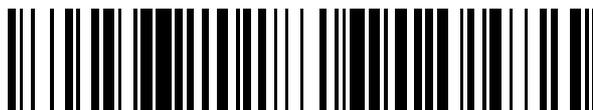


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 509 741**

51 Int. Cl.:

C07D 475/00 (2006.01)

A61K 31/525 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2011** **E 11767449 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014** **EP 2627656**

54 Título: **Proceso para preparar dihidropteridinonas y productos intermedios de las mismas**

30 Prioridad:

12.10.2010 EP 10187194

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

17.10.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHNAUBELT, JUERGEN y
HERTER, ROLF**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

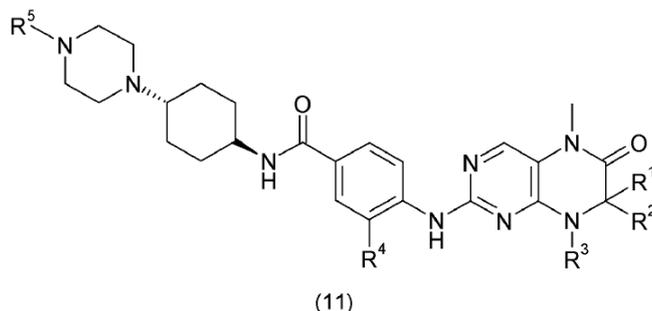
ES 2 509 741 T3

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

Proceso para preparar dihidropteridinonas y productos intermedios de las mismas

5 La presente invención se refiere a un proceso para preparar dihidropteridinonas de fórmula general (11)



10 en la cual los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados indicados en las reivindicaciones y en la exposición, así como productos intermedios relacionados con ellas, opcionalmente en forma de sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas, y opcionalmente de sus sales.

Antecedentes de la presente invención

15 La pteridinona y sus derivados son conocidos del estado técnico previo como sustancias de acción antiproliferativa, en particular para el tratamiento de enfermedades que comportan una proliferación celular anómala, por inhibición de cinasas tipo polo como reguladores mitóticos, especialmente en el caso de la polo-cinasa PLK-1, preferiblemente para el tratamiento y/o prevención del cáncer, de infecciones y de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

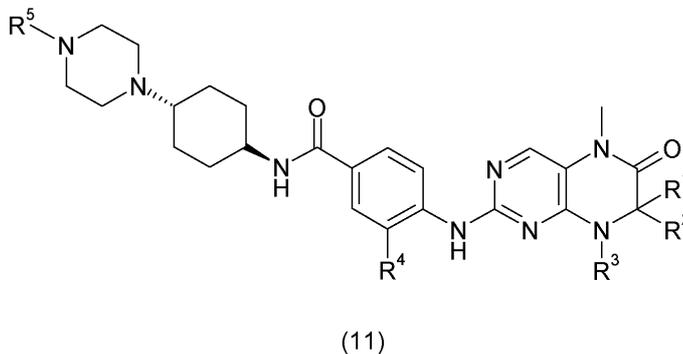
20 Por ejemplo, la patente, WO 01/019825 A1 revela unas pteridinonas que se describen como potentes inhibidores de cinasas dependientes de ciclina (cdks) y de cinasas mediadas por el factor de crecimiento y que se emplean para el tratamiento de enfermedades y trastornos de proliferación celular, en particular de enfermedades tumorales y virales. Asimismo, la patente WO 03/020711 revela el empleo de derivados de dihidropteridinona para el tratamiento de enfermedades tumorales. Además la patente 2006/018185 A2 se refiere al uso de dihidropteridinonas en la terapia del cáncer. En el estado técnico previo también se describe una serie de procesos de preparación de pteridinonas:

25 Por ejemplo, las patentes WO 2004/076454 A1 y WO 2006/018220 revelan dihidropteridinonas específicas y métodos para su producción y uso. Sin embargo se necesita un mejor método de preparación de dihidropteridinonas para superar las deficiencias arriba descritas. Por lo tanto el objeto de la presente invención es ofrecer un método que proporcione dihidropteridinonas con elevado rendimiento y mayor pureza y que sea fácil de llevar a cabo a gran escala.

Descripción detallada de la presente invención

35 La presente invención se refiere a un proceso para preparar dihidropteridinonas y productos intermedios relacionados con las mismas.

Según la presente invención los compuestos producidos de fórmula general (11) son los siguientes:



40

donde R^1 y R^2 , independientemente entre sí, representan un hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , R^3 representa hidrógeno o un grupo elegido entre alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8 ,

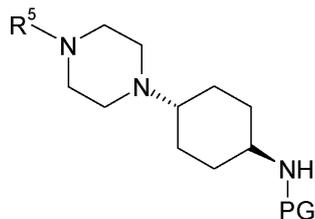
R⁴ representa hidrógeno o un grupo elegido entre -CN, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquil-C₁-C₅-oxi y alquil-C₁-C₆-tio, R⁵ representa alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₈, o cicloalquilo C₃-C₈,

5 opcionalmente en forma de los tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente de sus sales.

El proceso según la presente invención puede ser de una sola etapa (etapa 1 o etapa 2 o etapa 3) o un proceso de varias etapas combinadas. Las etapas y los compuestos que pueden prepararse según los procesos de la presente invención son los siguientes:

10

La presente invención se refiere a un proceso (etapa 1) para preparar un compuesto de la fórmula (5)

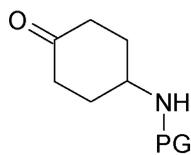


(5)

15

donde

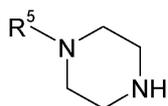
R⁵ representa alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀, o cicloalquilo C₃-C₁₀, caracterizado porque un compuesto de la fórmula (3)



(3)

20

donde PG es un grupo a protector, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (4)



(4)

25

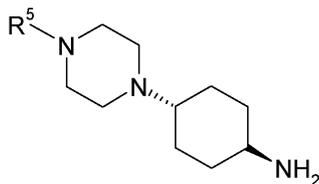
donde

R⁵ se define como arriba,

mediante una enamina intermedia que se hidrogena en presencia de un catalizador metálico como Ni, Pd, Pt y de un disolvente o mezcla de disolventes. Los catalizadores preferidos son Pt/C y óxido de platino IV (PtO₂). El más preferido es el óxido de platino IV (PtO₂). El disolvente es preferiblemente un disolvente orgánico aprótico o un alcohol, o una mezcla de un disolvente aprótico y un alcohol. En particular se usa una mezcla de tolueno/etanol.

30

La presente invención también se refiere a un proceso (etapa 2) para preparar un compuesto de la fórmula (6)

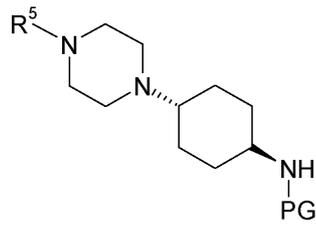


(6)

35

donde

R⁵ se define como arriba, caracterizado porque el grupo protector PG en un compuesto de la fórmula general (5)

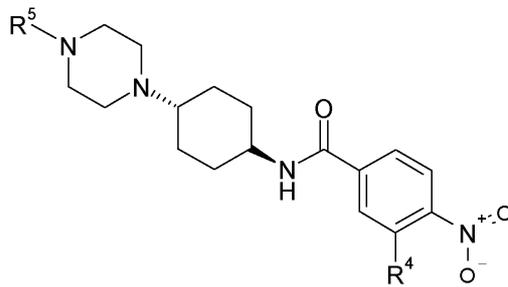


(5)

donde

R⁵ y PG se definen como arriba y en adelante, se elimina por hidrólisis ácida utilizando ácido p-toluensulfónico (TsOH) como reactivo ácido no nucleófilo para separar el grupo protector.

La presente invención también se refiere a un proceso (etapa 3) para preparar un compuesto de la fórmula (8)

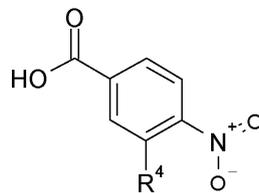


(8)

donde

R⁵ se define como arriba,

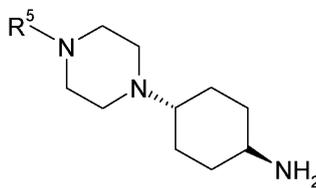
R⁴ representa hidrógeno o un grupo elegido entre -CN, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquil-C₁-C₅-oxi y alquil-C₁-C₆-tio, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (7)



(7)

donde

R⁴ se define como arriba, convertido opcionalmente en un compuesto de halogenuro de acilo, se hace reaccionar con el compuesto amínico de la fórmula (6)

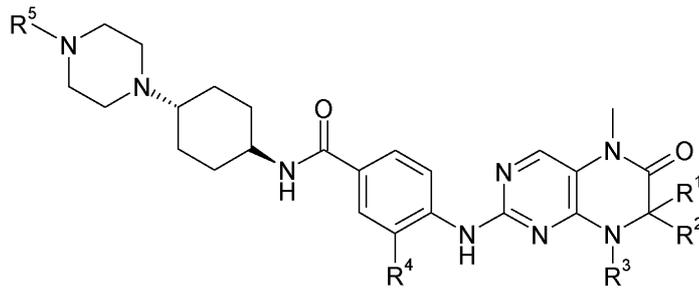


(6)

donde

R⁵ se define como arriba, utilizando un hidróxido alcalino o alcalinotérreo, con preferencia NaOH o KOH, como base y un disolvente prótico, preferiblemente agua.

La presente invención también se refiere a un proceso (etapa 1 hasta etapa 5) para preparar un compuesto de la fórmula (11)



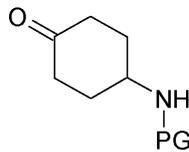
(11)

donde

R¹ hasta R⁵ se definen como arriba,
que comprende las siguientes etapas:

5

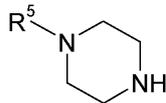
etapa 1: un compuesto de la fórmula (3)



(3)

10

donde PG es un grupo a protector, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (4)



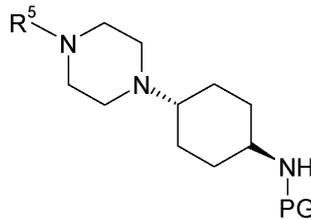
(4)

15

donde

R⁵ se define como arriba,

mediante una enamina intermedia que se hidrogena en presencia de un catalizador metálico, preferiblemente un catalizador de Pt, y de un disolvente o mezcla de disolventes;
para obtener un compuesto de la fórmula (5)



(5)

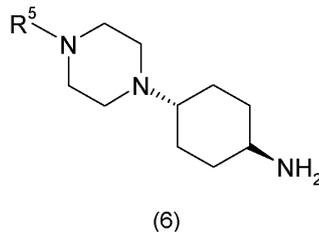
20

donde

R⁵ y PG se definen como arriba y en adelante;

25

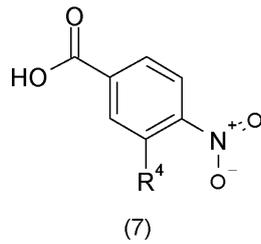
etapa 2: en un compuesto de la fórmula (5) como el arriba definido,
el grupo protector PG se elimina por hidrólisis ácida utilizando ácido p-toluensulfónico (TsOH) como reactivo ácido no nucleófilo para separar el grupo protector y obtener un compuesto de la fórmula (6)



donde

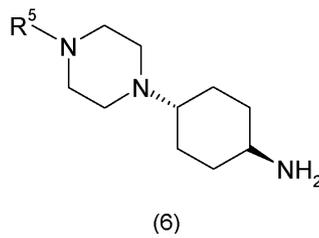
R⁵ se define como arriba;

5 etapa 3: un compuesto de la fórmula general (7)



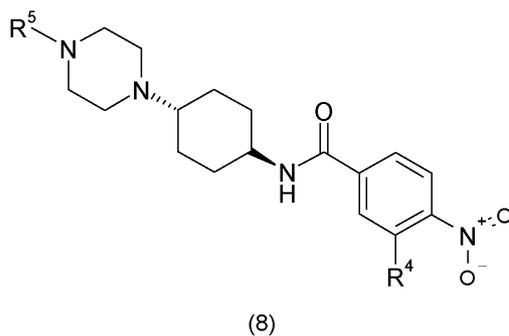
donde

10 R⁴ se define como arriba, convertido opcionalmente en un compuesto de halogenuro de acilo, se hace reaccionar con el compuesto amínico de la fórmula (6)



15 donde

R⁵ se define como arriba, utilizando un hidróxido alcalino o alcalinotérreo, con preferencia NaOH o KOH, como base y un disolvente prótico, preferiblemente agua, para obtener un compuesto de la fórmula (8)

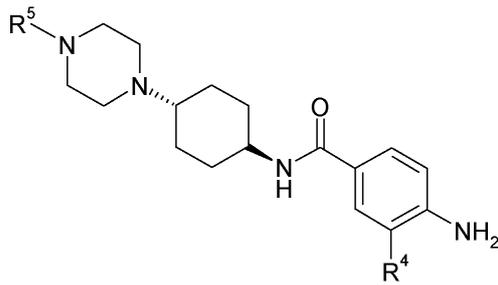


20 donde

R⁴ y R⁵ se definen como arriba;

etapa 4: un compuesto de la fórmula general (8) como el arriba definido se hidrogena para obtener un compuesto de la fórmula (9)

25

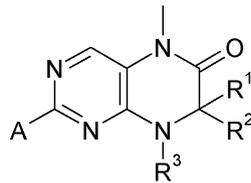


(9)

donde

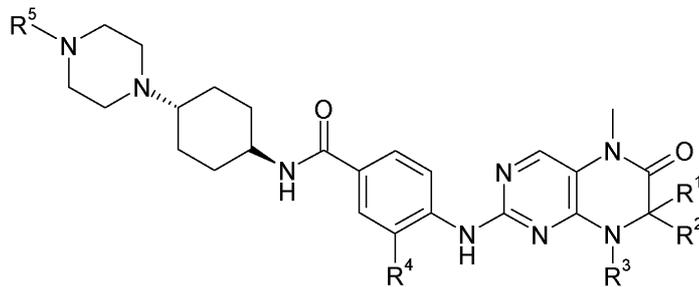
R⁴ y R⁵ se definen como arriba;

5 etapa 5: un compuesto de la fórmula (9) como el arriba definido se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (10)



(10)

10 donde R¹ R² y R³ se definen como arriba y A es un grupo saliente, para obtener un compuesto de la fórmula (11)

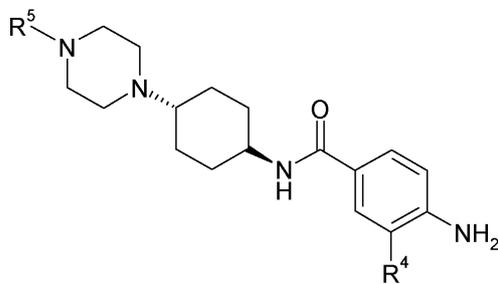


(11)

donde

R¹ hasta R⁵ se definen como arriba.

15 La presente invención también se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (9)



(9)

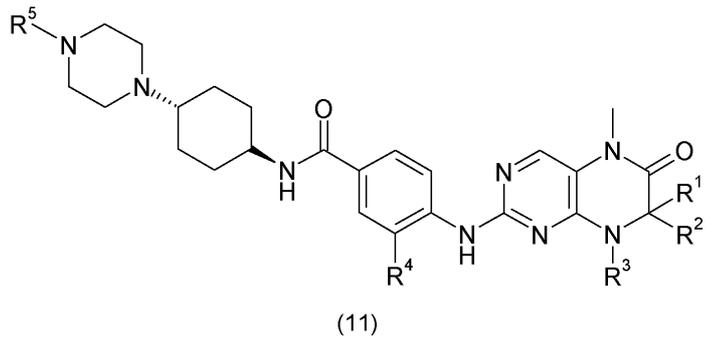
donde

R⁴ y R⁵ se definen como arriba,

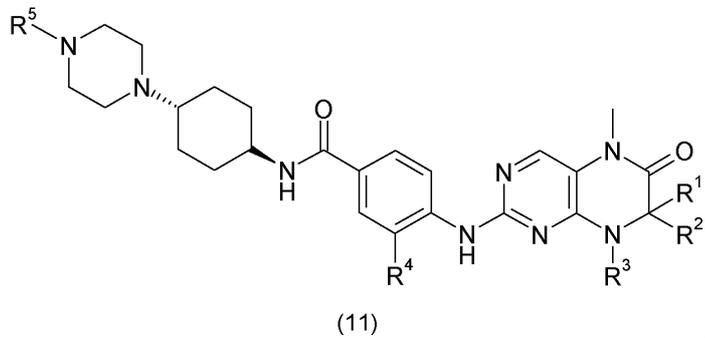
empleando la etapa de proceso 1 y/o la etapa de proceso 2 y/o la etapa de proceso 3 arriba descritas.

La presente invención también se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (11)

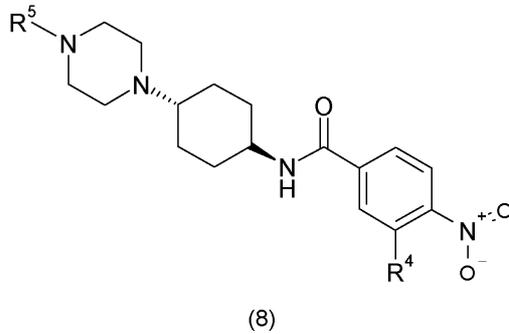
20



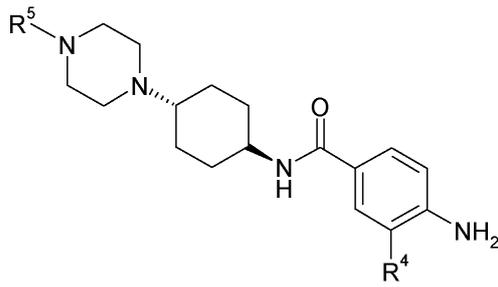
5 donde
 R¹ hasta R⁵ se definen como arriba,
 empleando la etapa de proceso 1 y/o la etapa de proceso 2 y/o la etapa de proceso 3 arriba descritas.
 La presente invención también se refiere a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (11)



10 donde
 R¹ hasta R⁵ se definen como arriba,
 utilizando un compuesto de la fórmula (8)

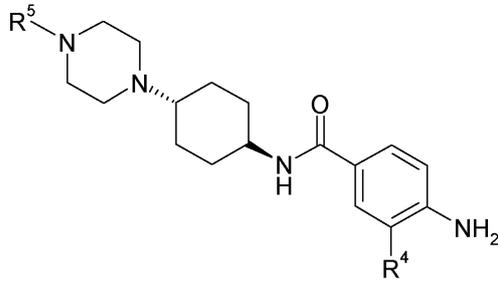


15 donde
 R⁴ y R⁵ se definen como arriba;
 de modo que el compuesto (8) se ha obtenido mediante la etapa de proceso 1 y/o la etapa de proceso 2 y/o la
 20 etapa de proceso 3 arriba descritas;
 o
 utilizando un compuesto de la fórmula (9)



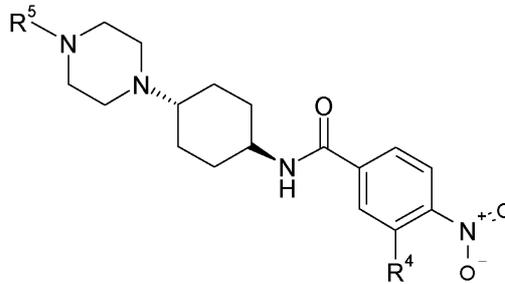
(9)

5 donde
 R^4 y R^5 se definen como arriba,
 de modo que el compuesto (9) se ha obtenido mediante la etapa de proceso 1 y/o la etapa de proceso 2 y/o la
 etapa de proceso 3 arriba descritas.
 La presente invención también se refiere a un proceso (etapa 4) para preparar un compuesto de la fórmula (9)



(9)

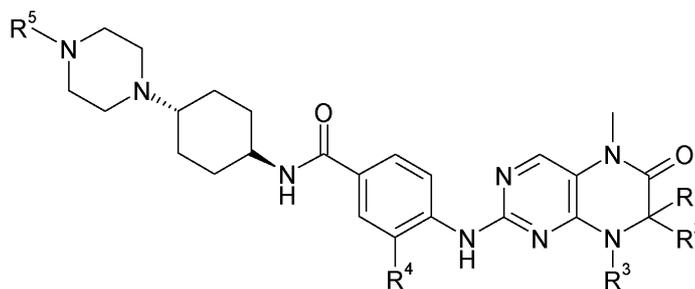
10 donde
 R^4 y R^5 se definen como arriba, caracterizado porque
 un compuesto de la fórmula general (8)



(8)

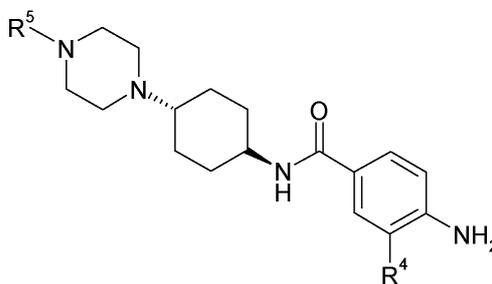
15 donde
 R^4 y R^5 se definen como arriba,
 se hidrogena,
 20 de modo que el compuesto (8) se ha obtenido mediante la etapa de proceso 1 y/o la etapa de proceso 2 y/o la
 etapa de proceso 3 arriba descritas.

La presente invención también se refiere a un proceso (etapa 5) para preparar un compuesto de la fórmula (11)



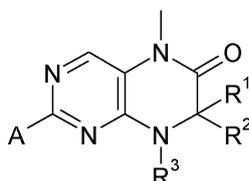
(11)

5 donde
 R¹ hasta R⁵ se definen como arriba,
 en el cual un compuesto de la fórmula (9)



(9)

10 donde
 R⁴ y R⁵ se definen como arriba,
 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (10)



(10)

15 donde R¹ R² y R³ se definen como arriba y A es un grupo saliente,
 de modo que el compuesto (9) se ha obtenido mediante la etapa de proceso 1 y/o la etapa de proceso 2 y/o la
 etapa de proceso 3 arriba descritas.

Definición de los términos utilizados

20 El término "grupos alquilo", incluyendo todos los que forman parte de otros grupos, significa grupos alquílicos
 ramificados y lineales de 1 hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, con mayor
 preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo,
 25 octilo, nonilo, decilo y dodecilo. A no ser que se diga lo contrario, los términos propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo,
 octilo, nonilo, decilo y dodecilo arriba citados incluyen todas las formas isómeras posibles. Por ejemplo el término
 propilo incluye los dos grupos isómeros n-propilo e isopropilo, el término butilo incluye n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y
 terc-butilo, el término pentilo incluye iso-pentilo, neopentilo, etc.

30 En los grupos alquilo arriba citados uno o más átomos de hidrógeno pueden ser sustituidos opcionalmente por otros
 grupos. Por ejemplo, estos grupos alquilo pueden estar sustituidos con halógeno, preferiblemente flúor, cloro y
 bromo. Todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden ser opcionalmente sustituidos.

35 Son ejemplos de "grupos cicloalquilo" los grupos cicloalquílicos de 3 a 8 átomos de carbono, como por ejemplo
 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, preferiblemente ciclopropilo, ciclopentilo o
 ciclohexilo, aunque cada uno de dichos grupos cicloalquilo puede llevar opcionalmente uno o más sustituyentes, por
 ejemplo OH, NO₂, CN, OMe, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂ o halógeno, con preferencia flúor o cloro, alquilo C₁-C₁₀,

preferiblemente alquilo C₁-C₅, preferiblemente alquilo C₁-C₃, con mayor preferencia metilo o etilo, -O-alquilo C₁-C₃, preferiblemente -O-metilo u -O-etilo, -COOH, -COO-alquilo C₁-C₄, preferiblemente -COO-metilo o -COO-etilo o -CONH₂. Como sustituyentes de los grupos cicloalquilo se prefieren sobre todo =O, OH, NH₂, metilo o F.

5 En general el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo, con mayor preferencia cloro.

El "grupo saliente A" representa un grupo tal como, por ejemplo, -O-metilo, -SCN, flúor, cloro o bromo, yodo, metano-sulfonilo, etano-sulfonilo, trifluorometano-sulfonilo o p-toluensulfonilo, preferiblemente cloro.

10 El grupo protector "PG" representa un grupo tal como, por ejemplo, carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 2,2,2-tricloroetilo, carbamato de 2-trimetil-etilsililetilo, carbamato de 2-cloroetilo, carbamato de t-butilo, carbamato de vinilo, carbamato de alilo, carbamato de bencilo, carbamato de p-metoxibencilo, N-formil-amida, N-acetil-amida, N-trifluoroacetil-amida, N-fenilacetil-amida, N-benzoil-amida y benciloxicarbonil-amida.

15 En Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición. Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, 1999 John Wiley & Sons, Inc., capítulo 7, págs. 494-653 se describen otros grupos que se pueden utilizar para proteger el grupo amino del compuesto de la fórmula (5).

Formas de ejecución preferidas de la presente invención

20 Compuesto preferidos producidos

Según una forma de ejecución preferida R³ hasta R⁵ son como se han definido anteriormente y R¹ y R² significan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C₁-C₃. Sobre todo R¹ y R² significan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo. Con mayor preferencia R¹ representa hidrógeno y R² etilo.

30 Según una forma de ejecución preferida R¹, R², R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente y R³ representa preferiblemente hidrógeno o un grupo elegido entre alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆. Sobre todo R³ representa metilo, etilo o isopropilo. Con mayor preferencia el sustituyente R³ representa isopropilo.

Según una forma de ejecución preferida R¹, R², R³ y R⁵ son como se han definido anteriormente y R⁴ representa preferiblemente hidrógeno o un grupo elegido entre -CN, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alquil-C₁-C₃-oxi y alquil-C₁-C₃-tio. Sobre todo R⁴ representa metoxi, etoxi, metiltio y etiltio. Con mayor preferencia el sustituyente R⁴ representa metoxi.

35 Según una forma de ejecución preferida R¹ hasta R⁴ son como se han definido anteriormente y R⁵ representa con preferencia alquilo C₁-C₄, alquil-C₁-C₂-cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆. Sobre todo R⁵ representa metilo, etilo, propilo o -CH₂-ciclopropilo. Con mayor preferencia el sustituyente R⁵ representa -CH₂-ciclopropilo.

40 Los compuestos de la fórmula (11) particularmente preferidos que pueden prepararse según el proceso de la presente invención, teniendo en cuenta los grupos de mayor preferencia para R¹, R², R³, R⁴ y R⁵, están revelados en los documentos del estado técnico previo WO 2006/018220 A2 y WO 2004/076454 A1, cuya exposición se incorpora respectivamente en su totalidad como referencia al contenido de la presente descripción.

45 Todos los grupos mencionados en la definición de R¹ hasta R⁵ pueden ser opcionalmente ramificados y/o estar sustituidos.

50 En el sentido de la presente invención los compuestos de fórmula general (5), (6), (8), (9) u (11) producidos según los procesos de la presente invención pueden hallarse opcionalmente en forma de sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas, y opcionalmente de sus sales. Los compuestos de fórmula general (11) también incluyen sus sales, solvatos, hidratos o polimorfos fisiológica o farmacológicamente aceptables. Los compuestos de fórmula (5), (6), (8) y (9) representan productos intermedios importantes para la preparación de los compuestos de la fórmula (11).

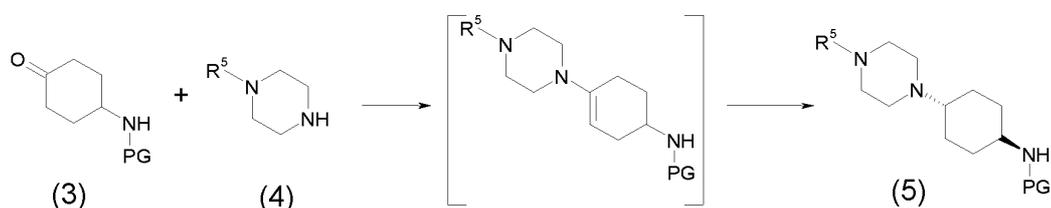
55 Los compuestos producidos según la presente invención se pueden preparar por métodos de síntesis descritos más adelante, teniendo en cuenta que en las fórmulas generales (3) hasta (11) los sustituyentes son los anteriormente indicados. En caso de combinación de varias etapas, por ejemplo de dos etapas, el producto de cada una de ellas se puede purificar por métodos conocidos, preferiblemente por recristalización, o bien puede utilizarse tal cual en la etapa subsiguiente.

60 Métodos de producción preferidos

Etapa 1

65 Según la etapa 1, un compuesto de fórmula (3) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (4) para obtener un compuesto de fórmula (5) (véase diagrama 1). El compuesto (3) y el compuesto (4) se pueden adquirir del comercio o se pueden preparar por procedimientos conocidos de la literatura química.

Diagrama 1



5 En la etapa 1 el compuesto (3), una aminociclohexanona con el nitrógeno protegido por un grupo PG, se hace reaccionar con el compuesto heterocíclico de la fórmula general (4) en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados. La reacción se efectúa preferiblemente a reflujo. Después la enamina resultante se hidrogena con un catalizador metálico, preferiblemente de Pt, elegido entre Pt/C y óxido de platino IV (PtO₂), sobre todo óxido de platino IV (PtO₂), en un disolvente adecuado como THF, tolueno, etanol, metanol, acetato de etilo y mezclas de los mismos, bajo una presión de hidrógeno apropiada, p.ej. entre 30 and 60 psi. La reacción suele llevarse a cabo por encima de la temperatura ambiente, por ejemplo en el intervalo de 35°C hasta 65°C. Luego se elimina el catalizador. El producto de la reacción se obtiene en forma de una mezcla cis-trans (base libre) que se puede elaborar del modo usual (p.ej. añadiendo agua y luego ácido diluido como solución acuosa de clorhídrico). Los compuestos cis y trans se separan del agua por cristalización. Por ejemplo, el producto crudo se puede recrystalizar de un disolvente adecuado para obtener el producto trans puro.

10 En el proceso conocido del estado técnico previo, por ejemplo a través de la patente WO 2006/018220, la aminación reductora de la enamina se realiza con NaBH₄ como fuente de hidrógeno y luego se añade ácido clorhídrico. Sin embargo el uso de borohidruro de sodio como reactivo puede tener inconvenientes que den como resultado un proceso de reacción inhomogéneo con menor rendimiento y productos secundarios.

15 En la etapa 1 según la presente invención y en contraste con el proceso del estado técnico previo se usa un método de catálisis heterogénea con hidrógeno. Se ha encontrado que el catalizador adecuado es de tipo metálico, con preferencia uno de Pt. Los catalizadores preferidos son Pt/C y óxido de platino IV (PtO₂). Sobre todo se prefiere el óxido de platino IV (PtO₂). El disolvente es preferiblemente un disolvente orgánico aprótico, por ejemplo diclorometano, acetona, etilenglicol-dimetiléter, diglima, tolueno, tetrahidrofurano (THF), preferiblemente tolueno o THF, sobre todo tolueno. Un disolvente preferido también es un alcohol tal como etanol, metanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol y/o terc-butanol, sobre todo etanol o metanol. Con mayor preferencia el disolvente es una mezcla de un disolvente aprótico y un alcohol. Preferiblemente el disolvente es una mezcla de tolueno y un alcohol. En concreto se usa una mezcla de tolueno y etanol. la relación de la mezcla tolueno/alcohol, preferiblemente tolueno/etanol, se ajusta de manera preferente en el intervalo aproximado de 4 - 5 : 1. La etapa 1 de la presente invención permite obtener una relación significativamente mejorada de compuesto trans : compuesto cis, que es aproximadamente de 3 : 1. Por consiguiente se logra una aminación reductora estereo-selectiva. Los mejores resultados se obtienen con óxido de platino IV como catalizador en una mezcla de tolueno/alcohol, preferiblemente en el intervalo aproximado de 4 - 5 : 1. Así se puede conseguir un rendimiento aislado > 50% (isómero trans). Otros catalizadores como Pd/C o níquel Raney también hidrogenan la enamina, con relaciones trans/cis como las mostradas en la tabla siguiente:

Tabla

Catalizador	Pt/C 5%	Pt/C 5%	Pd/C 5%	Ni Raney	PtO ₂ 1%	PtO ₂ 1%	Pt/C 5%
Disolvente	THF	Etanol	Etanol	Etanol	Etanol	THF	Tolueno/etanol (4:1)
Relación trans : cis	45:55	44:56	36:64	19:81	60:40	60:40	48:52
Rdto. aislado (trans)	33%	23%	23%	--	--	--	--

Etapa 2

45 En la etapa 2 se elimina el grupo protector del compuesto (5) resultante de la etapa 1 para obtener el compuesto (6) (véase diagrama 2).

Diagrama 2



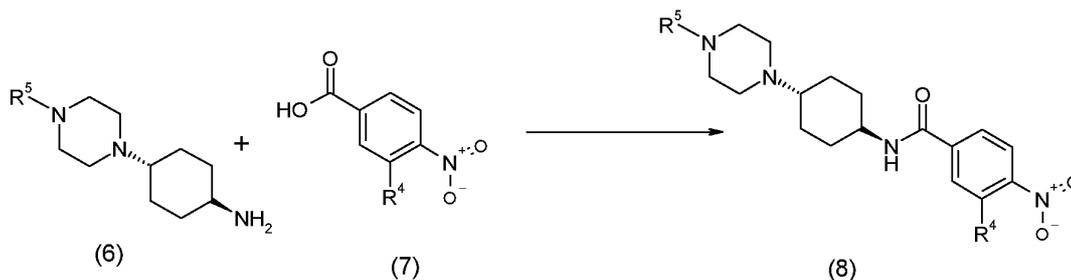
La separación de un grupo protector PG es un procedimiento bien conocido del estado técnico previo. El grupo amínico protector puede ser normalmente cualquiera de los grupos amino conocidos del estado técnico que se usan para este fin. Arriba ya se han descrito ejemplos típicos de grupos protectores tales como terc-butiloxycarbonilo (Boc), acetilo y formilo. La etapa de eliminación del grupo protector del nitrógeno se realiza en general mediante técnicas bien conocidas del estado técnico previo. Suele emplearse una hidrólisis ácida con un ácido orgánico o inorgánico tal como HCl, H₂SO₄, TFA, AcOH, MeSO₃H o TsOH en una variedad de disolventes próticos o polares apróticos tales como alcoholes, éteres o diclorometano (DCM). No obstante, en el proceso del estado técnico previo la eliminación del grupo protector suele efectuarse con ácido clorhídrico a reflujo durante varias horas. La amina resultante se aísla en forma de su sal de HCl. El problema de este proceso es la posible formación de impurezas, ya que el ácido clorhídrico puede reaccionar con los sustituyentes que lleva el heteroátomo.

En la etapa 2 del proceso de la presente invención se evita la formación de estas impurezas. La hidrólisis ácida se lleva a cabo con ácido p- toluensulfónico (ácido tósico, TsOH) como reactivo ácido no nucleófilo para eliminar el grupo protector. Este tipo de reactivo ácido no nucleófilo no reacciona con ningún sustituyente descomponiendo el compuesto en una reacción secundaria indeseada. Los grupos protectores utilizados preferentemente en la etapa 2 según la presente invención son acetilo, formilo, trifluoroacetilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, bencilo, metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo. Por tanto el producto de la etapa 2 es una sal cristalina de tritosilato que suele obtenerse con buen rendimiento.

20 Etapa 3

En la etapa 3 el compuesto de la fórmula (6) resultante de la etapa 2 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (7) para obtener un compuesto de la fórmula general (8) (véase diagrama 2).

25 Diagrama 3



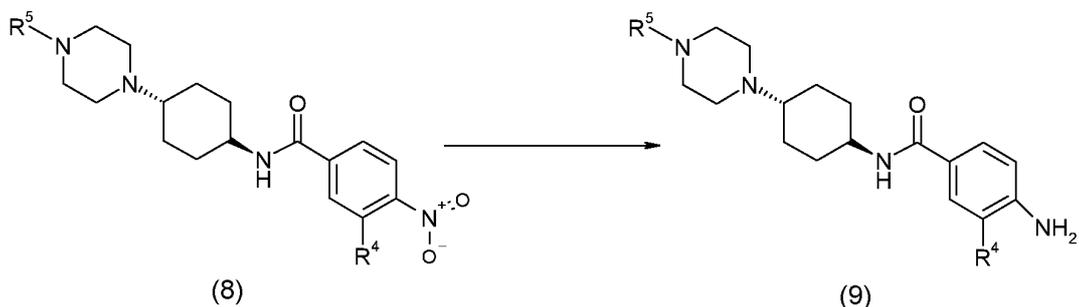
En la etapa 3 el compuesto de ácido benzoico (7), que opcionalmente puede convertirse primero en un halogenuro de acilo, se hace reaccionar con el compuesto amínico de la fórmula (6), empleando una base y un disolvente. La reacción suele efectuarse por encima de la temperatura ambiente, preferiblemente en el intervalo de 35°C hasta 75°C. El producto de la reacción (compuesto (8)) precipita y luego se elabora de la manera habitual. El compuesto obtenido (6) se puede purificar por cromatografía o por cristalización, o se puede utilizar como producto crudo en la siguiente etapa 4 de la síntesis.

En el proceso según el estado técnico previo la base comúnmente empleada es la N-etildisopropilamina (base de Hunig) y el disolvente normalmente usado es THF. Se ha comprobado que es ventajoso emplear como base un hidróxido alcalino o alcalinotérreo, tal como NaOH o KOH, en vez de N-etildisopropilamina y un disolvente prótico como agua en vez del disolvente aprótico THF. Sorprendentemente el rendimiento se puede incrementar del 83 hasta el 97%.

45 Etapa 4

En la etapa 4 el compuesto de la fórmula (8) obtenido en la etapa 3 se hidrogena para formar el compuesto de la fórmula (9) (véase diagrama 4). Esta etapa se puede realizar usando métodos conocidos de la literatura química.

Diagrama 4

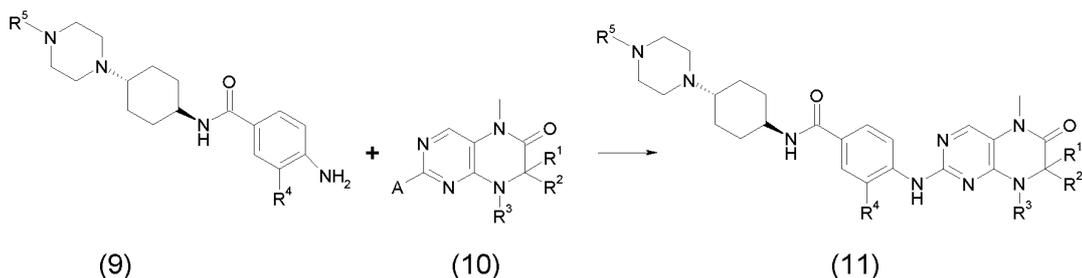


5 En la etapa 4 el compuesto de la fórmula (8) se hidrogena con un catalizador en un disolvente bajo una presión de hidrógeno adecuada (20-100 psi), preferiblemente en el intervalo de 30 hasta 60 psi. La reacción de hidrogenación suele llevarse a cabo a una temperatura superior a la ambiental, por ejemplo en el intervalo de 40 hasta 70°C. El catalizador puede ser cualquiera de los conocidos del estado técnico previo, con especial preferencia níquel Raney. Una vez completada la reacción se elimina el catalizador. El producto resultante de la fórmula (9) se puede purificar o usar tal cual, sin posterior purificación, en la siguiente etapa.

Etapa 5

15 En la etapa 5, la reacción del compuesto de la fórmula (9) obtenido en la etapa 4 para producir el compuesto de la fórmula (11) (diagrama 5) se puede llevar a cabo empleando métodos conocidos de la literatura química, p.ej. de las patentes WO 2009/019205; WO 2007/090844, WO 2006/021378, WO 2006/018220 y 2004/076454.

Diagrama 5



20 Por ejemplo, en la etapa 5 el compuesto de la fórmula (10) y el compuesto de la fórmula (9) se agitan durante varias horas con ácido, por ejemplo ácido clorhídrico o tósico, en un disolvente, por ejemplo etanol, propanol, butanol, pentanol, 4-metil-2-pentanol, a temperatura de reflujo. El producto precipitado (11) se separa y se elabora del modo usual, se lava opcionalmente con agua y se seca. El compuesto (11) resultante se puede purificar por cromatografía o por cristalización. Naturalmente cualquiera de las etapas arriba descritas se puede usar por separado o bien se pueden combinar dos o más etapas para obtener los productos de reacción deseados.

30 Las condiciones y tiempos de reacción óptimos de cada etapa individual pueden variar en función de los reactantes concretos utilizados. A no ser que se especifique otra cosa, los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción pueden ser seleccionadas fácilmente por un especialista en la materia. Los procedimientos específicos se indican en la sección del ejemplo de síntesis. El progreso de las reacciones se puede controlar normalmente por cromatografía líquida de alta presión (HPLC), si se desea. Los productos intermedios y finales se pueden purificar por cristalización. A no ser que se diga lo contrario, los materiales y reactivos de partida se pueden adquirir en el comercio o se pueden preparar por un especialista en la materia a partir de materiales comercialmente disponibles, empleando métodos descritos de la literatura química.

Ejemplo de síntesis

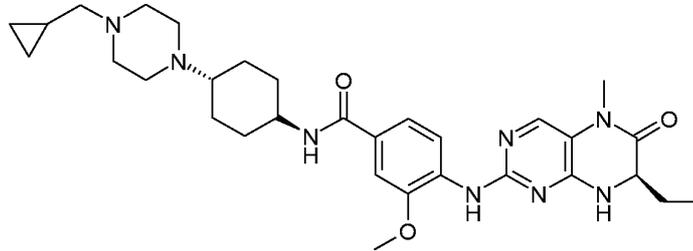
40 Abreviaturas:

EtOH etanol
 MeOH metanol
 THF tetrahidrofurano
 45 p-TsOH ácido p-toluensulfónico

Síntesis del compuesto (11a)

Para completar la información se describe a continuación en detalle un proceso de preparación del compuesto de fórmula general (11 a).

5

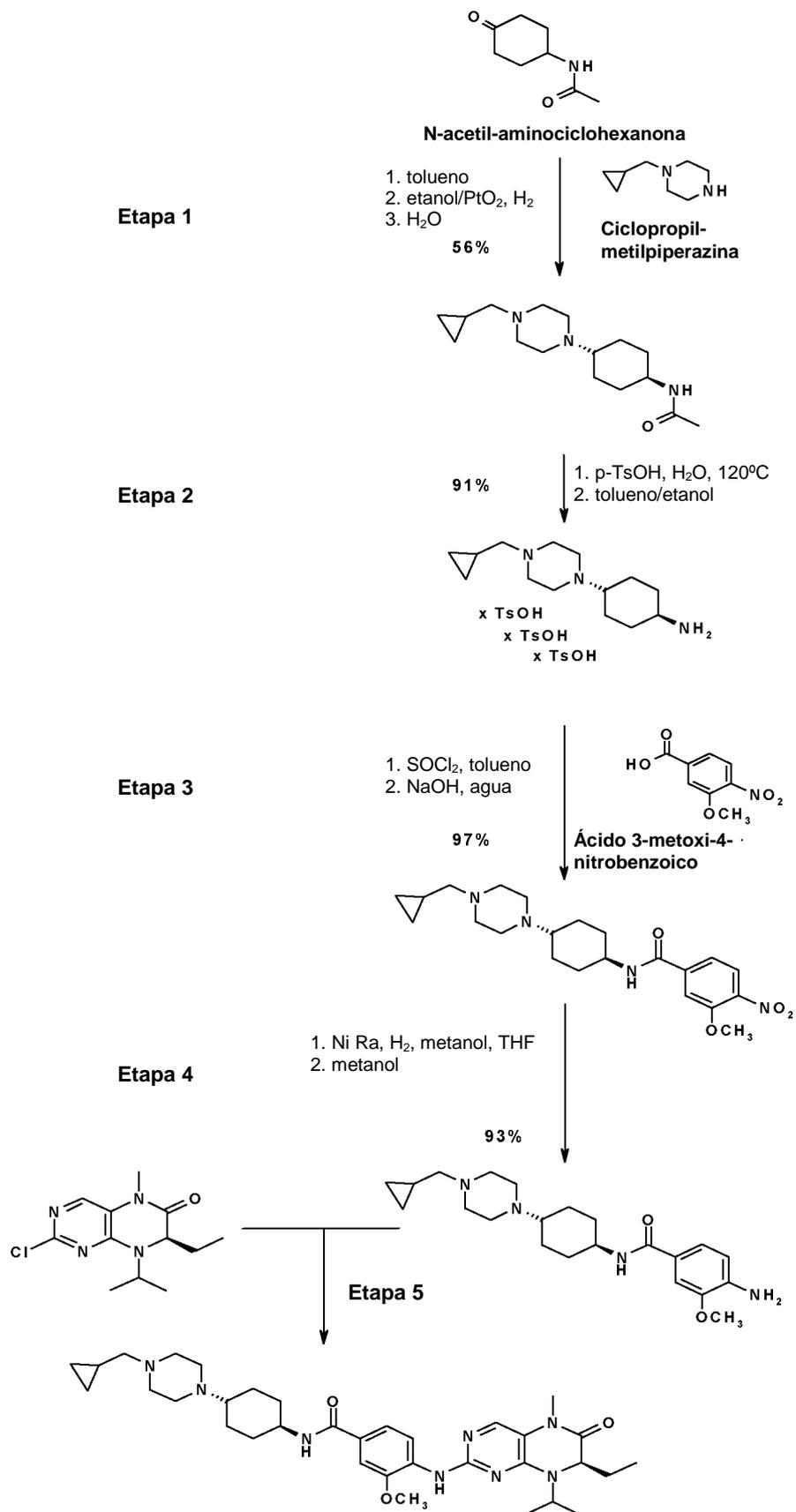


(11a)

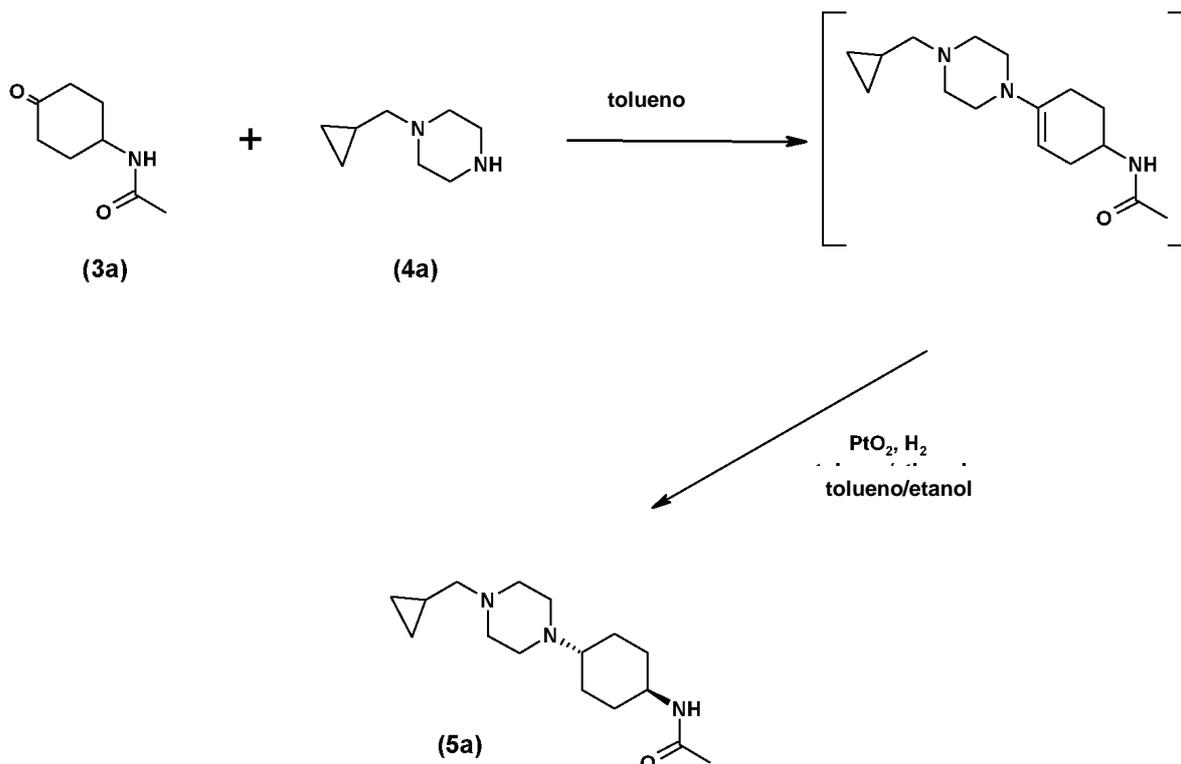
El siguiente método debe entenderse como una ilustración de la presente invención sin limitarla a su contenido. En el siguiente esquema 1 se muestran detalladamente las etapas de reacción 1 hasta 5.

10

Esquema 1a



Etapa 1



5 Se calentó a reflujo una mezcla de 100,0 g (644,4 mmoles) del compuesto (3a), es decir N-acetil-aminociclohexanona, 1,0 l de tolueno y 99,4 g (708,8 mmoles) de ciclopropilmetil-piperazina (compuesto 4a). Se eliminó agua a reflujo mediante un separador y además se destilaron 35 ml de tolueno. Una vez completada la reacción, la mezcla reactiva se enfrió a 70°C y se añadieron 200 ml de etanol. La solución que contenía la enamina se hidrogenó a 50°C y 50 psi en presencia de 1,00 g de PtO₂. Una vez completada la conversión, el catalizador se separó por filtración y la torta se lavó con 275 ml de tolueno. El tolueno se eliminó parcialmente por destilación. Al residuo se le añadieron 600 ml de agua a 50°C y después 83,0 g (68,31 mmoles) de HCl acuoso. A la capa acuosa separada se le añadieron 59,3 g (74,10 mmoles) de NaOH acuoso (50%) disuelto en 60 ml de agua. Tras la adición se produjo cristalización. La suspensión se enfrió a 20°C en 1,5 horas. El producto se recogió por filtración, se lavó dos veces con 75 ml de agua respectivamente y se secó al vacío a 50°C.

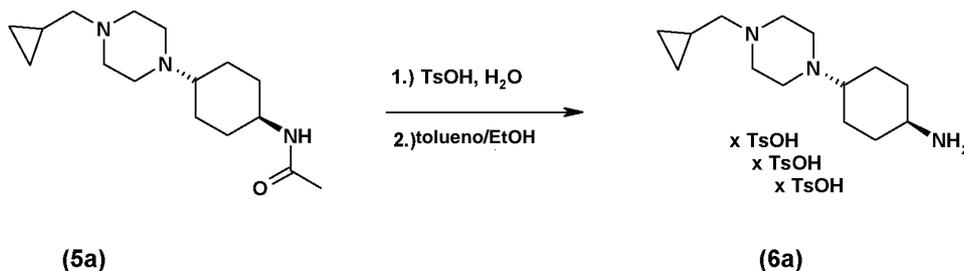
15 Rendimiento: 101,0 g (56,1%) del compuesto de piperazina (5a).

Recristalización:

Se calentó a reflujo una mezcla de 100,0 g del compuesto de piperazina (5a) (357,9 mmoles) y 800 ml de agua. La solución resultante se enfrió a 20°C en 2,5 horas. La suspensión se agitó 30 minutos más a 20°C. El producto se recogió por filtración, se lavó dos veces con 100 ml de agua respectivamente y se secó al vacío a 50°C.

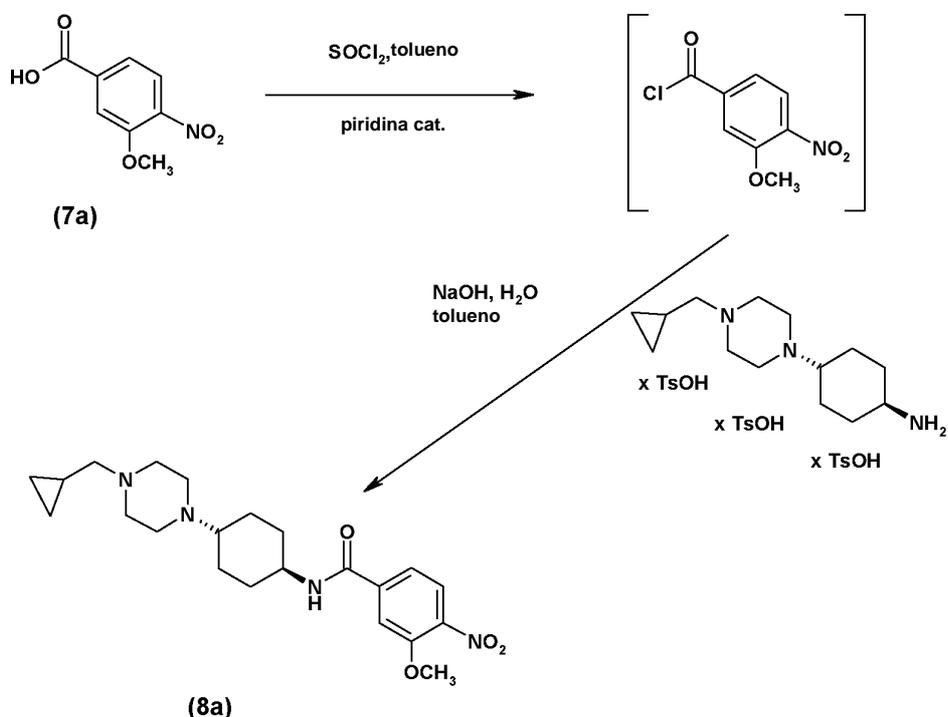
20 Rendimiento: 79,0 g (79,0%) del compuesto de piperazina (5a).

Etapa 2



25 Una suspensión fina de 20,0 g (71,57 mmoles) del compuesto de piperazina (5a), 68,08 g (357,8 mmoles) de ácido tósico y 25 ml de agua se calentó hasta 120°C durante 6 horas en un reactor hermético. Una vez completada la reacción se añadieron 120 ml de tolueno y la mezcla bifásica se calentó a reflujo. Se eliminaron 29 ml de agua por destilación azeotrópica. A la mezcla bifásica se le añadieron 150 ml de etanol y se destilaron 100 ml de disolvente.

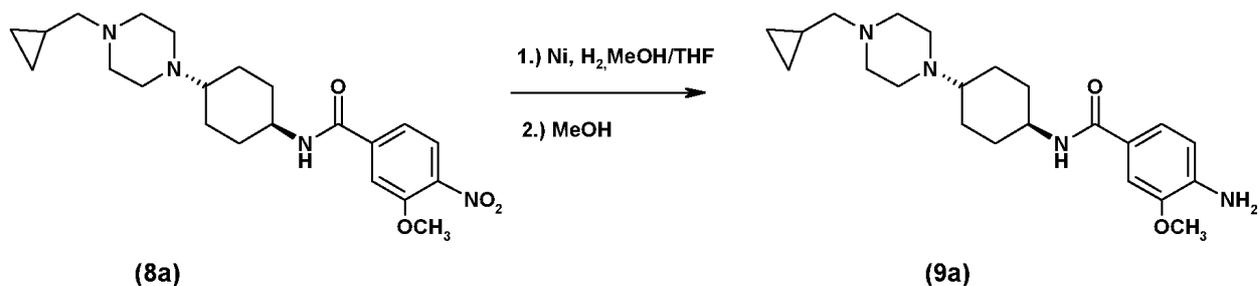
La suspensión resultante se enfrió a 0°C y se agitó una hora más a 0°C. El producto se recogió por filtración, se lavó dos veces con 40 ml de tolueno/etanol respectivamente y se secó al vacío a 50°C.
Rendimiento: 49,15 g (91,0%) del compuesto amínico (6a).

5 Etapa 3

- 10 A una suspensión de 11,5 g (58,36 mmoles) de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (compuesto (7a)) en 82 ml de tolueno se le añadieron 116 μl de piridina y se calentó a reflujo. Durante el reflujo se añadieron en 30 minutos 7,60 g (63,88 mmoles) de cloruro de tionilo disueltos en 38 ml de tolueno. La mezcla se agitó una hora más a reflujo. Después de completar la reacción, la solución resultante se añadió a una mezcla de 40,0 g del compuesto amínico (6a) (53,05 mmoles), 74 ml de agua y 247 mmoles de NaOH a 60°C. El producto precipitó enseguida durante la adición. La suspensión se enfrió a 20°C en una hora y se agitó una hora más a 20°C. El producto se recogió por filtración y se lavó dos veces con 100 ml de agua respectivamente. El producto se secó a 45°C hasta peso constante.
 15 Rendimiento: 21,49 g (97%) de compuesto amídico (8a).

Recristalización:

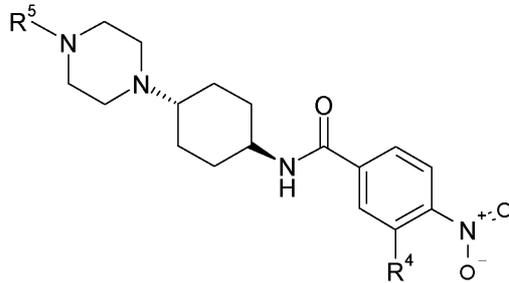
- 20 Se disolvieron 10,0 g (24,0 mmoles) del compuesto amídico (8a) en 60 ml de etanol a reflujo. La solución se enfrió a 20°C. La suspensión se agitó una hora más a 20°C. El producto se recogió por filtración y se lavó con 15 ml de etanol. El producto se secó a 45°C hasta peso constante.
 Rendimiento: 9,09 g (91,0%) del compuesto amídico (8a).

25 Etapa 4 (según el estado técnico previo)

- 30 Se disolvieron 20,0 g (48,02 moles) del compuesto amídico (8a) en una mezcla de 80 ml de metanol y 100 ml de tetrahidrofurano. Después de añadir 20 g de níquel Raney la mezcla se hidrogenó a 50 psi and 60°C. Una vez completada la conversión el catalizador se separó por filtración y la torta se lavó con 40 ml de metanol. Se eliminaron 140 ml de disolvente al vacío. Se añadieron 140 ml de metanol al residuo. La suspensión se calentó a reflujo hasta

REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (8)



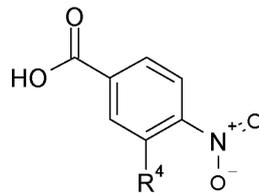
5

(8)

donde

R⁵ representa alquilo C₁-C₆, alquil-C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquilo C₃-C₁₀,

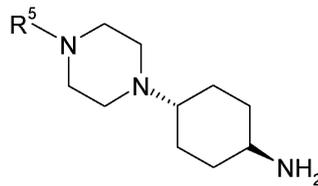
10 R⁴ representa hidrógeno o un grupo elegido entre -CN, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquil-C₁-C₅-oxi y alquil-C₁-C₆-tio, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (7)



(7)

donde

15 R⁴ se define como arriba, convertido opcionalmente en un compuesto de halogenuro de acilo, se hace reaccionar con el compuesto amínico de la fórmula (6)



(6)

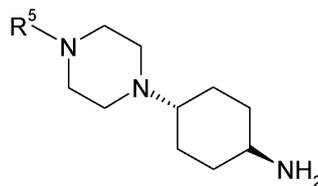
20

donde

R⁵ se define como arriba, utilizando un hidróxido alcalino o alcalinotérreo, con preferencia NaOH o KOH, como base y un disolvente prótico.

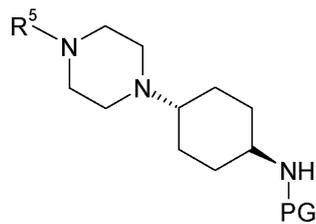
25

2. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (6)



(6)

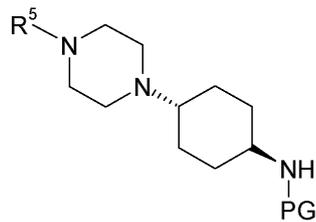
se obtiene eliminando el grupo protector PG en un compuesto de la fórmula general (5)



(5)

por hidrólisis ácida utilizando ácido p-toluensulfónico (TsOH).

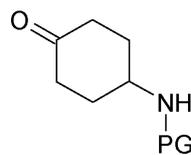
5 3. El proceso de la reivindicación 3, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (5)



(5)

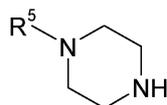
se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (3)

10



(3)

donde PG es un grupo a protector, con un compuesto de la fórmula general (4)

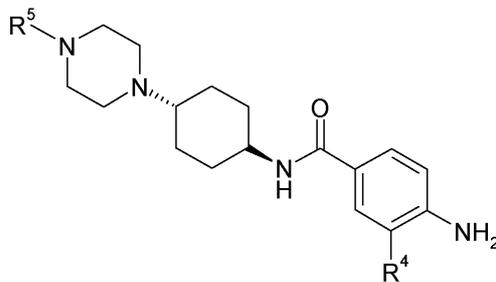


(4)

15

mediante una enamina intermedia que se hidrogena en presencia de un catalizador metálico y de un disolvente o mezcla de disolventes.

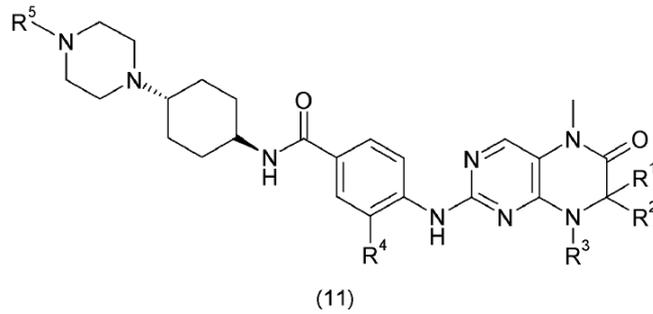
20 4. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (9)



(9)

25 donde
 R^4 y R^5 se definen como arriba,
 aplicando cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1, 2 y/o 3.

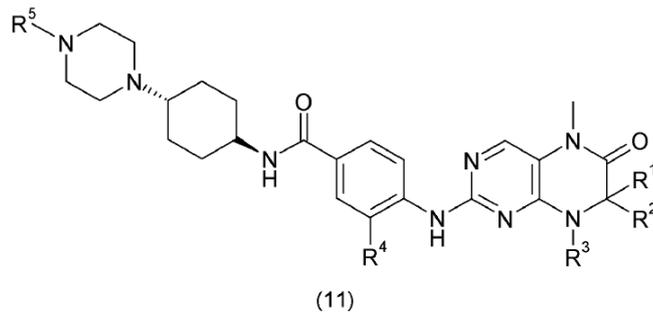
5. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (11)



5

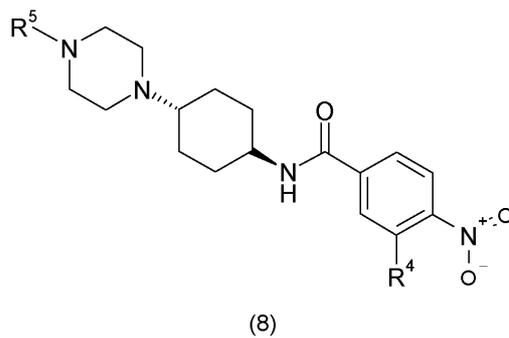
donde
 R¹ hasta R⁵ se definen como arriba,
 aplicando cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1, 2 y/o 3.

10 6. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (11)

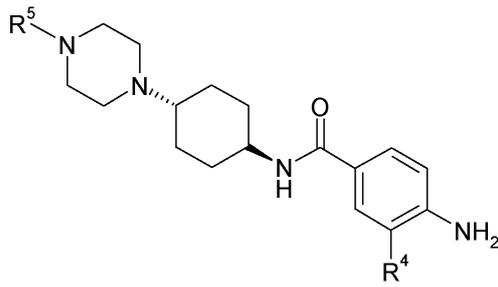


15

donde
 R¹ hasta R⁵ se definen como arriba,
 utilizando un compuesto de la fórmula (8)



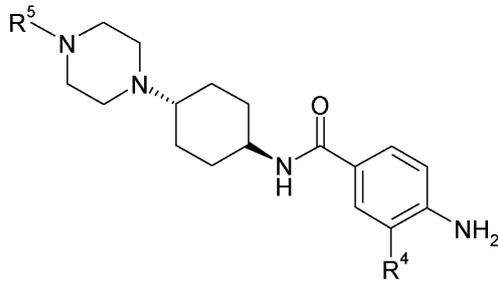
20 obtenido mediante el proceso de la reivindicación 1
 o
 un compuesto de la fórmula (9)



(9)

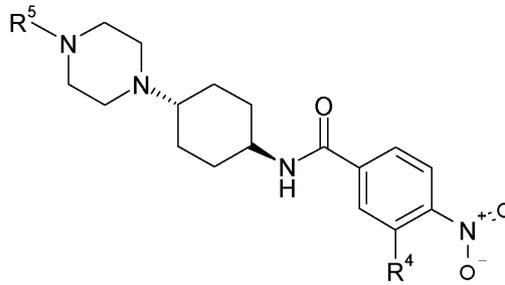
empleando el proceso de la reivindicación 4.

- 5 7. Proceso para preparar un compuesto de la fórmula (9)



(9)

10 hidrogenando un compuesto de la fórmula (8)



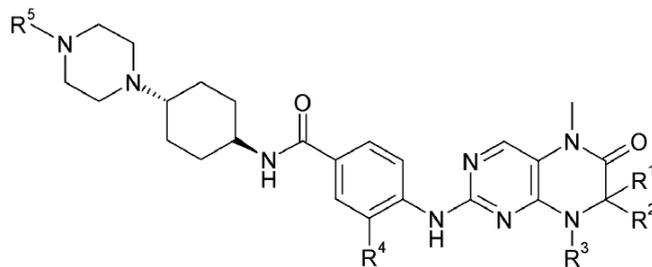
(8)

donde

R^4 y R^5 se definen como arriba,

- 15 caracterizado porque el compuesto de la fórmula (8) se obtiene empleando el proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1, 2 y/o 3.

8. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (11)

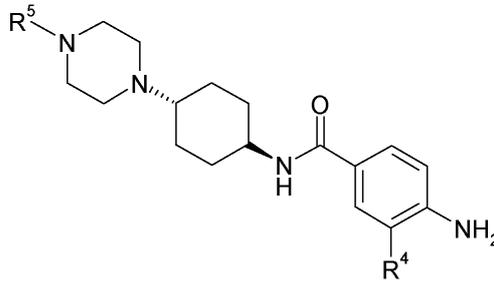


(11)

20

donde

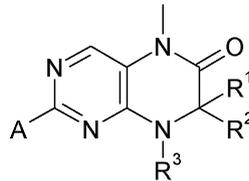
R¹ hasta R⁵ se definen como arriba,
en el cual un compuesto de la fórmula (9)



(9)

5

donde
R⁴ y R⁵ se definen como arriba,
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (10)

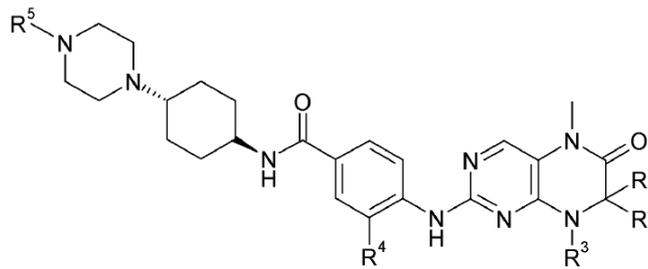


(10)

10

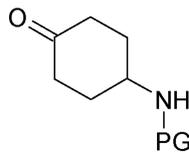
donde R¹ R² y R³ se definen como arriba y A es un grupo saliente,
caracterizado porque el compuesto de la fórmula (9) se obtiene empleando el proceso según la reivindicación 7.

15 9. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (11)



(11)

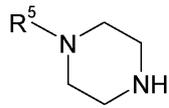
20 donde
R¹ hasta R⁵ se definen como arriba,
que comprende las etapas siguientes:
etapa 1: un compuesto de fórmula (3)



(3)

25

donde PG es un grupo a protector,
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (4)

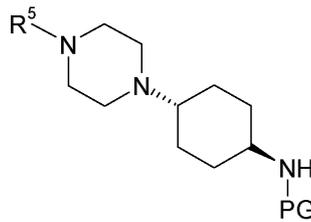


(4)

donde

R⁵ se define como arriba,

- 5 mediante una enamina intermedia que se hidrogena en presencia de un catalizador y de un disolvente o mezcla de disolventes para obtener un compuesto de la fórmula (5)



(5)

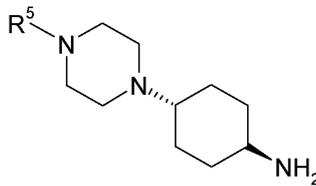
10

donde

R⁵ y PG se definen como arriba y en adelante;

etapa 2: en un compuesto de la fórmula (5) como el definido arriba

15 el grupo protector PG se elimina por hidrólisis ácida con ácido p-toluensulfónico (TsOH), para obtener un compuesto de la fórmula (6)



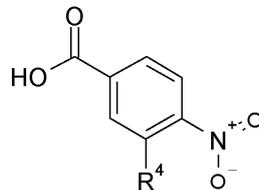
(6)

20

donde

R⁵ se define como arriba;

etapa 3: un compuesto de la fórmula general (7)

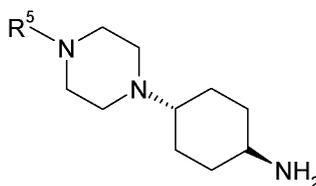


(7)

25

donde

R⁴ se define como arriba, convertido opcionalmente en un compuesto de halogenuro de acilo, se hace reaccionar con el compuesto amínico de la fórmula (6)

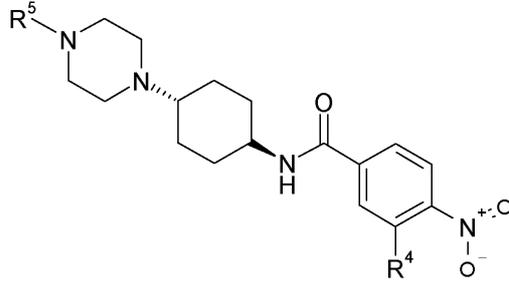


(6)

30

donde

R⁵ se define como arriba, utilizando un hidróxido alcalino o alcalinotérreo como base y un disolvente prótico, para obtener un compuesto de la fórmula (8)



5

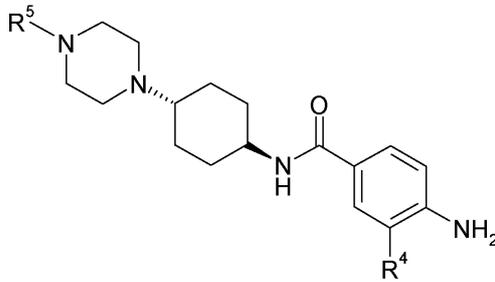
(8)

donde

R⁴ y R⁵ se definen como arriba;

etapa 4: un compuesto de la fórmula general (8) como el arriba definido se hidrogena para obtener un compuesto de la fórmula (9)

10



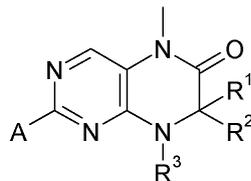
(9)

donde

R⁴ y R⁵ se definen como arriba;

etapa 5: un compuesto de la fórmula (9) como el arriba definido se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (10)

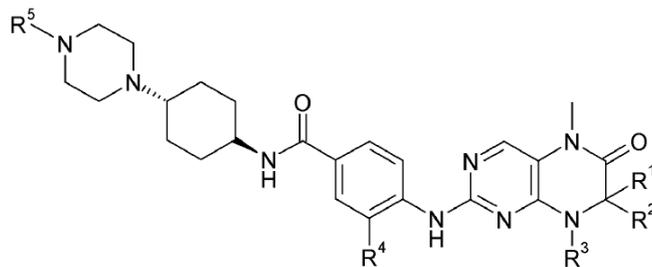
15



(10)

20

donde R¹ R² y R³ se definen como arriba y A es un grupo saliente, para obtener un compuesto de la fórmula (11)



(11)

25

donde

R¹ hasta R⁵ se definen como arriba.

- 5 10. El proceso según la reivindicación 9, caracterizado porque en la etapa 1 el catalizador metálico se elige entre Pt/C u óxido de platino IV (PtO₂), preferiblemente óxido de platino IV (PtO₂).
- 10 11. El proceso según la reivindicación 9, en cuya etapa 1 el disolvente se elige entre
- un disolvente orgánico aprótico escogido preferiblemente entre diclorometano, acetona, etilenglicol-dimetiléter, diglima, tolueno, tetrahidrofurano (THF), con mayor preferencia tolueno o THF, sobre todo tolueno,
 - o
 - un alcohol escogido preferiblemente entre etanol, metanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol y/o terc-butanol, sobre todo etanol o metanol,
 - o
 - una mezcla de un disolvente aprótico y un alcohol, preferiblemente una mezcla de tolueno y un alcohol, sobre
- 15 todo una mezcla tolueno/etanol.
12. El proceso según la reivindicación 11, en el cual la relación tolueno : alcohol, preferiblemente tolueno : etanol se ajusta en el intervalo de 4 - 5 : 1.
- 20 13. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual los compuestos producidos pueden estar en forma de sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas, y opcionalmente de sus sales.
- 25 14. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el catalizador metálico se elige del grupo formado por un catalizador de Ni, un catalizador de Pd o un catalizador de Pt.
15. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el catalizador metálico es Pt/C u óxido de platino IV (PtO₂).