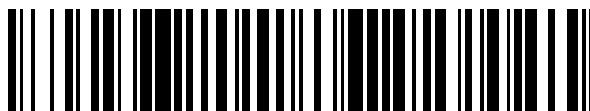


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 385**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 473/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2010 E 10740156 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2459537**

54 Título: **Métodos y sustancias para la obtención de compuestos de piridinio sustituidos sobre N**

30 Prioridad:

27.07.2009 EP 09166455

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

19.02.2015

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HEINDL, DIETER;
MAERZ, HERIBERT y
SCHMIDT, AXEL**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 529 385 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

Métodos y sustancias para la obtención de compuestos de piridinio sustituidos sobre N

5 La presente invención se refiere a un método para la síntesis de compuestos de piridinio sustituidos sobre N empleando una sal de piridinio sustituido por heteroarilo sobre N (sal de Zincke) y haciéndola reaccionar con una amina nucleófila. En esta reacción, el anillo piridinio de la sal de Zincke reacciona con la amina, lo cual induce la
10 abertura del anillo y el posterior cierre de dicho anillo, con lo cual el nitrógeno de la amina se convierte en parte del anillo de piridinio sustituido sobre N. La amina es con preferencia una amina primaria. Se describen también nuevos compuestos de piridilio sustituido por purina, que pueden emplearse p. ej. en la reacción anterior.

Los compuestos de piridinio son de un interés especial, p. ej. para el diseño de fármacos o en general como compuestos intermedios para síntesis orgánicas, en especial para la síntesis de productos naturales (Cheng, W.-C. y col., Organic Preparations and Procedures International 34, 585-608, 2002).

15 Ciertos compuestos de piridinio sustituido son de gran utilidad para la síntesis de NAD y de análogos de NAD, respectivamente (Walt, D.R. y col., Journal of the American Chemical Society 106, 234-239, 1984; WO 2007/012494; DE 10 2006 035 020; Hockova, D. y col., Collection of Czechoslovak Chemical Communications 61, 1538-1548, 1996).

20 Ya son conocidos ciertos compuestos de piridinio sustituido por heteroarilo (Bredereck, H. y col., Angewandte Chemie 72, 708, 1960) y se han estudiado p. ej. para el solvatocromismo (Masternak, A. y col., Journal of Physical Chemistry A 109, 759-766, 2005).

25 Ya se conocen los colorantes reactivos de triazinilo con la carboxipiridina como grupo saliente para teñir el algodón (Sugimoto, T., Journal of the Society of Dyers and Colourists 108, 497-500, 1992). En este caso, el resto piridinio actúa como grupo saliente cuando el colorante de triazinilo reacciona con nucleófilos durante el proceso de tinción. Un mecanismo de tipo Zincke con abertura de anillo no conduciría a la fijación del colorante. Por lo tanto se supone
30 que las sales de piridinio sustituido por heteroarilo empleados para teñir el algodón no serían útiles para reacción de Zincke.

El método estándar de síntesis para la producción de compuestos de piridinio sustituidos es la alquilación de derivados de piridina. Sin embargo, esta reacción solo es conveniente cuando se emplean haluros de alquilo primarios. Si se emplean haluros de alquilo secundarios o terciarios, entonces se produce una eliminación como
35 reacción secundaria no deseada y los rendimientos por lo general son bajos. Además, cuando la alquilación se realiza con haluros de alquilo que tienen el átomo de halógeno unido a un átomo de carbono asimétrico, entonces puede tener lugar la racemización durante la reacción de desplazamiento nucleófilo.

Todas estas limitaciones se superan realizando una "reacción de Zincke", que se basa en la reacción de sales de Zincke con alquil- o aril-aminas. Las sales de Zincke son sales de piridinio activadas, capaces de reaccionar con una amina primaria (R-NH₂). En esta reacción se induce la abertura de anillo, que a su vez se continúa con un cierre de anillo para formar un compuesto de piridinio sustituido por R. La reacción de Zincke puede realizarse también con hidrazinas, hidroxil-amina e hidrazidas de ácidos carboxílicos o sulfónicos. Estos tipos de reacciones de Zincke se
40 llevan a cabo para síntesis orgánicas en solución y en fase sólida (Eda, M. y col., J. Org. Chem. 65, 5131-5135, 2000).

En química orgánica, el método predominante para la obtención de las sales de Zincke deseadas consiste en la reacción de un compuesto de piridinio un 2,4-dinitro-halobenceno, con preferencia con el 2,4-dinitroclorobenceno o el 2,4-dinitrobromobenceno.

50 Como es obvio por la anterior descripción del estado de los procesos de la técnica, los reactivos de activación empleados en el momento presente son tóxicos, explosivos o que conllevan otros tipos de riesgo y por lo tanto están limitados a las aplicaciones de investigación en pequeña escala. Se han registrado intentos esporádicos de realizar la reacción de Zincke de manera respetuosa con el medio ambiente, p. ej. realizando la síntesis asistida con
55 microondas. Sin embargo, esta estrategia sigue basándose en los compuestos dinitrofenilo explosivos y no es posible extrapolar este método a la escala industrial sin tomar medidas de precaución que son costosas (Vianna, G.H.R. y col., Letters in Organic Chemistry 5, 396-398, 2008).

60 Por lo tanto existe una gran demanda de mejora de la síntesis de compuestos de piridinio sustituidos sobre N, p. ej. evitando el uso de reactivos de activación peligrosos. Los nuevos reactivos de activación menos críticos permiten llevar a cabo procesos de producción más seguros y realizar la producción a una escala mucho mayor de dichos compuestos de modo más fácil, menos peligroso y más eficaz.

Resumen de la invención

Los inventores de la presente invención han encontrado ahora que los compuestos de piridinio pueden reaccionar con heterociclos aromáticos apropiados, formando una sal de tipo Zincke. Se ha podido demostrar de modo sorprendente que estas sales de piridinio sustituidas por heteroarilo son útiles para la reacción con nucleófilos de tipo amina primaria, es decir, en las reacciones de tipo Zincke. De modo inesperado, no solo la formación de la sal de Zincke sino también la reacción de Zincke de aminas primarias con compuestos de piridinio sustituidos por heteroarilo sobre N se realizan con rendimientos altos. De modo ventajoso, no solo la formación de la sal de Zincke formación sino también la reacción de Zincke pueden realizarse en condiciones de reacción menos vigorosas, si se comparan con las de los procesos del estado de la técnica y pueden extrapolarse con facilidad a la escala industrial. Es también ventajoso que, una vez finalizada la reacción de Zincke, el producto secundario heteroarilo de la reacción de tipo Zincke presenta normalmente una solubilidad baja y precipita. Por consiguiente puede separarse fácilmente de la mezcla reaccionante, lo cual facilita el trabajo de aislar el compuesto de piridinio sustituido sobre N.

Gracias a estos descubrimientos se pueden evitar y superar muchos de los problemas conocidos de la técnica anterior.

La presente invención se refiere a un método para la síntesis de un compuesto de piridinio sustituido sobre N, que consiste en los pasos de a) proporcionar una sal de piridinio sustituido por heteroarilo sobre N (sal de Zincke), b) hacer reaccionar la sal de Zincke del paso (a) con una amina (R-NH₂) en condiciones apropiadas y c) de este modo obtener un compuesto de piridinio sustituido sobre N por el resto R de la amina primaria.

Se describen también nuevas sales de tipo Zincke. Estas sales de tipo Zincke pueden emplearse p. ej. para la síntesis de compuestos de piridinio sustituidos sobre N.

Ciertos compuestos de piridinio sustituido producidos por el método descrito en la presente invención son de gran utilidad para la síntesis de NAD y de análogos de NAD, por ejemplo de carba-NAD, respectivamente.

Descripción detallada de la invención

En una primera forma de ejecución, la presente invención se refiere a un método para la síntesis de un compuesto de piridinio sustituido sobre N que consta de los pasos de proporcionar una sal de piridinio sustituido por heteroarilo sobre N (sal de Zincke), b) de hacer reaccionar la sal de Zincke del paso (a) con una amina primaria (R-NH₂) en condiciones apropiadas y c) de obtener de este modo un compuesto de piridinio sustituido sobre N por el resto R de la amina primaria.

Las sales de tipo Zincke se obtienen por reacción de piridinas con compuestos heteroaromáticos deficientes en electrones, que están sustituidos por un grupo saliente.

Un "compuesto heteroaromático deficiente en electrones" o "compuesto heteroaromático pobre en electrones" indica según esta invención un compuesto heteroaromático de 6 eslabones caracterizado por tener un sistema de anillo aromático insaturado con un mínimo de dos átomos de N sp², que ocupan una posición orto o para con respecto a un grupo saliente.

Un "grupo saliente" es un grupo apropiado que está unido al centro reactivo del sistema de anillo aromático insaturado de 6 eslabones. El centro reactivo de lleva el grupo saliente es un átomo de carbono sp², que ocupa una posición adyacente al átomo de nitrógeno sp² (ocupa la posición orto con respecto a un N sp²).

Una "sal de Zincke" o "sal de tipo Zincke" es un compuesto de piridinio, que lleva un resto que extrae electrones del átomo de nitrógeno del anillo piridinio. En las sales de tipo Zincke según la presente invención, el grupo que extrae electrones es un resto heteroaromático deficiente en electrones.

Un "resto heteroaromático deficiente en electrones" o "resto heteroaromático pobre en electrones" según esta invención es un sistema de anillo aromático insaturado que tiene un mínimo de dos átomos de N sp², que ocupan una posición orto o para con respecto al anillo piridinio de la sal de tipo Zincke.

La expresión "reacción de Zincke" o "reacción de tipo Zincke" indica la reacción de una sal de Zincke con un nucleófilo de tipo amina, que se traduce en la formación de un compuesto de piridinio sustituido sobre N.

Los expertos sabrán apreciar que un requisito previo para el compuesto heteroaromático es que sea un compuesto heteroaromático deficiente en electrones que lleve un sustituyente que actúa como grupo saliente. La deficiencia de electrones del heterociclo aromático favorece las reacciones de sustitución nucleófila y permite la reacción con piridinas, es decir, la formación de una sal de Zincke.

Con el fin de permitir una reacción en condiciones no vigorosas, p. ej. evitando las temperaturas muy altas, y con el fin de evitar métodos no escalables (no extrapolables), por ejemplo la síntesis con microondas, el centro de reacción,

es decir, el átomo, al que está unido el grupo saliente, tiene que activarse de tal manera que la reacción con piridinas se realice de modo muy fácil. La activación del grupo saliente se consigue eligiendo los heterociclos que tengan un átomo de nitrógeno sp² en posición orto y para con respecto al grupo saliente, ya que en este caso el centro reactivo, en el que tiene lugar el ataque nucleófilo del átomo de nitrógeno de la piridina, está cargada más positivamente.

Tales compuestos de piridinio sustituidos por heteroarilo sobre N son capaces en principio de dos mecanismos de reacción cuando se hacen reaccionar con nucleófilos de tipo amina: abertura de anillo del resto piridinio o desplazamiento nucleófilo, cuando el resto piridinio actúa como grupo saliente. Por lo tanto, el grado de activación del grupo saliente tiene que estar bien equilibrado. Hemos encontrado que son útiles en especial como restos heteroarilo las purinas y las triazinas sustituidas. Los sustituyentes de los átomos de carbono de la purina o de la triazina se eligen de tal manera que la reactividad con respecto a los nucleófilos de tipo piridinio sea lo suficientemente alta y que el mecanismo de abertura y cierre de anillo tenga prioridad sobre el desplazamiento nucleófilo. Otro rol importante es que la solubilidad en un disolvente determinado esté dirigida de tal manera que la purina o la triazina sustituidas por aminas, que resultan de la reacción de Zincke, precipiten y por lo tanto se puedan separar fácilmente del compuesto de piridinio sustituido sobre N deseado, con preferencia por filtración. Para las síntesis realizadas a gran escala, los costes de los materiales, p. ej. del heterociclo empleado, constituyen otro criterio de selección. Es obvio para los expertos que para los diferentes compuestos de piridina la mejor opción será elegir diferentes combinaciones de heterociclos y diferentes disolventes. Los expertos sin perder tiempo en experimentos innecesarios serán capaces de elegir tales combinaciones apropiadas de compuestos de piridinio deseados y heterociclos aromáticos aptos para la reacción.

En una forma de ejecución de la presente invención se genera una sal de tipo Zincke por reacción de un heterociclo aromático deficiente en electrones que tenga un sistema de anillo aromático insaturado con por lo menos dos átomos de N sp², que ocupan una posición orto o para con respecto al sustituyente que actúa como grupo saliente, con una piridina de interés. En esta reacción se forma una sal de tipo Zincke de la fórmula I.

Una sal de tipo Zincke consta de un resto piridinio sustituido por un heteroarilo cargado positivamente, representado en la fórmula I, y un contraión.

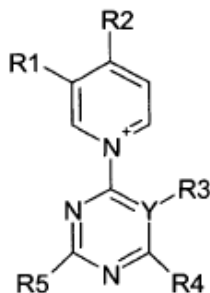
Los ejemplos típicos y preferidos de compuestos heteroaromáticos empleados para la generación de sales de Zincke son las clorotriazinas, las 6-cloro-purinas, las 4-cloro-pirimidinas y las 4-cloro-quinazolininas. El anillo heteroaromático de 6 eslabones puede estar sustituido sobre los átomos de carbono sp², distintos del átomo de carbono sp² del centro reactivo, por sustituyentes elegido con independencia entre amino, alquil-amino, aril-amino, alcoxi, hidroxilo, alquilo, arilo y halógeno o los dos átomos de carbono sp² adyacentes pueden ser eslabones de otro anillo aromático o heteroaromático, por ejemplo en las purinas o quinazolininas. Estos compuestos heteroaromáticos constituyen también compuestos heteroaromáticos preferidos para el uso en la síntesis de la sal de Zincke y por lo tanto en una reacción de tipo de Zincke posterior, según la presente invención.

Tal como se ha mencionado antes, el compuesto heteroaromático deficiente en electrones lleva un grupo saliente. Los grupos saliente preferidos son el Cl, Br, 4-metilfenil-sulfonilo, trifluorometil-sulfonilo, y metil-sulfonilo. Como grupo saliente se emplea con preferencia el Cl.

El tipo de contraión viene determinado por el grupo saliente. Por lo tanto, los contraiones apropiados y preferidos son el cloruro, bromuro, tosilato, mesilato y triflato. En algunas reacciones es útil, y esto constituye una forma de ejecución preferida, reemplazar el contraión por un contraión no nucleófilo, por ejemplo un dodecil-sulfato o un tetrafluorborato.

En una forma de ejecución, la presente invención se refiere a un método para la síntesis de un compuesto de piridinio sustituido sobre N que consta de los pasos de (a) proporcionar una sal de Zincke de la fórmula I:

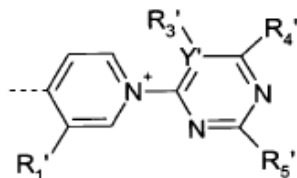
fórmula I



55 que tiene un contraión,

en la que R1 se elige entre H, alquilo, arilo, 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, ariloxi, alquiloxi, hidroxialquilo, arilalquilo, aminoalquilo protegido sobre N, alquenilo, alquinilo, arilalquenilo, arilalquinilo C=XNH₂, C=XNH-alquilo, C=XN(alquilo)₂ C=XNH-arilo, C=XN(arilo)₂, C=X-arilo, C=X-alquilo, COO-alquilo,

5 en la que R2 se elige entre H, alquilo, arilo, pirid-4-ilo, alquilpiridinio-4-ilo, 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, ariloxi, alquiloxi, hidroxialquilo, arilalquilo, aminoalquilo protegido, alquenilo, alquinilo, arilalquenilo, arilalquinilo, C=XNH₂, C=XNH-alquilo, C=XN(alquilo)₂, C=XNH-arilo, C=XN(arilo)₂, C=X-arilo, C=X-alquilo, COO-alquilo, alquilsulfanilo y



10 en la que por lo menos uno de R1 o R2 es H o alquilo o los restos R1 y R2 juntos son un resto butano-1,4-diilo o butadieno-1,4-diilo que están unidos entre para formar un ciclo de 6 eslabones,

en la que con independencia en R1 o R2 alquilo es alquilo C1-C6 lineal o ramificado o cicloalquilo C5-C6, alquenilo es alquenilo C2-C6 lineal o ramificado, alquinilo es alquinilo C2-C6 lineal o ramificado y arilo es fenilo o naftilo, en la que X = S u O,

15 en la que Y es N o C; en el caso de que Y sea N, no está presente ningún R3 y en el caso de que Y sea C, entonces R3 es H, alquilo C1-C3 o junto con R4 y los dos átomos de carbono sp², a los que están unidos R3 y R4, forman un sistema de anillo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene opcionalmente 1 ó 2 átomos de nitrógeno,

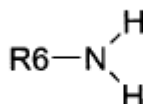
en la que R4 es H, alquilo C1-C3, hidroxil, O-alquilo C1-C3, amino, (alquil C1-C3)-amino, fenilamino, fenilo o junto con R3 y los dos átomos de carbono sp², a los que están unidos R3 y R4, forman un sistema de anillo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene opcionalmente 1 ó 2 átomos de nitrógeno,

20 en la que R5 es H, alquilo C1-C3, hidroxil, O-alquilo C1-C3, amino, (alquil C1-C3)-amino, fenilamino, fenilo o halógeno,

y en la que en el caso de que la fórmula I represente a un compuesto biperidilo, cada uno de Y', R1', R3', R4' y R5', tienen los mismos significados que los restos Y, R1, R3, R4 y R5 correspondientes,

25 (b) hacer reaccionar la sal de Zincke del paso (a) con una amina primaria de la fórmula II:

fórmula II



30 en la que R6 forma parte de una amina orgánica primaria, que contiene un átomo de carbono sp² o sp³ que está unido al resto -NH₂,

35 o en la que R6 es un resto, que junto con -NH₂, es una hidrazina, una hidroxilamina, una sulfonil-hidrazida o una carbohidrazida,

(c) con lo cual se obtiene un compuesto de piridinio sustituido sobre N de la fórmula III:

fórmula III



que tiene un contraión y en la que R1, R2, y R6 tienen los significados definidos antes.

Los expertos no tendrán dificultades en absoluto para elegir las condiciones de reacción apropiadas que permitan llevar a la práctica el método de la presente invención. Un abanico de condiciones de reacción apropiadas se facilita p. ej. en la siguiente descripción de los ejemplos.

- 5 En una forma preferida de ejecución, en R1 o R2, con independencia entre sí, alquilo es alquilo C1-C6 lineal o ramificado o cicloalquilo C5-C6, alquenilo es alquenilo C2-C6 lineal o ramificado, alquinilo es alquinilo C2-C6 lineal o ramificado y arilo es fenilo o naftilo.

10 Los expertos podrán apreciar fácilmente que el método según la presente invención puede aplicarse con gran ventaja para la sustitución sobre N de una gran variedad de compuestos químicos basados en el piridinio. Es muy probable que puedan emplearse incluso aquellos compuestos que no están contemplados en las definiciones anteriores de R1 y R2, respectivamente, de la fórmula I.

15 Los ejemplos preferidos de restos piridinio en una sal de tipo Zincke para emplear en el método según la presente invención son a) piridinas sustituidas en posición para, por ejemplo pirid-4-ilo, alquilpiridinio-4-ilo, 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, C=ONH₂, C=ONEt₂, COO-alquilo, naftilo, fenilo, antracén-9-ilo, 2-(9-antracénil)etenilo, metilo, propilo, t-butilo, N-trifluoroacetil-2-amino-etilo, 3-hidroxi-propilo, metilsulfanilo, o sales "dímeras de Zincke" obtenidas por reacción de bipyridinas en los dos átomos de N con heterociclo deficiente en electrones; b) piridinas sustituidas en posición meta que llevan sustituyentes de tipo fenilo, metilo, C=ONH₂, C=ONEt₂, [(metoxiimino)metilo]-, COOEt, metoxi, (13-hidroxitridecilo)-, [(9E)-12-N-boc-amino]-9-dodecen-1-ilo], hidroximetilo, (2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo); c) piridinas que tienen sustituyentes en las posiciones para y meta, p. ej. cuando R1 y R2 son metilo o juntos forman un anillo, p. ej. las isoquinolinio-sales de Zincke y los derivados de las mismas, p. ej. los derivados 8-metil- o el 6,7-dimetoxi-isoquinolinio.

25 En una forma preferida de ejecución, los sustituyentes que ocupan las posiciones para y meta están unidos entre sí junto con el anillo piridinio para formar un anillo isoquinolinio o un derivado del mismo.

30 En una forma preferida de ejecución, el resto piridina empleado para el método según la presente invención no está contemplado dentro de la definición de la fórmula I, pero tiene dos grupos metilo en posición meta.

Con preferencia R1 o R2 de la fórmula I se elige entre fenilo, CONH₂, CSNH₂, carboxi-(alquilo C1-C6), alquilo C1-C6 y 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo. Es también preferido que R1 o R2 sea CONH₂ o CSNH₂ y el otro sea hidrógeno, respectivamente. Es también preferido que R1 sea CONH₂ y R2 sea H.

35 En una forma preferida de ejecución, el anillo piridinio de la fórmula I lleva solamente un sustituyente en posición meta. Este sustituyente de la posición meta se elige con preferencia entre C=ONH₂, C=SNH₂, C=OCH₃, 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, alquilo C1-C6 o fenilo.

40 En una forma preferida de ejecución, para la síntesis del compuesto de piridinio sustituido sobre N se emplea una sal de tipo Zincke de la fórmula I, en la que Y es N y tanto R4 como R5 son alcoxi, cada uno de ellos tiene con independencia un grupo alquilo de C1 a C3. La sal de tipo Zincke para emplear en el método según la presente invención se basa con preferencia en la 2-cloro-4,6-dimetoxi-triazina o en la 2-cloro-4,6-diamino-triazina. Los expertos podrán apreciar también que puede emplearse también un derivado sustituido sobre N de las mismas (p. ej. una simazina, atrazina, anilazina, propazina) para el método de la presente invención.

45 En otra forma preferida de ejecución para el método según la presente invención se emplea una sal de tipo Zincke de la fórmula I, en la que X es C, es decir, se basa en una pirimidina apropiada. En una forma preferida de ejecución no solo R3 sino también R4 son hidrógeno o alquilo de C1 a C3 y R5 es NH₂ o N-di(alquilo de C1 a C3). Otras pirimidinas preferidas para emplear en la producción de una sal de tipo Zincke y posteriormente para emplear dicha sal en el método según la presente invención son se eligen entre el grupo formado por la 6-cloro-2,4-dimetoxipirimidina, la 2,4-dicloropirimidina, la 4-cloro-2,6-diaminopirimidina, la 4-amino-2,6-dicloropirimidina, la 4-cloro-2,6-dimetilpirimidina y la 2-amino-4-cloro-pirimidinas.

55 En otra forma preferida de ejecución en el método según la presente invención se emplea una sal de tipo Zincke de la fórmula I, en la que X es C y R3 y R4 forman un ciclo aromático.

60 En otra forma preferida de ejecución en un método según la presente invención se emplea una sal de tipo Zincke de la fórmula I, en la que Y es C y R3 y R4 están unidos entre sí para formar junto con los átomos de carbono sp², a los que R3 y R4 están unidos, un anillo imidazol, es decir, en este caso la sal de Zincke se basa en un sistema de anillo de purina. La sal de tipo Zincke empleada en el método según la presente invención se basa con preferencia en la activación de una purina o de una purina sustituida. Se emplean con preferencia la 6-cloro-purina, la 2-amino-6-cloro-purina o la 2,6-dicloro-purina.

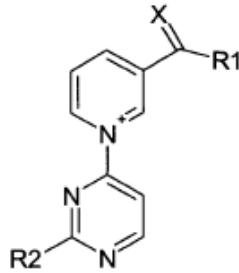
65 En otra forma preferida de ejecución en el método según la presente invención se emplea una sal de tipo Zincke de la fórmula I, en la que Y es C y R3 y R4 están unidos entre sí para formar junto con los átomos de carbono sp², a los que R3 y R4 están unidos, un sistema de anillo aromático de 6 eslabones, es decir, en este caso la sal de Zincke se

basa en un sistema de anillo de quinazolina. Las quinazolininas preferidas para emplear en el método según la presente invención son la 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina y la 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina.

5 Debido a razones de protección del medio ambiente se emplea con preferencia una sal de tipo Zincke para el método según la presente invención que lleve solamente un átomo de halógeno con el fin de evitar la formación de compuestos orgánicos halogenados residuales.

En una forma preferida de ejecución, la presente invención se refiere a una sal de tipo Zincke elegida entre el grupo formado por los compuestos definidos mediante las fórmulas IV, V, VI y VII.

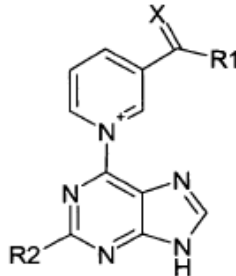
10 fórmula IV



en la que:

15 X es O o S,
R1 es metilo, etilo, O-metilo, O-etilo, NH2, N-dimetilo, N-dietilo,
R2 es NH2;

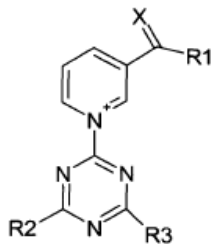
20 fórmula V



en la que:

25 X es O o S,
R1 es metilo, etilo, O-metilo, O-etilo, NH2, N-dimetilo, N-dietilo,
R2 es NH2 o Cl;

30 fórmula VI



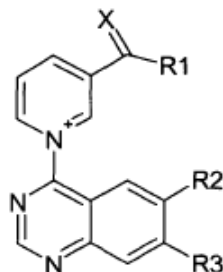
en la que:

35 X es O o S,

R1 es metilo, etilo, O-metilo, O-etilo, NH₂, N-dimetilo, N-dietilo,
R2 y R3 son con independencia O-alquilo C1-C3 o NH₂;

fórmula VII

5



en la que:

- 10 X es O o S,
R1 es metilo, etilo, O-metilo, O-etilo, NH₂, N-dimetilo, N-dietilo,
R2 y R3 son con independencia O-alquilo C1-C3 y R7 = H o Cl.
- 15 En una forma preferida de ejecución, la presente invención se refiere a una sal de tipo Zincke de la fórmula IV.
- En una forma preferida de ejecución, la presente invención se refiere a una sal de tipo Zincke de la fórmula V.
- En una forma preferida de ejecución, la presente invención se refiere a una sal de tipo Zincke de la fórmula VI.
- 20 En una forma preferida de ejecución, la presente invención se refiere a una sal de tipo Zincke de la fórmula VII.
- En otra forma preferida de ejecución en un método según la presente invención se emplea una sal de tipo Zincke de la fórmula IV, V, VI o VII.
- 25 En otra forma preferida de ejecución, en el método según la presente invención se emplea una sal de tipo Zincke de la fórmula I, en la que R1 es hidrógeno y R2 es CONH₂. Si se emplea dicha sal de tipo Zincke, entonces el método de síntesis según la presente invención conduce a un derivado de nicotinamida sustituida sobre N. Para la generación de la nicotinamida sustituida se emplean con preferencia las sales de tipo Zincke basadas en la 2-amino-6-cloro-purina, la 2-amino-4-cloropirimidina, la 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina o la 2-cloro-4,6-dimetoxi-triazina.
- 30 En una forma preferida de ejecución en el método según la presente invención se hace reaccionar la 6-cloro-purina con un compuesto de piridinio y la sal de 1-(purin-6-il)-piridinio resultante se hace reaccionar con una amina primaria.
- 35 En otra forma preferida de ejecución se hace reaccionar la nicotinamida con la 2-amino-6-cloro-purina para producir la sal de Zincke, el cloruro de 1-(2-amino-purin-6-il)-3-carboxamidopiridinio, y a continuación se hace reaccionar esta sal de Zincke con una amina primaria.
- 40 Tal como se ha mencionado antes, la reacción de Zincke puede realizarse con cualquier amina nucleófila apropiada (R-NH₂). La índole de R en la amina R-NH₂ puede ser muy diversa. Los expertos podrán apreciar que R se elija con preferencia de tal manera que el grupo amino unido a ella tenga un carácter nucleófilo suficientemente alto para atacar el átomo de carbono C2 o C6 del resto piridinio de la sal de Zincke en el método de la presente invención.
- 45 A pesar de que los conceptos empíricos de basicidad y carácter nucleófilo guarden relación, aunque no sean estrictamente proporcionales, los químicos emplean los valores del pKa para obtener una visión por lo menos vasta de la reactividad relativa de las aminas (véase p. ej. Jaramillo, P. y col., *Journal of Physical Organic Chemistry* 20, 1050-1057, 2007).
- 50 Ya se conocen los valores pKa de un gran número de aminas (véase: *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution*, (Pure and Applied Chemistry), Perrin, D.D., Londres, 1965, pp. 473).
- En una forma preferida de ejecución, la amina R-NH₂ tiene un valor pKa comprendido entre 1,7 (inclusive) y 12 (inclusive).
- 55 R se elige con preferencia de tal manera que la amina sea una amina primaria ya definida en la fórmula II (R₆-NH₂). Los expertos no tendrán dificultad para elegir una amina primaria apropiada R₆-NH₂ que pueda emplearse en el

método de la presente invención. De este modo es posible generar el compuesto de piridinio deseado que tenga un nitrógeno sustituido por R6.

5 Normalmente las alquil-aminas primarias tienen un pKa comprendido entre 10 y 11. Las alquil-aminas primarias (R6-NH₂) que tienen un átomo de carbono sp³ en R6 unido al grupo amino constituyen una forma de ejecución preferida de la presente invención.

10 En el caso de que la amina primaria R6-NH₂ tenga un átomo de carbono sp² en R6 unido al grupo amino, el carácter nucleófilo de dicha amina primaria puede evaluarse fácilmente por comparación con un compuesto de referencia.

15 En una forma preferida de ejecución según la presente invención el valor pKa de una aril-amina o heteroaril-amina R6-NH₂, la última no contiene un átomo de nitrógeno básico en el anillo, es el mismo que se ha determinado para la 4-ciano-anilina o es superior al valor pKa medido para este compuesto. La determinación del valor pKa por valoración es un método bien consolidado y existen aparatos de valoración automáticos, especializados en la medición del pKa, que son productos comerciales. En una forma preferida de ejecución, el pKa se determina con un aparato Sirius T3 según las instrucciones de uso del fabricante (Sirius Analytical Ltd. Riverside, East Sussex, UK).

20 Para los heterociclos que tienen un átomo de nitrógeno en el anillo y están sustituidos por un grupo amino, dicho átomo de nitrógeno del anillo es el punto más básico y no es posible la medición directa de la basicidad del grupo amino exocíclico. En este caso tendrá que aplicarse el procedimiento descrito por Deady, L.W. y col., Aust. J. Chem. 37, 1625-1630, 1984. En el caso de que la heteroarilamina sea un heterociclos que tiene un átomo de nitrógeno básico en el anillo y está sustituido por un grupo amino, el pKa será con preferencia el mismo que se ha determinado para la 4-amino-piridina o será superior al pKa medido para este compuesto.

25 En una forma de ejecución, R6 forma parte de una amina primaria orgánica que contiene un átomo de carbono sp² o sp³, que está unido al resto -NH₂ o bien R6 es un resto que junto con -NH₂ es una hidrazina, una hidroxilamina, una sulfonyl-hidrazida o una carbohidrazida.

30 R6 junto con -NH₂ es con preferencia una amina primaria orgánica o bien R6 se elige entre el grupo formado por -OH, -NH₂, -N(alquilo C1-C6)₂, -NHC=O-arilo, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-(alquilo C1-C6), -NHC=O-(heteroarilo C4-C13), que contiene un heteroátomo opcionalmente sustituido, elegido entre N, O, S y N-(alquilo C1-C6) o N protegido, -NHSO₂, heteroarilo C4-C13 que contiene un heteroátomo sustituido, elegido entre N, O, S y N-alquilo C1-C o N protegido, dicho N está protegido con un grupo protector tosilo o boc.

35 Una amina primaria orgánica es un grupo amino que está unido mediante un enlace de valencia simple a un átomo de carbono sp³ o a un sp².

40 En el caso de que R6 forme parte de una amina primaria orgánica, que contiene un átomo de carbono sp² o sp³, que está unido al resto -NH₂, dicho átomo de carbono sp² forma parte con preferencia de un resto aromático o de un resto heteroaromático, o dicho átomo de carbono sp³ forma parte con preferencia de un resto carboacíclico, un resto heteroacíclico, un resto carbocíclico o un resto heterocíclico.

45 En una forma preferida de ejecución, R6 es se eligen entre el grupo formado por alquilo, alqueno, alquino, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o la fórmula II representa un amino alcohol, un aminoácido, una furanosilamina o una ciclopentilamina.

50 Los expertos podrán apreciar que se pueden emplear compuestos que tengan un grupo adicional principalmente nucleófilo en R6. En este caso, el grupo nucleófilo adicional tendrá que protegerse con un grupo protector apropiado. Los grupos protectores son bien conocidos en química orgánica y se han recogido en los manuales estándar (Greene, T., Protective groups in organic synthesis, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, Chichester, Brisbane, Toronto, 1981). Los grupos amino, p. ej. en el caso de un alquilo protegido con N, se protegen con preferencia con grupos protectores tosilo, boc, ftaloilo o trifluoracetilo. Los grupos mercapto se protegen con preferencia en forma de disulfuros.

55 En el R6, alquilo es con preferencia un alquilo C1-C20 lineal o ramificado o un mono-, bi- o triciclo- alquilo C3-C10; alqueno es con preferencia es un alqueno C3-C20 lineal o ramificado o un mono-, bi- o triciclo- alqueno-1-ilo C5-C10 que tiene el grupo amino unido a un átomo de carbono sp³; alquino es con preferencia es un alquino C3-C20 lineal o ramificado que tiene el grupo amino unido a un átomo de carbono sp³; un heterocicloalquilo es con preferencia un cicloalquilo C5-C6 que contiene un heteroátomo opcionalmente sustituido, elegido entre O, N-alquilo C1-C3, N protegido; arilo es con preferencia un resto arilo C6-C14; heteroarilo es con preferencia es un resto heteroarilo C4-C13 que contiene un heteroátomo opcionalmente sustituido elegido entre N, O, S o N-alquilo C1-C6 y N protegido. La nomenclatura de C4 a C13 indica anillos heteroarilo que tienen un número total de 5 a 14 átomos en el anillo, de los cuales uno es un heteroátomo del tipo mencionado antes.

65

En cuanto a las aminas derivadas de alquilalquenilo, cicloalquenilo, cicloalcanilo, policicloalcano o heterocicloalcanos, los ejemplos seleccionados siguientes constituyen forma de ejecución preferidas de amina primaria orgánica de la fórmula II y de su empleo en un método según la presente invención:

- 5 a) las alquil- y alquenil-aminas que se eligen con preferencia entre el grupo formado por el (S)-fenilalaninol, la D-feniletilamina, la 4-piridinametanamina, la propilamina, el 2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, la 3-piridinatridecanamina, la (3-vinil-4-isopropoxibencil)amina, la 2-fenilglicina, la serina, la isoleucina, la beta-alanil-L-histidina, la 9-(3-piridinil)-3-noneno-1-amina, el 6-amino-beta-(aminometil)-9H-purina-9-butanol y la p-(aminometil)benzenosulfonamida;
- 10 b) el cicloalqueno es con preferencia el (1R,4S,6S)4-amino-6-hidroxi-2-ciclohexeno-1-metanol-1-(dihidrogenofosfato),
- c) el cicloalcano es con preferencia la ciclohexilamina, la trans-2-fenilciclopropilamina o el (1S,2R,3S,5S)-3-amino-5-(hidroximetil)-1,2-ciclopentanodiol,
- d) el policicloalcano es con preferencia la tricyclo[3,3,1,13,7]decano-1-amina y
- 15 e) los heterocicloalcanos se eligen con preferencia entre el 4-amino-3-metil-1-(fenilmetil)-3-piperidinol, el (2S)-2-aminometilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo; el 2-amino-1,5-anhidro-2-desoxi-6-(dihidrogenofosfato) de D-altritol; el 2-amino-1,5-anhidro-2,3-didesoxi- y el 6-(dihidrogenofosfato) de D-arabino-hexitol.

En el caso de que R6 sea un resto arilo, la arilamina correspondiente de la fórmula II se elegirá con preferencia entre el 4-aminobenzonitrilo, el ácido 2-hidroxi-4-aminobenzoico; la p-hexadecilanilina, la 2,5-dimetilanilina; la p-fenilenodiamina, el 1,4-diamino-2,5-dimetilbenceno, la 4-halogenoanilina; la 3-bromo-4-isopropoxianilina, la 4-isopropoxi-3-vinilanilina, la 1-naftilamina, el 4-(aminobencil)fosfonato de dietilo; el p-aminofenol; el alcohol p-aminobencílico; la 4-(piridin-4-ilmetil)fenilamina; el ácido 4-aminofenilsulfónico, el ácido 4-aminobenzoico; la 4-(acetilamino)anilina; el 5-aminoisofalato de dimetilo; la p-aminoacetofenona; la 2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-amina.

25 Con preferencia, en el caso de que R6 sea un resto heteroarilo, es decir, el compuesto de la fórmula II es un heteroarilo, el compuesto de la fórmula II se elegirá con preferencia entre el grupo formado por la 6-amino-quinolina, la 4-aminopiridina y la 3-amino-piridina.

La amina primaria empleada en el método según la presente invención es con preferencia un amina primaria enantioméricamente pura, en la que el grupo amino está unido a un centro estereoquímico. Esto es preferido porque el método según la presente invención permite la producción estereoespecífica del compuesto de piridinio deseado.

Los expertos podrán apreciar que dichas aminas primarias pueden llevar otros sustituyentes que no interfieran en la reacción de Zincke o que no sean inestables en las condiciones de la reacción de Zincke. En una forma preferida de ejecución, el compuesto de la fórmula II empleado en el método según la presente invención es una alquil-amina sustituida.

Los compuestos preferidos de la fórmula II para el uso en el método según la presente invención son estereoisómeros puros de aminoalcoholes y de aminoácidos.

40 Un amino-alcohol se deriva con preferencia de cualquier aminoácido de origen natural o de cualquier aminoácido no natural que sea producto comercial. El amino-alcohol se elige con preferencia entre el grupo formado por el serinol, el treoninol, el fenilalaninol, el 2,5-diamino-1-pentanol (de la ornitina), el 2,6 diamino-1-hexanol (de la lisina).

45 En el caso de que el compuesto de la fórmula II sea un aminoácido, dicho aminoácido puede elegirse entre todos los aminoácidos de origen natural o todos los aminoácidos no naturales que sean productos comerciales. En una forma preferida de ejecución, el aminoácido es un aminoácido de origen natural o es un aminoácido de origen no natural. El compuesto de la fórmula II es con preferencia un aminoácido elegido entre la serina, la treonina, la fenilalanina, la ornitina, la lisina y la leucina.

50 Si se desea, en otra forma de ejecución alternativa, las di- o poliaminas, en las que los grupos amino no están protegidos, pueden reaccionar con dos o más equivalentes de sales de tipo Zincke, con el fin de formar compuestos de di-piridinio o de poli-piridinio.

55 Son también preferidas como amina primarias las aminas sustituidas por restos de furanosil-azúcar o análogos de dichos restos furanosil-azúcar, que están opcionalmente fosforilados en un grupo OH o comprometen grupos hidroxilo protegidos, cuando los grupos protectores son grupos bencilo, acetal, sililo y tritilo o comprometen grupos F o metoxi en lugar de grupos OH. Se emplean con preferencia el furanosil-azúcar o los análogos que son idóneos para la síntesis de NAD o de nicotinamidamonucleósidos y análogos de los mismos.

60 La síntesis de NAD o de nicotinamidamonucleósido y análogos de los mismos empleando furanosilaminas en combinación la sal de Zincke dinitrofenilo se ha descrito con detalle en las referencias siguientes: Kam, B.L. y col., *Biochemistry* 26, 3453-3461, 1987; Sicsic, S. y col., *European Journal of Biochemistry* 155, 403-407, 1986; Kam, B.L. y col., *Carbohydrate Research* 77, 275-280, 1979 y US 4,411,995.

65 Las furanosilaminas preferidas son los anómeros beta y alfa de la D y L ribosa, xilosa y arabinosa.

Son también preferidas las ciclopentilaminas que son los análogos carba de las furanosilaminas. Estos análogos se eligen con preferencia entre el grupo formado por las beta-D-ribofuranosil-aminas, -2-desoxiribofuranosilamina y -2,3-didesoxi-ribofuranosilamina, las últimas se eligen con preferencia entre el (1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-hidroxi-4-hidroximetil-1-aminociclopentano, el (1S,3R,4R)-3-amino-4-hidroxi-ciclo-pentanometanol y el (1R-cis)-3-amino-ciclopentano-metanol.

En otra forma preferida de ejecución, en el método según la presente invención se hace reaccionar una sal de tipo Zincke con una amina primaria (R6-NH₂), dicha amina primaria es el (1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-hidroximetil-1-aminociclopentano. Por reacción de una sal de Zincke de la presente invención con esta amina primaria se forma de el nicotinamido-carba-ribósido (el cloruro de 3-carbamoyl-1-((1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-hidroximetil-ciclopentil)-piridinio). El nicotinamido-carba-ribósido es un compuesto clave para la síntesis del análogo carba del NAD. El carba-NAD y sus usos preferidos se han descrito con detalle en WO 2007/012494. La totalidad del documento WO 2007/012494 se incluye pues como referencia en la presente descripción.

Otras aminas primarias sustituidas preferidas se eligen entre los 3-amino-tetrahidrofuranos y las 3-aminopirrolidinas protegidas, p. ej. el (2R, 4R)-4-aminotetrahidrofurano-2-metanol (un análogo heterocíclico de la 2,3-didesoxiribosil-amina), las ciclohexilaminas y las ciclohex-2-enil-aminas, p. ej. los análogos de azúcar con anillo de 6 eslabones descritos por Goulioukina, N. y col., *Helvetica Chimica Acta* 90, 1266-1278, 2007.

Los ejemplos preferidos de amino-azúcares fosforilados son el (1R,4S,6S)4-amino-6-hidroxi-2-ciclohexeno-1-metanol-1-(dihidrogenofosfato), el 2-amino-1,5-anhidro-2-desoxi-6-(dihidrogenofosfato) D-altritol, 2-amino-1,5-anhidro-2,3-didesoxi- y el 6-(dihidrogenofosfato) D-arabino-hexitol.

Los expertos podrán apreciar que pueden utilizarse incluso los compuestos que tienen un grupo adicional principalmente nucleófilo en R6. En este caso, el grupo nucleófilo adicional tiene que protegerse con un grupo protector apropiado. Los grupos protectores son bien conocidos en química orgánica y se han recogido y revisado en manuales estándar (Greene, T., *Protective groups in organic synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, Chichester, Brisbane, Toronto, 1981). Los grupos amino se protegen con preferencia con grupos protectores boc, ftaloilo o trifluoracetilo, los grupos mercapto se protegen en forma de disulfuros.

En una forma de ejecución alternativa se emplea la sal de tipo Zincke de la fórmula I en una reacción de Zincke con un compuesto que tiene un grupo NH₂ libre. En esta forma de ejecución alternativa, R6 se elige entre -OH, -NH₂, -N(alquilo C1-C6)₂, -NHC=O-arilo, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-(alquilo C1-C6), -NHC=O(heteroarilo C4-C13) que contiene un heteroátomo opcionalmente sustituido elegido entre N, O, S y N-alquilo C1-C6 o N protegido, -NHSO₂-(heteroarilo C4-C13) que contiene un heteroátomo opcionalmente sustituido elegido entre N, O, S y N- alquilo C1-C6 o N protegido. En esta forma de ejecución, la fórmula II representa con preferencia una hidrazina, una hidroxilamina o una hidrazida. En esta forma de ejecución se emplean con preferencia los compuestos siguientes para la reacción de tipo Zincke: a) las hidrazidas; p. ej. la 2-(piridin-3-il)acetohidrazida, la hidrazida del ácido 3-indolilacético; la hidrazida del ácido 1,3-benzodioxol-5-acético, la hidrazida del ácido 3-fenilpropanoico, la hidrazida del ácido fenoxiacético; la hidrazida del ácido ciclohexanocarboxílico; o la hidrazida del ácido heptanoico; la hidrazida del ácido benzoico; la hidrazida del ácido 4-aminobenzoico; la hidrazida del ácido 3-(aminosulfonil)-4-cloro-benzoico; la hidrazida del ácido 4-piridinacarboxílico; la hidrazida del ácido 3-piridinacarboxílico; la hidrazida del ácido 2-piridinacarboxílico; o la hidrazida del ácido acético, b) las la hidrazida de ácidos sulfónicos, p. ej. la hidrazida del ácido fenilsulfónico; la hidrazida del ácido 4-metoxibencenosulfónico; la hidrazida del ácido metilsulfónico y c) las hidrazinas, p. ej., la 1-amino-2-(metoximetil)pirrolidina, la 2-hidrazinil-piridina o la 2-hidrazinil-isoquinolina.

En otra forma preferida de ejecución se hacen reaccionar las 4,4'-bipiridinas con dos equivalentes de un compuesto heteroaromático deficiente en electrones para producir una sal de N,N'-bisheteroaril-bispiridinio. Tales "bis-sales de Zincke" pueden hacerse reaccionar con aminas para formar las bipiridinas bisustituidas sobre N, N', que se conocen como viológenos. Los viológenos poseen propiedades electroquímicas muy interesantes. La síntesis de viológenos se ha descrito en Inagaki, Y. y col., *Journal of Materials Chemistry* 16, 345-347, 2006; Liu, Y. y col., *Organic Letters* 10, 765-768, 2008.

Si las bis-sales de piridinio sustituidas por bisheteroarilo sobre N,N' se hacen reaccionar con bisaminas, se obtendrán los poliviógenos, que tienen un amplio abanico de aplicaciones en calidad de materiales electrocromáticos o de semiconductores (véase p. ej. WO 2008/022966; EP 2 023 418 y US 2009/128882). En otra forma preferida de ejecución, la presente invención se refiere, pues, a un método para producir un poliviógeno por reacción de una sal de N,N'-bisheteroaril-bispiridinio con una bisamina.

De lo descrito anteriormente resulta obvio que un gran abanico de diferentes compuestos de la fórmula II son compatibles con la reacción de Zincke.

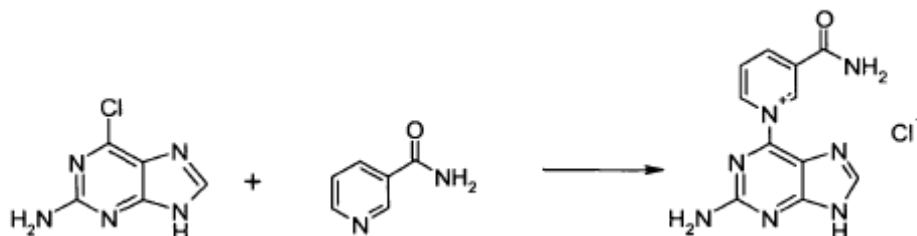
Los nuevos procesos descritos en la presente invención tienen varias ventajas sobre el proceso estándar con las sales de Zincke de tipo 2,4-dinitrofenilo. Los heterociclos aromáticos de tipo 2-amino-6-cloro-purina o 2-cloro-4,6-dimetoxi-triazina son baratos y productos comerciales fácilmente asequibles. Son compuestos no explosivos y por lo

tanto la formación de las sales de Zincke y la reacción de Zincke pueden extrapolarse fácilmente a una escala mayor sin necesidad de adoptar medidas de precaución.

Ejemplo 1

5

cloruro de 1-(2-amino-purin-6-il)-3-carboxamidopiridinio



10 Se calientan con agitación a 95-97 °C durante 7 h 967 g (5,7 moles) de la 2-amino-6-cloropurina (Carbosynth, lote FA025810801) y 562 g (4,6 moles) de la nicotinamida (Fluka 72340) en 5 l de dimetilformamida. Se almacena la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla y se suspende el residuo en 3 l de acetona; se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtra la mezcla y se seca el residuo durante 2 días con vacío. Rendimiento: 1200 g

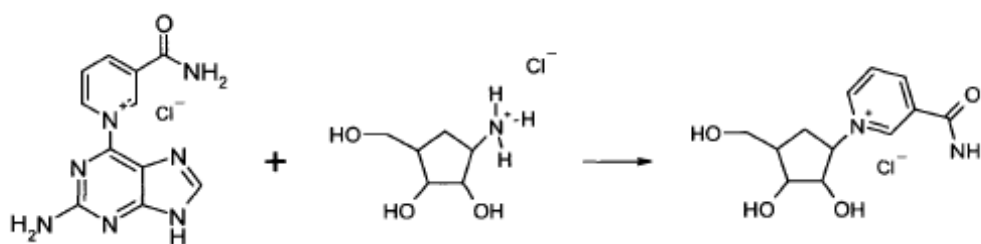
15 Cromatografía CCF (placas de HPTLC-diol, Merck nº 1.12668.0001), mezcla 10/3/5 de 1-butanol/ácido acético /agua, Rf = 0,41.

20 Empleando la 2-amino-6-cloro-piridina como compuesto heteroaromático puede realizarse fácilmente la reacción con la nicotinamida en DMF a 100 °C o incluso menos. El producto precipita simplemente después de enfriar a temperatura ambiente y puede separarse fácilmente por filtración. La reacción de Zincke de la sal de Zincke resultante con el (1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-hidroximetil-1-aminociclopentano se lleva a cabo en un disolvente polar (véase el ejemplo 2).

25 El "producto secundario" resultante, la 2,6-diaminopurina, se separa fácilmente ajustando el pH y realizando la posterior filtración.

Ejemplo 2

30 cloruro de 3-carbamoil-1-((1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-hidroximetil-ciclopentil)-piridinio;



35 Se añaden 537 g (2,93 moles) del clorhidrato del (1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-hidroximetil-1-amino-ciclopentano (Chirotec 004-003), 900 g (3,09 moles) del cloruro de 1-(2-amino-purin-6-il)-3-carboxamidopiridinio ("sal de Zincke purina") y 1,1 l (9,1 moles) de N-etildisopropilamina (Fluka 03440) sobre 7,5 l de metanol. Se calienta la mezcla con agitación a 60°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se filtra empleando un filtro Seitz.

40 Se concentra el líquido filtrado empleando un rotavapor y se disuelve el residuo resultante en 7,5 l de agua. Se ajusta el pH 4,2 con HCl 2 M formándose un precipitado amarillo. Se guarda la mezcla a 4°C durante una noche, se filtra y al líquido filtrado se le añade carbón activo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min se filtra la mezcla empleando un filtro Seitz. Se concentra el líquido filtrado, de color ligeramente amarillo, empleando un rotavapor, de este modo se obtienen 800 g de un aceite anaranjado, que tiene una pureza suficiente para emplearse en las reacciones posteriores.

45

Para la purificación posterior se disuelve el residuo en metanol y se precipita con acetato de etilo.

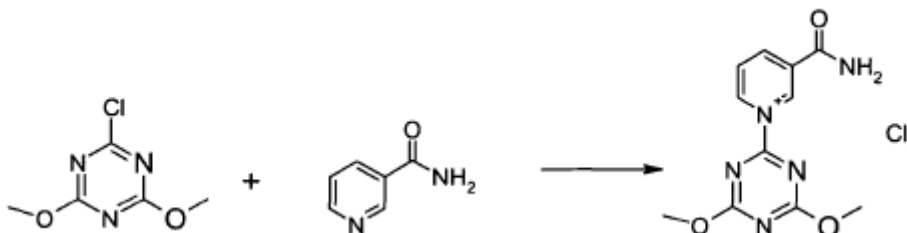
CCF: (placas de HPTLC-diol, Merck nº 1.12668.0001), mezcla 10/3/5 de 1-butanol/ácido acético/agua, Rf = 0,39.

Este producto en bruto es idóneo para la síntesis del análogo de NAD tal como se indica en los ejemplos 5 y 6.

- 5 Se obtienen mayores grados de pureza por cromatografía de intercambio iónico, empleando un intercambiador catiónicos y eluyendo con agua.

Ejemplo 3

- 10 cloruro de 1-(4,6-dimetoxi-triazin-2-il)-3-carboxamidopiridinio



- 15 Se calientan a 80°C con agitación durante 0,5 h 9,2 g (51,5 moles) de la 2-cloro-4,6-dimetoxi-triazina y 6,2 g (5,0 moles) de la nicotinamida (Fluka 72340) en 40 ml de dimetilformamida. Se guarda la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtra la mezcla y se lava el residuo dos veces con acetona. Se seca el producto con vacío durante 2 días. Rendimiento: 12,4 g.

- 20 Empleando la 2-cloro-4,6-dimetoxi-triazina como compuesto heteroaromático para la reacción con la nicotinamida se lleva a cabo la reacción en DMF muy por debajo de 100 °C, p. ej. a 80 °C tal como se ha indicado antes. El producto precipita después de enfriar a temperatura ambiente y de este modo puede separarse fácilmente por filtración. Se lleva a cabo la reacción de Zincke de la sal de Zincke resultante con (1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-hidroximetil-1-aminociclopentano en un disolvente polar (véase el ejemplo 4).

25 Ejemplo 4

cloruro de 3-carbamoil-1-((1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-hidroximetil-ciclopentil)-piridinio;

- 30 Se añaden 1,6 g (8,5 mmoles) del clorhidrato del (1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-hidroximetil-1-amino-ciclopentano (Chirotec 004-003), 3,4 g (10 mmoles) del cloruro de 1-(4,6-dimetoxitriazin-2-il)-3-carboxamidopiridinio ("sal de Zincke triazina") y 3,2 ml de la N-etildiisopropilamina (Fluka 03440) a 50 ml de metanol. Se calienta la mezcla con agitación a 60°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtra la mezcla empleando una frita de tipo D4.

- 35 Se concentra el líquido filtrado empleando un rotavapor, se disuelve el residuo resultante en 30 ml de metanol y con agitación vigorosa se vierte por goteo sobre 250 ml de acetato de etilo. Se guarda la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se separa el líquido sobrenadante por decantación. Se seca el producto en bruto con vacío (1 mbar).

40 Ejemplo 5

Conversión del cloruro de 3-carbamoil-1-((1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-hidroximetil-ciclopentil)-piridinio en la carbanicotinamida

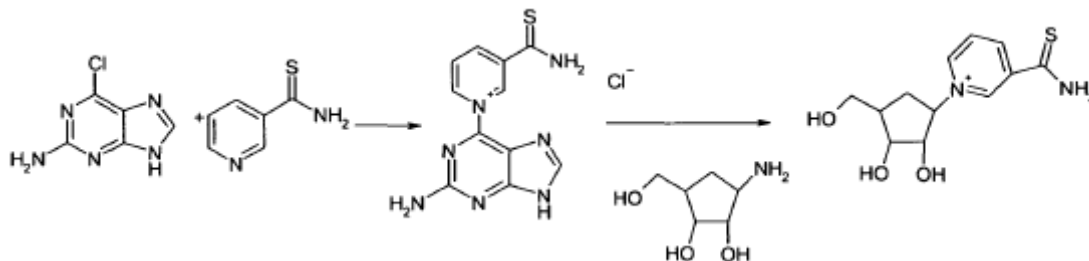
- 45 Se disuelven 1 g (2,16 mmoles) del cloruro de 3-carbamoil-1-((1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-hidroximetil-ciclopentil)-piridinio, 0,242 g (0,4 mmoles) de la sal disódica del ATP, 300 mg de MgCl₂ x 6H₂O (1,45 mmoles), 16 U de ribosilquinasa, 1,45 g (4,43 mmoles) de fosfato de creatina y 4,27 kU de creatinaquinasa en 25 ml de agua estéril. Se incuba la mezcla a 35 °C durante una noche. Después se le añaden 2,42 g (4 mmoles) de la sal disódica del ATP, 440 mg de MgCl₂ x 6H₂O (2,16 mmoles) y 32 U de la adenosiltransferasa del mononucleótido de la nicotinamida (NMN-AT). Se incuba la mezcla a 35 °C durante una noche. Después se calienta a 90 °C durante 5 min, se enfría y se filtra. La purificación se lleva a cabo realizando una cromatografía de intercambio iónico, del modo descrito en WO 2007/012494.

- 55 En el caso del cloruro de 3-carbamoil-1-((1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-hidroximetil-ciclopentil)-piridinio obtenido p. ej. en los ejemplos 2 y 4, respectivamente, el peso correcto del de carba-NAD se determina por HPLC-EM/ESI en modo negativo.

Ejemplo 6

cloruro de 1-(2-amino-purin-6-il)-3-tiocarboxamidopiridinio y cloruro de 3-tiocarbamoil-1-((1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-hidroximetil-ciclopentil)-piridinio

5



Aplicando el mismo método descrito en el ejemplo 1 se puede convertir la tionicotinamida en el cloruro de 1-(2-amino-purin-6-il)-3-tiocarboxamidopiridinio, que después se convierte en el cloruro de 3-tiocarbamoil-1-((1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-hidroximetil-ciclopentil)-piridinio por el método descrito en el ejemplo 2.

10

Ejemplo 7

Otros heterociclos aromáticos para la formación de sales de tipo Zincke

15

Aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1 y en el ejemplo 3, respectivamente, se ensayan diferentes heterociclos aromáticos en combinación con la nicotinamida con el fin de obtener una sal de Zincke apropiada para el uso en el método de la presente invención. Se consigue también convertir la 2-amino-4-cloro-pirimidina y la 1,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina en la sal de Zincke de la invención y estas sales de Zincke se pueden hacer reaccionar después para obtener el cloruro de 3-carbamoil-1-((1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-hidroximetil-ciclopentil)-piridinio de modo similar al descrito en los métodos presentados en los ejemplos 2 y 4.

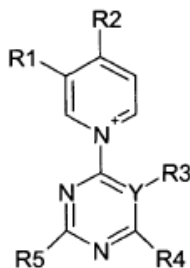
20

REIVINDICACIONES

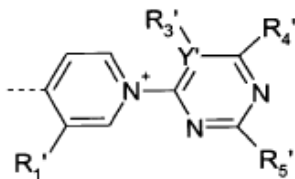
1. Un método para la síntesis de un compuesto de piridinio sustituido sobre N que consta de los pasos de.

5 a) proporcionar una sal de Zincke de la fórmula I

fórmula I



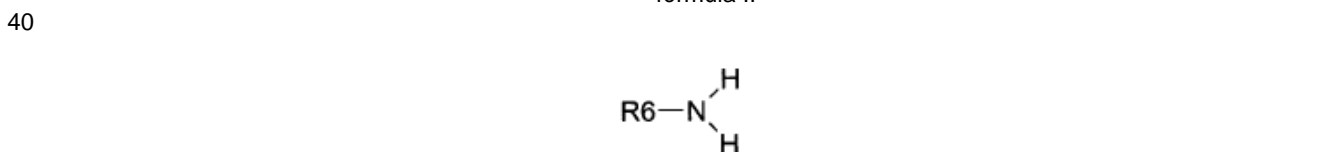
10 que tiene un contraión,
 en la que R1 se elige entre H, alquilo, arilo, 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, ariloxi, alquiloxi, hidroxialquilo, arilalquilo, aminoalquilo protegido sobre N, alquenilo, alquinilo, arilalquenilo, arilalquinilo C=XNH₂, C=XNH-alquilo, C=XN(alquilo)₂ C=XNH-arilo, C=XN(arilo)₂, C=X-arilo, C=X-alquilo, COO-alquilo,
 15 en la que R2 se elige entre H, alquilo, arilo, pirid-4-ilo, alquilpiridinio-4-ilo, 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, ariloxi, alquiloxi, hidroxialquilo, arilalquilo, aminoalquilo protegido, alquenilo, alquinilo, arilalquenilo, arilalquinilo, C=XNH₂, C=XNH-alquilo, C=XN(alquilo)₂, C=XNH-arilo, C=XN(arilo)₂, C=X-arilo, C=X-alquilo, COO-alquilo, alquilsulfanilo y



20 en la que por lo menos uno de R1 o R2 es H o alquilo o los restos R1 y R2 juntos son un resto butano-1,4-diilo o butadieno-1,4-diilo que están unidos entre para formar un ciclo de 6 eslabones,
 en la que con independencia en R1 o R2 alquilo es alquilo C1-C6 lineal o ramificado o cicloalquilo C5-C6, alquenilo es alquenilo C2-C6 lineal o ramificado, alquinilo es alquinilo C2-C6 lineal o ramificado y arilo es fenilo o naftilo,
 25 en la que X = S u O,
 en la que Y es N o C; en el caso de que Y sea N, no está presente ningún R3 y en el caso de que Y sea C, entonces R3 es H, alquilo C1-C3 o junto con R4 y los dos átomos de carbono sp², a los que están unidos R3 y R4, forman un sistema de anillo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene opcionalmente 1 ó 2 átomos de nitrógeno,
 en la que R4 es H, alquilo C1-C3, hidroxilo, O-alquilo C1-C3, amino, (alquil C1-C3)-amino, fenilamino, fenilo o junto
 30 con R3 y los dos átomos de carbono sp², a los que están unidos R3 y R4, forman un sistema de anillo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene opcionalmente 1 ó 2 átomos de nitrógeno,
 en la que R5 es H, alquilo C1-C3, hidroxilo, O-alquilo C1-C3, amino, (alquil C1-C3)-amino, fenilamino, fenilo o halógeno,
 y en la que en el caso de que la fórmula I represente a un compuesto biperidilo, cada uno de Y', R1', R3', R4' y R5',
 35 tienen los mismos significados que los restos Y, R1, R3, R4 y R5 correspondientes,

(b) hacer reaccionar la sal de Zincke del paso (a) con una amina primaria de la fórmula II:

fórmula II



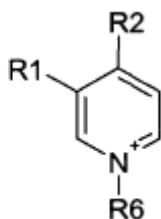
en la que R6 forma parte de una amina orgánica primaria, que contiene un átomo de carbono sp² o sp³ que está unido al resto -NH₂,

o en la que R6 es un resto, que junto con -NH2, es una hidrazina, una hidroxilamina, una sulfonil-hidrazida o una carbohidrazida,

(c) con lo cual se obtiene un compuesto de piridinio sustituido sobre N de la fórmula III:

5

fórmula III



10 que tiene un contraión y en la que R1, R2, y R6 tienen los significados definidos antes.

2. El método según la reivindicación 1, en el que Y es N y tanto R4 como R5 son alcoxi, provisto en cada caso y con independencia de un grupo alquilo de a C1 a C3.

15 3. El método según la reivindicación 1, en el que si Y es C, entonces R3 es hidrógeno.

4. El método de la reivindicación 1, en el que Y es C, tanto R3 como R4 son hidrógeno y R5 es NH2.

20 5. El método de la reivindicación 1, en el que Y es C, R3 y R4 junto con los dos átomos de carbono sp2, a los que están unidos R3 y R4, forman un ciclo aromático de 5 ó 6 eslabones o un heterociclo y R5 es NH2.

6. El método de la reivindicación 5, en el que Y es C, R3 y R4 junto con los dos átomos de carbono sp2, a los que están unidos R3 y R4, forman un anillo imidazol y R5 es NH2.

25 7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R1 o R2 es CONH2 o CSNH2 y el otro es hidrógeno, respectivamente.

8. El método según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que R2 es CONH2 y R1 es hidrógeno.

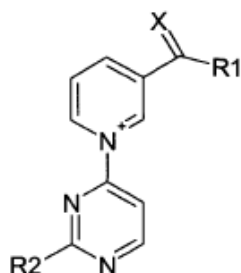
30 9. El método según la reivindicación 1, en el que R5 es Cl.

10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en el que R6 se elige entre el grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o en el que fórmula II representa un aminoalcohol, un aminoácido, una furanosilamina o una ciclopentilamina.

35 11. El método según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en el que la amina primaria de la fórmula II es el 3-amino-5-hidroximetil-ciclopentano-1,2-diol.

40 12. Una sal de tipo Zincke elegida entre el grupo formado por los compuestos definidos por las fórmulas IV, V, VI y VII.

fórmula IV

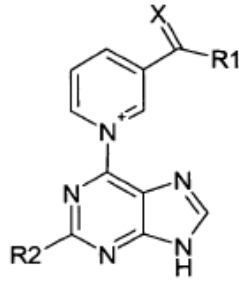


45 en la que:

X es O o S,
R1 es metilo, etilo, O-metilo, O-etilo, NH2, N-dimetilo, N-dietilo,

R2 es NH₂;

fórmula V

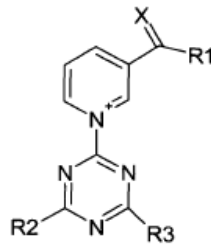


5

en la que:

10 X es O o S,
R1 es metilo, etilo, O-metilo, O-etilo, NH₂, N-dimetilo, N-dietilo,
R2 es NH₂ o Cl;

fórmula VI

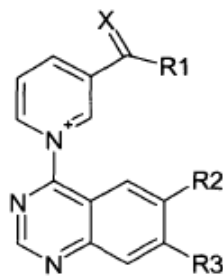


15

en la que:

20 X es O o S,
R1 es metilo, etilo, O-metilo, O-etilo, NH₂, N-dimetilo, N-dietilo,
R2 y R3 son con independencia O-alquilo C1-C3 o NH₂;

fórmula VII



25

en la que:

30 X es O o S,
R1 es metilo, etilo, O-metilo, O-etilo, NH₂, N-dimetilo, N-dietilo,
R2 y R3 son con independencia O-alquilo C1-C3 y R7 = H o Cl.

13. Uso de una sal de tipo Zincke según la reivindicación 12 en un método según la reivindicación 1.