Eventualmente, también pueden estar reemplazados todos los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo.

Como grupos alquinilo (también siempre que sean componente de otros radicales) se designan grupos alquinilo ramificados y no ramificados con 2 a 10 átomos de carbono, siempre que presenten al menos un enlace triple, por ejemplo etinilo, propargilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, etc., con preferencia etinilo o propinilo.

En los grupos alquinilo precedentemente mencionados, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por otros radicales, siempre que no se describa otra cosa. Estos grupos alquilo pueden estar sustituidos, a modo de ejemplo, por flúor. Eventualmente, también pueden estar reemplazados todos los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo.

El término arilo corresponde a un sistema de anillos aromático con 6 a 14 átomos de carbono, preferentemente 6 ó 10 átomos de carbono, con preferencia fenilo, que puede llevar, siempre que no se describa otra cosa, por ejemplo uno o varios de los sustituyentes que se mencionan a continuación: OH, NO<sub>2</sub>, CN, OMe, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, halógeno, con preferencia flúor o cloro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, con preferencia alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, con preferencia especial metilo o etilo, -alquilo O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, con preferencia -O-metilo u -O-etilo, -COOH, -COO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, con preferencia -O-metilo u -O-etilo, -CONH<sub>2</sub>.

Como radicales heteroarilo, en los que hasta dos átomos de C están reemplazados por uno o dos átomos de nitrógeno, se mencionan por ejemplo pirrol, pirazol, imidazol, triazol, piridina, pirimidina, en donde cada uno de los anillos heteroarilo antes mencionados también pueden estar eventualmente condensados a un anillo benceno, con preferencia bencimidazol, y en donde estos heterociclos, siempre que no se describa otra cosa, pueden llevar a modo de ejemplo uno o varios de los sustituyentes mencionados a continuación: F, Cl, Br, OH, OMe, metilo, etilo, CN, CONH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, fenilo eventualmente sustituido, heteroarilo eventualmente sustituido, con preferencia piridilo eventualmente sustituido.

Como radicales cicloalquilo se designan radicales cicloalquilo con 3 - 12 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, con preferencia ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en donde cada uno de los radicales cicloalquilo antes mencionados puede llevar eventualmente uno o varios sustituyentes, por ejemplo: OH, NO<sub>2</sub>, CN, OMe, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> o halógeno, con preferencia flúor o cloro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, con preferencia alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, con preferencia alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, con preferencia especial metilo o etilo, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, con preferencia -O-metilo u -O-etilo, -COOH, -COO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, con preferencia -COO-metilo o -COO-etilo o -CONH<sub>2</sub>. Sustituyentes de especial preferencia de los radicales cicloalquilo son =O, OH, NH<sub>2</sub>, metilo o F.

Como radicales cicloalquenilo se designan radicales cicloalquilo con 3 - 12 átomos de carbono que presentan al menos un enlace doble, por ejemplo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, con preferencia ciclopropenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo, en donde cada uno de los radicales cicloalquenilo antes mencionados pueden llevar eventualmente uno o varios otros sustituyentes.

"=O" significa un átomo de oxígeno unido a través de un enlace doble.

Como radicales heterocicloalquilo se mencionan, siempre que en las definiciones no se describa otra cosa, heterociclos saturados o insaturados de 3 a 12 miembros, con preferencia de 5, 6 ó 7 miembros, que pueden contener como heteroátomos nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo tetrahidrofurano, tetrahidrofuranona,  $\gamma$ -butirilactona,  $\alpha$ -pirano,  $\gamma$ -pirano, dioxolano, tetrahidropirano, dioxano, dihidrotiofeno, tiolano, ditiolano, pirrolina, pirrolidina, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, tetrazol, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, triazina, tetrazina, morfolina, tiomorfolina, diazepam, oxazina, tetrahidro-oxazinilo, isotiazol, pirazolidina, con preferencia morfolina, pirrolidina, piperidina o piperazina, en donde el heterociclo puede llevar eventualmente sustituyentes, por ejemplo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, con preferencia .metilo, etilo o propilo.

Como radicales policicloalquilo se designan radicales cicloalquilo bi-, tri-, tetra- o pentacíclicos eventualmente sustituidos, por ejemplo pinano, 2,2,2-octano, 2,2,1-heptano o adamantano. Como radicales policicloalquenilo se designan radicales cicloalquenilo bi-, tri-, tetra- o pentacíclicos de 8 miembros eventualmente en puente y/o sustituidos, con preferencia radicales bicicloalquenilo o tricicloalquenilo, siempre que presenten al menos un enlace doble, por ejemplo norborneno.

Como radicales espiroalquilo se designan radicales alquilo espirocíclicos C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> eventualmente sustituidos.

Como halógeno se designa en general flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor, cloro o bromo, con preferencia especial cloro.

Como grupo lábil A se designa un grupo lábil tal como, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, metansulfonilo, etansulfonilo, trifluorometansulfonilo o p-toluensulfonilo, con preferencia cloro.

5 La preparación de los compuestos intermedios (II) y (III) puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos conocidos en la bibliografía, por ejemplo de modo análogo a las síntesis descritas en el documento WO 03/020722.

La preparación del compuesto intermedio (III) también se puede efectuar de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación para el caso de ciclohexanos sustituidos con trans-diamino.

10 De modo análogo a la forma de proceder descrita precedentemente, se obtienen, entre otros, los compuestos de la fórmula (I) enumerados en la Tabla 1.

Las abreviaturas  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  y  $X_5$  utilizadas en la Tabla 1 figuran cada una para un enlace con una posición en la fórmula general mencionada en la Tabla 1 en lugar de los correspondientes radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $L-R^5$ .



Tabla 1

Ejemplo N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Config. R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L <sub>n</sub> -R <sup>5</sup> <sub>m</sub>
1	H		R			
2	H		R			
3	H		R		H	
4	H		R		H	
5	H		R			
6	H		R			
7	H		R			

8	H		R		H	
9	H		R			
10	H		R		H	
11	H		R		H	
12	H		R		H	
13	H		R			
14	H		R		H	
15	H		R			
16	H		R			

17	H		R			
18	H		R		H	
19	H		R			
20	H		R			
21	H		R			
22	H		R			
23	H		R			
24	H		R			
25	H		R			

26	H		R			
27	H		R			
28	H		R			
29	H		R			
30	H		R			
31	H		R		H	
32	H		R			
33	H		R		H	
34	H		R			

35	H		R			
36	H		R			
37	H		R			
38	H		R			
39	H		R		H	
40	H		R			
41	H		R			
42	H		R			
43	$X_1-CH_3$					
44	H		R		H	

45	H		R			
46	H		R			
47	H		R		H	
48	H		R		H	
49	H		R			
50	H		R			
51	H		R			
52	H		R			
53						

54	H		R			
55	H		R			
56	H		R			
57	H		R			
58	H		R			
59	H		R			
60	H		R			
61						
62	H		R			
63	H		R			

64	H		R			
65	H		R			
66	H		R			
67	H		R			
68	H		R		H	
69	H		R		H	
70	H		R		H	
71	H		R			
72	H		R			
73	H		R		H	

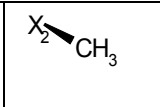
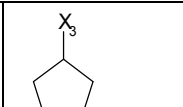
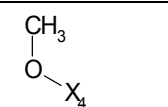
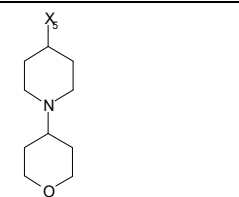
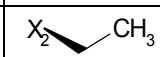
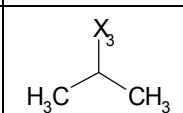
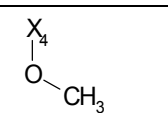
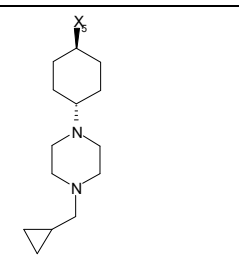
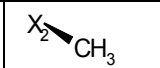
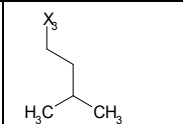
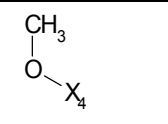
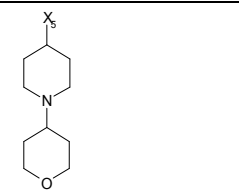
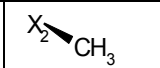
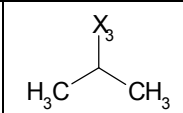
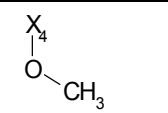
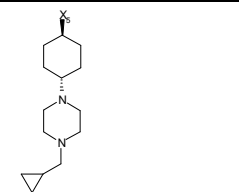
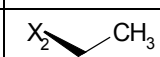
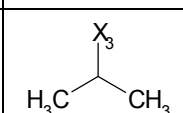
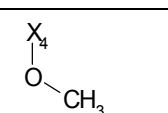
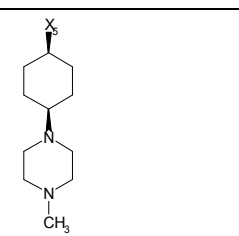
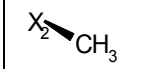
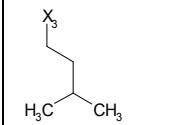
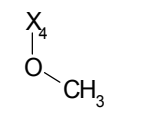
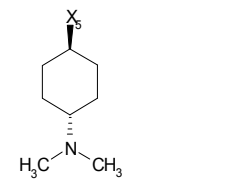
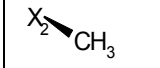
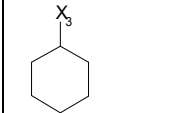
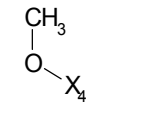
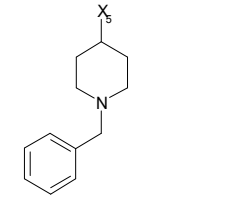

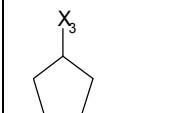
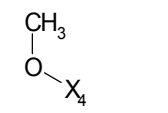
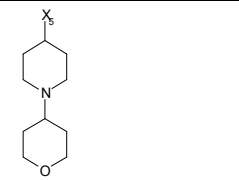


74	H		R			
75	H		R			
76	H		R			
77	H		R		H	
78	H		R		H	
79	H		R		H	
80	H		R			
81	H		R			
82	H		R			
83	H		R			

84	H		R			
85	H		R		H	
86	H		R			
87	H		R			
88	H		R			
89	H		R			
90	H		R			
91	H		R			
92	H		R		H	

93	H		R		H	
94	H		R		$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_4$	
95	H		R		$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_4$	
96	H		R		$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{X}_4$	
97	H		R		$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{X}_4$	
98	H		R		$\text{X}_4-\text{O}-\text{CH}_3$	
99	H		R		$\text{X}_4-\text{O}-\text{CH}_3$	
100	H		R		$\text{X}_4-\text{O}-\text{CH}_3$	

101	H		R			
102	H		R			
103	H		R			
104	H		R			
105	H		R			
106	H		R			
107	H		R			
108	H		R			

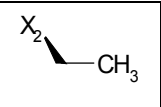
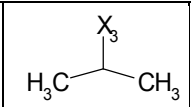
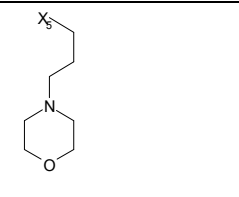
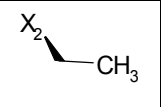
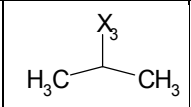
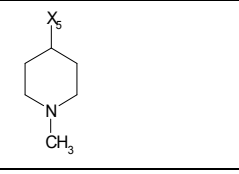
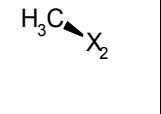
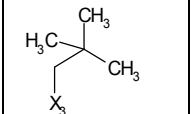
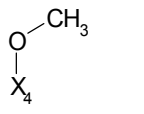
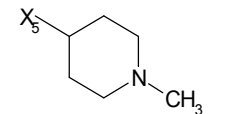
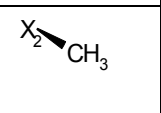
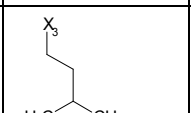
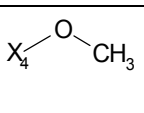
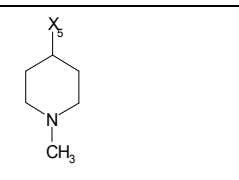
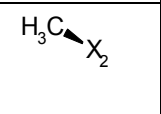
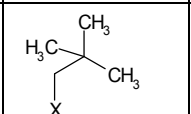
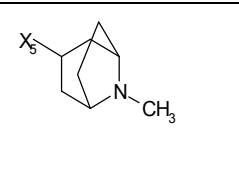
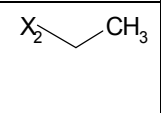
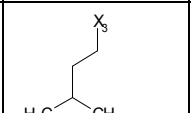
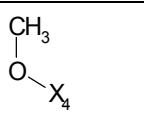
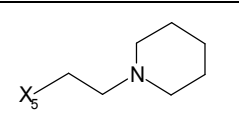
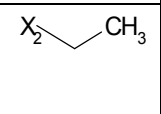
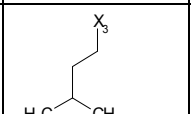
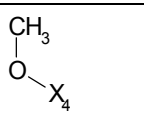
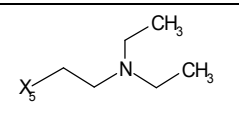
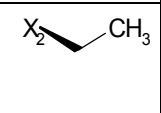
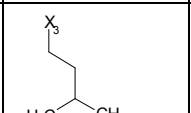
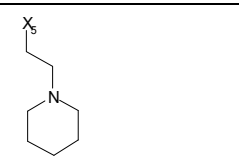
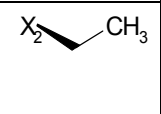
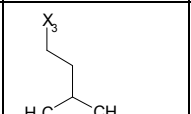
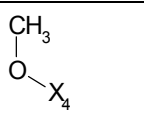
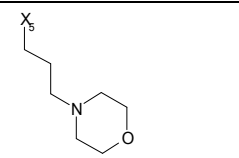
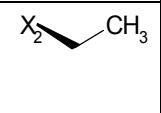
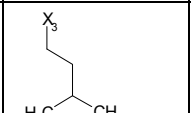
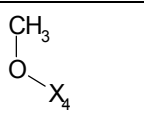
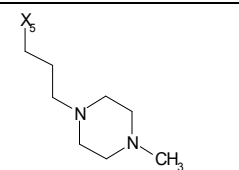
109	H		R			
110	H		R			
111	H		R			
112	H		R			
113	H		R			
114	H		R			
115	H		R			
116	H		R			

117	H		R			
118	H		R			
119	H		R			
120	H		R			
121	H		R			
122	H		R			
123	H		R			
124	H		R			
125	H		R			


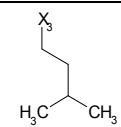
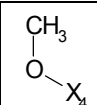
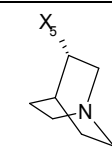

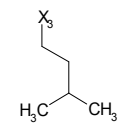
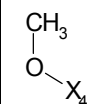
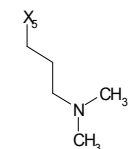

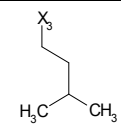
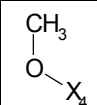
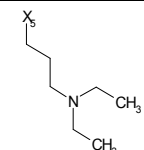

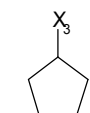
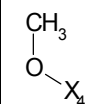
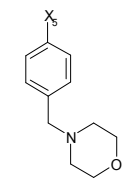

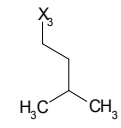
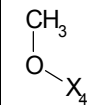
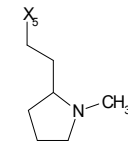

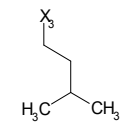
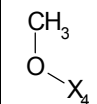
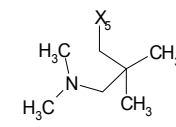

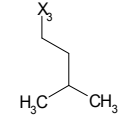
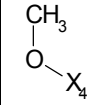
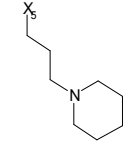

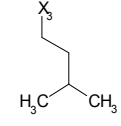
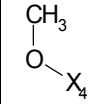
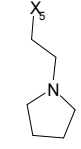

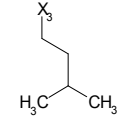
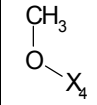
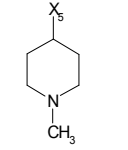

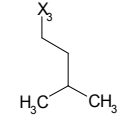
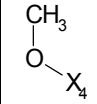
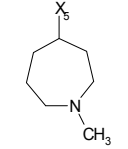
126	H		R			
127	H		R			
128	H		R			
129	H		R			
130	H		R			
131	H		R			
132	H		R			
133	H		R			

134	H		R			
135	H		R			
136	H		R			
137	H		R			
138	H		R			
139	H		R			
140	H		R			
141	H		R			
142	H		R			

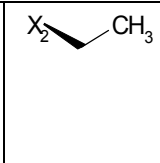
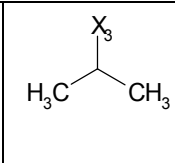
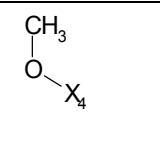
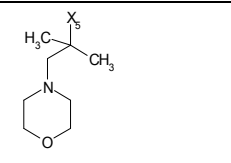
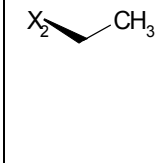
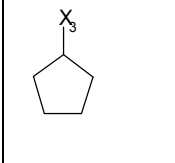
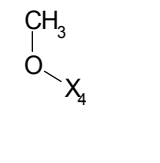
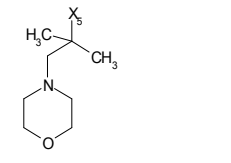
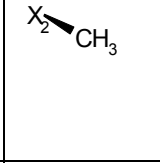
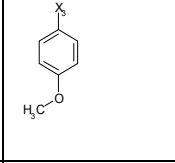
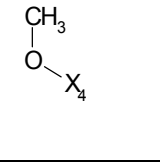
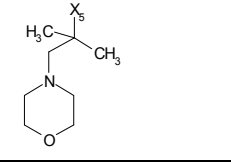
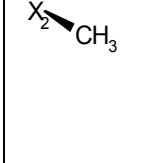
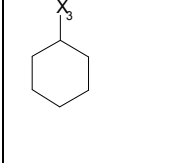
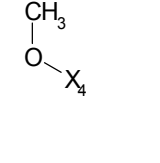
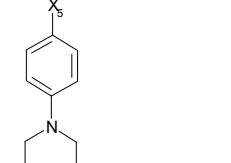
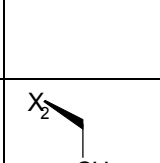
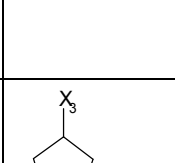
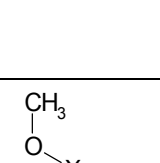
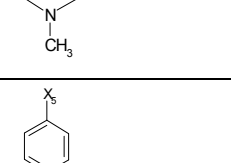
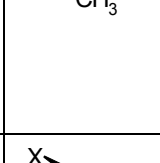
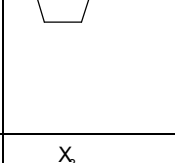
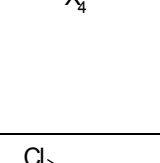
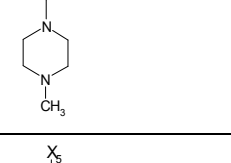
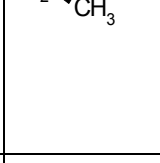
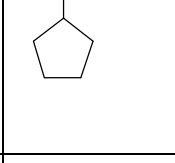
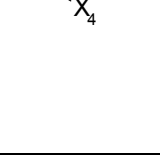
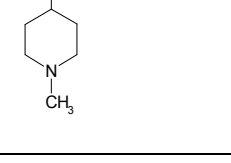
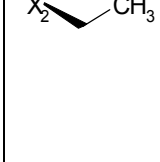
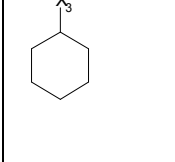
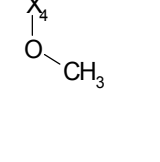
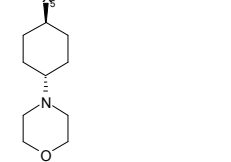
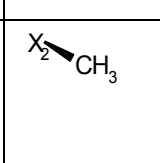
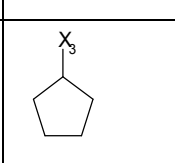
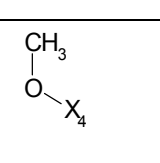
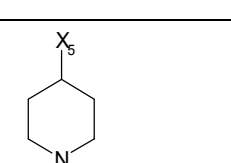


143	H		R		H	
144	H		R		H	
145	H		R			
146	H		R			
147	H		R		H	
148	H		R			
149	H		R			
150	H		R		H	
151	H		R			
152	H		R			

153	H		R			
154	H		R		H	
155	H		R		H	
156	H		R			
157	H		R			
158	H		R			
159	H		R			
160	H		R			
161	$X_1-CH_3$					
162	$X_1-CH_3$					

163	H		R			
164	H		R			
165	H		R			
166	H		R			
167	H		R			
168	H		R			
169	H		R			
170	H		R			
171	H		R			
172	H		R			

173	H		R			
174	H		R			
175	H		R			
176	H		R			
177	H		R			
178	H		R			
179	H		R			
180	H		R			
181	H		R			
182	H		R			

183	H		R			
184	H		R			
185	H		R			
186	H		R			
187	H		R			
188	H		R			
189	H		R			
190	H		R			
191	H		R			

192	H		R			
193	H		R			
194	H		R			
195	H		R			
196	H		R			
197	H					
198	H		R			
199	H		R			
200	H		R			

201	H		R			
202						
203	H		R			
204	H		R			
205	H		R			
206	H		R			
207	H		R			
208	H		R			

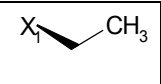
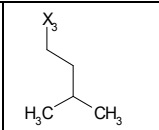
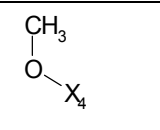
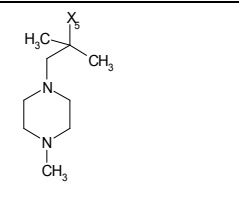
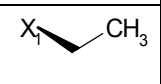
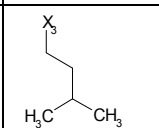
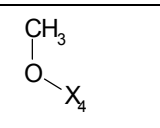
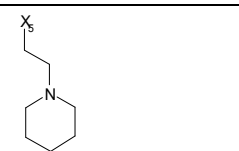
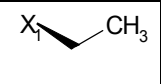
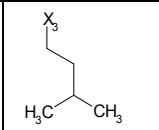
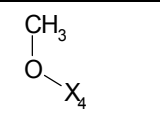
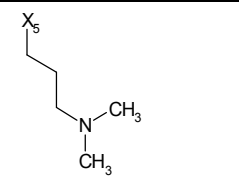
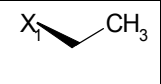
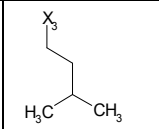
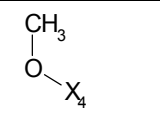
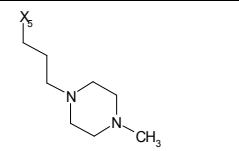
209	H		R			
210	H		R			
211						
212						
213	H		R			
214	H		R			
215						



216	H		R			
217	H		R			
218	H		R			
219	H		R			
220	H		R			
221	H		R			
222	H		R			
223	H		R			

224	H		R			
225	H		R		H	
226	H		R			
227	H		R			
228	H		R			
229	H		R			
230	H		R			
231	H		R			
232	H		R			

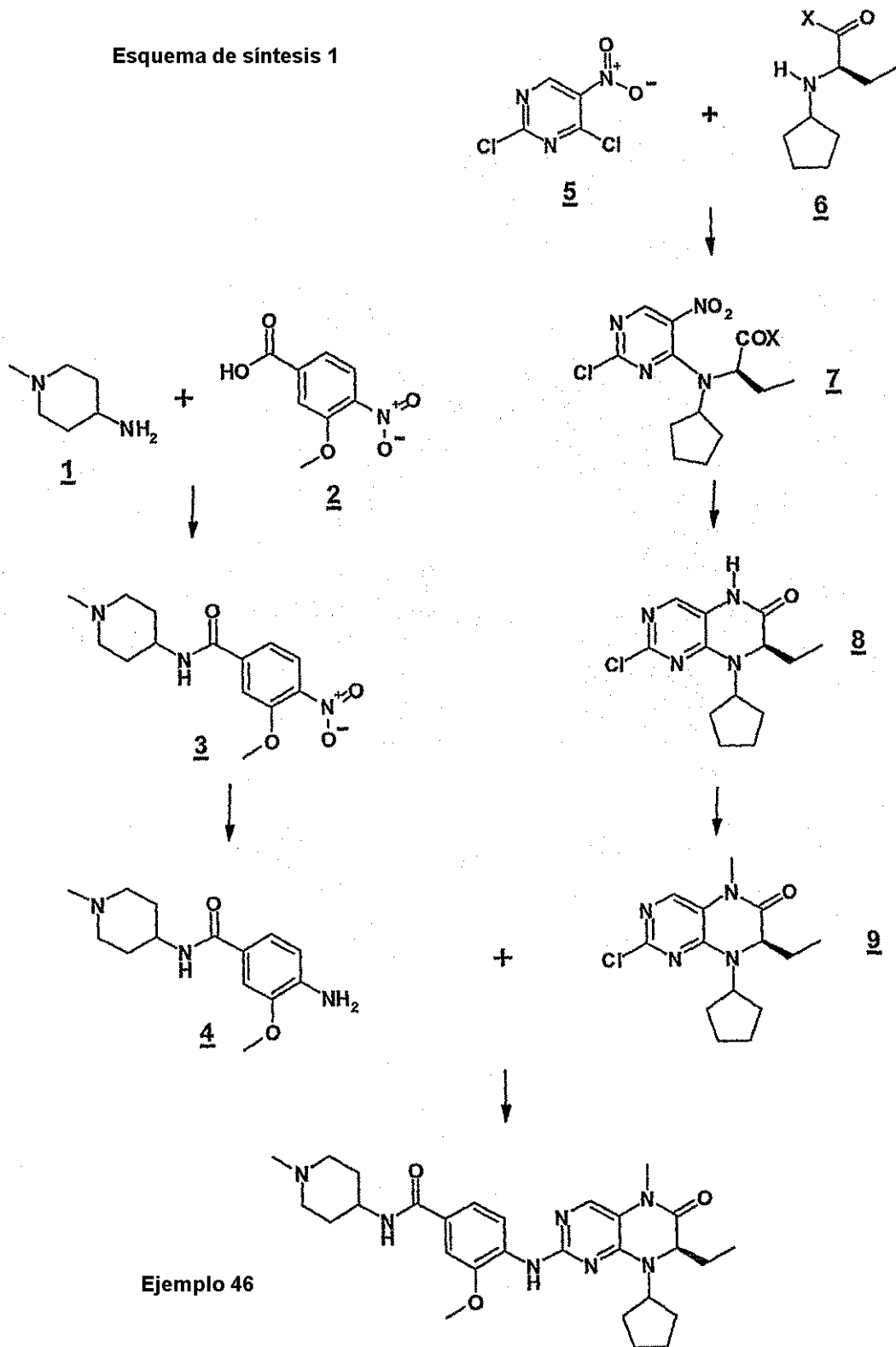
233	H		R			
234	H		R			
235	H		R			
236	H		R			
237	H		R			
238	H		R			
239	H		R			
240	H		R			

241	H		R			
242	H		R			
243	H		R			
244	H		R			

Los siguientes ejemplos de síntesis deben entenderse como forma de proceder ilustrativa de la explicación ulterior de la invención, sin limitarla a su objeto. Las síntesis están representadas en los Esquemas (1) a (3).

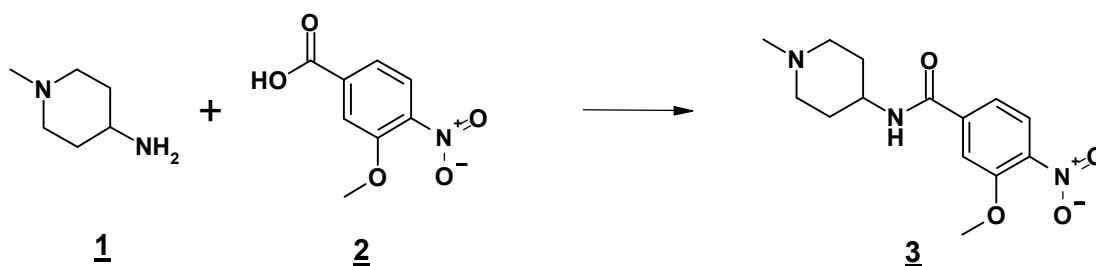
5 Síntesis de compuesto de ejemplo N.º 46 (Esquema de síntesis 1)

Esquema de síntesis 1



Ejemplo 46

- Preparación del fragmento de anilina **4** por:
- Preparación del compuesto **3**



## Variante 1A:

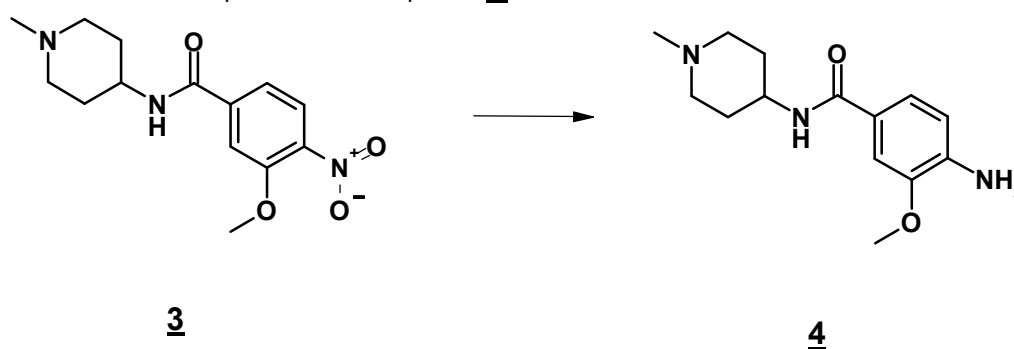
5 Se agita una suspensión de 100 g (0,507 mol) de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico **2**, 163 g (0,508 mol) de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 192 mL (1,1 mol) de etildiisopropilamina en 1,2 L de diclorometano durante una hora a 25°C. A la disolución producida se añaden 58 g (0,508 mol) de 1-metil-4-aminopiperidina **1** y se agita durante 16 horas a 20°C. La disolución se evapora hasta 600 mL y la fase orgánica se lava cinco veces con 80 mL de disolución de amoníaco 1 molar. La fase orgánica se evapora y el residuo se cromatografía con diclorometano / metanol / amoníaco concentrado (15:1:0.1) sobre gel de sílice. Las fracciones de producto se combinan, el disolvente se evapora y el producto se cristaliza en acetato de etilo / metanol. Se obtienen 123 g de producto **3**.

## Variante 1B:

15 Se disponen 4,00 kg (20,3 mol) de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico **2** en 54 L de tolueno. A presión normal se destilan 16 L de tolueno. Se enfría hasta 105°C y se añaden 40 ml de dimetilformamida en 2 L de tolueno. A una temperatura de camisa de 120°C se dejan fluir 2,90 kg (24,3 mol) de cloruro de tionilo en un lapso de 30 min y se enjuaga con 4 L de tolueno. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 1 hora. Luego se destilan 12 L de tolueno a presión normal. El contenido del reactor se enfría. Se hace entrar una disolución de 2,55 kg (22,3 mol) de 1-metil-4-aminopiperidina **1** en 2 L de tolueno y 2,46 kg (24,3 mol) de trietilamina en 2 L de tolueno a 55 - 65°C. Se enjuaga con 4 L de tolueno. La suspensión se agita durante 1 hora. Se hacen entrar 20 L de agua y se añaden a 35-40°C 3,08 kg (30,4 mol) de ácido clorhídrico concentrado (36%). Se enjuaga con 2 L de tolueno. A 35 - 40°C se producen 2 fases. La fase orgánica se separa y la fase acuosa que contiene el producto se vuelve a llevar al reactor. Se enjuaga con 4 L de agua. A presión reducida se destilan 3,2 L de agua a 50°C. A la disolución residual se hacen entrar a 40°C 4,87 kg (60,9 mol) de disolución de hidróxido de sodio (50%). Se enjuaga con 4 L de agua. Se deja enfriar la suspensión con el producto hasta 22°C y se agita durante 30 min a esta temperatura. La suspensión se filtra por nucha y la torta filtrante se lava con 40 L de agua. El producto se seca en un armario de secado al vacío a 40°C. Se obtienen 5,65 kg de producto.

30 .

- Preparación del compuesto **4**:



## Variante 2A:

35 Se hidrogena una disolución de 145 g (0,494 mol) **3** en 2 L de metanol en presencia de 2 g de paladio sobre carbón (10%) a 4 bar. El catalizador se filtra y el filtrado se evapora. Se obtienen 128 g de producto **4**.

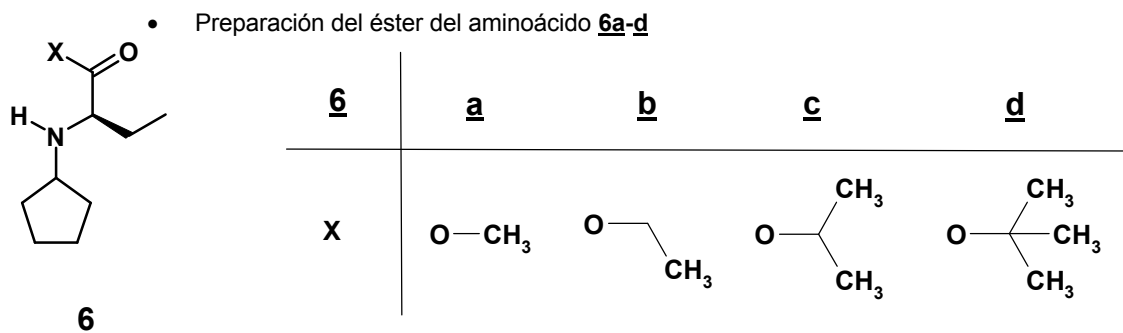
## Variante 2B

40 A 5,00 kg (17,0 mol) de **3** y 600 g de carbón activado (téc.) se añaden 25 L de agua desmineralizada. Luego se añaden 2,05 kg (34,1 mol) de ácido acético. La suspensión se agita durante 15 minutos a 22-25°C. Se suspenden 500 g de paladio sobre carbón (10%) en 3 L de agua desmineralizada y se enjuagan con 2 L de agua desmineralizada. El contenido del reactor se calienta hasta 40°C y se hidrogena a esta temperatura hasta que se detiene la absorción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra y la torta filtrante se lava con 10 L de agua desmineralizada.

45

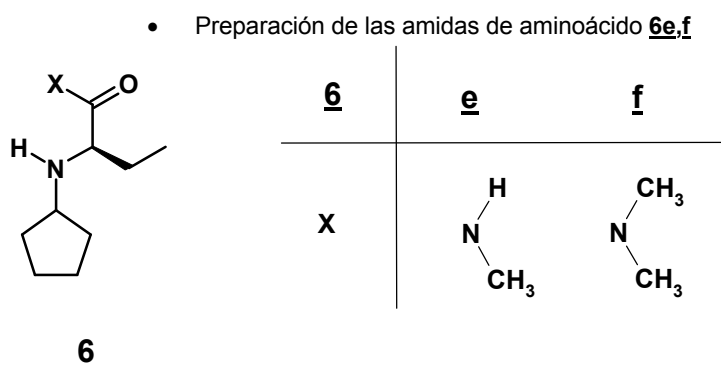
5 Para la cristalización se transfiere el filtrado a un reactor, y se enjuaga el recipiente de transporte con 5 L de agua desmineralizada. El contenido del reactor se calienta hasta 50°C. Se añade una mezcla de 5,45 kg (68,2 mol) de disolución de hidróxido de sodio (50%) y 7 L de agua desmineralizada. Se agita durante 10 minutos a 45-50°C. La suspensión se enfría hasta 20°C y se agita durante 1-1,5 horas a esta temperatura. El producto se filtra por nucha, se lava con 30 L de agua desmineralizada y se seca a 45°C en un armario de secado al vacío. Se obtienen 4,13 g de producto **4**.

10 Preparación del fragmento de dihidropteridinona **9**, por:



15 La preparación del éster metílico **6a**, del éster etílico **6b** y del éster 2-propílico **6c** se realiza de acuerdo con las disposiciones conocidas de la bibliografía, por ejemplo de acuerdo con el documento WO 03/020722 A1. El éster ter.-butílico **6d** se prepara por esterificación con éster ter.-butílico de ácido acético en presencia de ácido perclórico (J. Med. Chem., Vol 37, N.º 20, 1994, 3294-3302).

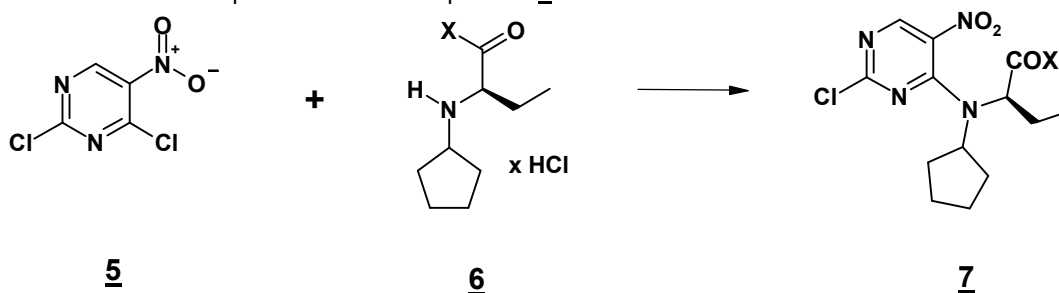
20 Los aminoácidos pueden ser aplicados en forma de bases o como hidrocloruros en la siguiente reacción de sustitución nucleofílica.



25 La preparación de la amida de aminoácido **6e** se realiza por aminólisis del éster metílico **6a** con disolución acuosa de metilamina al 40% a temperatura ambiente.

La preparación de la amida de aminoácido **6f** se realiza por formación de amidas del aminoácido libre con un quintuple exceso de disolución de dimetilamina 2 molar en tetrahidrofurano en presencia de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio como reactivo de acoplamiento.

30 • Preparación de los compuestos **7**

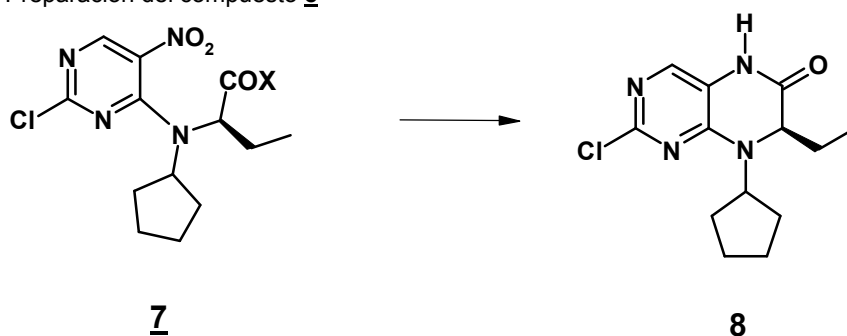


<u>Z</u>	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>d</u>	<u>e</u>	<u>f</u>
X						

- Preparación del éster metílico 7a

- 5 Se agita una suspensión de 457 g (2,06 mol) del éster metílico del aminoácido 6a y 693 g (8,25 mol) de hidrógeno-carbonato de sodio pulverizado en 10 L de ciclohexano durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 440 g (2,27 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina 5 y 1,5 L de ciclohexano y se agita durante 3 días a temperatura ambiente. La reacción se controla por medio de HPLC. Para volver a disolver el producto recristalizado, se añaden a la suspensión 4 L de diclorometano. Tras añadir 335 g de sulfato de magnesio, la suspensión se filtra por una nucha y se lava la torta filtrante inorgánica con diclorometano. El filtrado se evapora a presión reducida hasta 3,1 kg y la suspensión obtenida se calienta a reflujo. Se deja enfriar lentamente la disolución y se agita durante una hora a 10-15°C. La suspensión se filtra por nucha y la torta filtrante se lava con ciclohexano. El producto se seca en un armario de secado al vacío a 40°C. Se obtienen 582 g de 7a (X = OCH<sub>3</sub>) en forma de sólido de color amarillo oscuro.
- 10
- 15 De modo análogo a este procedimiento de preparación se obtienen los compuestos 7b-f. En la reacción de las amidas de aminoácido 7e,f se añade, para mejorar la solubilidad, un disolvente un poco más polar tal como, por ejemplo, acetato de etilo o diclorometano.

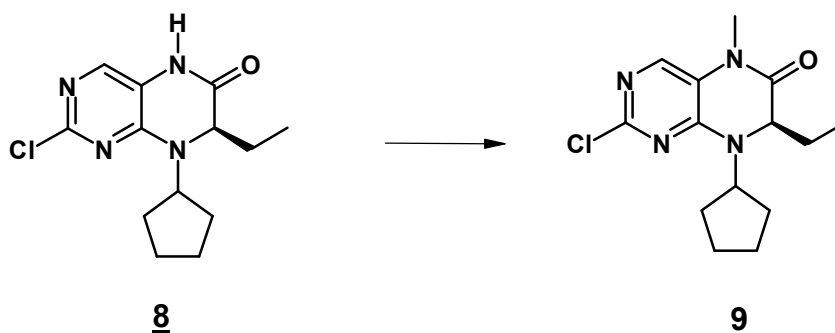
- Preparación del compuesto 8



- 20 Una suspensión recién preparada de 560 g (1,63 mol) de 7a y 185 g de níquel Raney en 2,8 L de ácido acético se hidrogena a 75 °C. Una vez terminada la absorción de hidrógeno, se filtra el catalizador y se evapora la disolución hidrogenada a presión reducida. Al residuo se añaden 4 L de agua desmineralizada y 4 L de acetato de etilo. Entre las fases se forma un precipitado que contiene el producto. Se separa la fase acuosa. A la fase orgánica se añaden 2 L de acetato de etilo y se filtra el precipitado por una nucha. El precipitado se suspende en 600 mL de agua desmineralizada, se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtra por una nucha y se lava con agua desmineralizada. Se obtienen 110 g de producto húmedo A.
- 25 El filtrado se lava tres veces con disolución de cloruro de sodio. Se evapora la fase orgánica. Se obtienen 380 g de un residuo de color marrón rojizo B, que se combina con el producto húmedo A. Los productos brutos combinados A y B se disuelven a reflujo en 1,5 L de etanol. La disolución se clarifica y se enjuaga el filtro con 150 mL de etanol. A reflujo se añaden a la disolución 550 mL de agua desmineralizada. Se deja enfriar y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y durante 3 horas a 0-5°C. El precipitado se filtra por una nucha y se lava con agua desmineralizada/metanol (1:1) y luego con agua desmineralizada. El producto se seca en un armario de secado al vacío a 50°C. Se obtienen 266 g de producto 8 en forma de sólido.
- 30
- 35

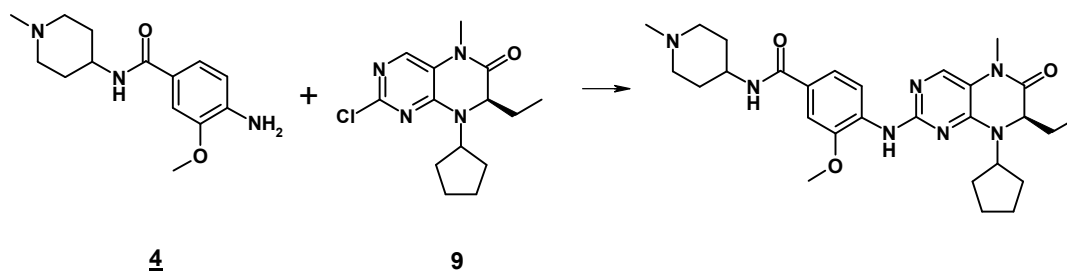
- Preparación del compuesto 9





5 A una disolución de 264 g (0,94 mol) de **8** y 161 g (1,13 mol) de yoduro de metilo en 2 L de dimetilacetamida se añaden en porciones a 4-10°C en el lapso de una hora 38 g (0,95 mol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral). Se retira el baño de enfriamiento y se deja calentar en un lapso de 2 horas hasta 20°C. Se enfría hasta 10°C y se siguen añadiendo 0,38 g (9,5 mmol) de hidruro de sodio. Se agita durante 4 horas a 10-15°C. A la disolución de reacción se añaden 100 mL de acetato de etilo y 1 kg de hielo. La suspensión producida se diluye con 10 3 L de agua desmineralizada. La suspensión se agita durante 2 horas, el precipitado se filtra por una nucha y la torta filtrante se lava con agua desmineralizada. El producto se seca en un armario de secado al vacío a 50°C. Se obtienen 273 g de producto **9** en forma de cristales incoloros.

Preparación del compuesto de ejemplo N.º 46 por reacción de **4** con **9**:



15 Una suspensión de 201 g (1,06 mol) de hidrato de ácido para-toluenosulfónico, 209 g (706 mmol) de **9** y 183 g (695 mmol) de **4** en 800 mL de 2-metil-4-pentanol se calienta a reflujo. Se destilan 100 mL de disolvente. Se calienta durante 3 horas a reflujo, se añaden 200 mL de 2-metil-4-pentanol y se destilan 120 mL de disolvente. Al cabo de 20 calentar durante 2 horas a reflujo, se destilan otros 280 mL de disolvente. Se deja enfriar hasta 100°C y a la disolución de reacción se añade 1 L de agua desmineralizada y luego 0,5 L de acetato de etilo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se vuelve a lavar con 0,5 L de acetato de etilo. A la fase ácida, acuosa se añaden 1,5 L de diclorometano y 0,5 L de acetato de etilo. El valor del pH de la fase acuosa se lleva con 260 ml de lejía de sosa 6 normal hasta 9,2. La fase acuosa se separa y la fase orgánica se lava tres veces con 1 L por vez de disolución de 25 hidrógeno-carbonato de sodio acuosa 1 normal. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. Se obtienen 406 g de producto bruto.

El producto bruto se disuelve en 1,5 L de acetato de etilo. A una temperatura de 50-55°C se añaden 2,5 L de éter metil-ter.-butílico. A 45°C se inocula y se agita durante 16 horas enfriando hasta temperatura. La suspensión se agita 30 durante 3,5 horas a 0-5°C y se filtra el precipitado por una nucha. La torta filtrante se lava con éter metil-ter.-butílico /acetato de etilo (2:1) y éter metil-ter.-butílico. El producto se seca en un armario de secado al vacío a 50°C. Se obtienen 236 g de compuesto cristalino del Ejemplo N.º 46 en forma de anhidrato (I).

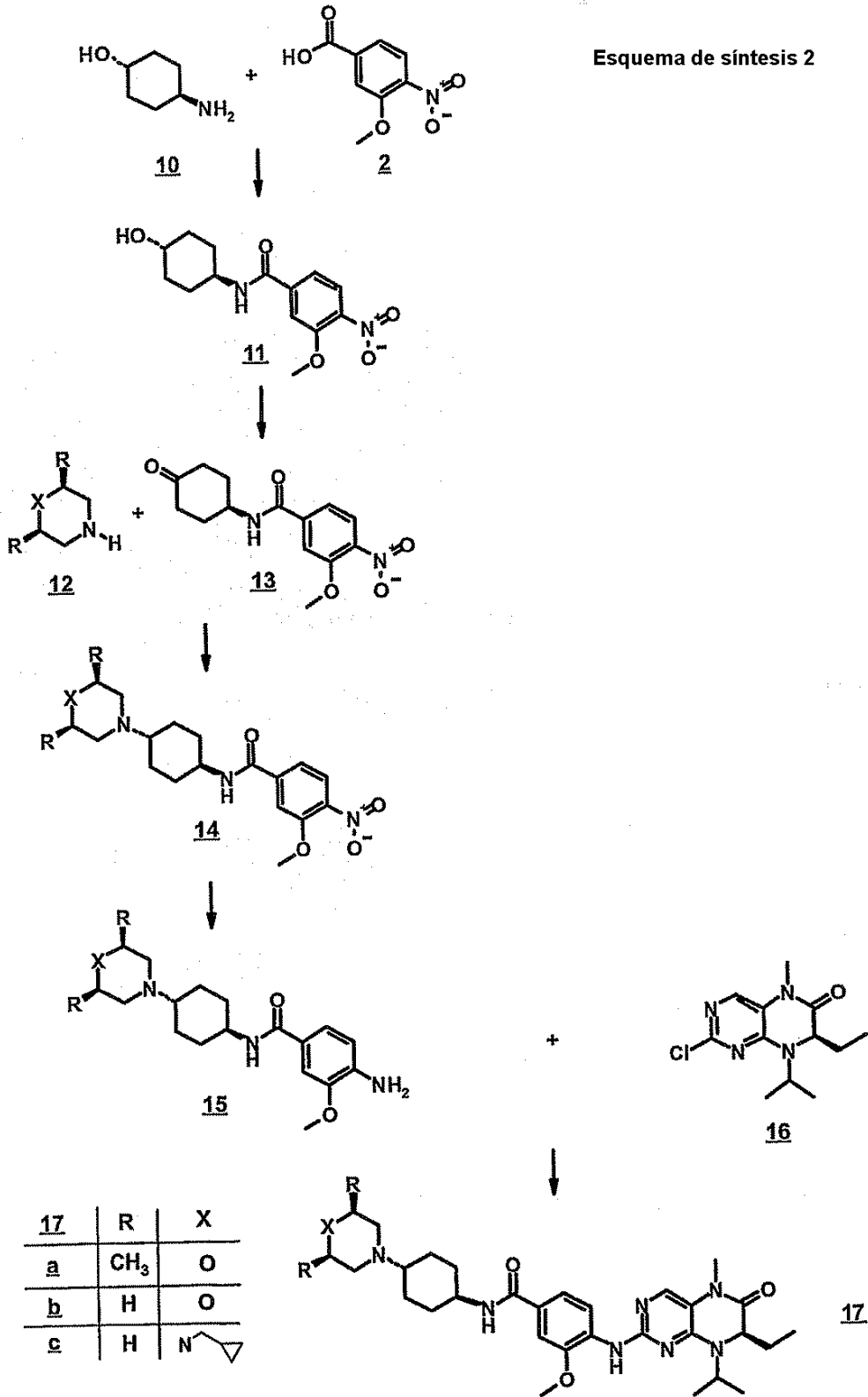
Cristalización:

35 Se disuelven 46,5 g del anhidrato cristalino (I) antes descrito en 310 mL de 1-propanol y se clarifican. Se calienta hasta 70°C y se añaden 620 mL de agua desmineralizada. Se deja enfriar la disolución hasta temperatura ambiente, se enfría hasta 0-10°C y se adicionan cristales de inoculación. La suspensión generada se agita durante 3 horas a 0-10°C. Se filtra por una nucha y se lava con 1-propanol/agua desmineralizada fría (1:2) y agua desmineralizada. El producto se seca en un armario de secado al vacío a 50°C. Se obtienen 40,5 g del compuesto cristalino del Ejemplo 40 N.º 46 en forma de monohidrato.

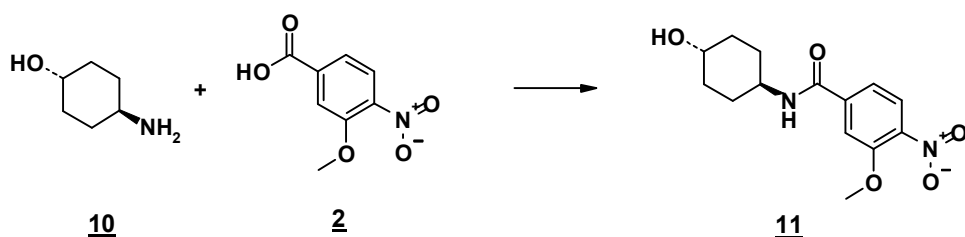
El producto bruto de la reacción precedentemente descrita también puede cristalizarse directamente como monohidrato cristalino en 1-propanol/agua desmineralizada.

45

Síntesis del compuesto de ejemplo N.º 27, compuesto de ejemplo N.º 110 y compuesto de ejemplo N.º 234, (Esquema de síntesis 2)



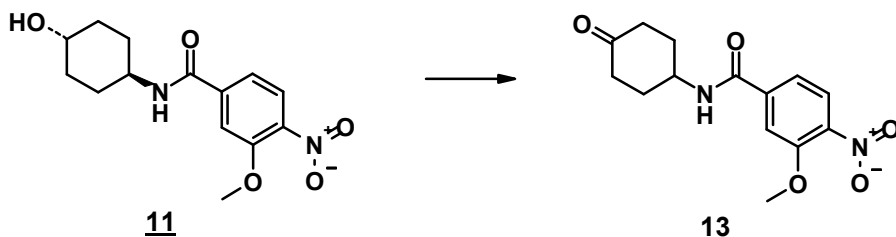
Preparación de **11**



Se disponen 260 g (1,32 mol) de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico **2** en 1,5 L de tolueno. Se destilan 300 mL de tolueno. Al residuo se añaden 5 mL de dimetilformamida y se vierten gota a gota 123 mL (1,7 mol) de cloruro de tionilo. La disolución de reacción se calienta durante 2 horas a reflujo. El disolvente se evapora en el evaporador giratorio a presión reducida. El residuo se disuelve en 500 mL de tetrahidrofurano y se añade gota a gota a una suspensión de 202 g (1,33 mol) de trans-4-aminociclohexanol **10** en 1,5 L de tetrahidrofurano y 1,38 L de una disolución al 30% de carbonato de potasio, de modo que la temperatura se mantenga entre 5° y 13°C. Se agita durante 1 hora a 20°C y se añaden 5 L de agua desmineralizada. El precipitado se filtra por una nucha y se lava con agua desmineralizada. El sólido se seca a 70°C en un armario de secado con ventilación. Se obtienen 380 g (98% del teórico) del producto **11**.  
CCD (cloruro de metileno/etanol = 9:1)  $R_f = 0,47$

Preparación de **13**

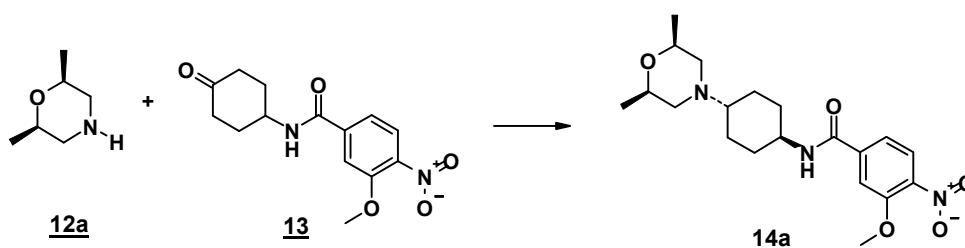
15



A 185 g (0,63 mol) de **11** y 234 g de N-óxido de N-metilmorfolina en 1,8 L de acetonitrilo se añade 1 g de cloruro de rutenio (III) hidrato en polvo y se calienta durante 1 hora a reflujo. A presión reducida se evaporan 1,6 L de acetonitrilo. Al residuo se añaden 1,5 L de agua desmineralizada y la suspensión se enfría hasta 5°C. El precipitado se filtra por una nucha y se lava con mucha agua desmineralizada. El sólido se seca a 70°C en un armario de secado con ventilación. Se obtienen 168 g (91% del teórico) del producto **13**.  
CCD (cloruro de metileno/etanol = 9:1)  $R_f = 0,64$

Preparación de **14a**

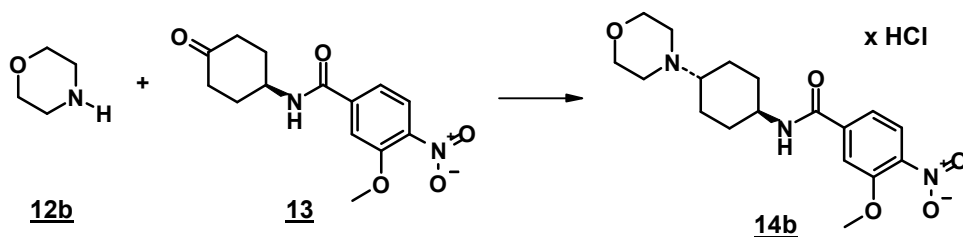
25



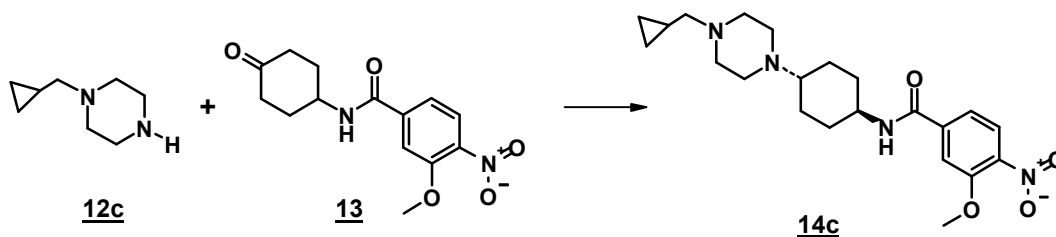
Se calientan a reflujo 164 g (0,51 mol) de **13** (al 90%), 80,1 mL (0,65 mol) de cis-2,6-dimetilmorfolina **12** y 60 g de acetato de sodio en 1,4 L de tetrahidrofurano durante 1 hora. Se enfría hasta 20°C y se añaden en porciones 120 g (0,57 mol) de triacetoxiborhidruro de sodio, de modo que la temperatura se mantenga entre 18° y 22°C. Se agita durante 16 horas a 20°C. El disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico 2 normal. A la disolución se añaden 10 g de carbón activado y se filtra por una nucha. Al filtrado se añaden 300 mL de éter diisopropílico y luego disolución de amoníaco, hasta que la fase acuosa sea alcalina. Se agita durante una hora y la suspensión se enfría hasta 5°C. La suspensión se filtra por una nucha y el sólido se lava con agua desmineralizada. El producto bruto se cristaliza en 1,2 L de isopropanol. El producto cristalino pasado por una nucha se seca en un armario de secado con ventilación a 50°C. Se obtienen 84 g (43% del teórico) del compuesto **14a**.  
CCD (cloruro de metileno/etanol = 9:1)  $R_f = 0,45$

Preparación de **14b**

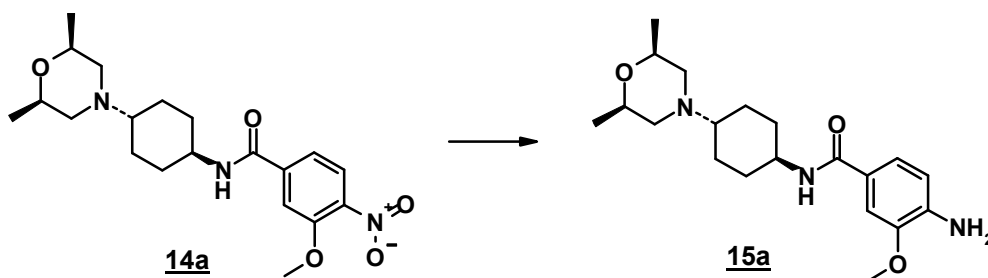
40



Una suspensión de 65,3 g (223 mmol) de **13**, 23,6 mL (268 mmol) de morfolina **12b** y 0,4 mL de ácido metanosulfónico en 600 mL de tolueno se calienta a reflujo en el separador de agua hasta la completa formación de enamina. El disolvente se destila a presión reducida hasta que queda un volumen residual de 100 mL. El residuo se disuelve con 400 mL de etanol a 80°C y se enfría hasta 0° - 5°C. A esta temperatura se añaden en porciones 10,1 g de borohidruro de sodio y se agita luego durante 16 horas a 20°C. Se añade hielo a la disolución y se ajusta en pH = 8 a 9 por medio de la adición de ácido clorhídrico semiconcentrado. Los disolventes se evaporan a presión reducida. El residuo se suspende en cloruro de metileno y se cromatografía con una mezcla de disolventes en cloruro de metileno/etanol/amoniaco (49:1:0,25 a 19:1:0,25) sobre gel de sílice. Primero se eluye el compuesto cis [CCD (cloruro de metileno/etanol/amoniaco = 19:1:0,25)  $R_f = 0,23$ ]. Las fracciones que contienen el compuesto trans [CCD (cloruro de metileno/etanol/amoniaco = 19:1:0,25)  $R_f = 0,12$ ] se combinan y evaporan. El residuo se suspende en 350 mL de metanol al calor de ebullición. A aproximadamente 50°C se añaden 2 equivalentes molares de trimetilclorosilano y luego 500 mL de éter ter.-butilmetílico. La suspensión se filtra por una nucha y el sólido se seca. Se obtienen 24 g (27% del teórico) del compuesto **14b** en forma de hidrocloreuro. CCD (cloruro de metileno/etanol = 19:1:0,25)  $R_f = 0,12$

Preparación de **14c**

Se calientan a reflujo 112 g (383 mmol) de **13**, 108 g (770 mmol) de N-(ciclopropilmetil)piperazina **12c** y 4,5 mL de ácido metanosulfónico en tolueno durante 3 horas en el separador de agua (se separan aproximadamente 76 mL de agua). A presión reducida se evaporan 900 mL de tolueno y el residuo se suspende en 1,2 L de etanol. A esta suspensión se añaden en porciones a una temperatura de 15° a 25°C 15 g de borohidruro de sodio en el lapso de una hora. Se agita durante 3 horas a 20°C y se añaden otros 4 g de borohidruro de sodio. Se agita durante 16 horas a 20°C. A presión reducida se evaporan 650 mL de etanol. Se añaden 2 L de agua purificada y 300 mL de ciclohexano. Se enfría hasta 5°C y se filtra la suspensión por una nucha. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico 1 normal. Se añaden 5 g de carbón activado y se filtra por una nucha. Al filtrado se añaden 400 mL de éter ter.-butilmetílico y se alcaliniza con disolución de amoniaco. Se enfría hasta 4°C, se filtra el precipitado por una nucha y se lava con agua desmineralizada. El residuo se calienta a reflujo en 400 mL de éter ter.-butilmetílico. Se enfría, el sólido se filtra por una nucha y se lava con éter ter.-butilmetílico. Tras secar en un armario de secado con ventilación a 60°C, se obtienen 73 g (46% del teórico) del producto **14c**. CCD (cloruro de metileno/etanol = 9:1)  $R_f = 0,2$

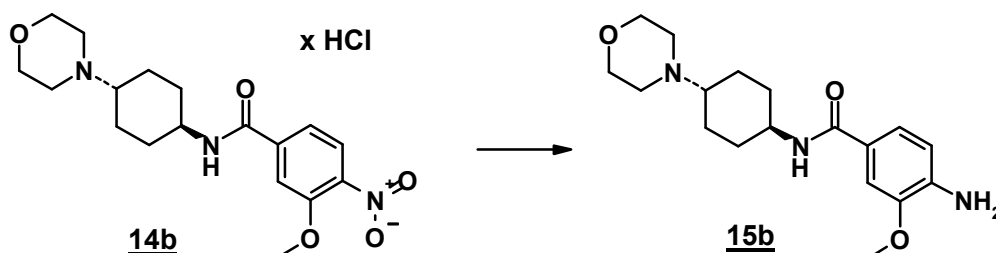
Preparación de **15a**

Se hidrogena una disolución de 108,5 g (277 mmol) de **14a** en 900 mL de ácido acético en presencia de 10 g de

níquel Raney a una temperatura de 20°C y a una presión de hidrógeno de 50 psi. El catalizador se filtra y la disolución se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en 500 mL de isopropanol y se alcaliniza por adición de disolución de amoníaco. Se añade tanta agua helada como para alcanzar un volumen de 1,5 L. El precipitado se filtra por una nucha y se lava con 400 mL de agua desmineralizada, 160 mL de isopropanol y 300 mL de éter ter.-butilmetílico. El sólido se seca a 50°C en un armario de secado con ventilación. Se obtienen 92 g (92% del teórico) del producto **15a**.

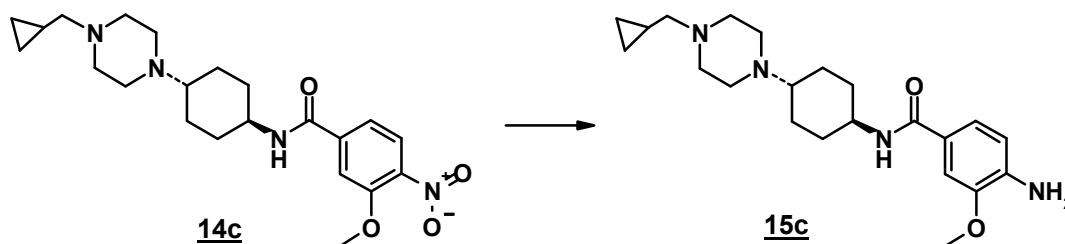
CCD (cloruro de metileno/etanol = 9:1)  $R_f = 0,25$

Preparación de **15b**



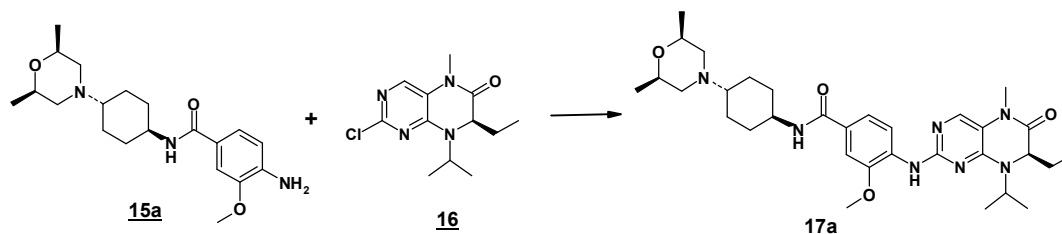
Se hidrogena una disolución de 23 g (57,5 mmol) de **14b** hidrocloreto en 200 mL de agua desmineralizada en presencia de 5 g de paladio sobre carbón (10%) a una temperatura de 20°C y una presión de hidrógeno de 50 psi. El catalizador se filtra y el filtrado se lleva lentamente por adición de lejía de sosa 1 normal a un valor pH = 11. La suspensión se agita durante 2 horas a 20°C, se filtra por una nucha y el sólido se lava con agua desmineralizada. Tras secar en un armario de secado al vacío, se obtienen 17,5 g del producto **15b**.

Preparación de **15c**



Se hidrogena una disolución de 72,5 g (174 mmol) de **14c** en 700 mL de metanol y 145 mL de dimetilformamida en presencia de 10 g de níquel Raney a una temperatura de 20°C y a una presión de hidrógeno de 50 psi. El catalizador se filtra y el metanol se evapora a presión reducida. Al residuo se añaden 500 mL de agua desmineralizada y la suspensión se enfría hasta 5°C. El precipitado se filtra por una nucha y se lava con agua desmineralizada. Tras secar en un armario de secado con ventilación a 60°C, se obtienen 60,5 g (90% del teórico) del producto **15c**. CCD (cloruro de metileno/etanol = 9:1:0,1)  $R_f = 0,58$

Preparación de **17a** (corresponde al compuesto de ejemplo N.º 234)

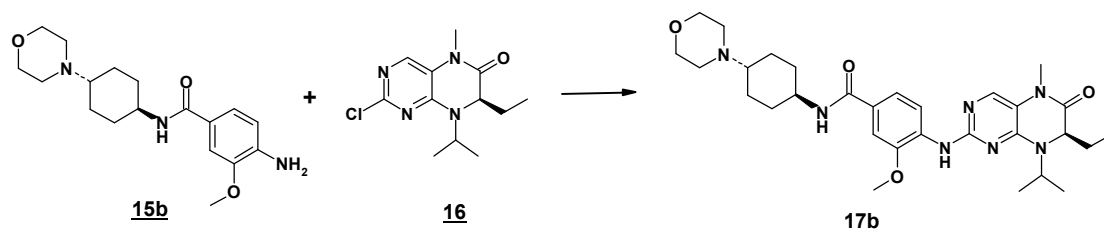


Se calienta a reflujo una disolución de 20,2 g (55,9 mmol) de **15a**, 16,5 g (61,4 mmol) de **16** y 15,9 g (83,6 mmol) de ácido para-toluenosulfónico hidrato en 400 mL de 2-metil-4-pentanol durante 9 horas, destilando en todo el período un total de 360 mL de disolvente. Se deja enfriar el residuo y se disuelve el aceite endurecido en 300 mL de agua desmineralizada. La fase acuosa se lava tres veces con acetato de etilo. A la fase acuosa se añaden 400 mL de acetato de etilo y se agrega tanta cantidad de lejía de sosa que el pH alcanza un valor de 11 a 12. La fase orgánica se lava dos veces con agua desmineralizada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en 82 mL de dimetilacetamida y se vierte lentamente gota a

gota bajo agitación en una disolución de 60 mL de amoníaco concentrado en 1,4 L de agua desmineralizada. Se agita durante 4 horas a 20°C, se filtra el precipitado por una nucha y se lava con mucha agua desmineralizada. Tras secar a 60°C en un armario de secado al vacío en presencia de tabletas de hidróxido de sodio, se obtienen 30,3 g del producto **17a**.

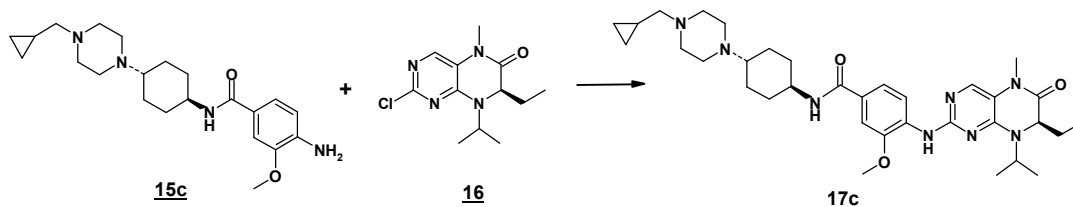
- 5 La base obtenida de esta manera puede cristalizar en acetona / ácido clorhídrico 1 normal en forma de monohidrocloruro con un punto de ebullición de: aproximadamente 320°C (descomposición, CDB: 10 K/min).

Preparación de **17b** (corresponde al compuesto de ejemplo N.º 27)



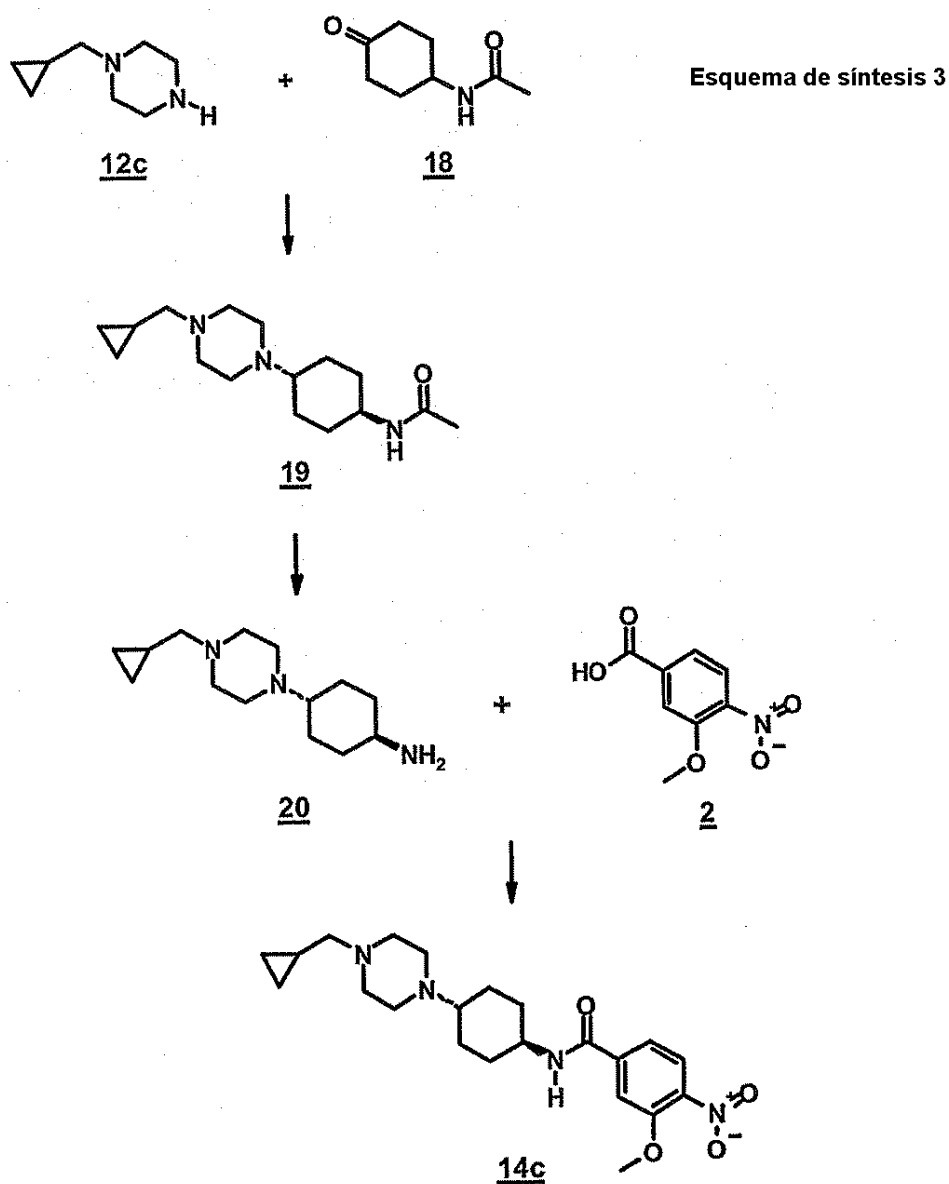
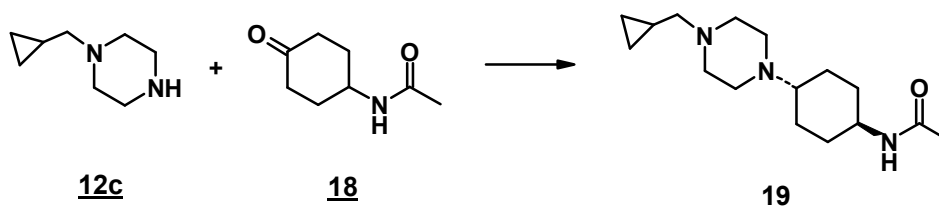
- 10 Se calienta a reflujo una disolución de 16,2 g (48,6 mmol) de **15b**, 14,5 g (54 mmol) de **16** y 13 g (68,3 mmol) de ácido para-toluenosulfónico hidrato en 250 mL de 2-metil-4-pentanol y 20 mL de N-metilpirrolidiona. Se destilan en un lapso de una hora 180 mL de disolvente. Se añaden nuevamente 100 mL de 2-metil-4-pentanol y la disolución se calienta a reflujo durante 5 horas. Se deja enfriar hasta 80°C y se añaden 40 mL de metanol y 12 g de cloruro de trimetilsililo. A 60°C se dejan ingresar 400 mL de acetona. La suspensión se calienta a reflujo y se enfría hasta 30°C. El precipitado se filtra por una nucha, se lava con acetona / metanol (85:15) y acetona. Tras secar en un armario de secado al vacío a 50°C, se obtienen 22,7 g (78% del teórico) del producto **17b** en forma de hidrocloruro.
- 15 Después de disolver el hidrocloruro en agua desmineralizada y transformarlo en una disolución acuosa de carbonato de potasio y cloruro de sodio, se extrae la base libre con cloruro de metileno. La base de **17b** se cristaliza en acetona / agua desmineralizada (1:1) (punto de ebullición = 150°C, CDB: 10 K/min).
- 20

Preparación de **17c** (corresponde al compuesto de ejemplo N.º 110)



- 25 Se calienta a reflujo una disolución de 23 g (59,5 mmol) de **15c**, 16,8 g (62,5 mmol) de **16** y 28,3 g (149 mmol) de ácido para-toluenosulfónico hidratado en 350 mL de 2-metil-4-pentanol en el separador de agua durante 22 horas. Tras añadir 1 g de **16** se calienta durante otras 2 horas a reflujo. Se destilan 300 mL de disolvente y se deja enfriar el aceite viscoso hasta 60°C. Se añaden 300 mL de cloruro de metileno y 300 mL de agua desmineralizada y se eleva el valor del pH por adición de aproximadamente 20 mL de lejía de sosa 10 normal a 9. La fase orgánica se lava dos veces con agua desmineralizada y se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se disuelve a 65°C en 200 mL de acetato de etilo. Se deja enfriar lentamente a 20°C, se filtra el precipitado por una nucha y se lava con acetato de etilo frío. Tras secar a 60°C en un armario de secado al vacío, se obtienen 24,4 g del producto **17c** (punto de ebullición = 182°C, CDB: 10 K/min, efectos endotérmicos adicionales en el diagrama de CDB antes de fundirse).
- 30
- 35

El compuesto **14c** también se puede preparar de modo alternativo de acuerdo con el siguiente procedimiento (Esquema de síntesis 3).

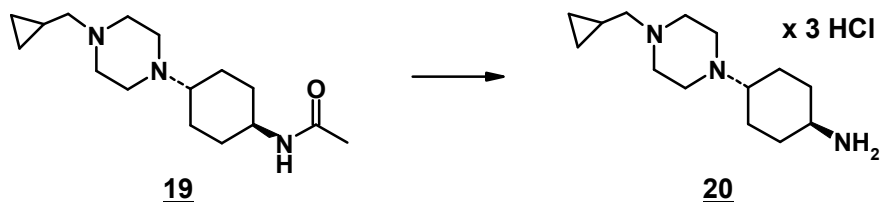
Preparación de **19**

5 Se calientan a reflujo 22 g (142 mmol) de 4-acetamido-ciclohexanona **18**, 39,7 g (283 mmol) de N-ciclopropilmetilpiperazina **12c** y 0,71 mL de ácido metanosulfónico en 175 mL de tolueno en el separador de agua hasta que no se separe más agua. Se deja enfriar y se añaden a 50°C 175 mL de etanol y se enfría hasta 20°C. Bajo agitación se añaden en porciones 5,37 g (142 mmol) de borohidruro de sodio y se agita durante 16 horas a

10 20°C. A la mezcla de reacción se vierten gota a gota 200 mL de ácido clorhídrico 4 normal. A presión reducida se evaporan 200 mL de disolvente. Al residuo se añaden 100 mL de disolución saturada de carbonato de potasio y 200 mL de metilisobutilcetona. Bajo agitación se enfría la mezcla bifásica hasta 5°C. El producto se filtra por una nucha y

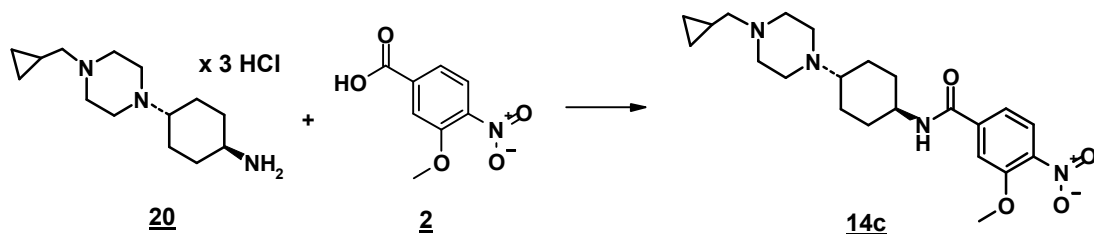
se disuelve a reflujo en 90 mL de metilisobutilcetona. Tras añadir carbón activado, se filtra en caliente. Se deja enfriar y se filtra el precipitado por una nucha. Tras secar se obtienen 16,2 g (41% del teórico) del compuesto trans **19**. CCD (cloruro de metileno/etanol = 9:1:0,1)  $R_f = 0,39$

5 Preparación de **20**



10 Se calienta a reflujo una disolución de 44 g (157 mmol) de **19** en 500 mL de ácido clorhídrico al 24% durante 6 horas. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se cristaliza en 700 mL de isopropanol. El precipitado se filtra por una nucha, se lava con éter ter.-butilmetílico y se seca a 60°C en un armario de secado al vacío. Se obtienen 54,7 g del producto **20** en forma de trihidrocloruro (contiene 5% de agua).

15 Preparación de **14c**

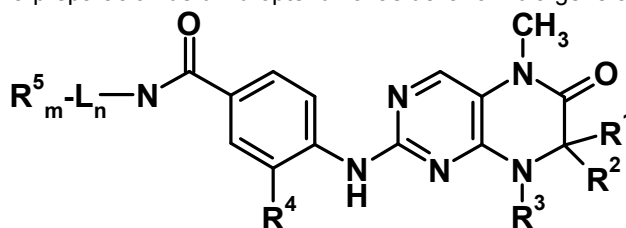


20 Se suspenden 33 g (90,4 mmol) de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico **2** en 80 mL de tolueno. Se añaden 0,5 mL de dimetilformamida y 16 g (134 mmol) de cloruro de tionilo. Se calienta durante 1 hora a reflujo. La disolución se evapora a presión reducida y el cloruro de ácido bruto se disuelve en 50 mL de tetrahidrofurano. La disolución se vierte gota a gota en una suspensión de 18,7 g (94,9 mmol, al 95%) de **20** trihidrocloruro y 49 g (397 mmol) de diisopropiltilamina en 150 mL de tetrahidrofurano bajo enfriamiento en baño de hielo. Se controla por medio de CCD que la reacción se haya completado. Una vez finalizada la reacción, se añade agua a la suspensión y se regula un valor del pH de 10 por adición de lejía de sosa. La fase orgánica se separa y se lava con disolución saturada de cloruro de sodio. Las fases acuosas combinadas se extraen una vez con tetrahidrofurano. Las fases orgánicas combinadas se evaporan a presión reducida. El residuo se calienta a reflujo en 300 mL de éter ter.-butilmetílico. Se deja enfriar hasta 20°C y se filtra el precipitado por una nucha. Tras secar en un armario de secado al vacío a 45°C, se obtienen 31,3 g (83% del teórico) de **14c**.



## REIVINDICACIONES

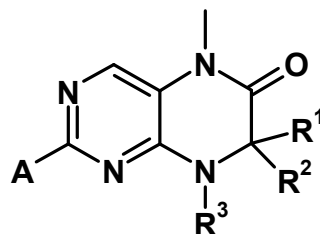
1. Procedimiento para la preparación de dihidropteridinonas de la fórmula general (I)



(I)

- 5 en la que significan  
 $R^1$ ,  $R^2$  iguales o distintos, hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  eventualmente sustituido,  
 o  
 $R^1$  y  $R^2$  juntos un puente alquilo de 2 a 5 miembros, que puede contener 1 a 2 heteroátomos,  
 $R^3$  hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenilo  $C_2-C_{12}$ , alquinilo  $C_2-C_{12}$  y  
 10 arilo  $C_6-C_{14}$  eventualmente sustituidos, o  
 un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , cicloalquenilo  $C_3-C_{12}$ , policicloalquilo  $C_7-C_{12}$ ,  
 policicloalquenilo  $C_7-C_{12}$ , espirocicloalquilo  $C_5-C_{12}$ , heterocicloalquilo  $C_3-C_{12}$  eventualmente sustituidos y/o en puente,  
 que contiene 1 a 2 heteroátomos y heterocicloalquenilo  $C_3-C_{12}$  que contiene 1 a 2 heteroátomos, o  
 $R^1$  y  $R^3$  o  $R^2$  y  $R^3$  juntos un puente de alquilo  $C_3-C_4$  saturado o insaturado, que eventualmente puede contener 1 hete-  
 15 roátomo,  
 $R^4$  un radical seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, -CN, hidroxilo, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> y halógeno, o  
 un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , alquiloxi  $C_1-C_5$ ,  
 alqueniloxi  $C_2-C_5$ , alquiniloxi  $C_2-C_5$ , alquiltio  $C_1-C_6$ , alquilsulfoxo  $C_1-C_6$  y alquilsulfonilo  $C_1-C_6$  eventualmente sustitui-  
 dos,  
 20 L un enlazador seleccionado del grupo compuesto por alquilo  $C_2-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , arilo  $C_6-C_{14}$ , -alquil  $C_2-C_4$ -  
 arilo  $C_6-C_{14}$ , -aril  $C_6-C_{14}$ -alquilo  $C_1-C_4$  eventualmente sustituidos, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  eventualmente en puente y hetero-  
 arilo que eventualmente contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno,  
 $n$  0 ó 1  
 $m$  1 ó 2  
 25  $R^5$  un radical seleccionado del grupo compuesto por morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piperazinilcarbonilo, pirroli-  
 dinilo, tropenilo,  $R^8$ -dicetometilpiperazinilo, sulfoxomorfolinilo, sulfonilmorfolinilo, tiomorfolinilo, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> y azaciclohep-  
 tilo eventualmente sustituidos,  
 $R^6$ ,  $R^7$  iguales o distintos, hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ,  
 y  
 30  $R^8$ ,  $R^9$  sustituyentes no sustituidos de nitrógeno en  $R^5$ , iguales o distintos, ya sea hidrógeno o un radical selecciona-  
 do del grupo compuesto por alquilo  $C_1-C_6$ , -alquil  $C_1-C_4$ -cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , arilo  $C_6-C_{14}$ , -alquil  
 $C_1-C_4$ -arilo  $C_6-C_{14}$ , piranilo, piridinilo, pirimidinilo, alquiloxicarbonilo  $C_1-C_4$ , arilcarbonilo  $C_6-C_{14}$ , alquilcarbonilo  $C_1-C_4$ ,  
 arilmetiloxicarbonilo  $C_6-C_{14}$ , arilsulfonilo  $C_6-C_{14}$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_4$  y aril  $C_6-C_{14}$ -alquilsulfonilo  $C_1-C_4$ ,  
 caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

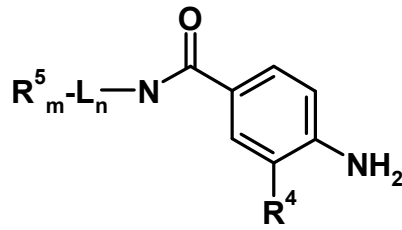
35



(II)

en la que  
 $R^1$  a  $R^3$  presentan el significado indicado y A es un grupo lábil,  
 con un compuesto de la fórmula (III)

40


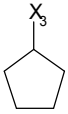
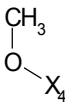
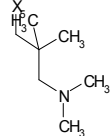
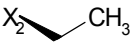
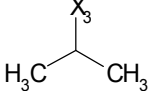
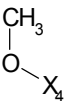
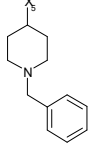

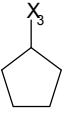
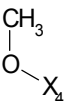
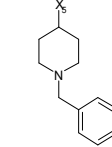

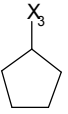
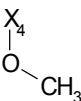
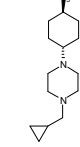

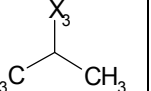
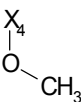
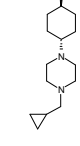

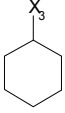
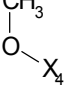
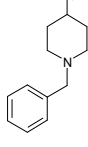

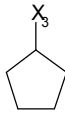
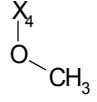
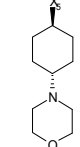

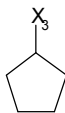
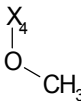
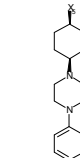


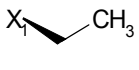
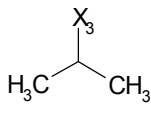

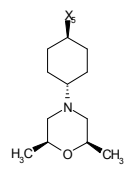

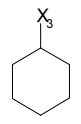
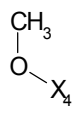
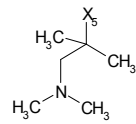
( III )

en la que  
 $R^4$ ,  $R^5$ , L y m, n pueden presentar el significado indicado,  
 en presencia de ácidos sulfónicos orgánicos.

- 5
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R^5$  representa un radical N-ciclopropilmetilpiperazinilo.
- 10 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la dihidropteridinona está seleccionada del grupo compuesto por las siguientes dihidropteridinonas de la fórmula general (I)

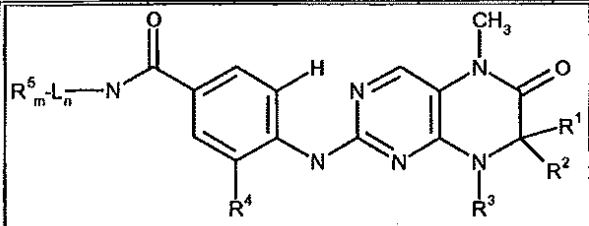
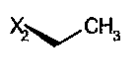
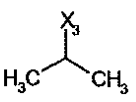

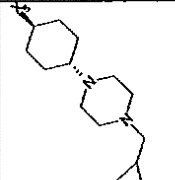
Ej.	$R^1$	$R^2$	Config. $R^1$ o $R^2$	$R^3$	$R^4$	$L_n-R^5_m$
27	H		R			
44	H		R		H	
55	H		R			

58	H		R			
102	H		R			
103	H		R			
105	H		R			
110	H		R			
115	H		R			
133	H		R			
134	H		R			

234	H		R			
240	H		R			

en la que las abreviaturas  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  y  $X_5$  utilizadas en la tabla figuran cada una para un enlace con una posición en la fórmula general mencionada en la tabla en lugar de los correspondientes radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $L-R^5$ .

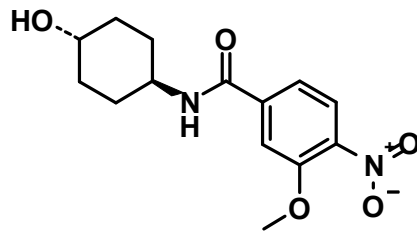
- 5 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dihidropteridinona está seleccionada del grupo compuesto por las siguientes dihidropteridinonas de la fórmula general (I)

						
Ej.	$R^1$	$R^2$	Config. $R^1$ o $R^2$	$R^3$	$R^4$	$L_n-R^5_m$
110	H		R			

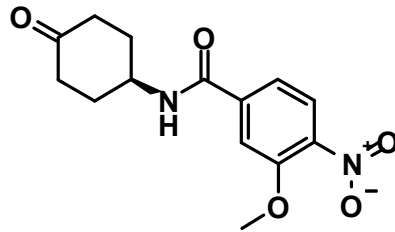
en la que las abreviaturas  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  y  $X_5$  utilizadas en la tabla figuran cada una para un enlace con una posición en la fórmula general mencionada en la tabla en lugar de los correspondientes radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $L-R^5$ .

- 10 5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como dimetilformamida, dimetil-acetamida, N-metilpirrolidiona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona (DMPU), dimetilsulfóxido, sulfolano, metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-pentanol, 2-propanol, 2-butanol, un alcohol secundario isomérico del pentano o del hexano, un alcohol terciario del butano, del pentano o del hexano, acetonitrilo o 2-propilnitrilo.
- 15 6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la temperatura de la reacción está comprendida entre 18 °C y 180 °C.

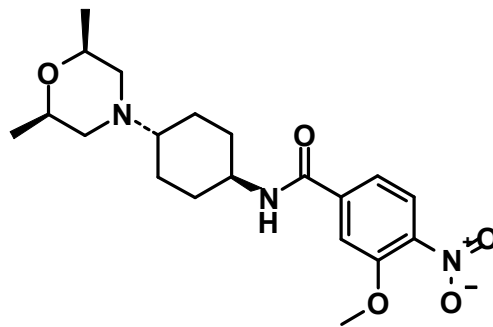
- 20 7. Compuesto de la fórmula



8. Compuesto de la fórmula

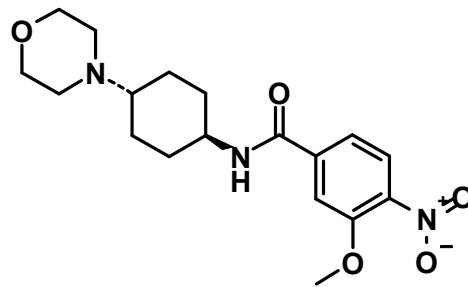


9. Compuesto de la fórmula



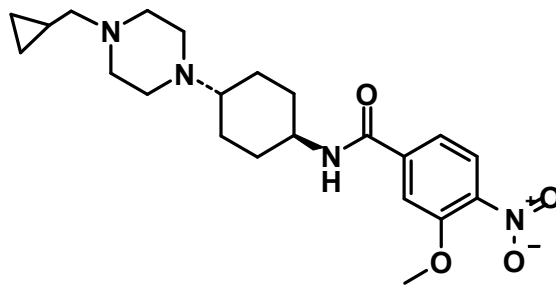
5 o sus sales.

10. Compuesto de la fórmula



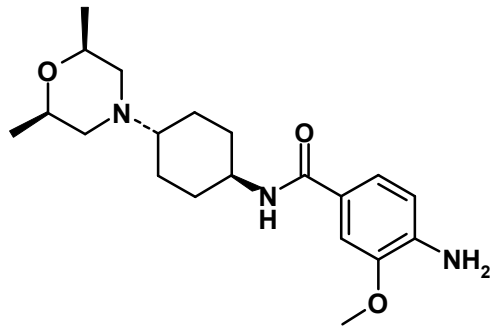
10 o sus sales.

11. Compuesto de la fórmula



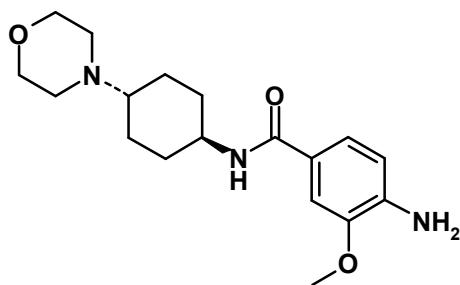
o sus sales.

15 12. Compuesto de la fórmula



o sus sales.

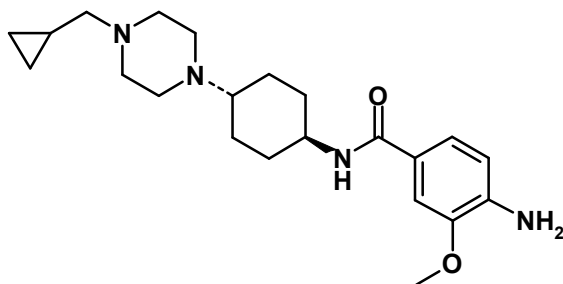
13. Compuesto de la fórmula



5

o sus sales.

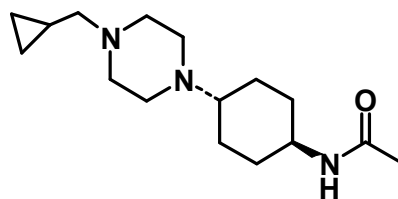
14. Compuesto de la fórmula



10

o sus sales.

15. Compuesto de la fórmula



o sus sales.