

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 135**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497 (2006.01)

C07D 211/22 (2006.01)

C07D 211/26 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2009 E 09774225 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2310012**

54 Título: **Proceso para la preparación de derivados sustituidos de pirimidina**

30 Prioridad:

30.06.2008 US 76752 P

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

17.06.2015

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**CESCO-CANCIAN, SERGIO;
CHEN, HONGFENG;
GRIMM, JEFFREY, S.;
MANI, NEELAKANDHA, S.;
MAPES, CHRISTOPHER, M.;
PALMER, DAVID, C.;
PIPPEL, DANIEL, J.;
SORGI, KIRK, L. y
XIAO, TONG**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 538 135 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 la preparación de derivados sustituidos de pirimidina

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos procesos para la preparación de derivados sustituidos de pirimidina, útiles como intermediarios en los moduladores de la síntesis del receptor histamina H₄, y a nuevos intermediarios de síntesis del modulador de H₄.

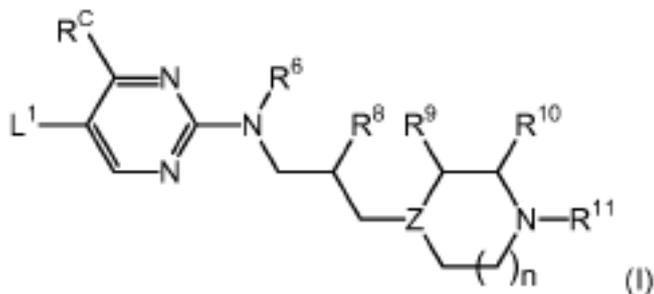
10

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I)

15

20



25

en la que

30

L¹ es CN;

R^c se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CF₃, ciclopropilo y ciclobutilo;

R⁶ es hidrógeno;

R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

Z se selecciona del grupo formado por N y CH;

35

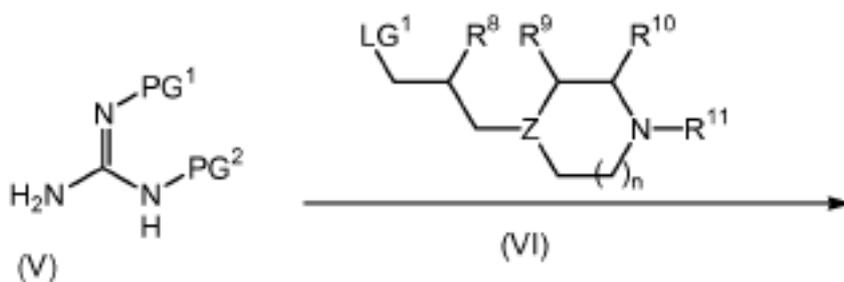
n es 1 o 2;

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno, e independientemente, del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; que incluyen

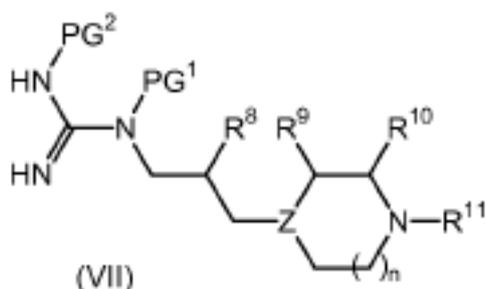
40

45



50

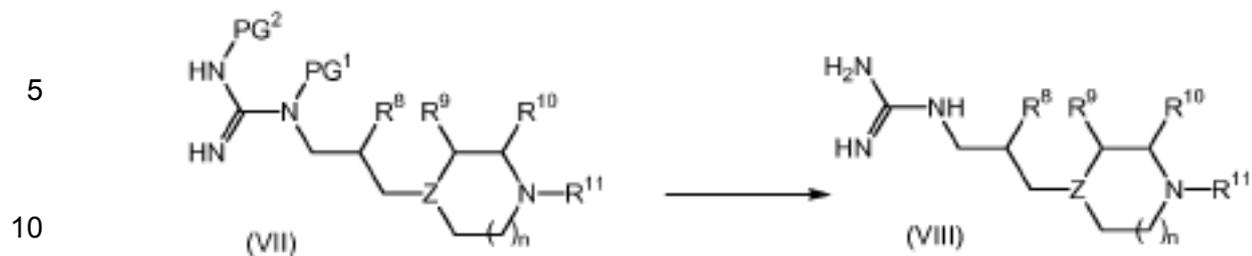
55



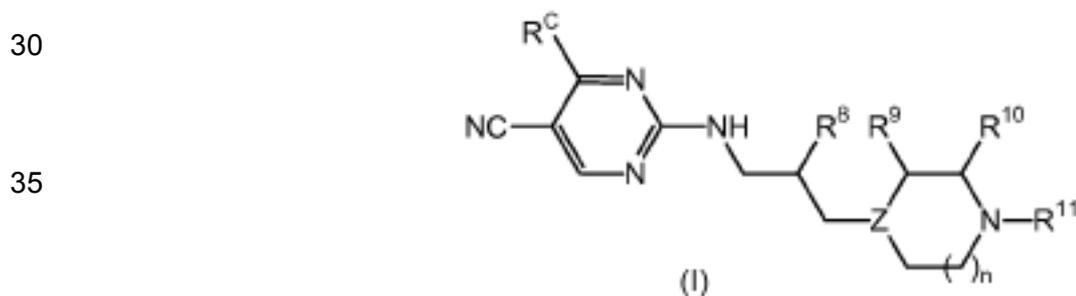
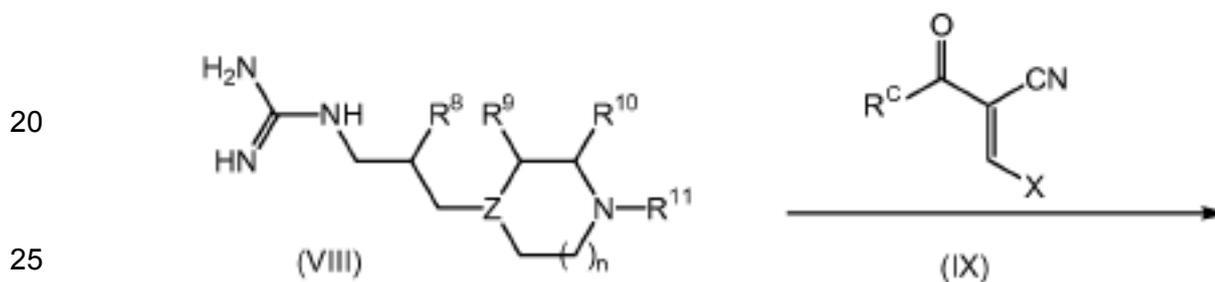
60

65

reacción de un compuesto de fórmula (V) en la que PG¹ y PG² son cada uno, e independientemente, un grupo protector de nitrógeno, con un compuesto de fórmula (VI), en la que LG¹ es un grupo saliente, en un primer disolvente orgánico; y cuando LG¹ es -OH, en presencia de un sistema de agente de acoplamiento; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII);

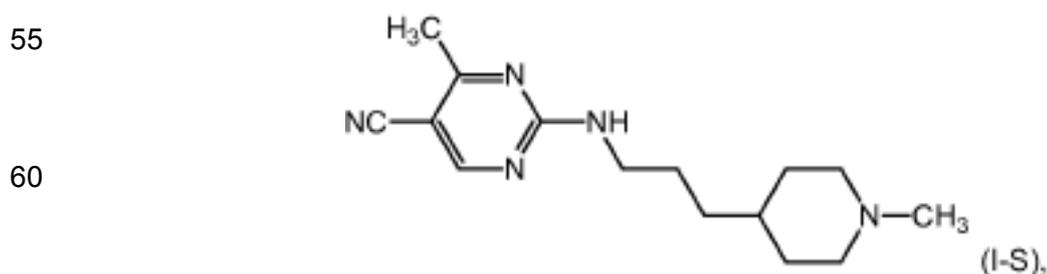


desprotección del compuesto de fórmula (VII), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII); y



reacción, en un segundo disolvente orgánico, del compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (IX), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que X se selecciona del grupo formado por $-N(R^{20})_2$ y $-OR^{21}$; en la que los grupos R^{20} pueden ser iguales o diferentes entre sí, de manera a que cada R^{20} se seleccione independientemente del otro R^{20} y esta selección se hace del grupo formado por sustituyentes de alquilo C_{1-4} (de forma concisa, cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo C_{1-4}); como alternativa, los dos grupos R^{20} se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están ligados para formar una estructura de anillo saturado seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo; y en la que R^{21} se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-4} y bencilo.

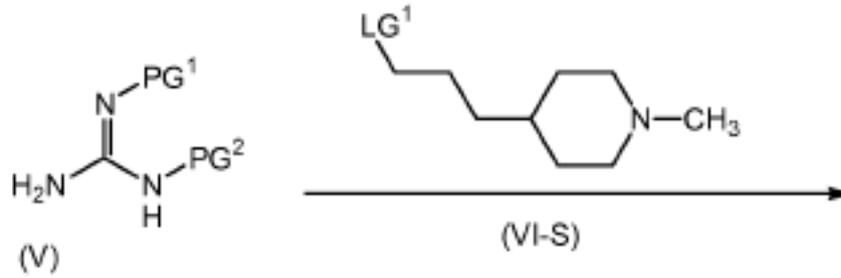
En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S)



que incluye

5

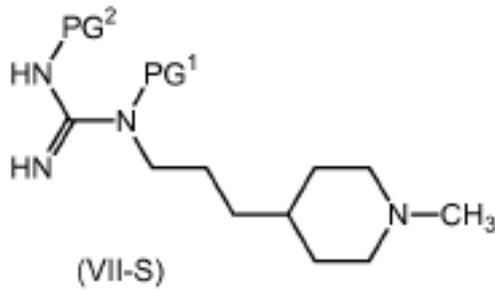
10



15

20

25

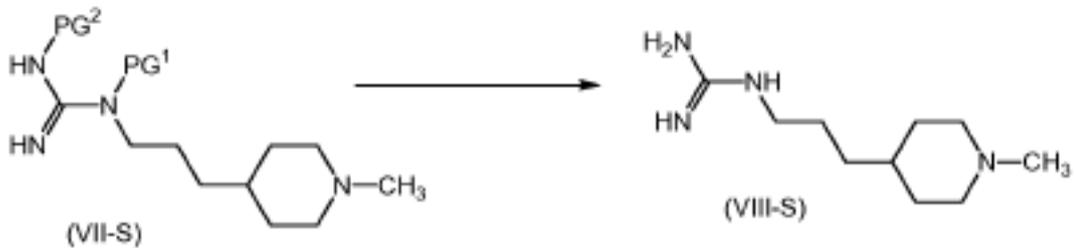


reacción de un compuesto de fórmula (V) en la que PG¹ y PG² son cada uno, e independientemente, un grupo protector de nitrógeno, con un compuesto de fórmula (VI-S), en la que LG¹ es un grupo saliente, en un primer disolvente orgánico; y cuando LG¹ es - OH, en presencia de un sistema de agente de acoplamiento; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII-S);

30

35

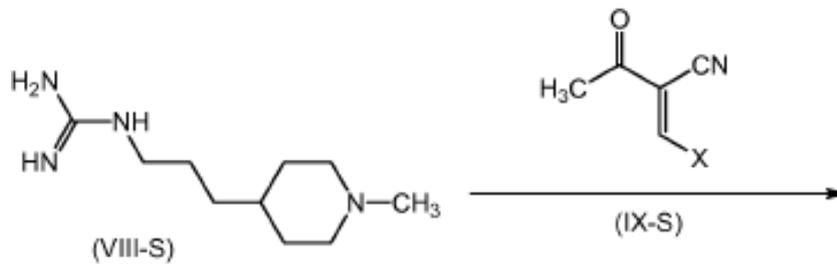
40



desprotección del compuesto de fórmula (VII-S), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII-S); y

45

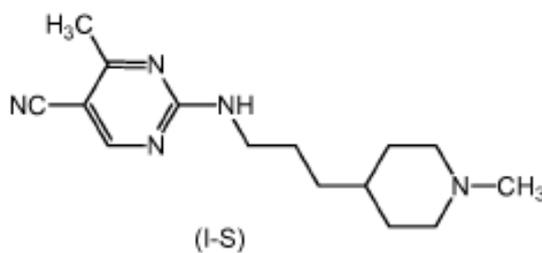
50



55

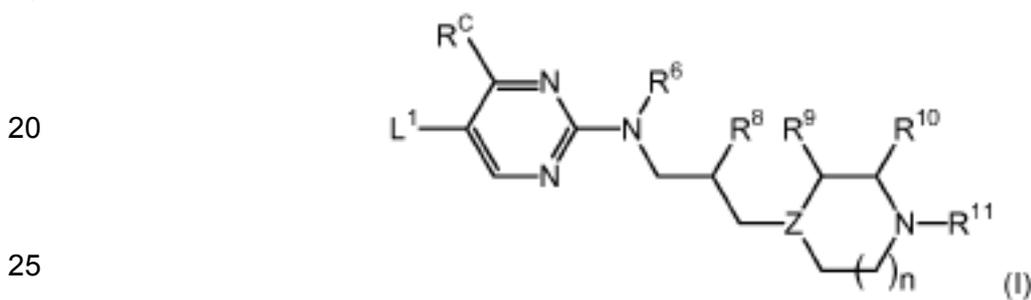
60

65



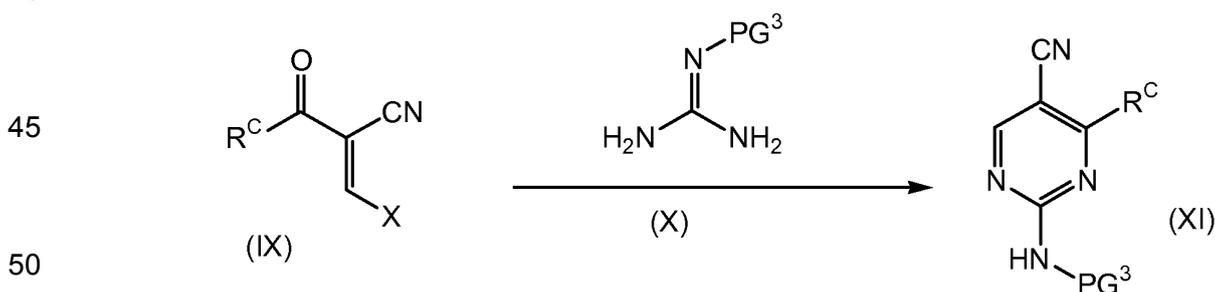
5 reacción del compuesto de fórmula (VIII-S) con un compuesto de fórmula (IX-S), en un segundo disolvente orgánico,
 para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S), en la que X se selecciona del grupo formado por -
 N(R²⁰)₂ y -OR²¹; en la que los grupos R²⁰ pueden ser iguales o diferentes entre sí, de manera a que cada R²⁰ se
 10 seleccione independientemente del otro R²⁰ y esta selección se hace del grupo formado por sustituyentes de alquilo
 C₁₋₄ (de forma concisa, cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo C₁₋₄); como
 alternativa, los dos grupos R²⁰ se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están ligados para formar una
 estructura de anillo saturada seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo; y en la que
 R²¹ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₄ y bencilo.

15 La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I)



30 en la que

L¹ es CN;
 R^c se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CF₃, ciclopropilo y ciclobutilo;
 R⁶ es hidrógeno;
 R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
 35 Z se selecciona del grupo formado por N y CH;
 n es 1 o 2;
 R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno, e independientemente, del grupo formado por hidrógeno y alquilo
 C₁₋₄;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; que incluyen



50 reacción del compuesto de fórmula (IX) en la que X se selecciona del grupo formado por -N(R²⁰)₂ y -OR²¹;
 en la que los grupos R²⁰ pueden ser iguales o diferentes entre sí, de manera a que cada R²⁰ se seleccione
 55 independientemente del otro R²⁰ y esta selección se hace del grupo formado por sustituyentes de alquilo C₁₋₄
 (de forma concisa, cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo C₁₋₄); como
 alternativa, los dos grupos R²⁰ se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están ligados para
 formar una estructura de anillo saturada seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo y
 morfolinilo; y en la que R²¹ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₄ y bencilo; con un compuesto de
 60 fórmula (X), en la que PG³ es un un grupo protector de nitrógeno, en un primer disolvente orgánico, para
 producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI);

65

5

10

15

20

25

30

35

40

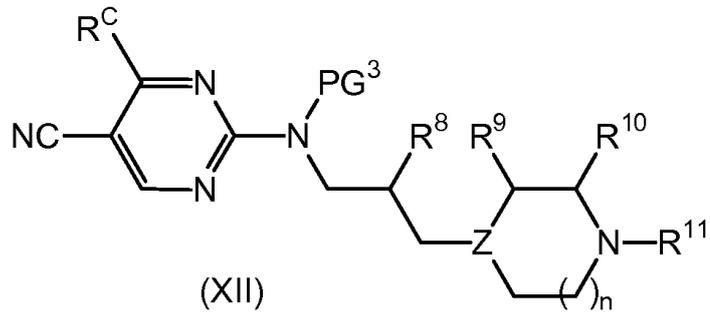
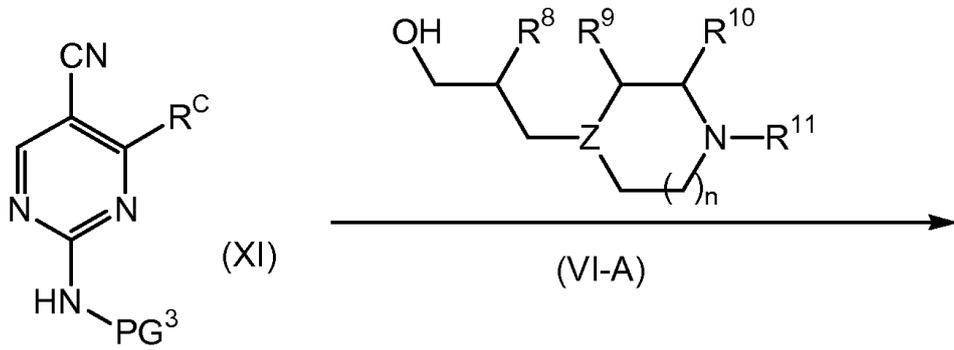
45

50

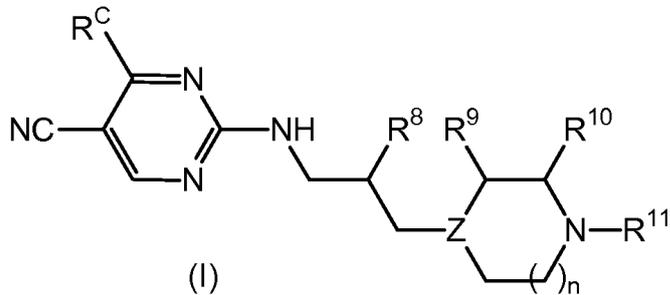
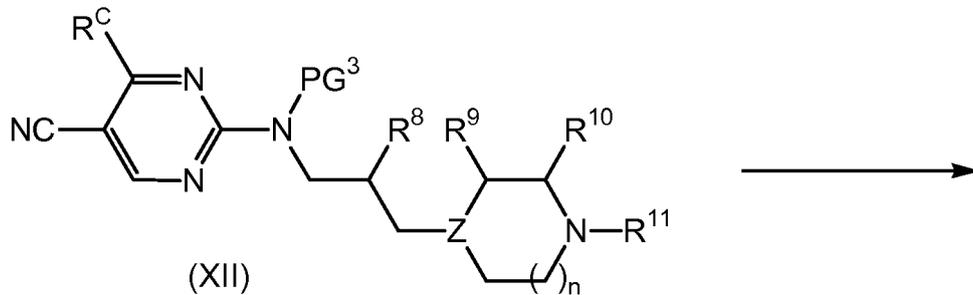
55

60

65



reacción del compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (VI- A), en presencia de un sistema de agente de acoplamiento, en un segundo disolvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XII); y



desprotección del compuesto de fórmula (XII), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S)

5

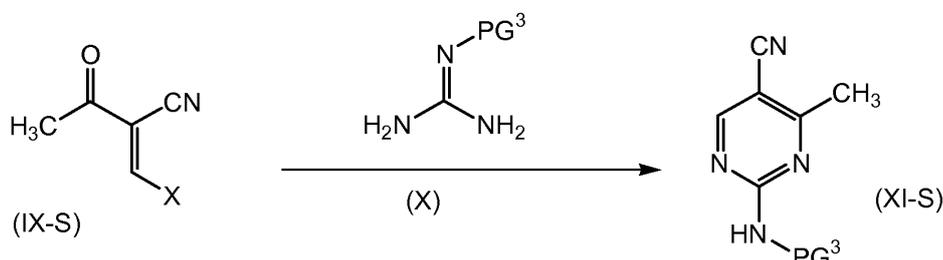
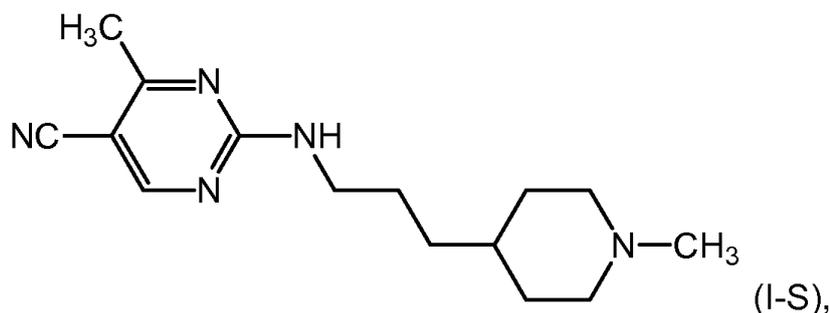
10

15

que incluye

20

25



30

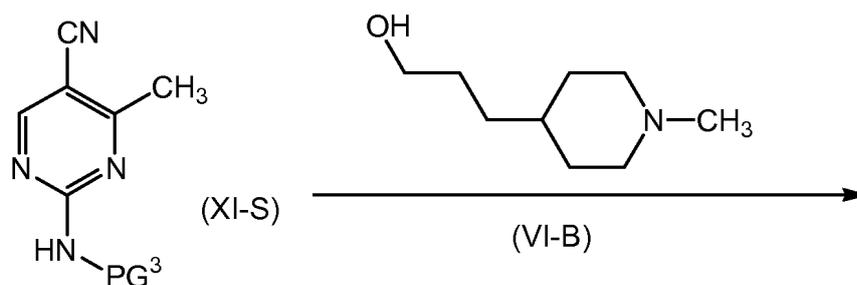
35

reacción del compuesto de fórmula (IX-S) en la que X se selecciona del grupo formado por $-N(R^{20})_2$ y $-OR^{21}$; en la que los grupos R^{20} pueden ser iguales o diferentes entre sí, de manera a que cada R^{20} se seleccione independientemente del otro R^{20} y esta selección se hace del grupo formado por sustituyentes de alquilo C_{1-4} (de forma concisa, cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo C_{1-4} , una forma abreviada de expresión de la tarea usada aquí, tanto de forma más extendida o no, excepto cuando se indique lo contrario); como alternativa, los dos grupos R^{20} se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están ligados para formar una estructura de anillo saturada seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo; y en la que R^{21} se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-4} y bencilo; con un compuesto de fórmula (X), en la que PG^3 es un un grupo protector de nitrógeno, en un primer disolvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI-S);

40

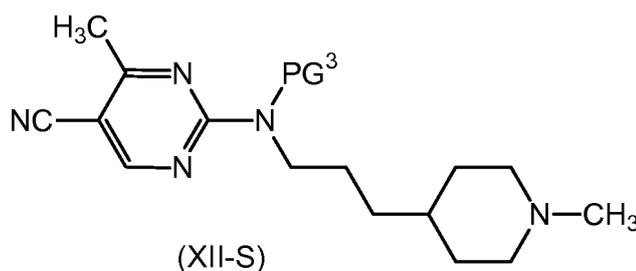
45

50



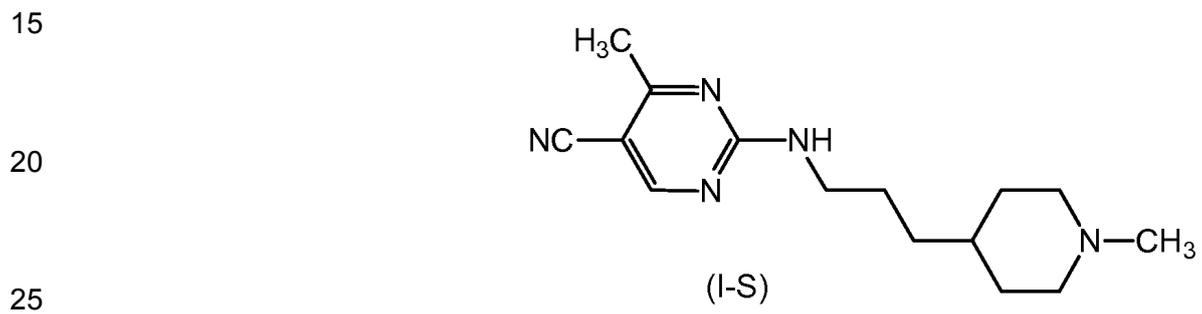
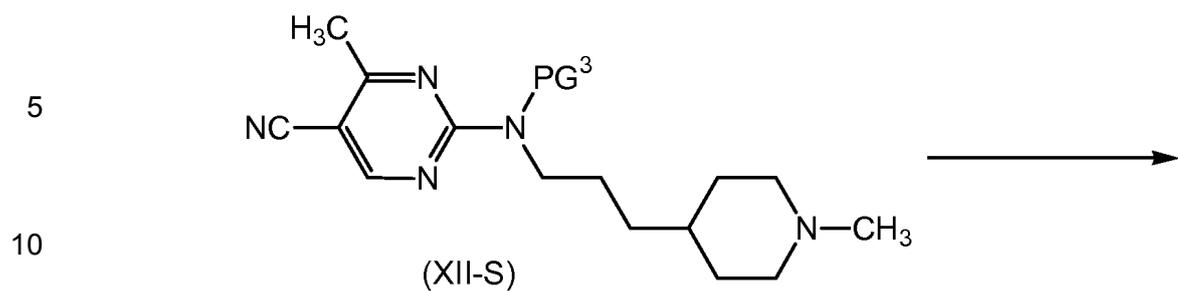
55

60



65

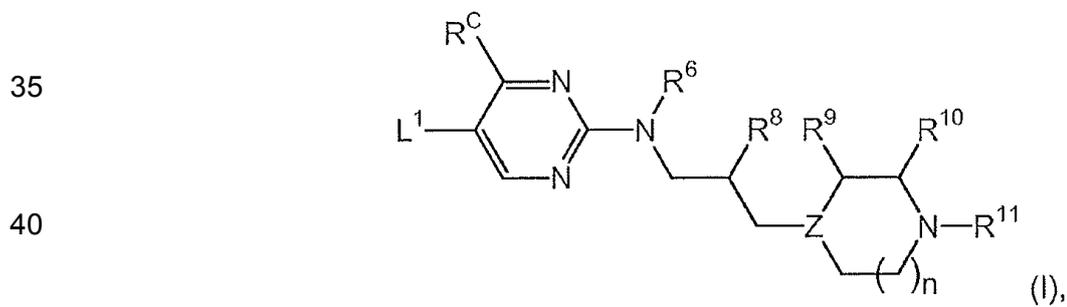
reacción del compuesto de fórmula (XI-S) con un compuesto de fórmula (VI- B), en presencia de un sistema de agente de acoplamiento, en un segundo disolvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XII-S); y



desprotección del compuesto de fórmula (XII-S), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S).

La presente invención también se refiere a un producto preparado a través de alguno de los procesos descritos aquí.

La presente invención se refiere también a compuestos de fórmula (I)



en la que

L¹ es CN;

R^c se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CF₃, ciclopropilo y ciclobutilo;

R⁶ es hidrógeno;

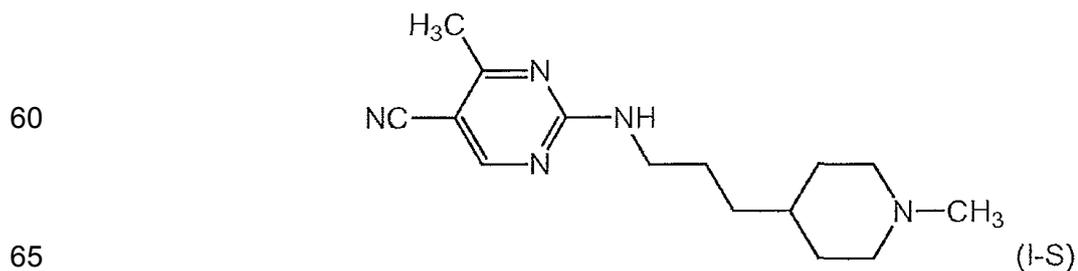
R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

Z se selecciona del grupo formado por N y CH;

n es 1 o 2;

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno, e independientemente, del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-S)



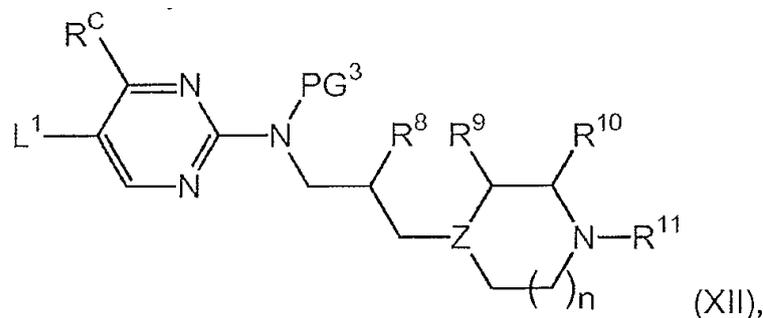
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente publicación se refiere a compuestos de fórmula (XII)

5

10

15



en la que

20

PG³ es un grupo protector de nitrógeno;

L¹ es CN;

R^c se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CF₃, ciclopropilo y ciclobutilo;

25

R⁸ se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

Z se selecciona del grupo formado por N y CH;

n es 1 o 2;

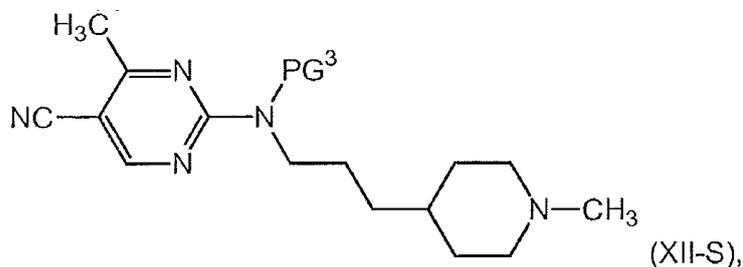
R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno, e independientemente, del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

30

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización, la presente publicación ofrece un compuesto de fórmula (XII-S)

35

40



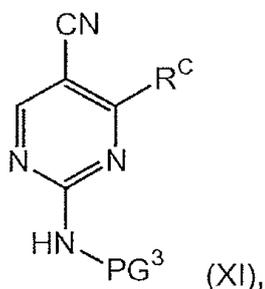
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que PG³ se define como en los compuestos de fórmula (XII).

45

La presente publicación ofrece también compuestos de fórmula (XI)

50

55



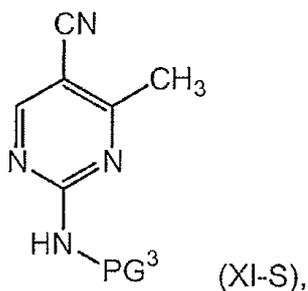
60

en la que PG³ es un grupo protector de nitrógeno; R^c se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CF₃, ciclopropilo y ciclobutilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización, la presente publicación ofrece un compuesto de fórmula (XI-S)

65

5

10



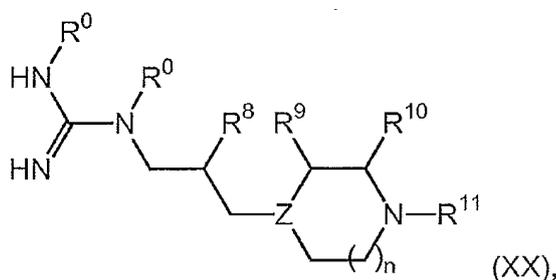
15

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que PG^3 se define como en los compuestos de fórmula (XI). En otra realización, la presente publicación ofrece un compuesto de fórmula (XI-S), en la que PG^3 se selecciona del grupo formado por $f-C(O)OCH_2CH_3$ y $-C(O)OC(CH_3)_3$, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente publicación ofrece también compuestos de fórmula (XX)

20

25



30

en la que

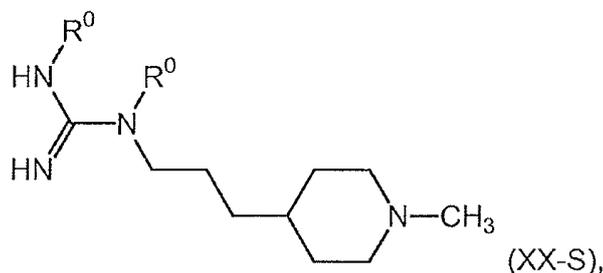
35

R^0 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y en la que los dos grupos R^0 son iguales;
 R^8 se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;
 Z se selecciona del grupo formado por N y CH;
 n es 1 o 2;
 R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno, e independientemente, del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;
a condición de que cuando cada R^8 , R^9 y R^{10} es hidrógeno, n es 1 o 2 y R^{11} es metilo, entonces R^0 es un grupo protector de nitrógeno diferente de $-C(O)O-CH_3$; (es decir, R^0 no es hidrógeno ni $-C(O)OCH_3$);
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de fórmula (XX) corresponden a los compuestos de fórmula (VII) cuando R^0 es un grupo protector de nitrógeno; y a los compuestos de fórmula (VIII), cuando R^0 es hidrógeno; y, por ello, son útiles como intermediarios en la síntesis de los compuestos de fórmula (I). En una realización, la presente publicación ofrece compuestos de fórmula (XX-S)

45

50

55



60

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^0 se define como en los compuestos de fórmula (XX). En otra realización de la presente publicación, R^0 se selecciona del grupo formado por hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno en el que el grupo protector de nitrógeno se selecciona del grupo formado por CBz, Boc, Troc y Alloc. En otra realización de la presente publicación, R^0 se selecciona del grupo formado por hidrógeno y CBz.

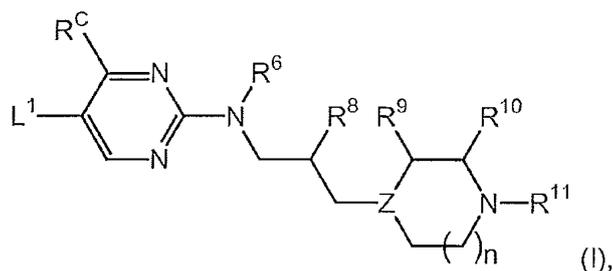
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

65

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

5

10



15

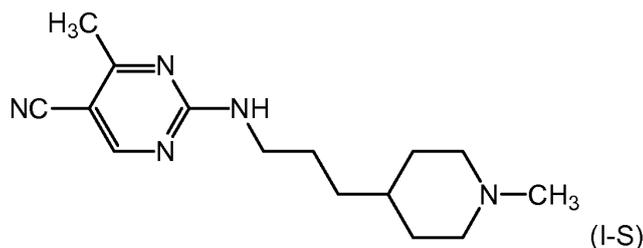
20

en la que L¹, R^c, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, Z y n son los definidos aquí; y también se refiere a procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son útiles como intermediarios en los moduladores de la síntesis del receptor de histamina H₄, como por ejemplo benzoimidazol-2-il pirimidinas según lo descrito en la patente americana US20070244126 A1, publicada el 18 de octubre de 2007. La presente publicación se refiere a intermediarios en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), especialmente a los compuestos de fórmula (VII), los compuestos de fórmula (VIII) y los compuestos de fórmula (XI), según se han definido aquí.

25

En una realización de la presente invención, Z es CH. En otra realización de la presente invención, n es 1. En aún otra realización de la presente invención, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno. En aún otra realización de la presente invención, R¹¹ es metilo. En aún otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es el compuesto de fórmula (I-S)

30



35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un experto habitual en la técnica reconocerá que el compuesto de fórmula (IS) corresponde a un compuesto de fórmula (I) en el que R⁸ es hidrógeno, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno, Z es CH, n es 1 y R¹¹ es metilo.

40

La invención puede entenderse mejor a través de la siguiente descripción, que incluye el siguiente glosario de términos y ejemplos finales. Por motivos de brevedad, las informaciones de publicaciones, incluidas las patentes, mencionadas en esta especificación se incorporan aquí como referencia.

45

Los términos "incluir", "contener" y "comprender" se utilizan en sentido amplio y no limitativo.

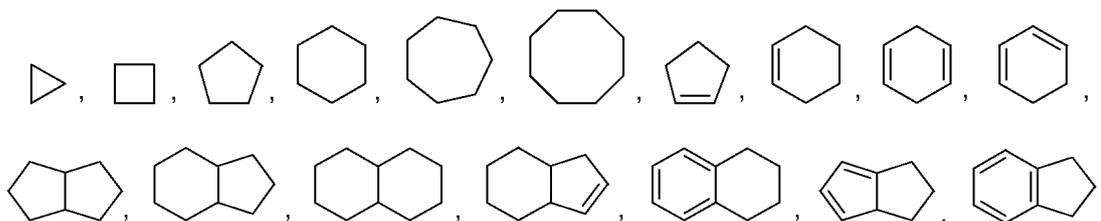
50

El término "alquilo" se refiere a una cadena lineal o ramificada del grupo alquilo con de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, que también se puede representar estructuralmente a través del símbolo "/"), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, tert-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que un experto habitual en la técnica y en las instrucciones de este documento consideraría equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

55

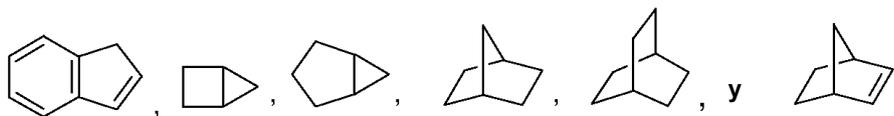
El término "cicloalquilo" se refiere un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, policíclico fusionado o espiro policíclico con de 3 a 12 anillos de átomos por carbociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en la forma de fracciones correctamente ligadas:

60



65

5



10 Cuando un determinado grupo se "sustituye" (p.ej., cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, etc.), ese grupo debe tener uno o más sustituyentes, por ejemplo, de uno a cinco sustituyentes, o de uno a tres sustituyentes, o de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes.

Con relación a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando se permite más de uno de estos sustituyentes, estos deben ser iguales o diferentes entre sí.

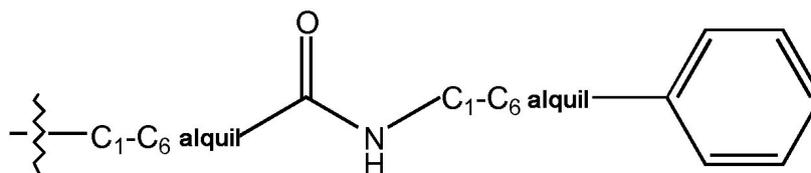
15 La anotación "*" usada en este documento indica la presencia de un centro estereogénico.

20 Cuando los compuestos, de acuerdo con esta invención, tienen al menos un centro quiral, estos pueden, por consiguiente, existir como enantiómeros. Cuando los compuestos tienen dos o más centros quirales, estos pueden también existir como diastereoisómeros. Se entiende que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están englobados en el alcance de la presente invención. En una realización, en la que el compuesto se presenta como un enantiómero, el enantiómero se presenta con un exceso enantiomérico superior o igual al 80%, por ejemplo, con un exceso enantiomérico superior o igual al 90%. En otro ejemplo, el compuesto se presenta con un exceso enantiomérico superior o igual al 95%. En otro ejemplo, el compuesto se presenta con un exceso enantiomérico superior o igual al 98%. En aún otro ejemplo, el compuesto se presenta con un exceso enantiomérico superior o igual al 99%. Del mismo modo, cuando el compuesto se presenta como un diastereoisómero, el diastereoisómero se presenta con un exceso diastereomérico superior o igual al 80%, por ejemplo, con un exceso diastereomérico superior o igual al 90%. En otro ejemplo, el compuesto se presenta con un exceso diastereomérico superior o igual al 95%. En otro ejemplo, el compuesto se presenta con un exceso diastereomérico superior o igual al 98%. En aún otro ejemplo, el compuesto se presenta con un exceso diastereomérico superior o igual al 99%.

30 Asimismo, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y, como tal, están incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y estos también se engloban en el alcance de esta invención.

35 Según las reglas de nomenclatura estándar usadas en esta publicación, la fracción terminal de la cadena lateral indicada se describe primero, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente "alquiloC₁-C₆alquilaminocarboniloC₁-C₆fenilo" se refiere a un grupo de la fórmula

40



45

Las abreviaturas utilizadas en la especificación, especialmente en los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

50	AC ₂ O	= Anhídrido acético
	AcOH o HOAc	= Ácido acético
	ADDP	= 1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina
	Alloc	= Aliloxicarbonilo
	BOC o Boc	= t-Butoxicarbonilo
55	BOC ₂ O	= Boc-anhídrido
	Bu ₃ P o P Bu ₃	= Tri-n-butilfosfina
	CBz	= Carbobenciloxi (o Benciloxicarbonilo)
	DBU	= 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DEAD	= Dietilazodicarboxilato
60	DIAD	= Diisopropilazodicarboxilato
	DIPEA o DIEA	= Diisopropiletilamina
	DMF	= N,N-Dimetilformamida
	DMF·DMA	= Dimetilformamida dimetilacetal
	DMSO	= Dimetilsulfoxido
65	EtOAc	= Acetato de etilo
	EtOH	= Etanol

	HPLC	= Cromatografía líquida de alta presión
	IPA	= Alcohol isopropílico
	MeOH	= Metanol
5	2-Me-THF	= 2-Metiltetrahidrofurano
	Mesilato	= Metil-sulfonato (es decir, O-SO ₂ -CH ₃)
	MTBE	= Éter metil-t-butilo
	NaOAc	= Acetato de sodio
	NaOEt	= Etóxido de sodio
10	Pd-C	= Catalizador de paladio sobre carbono
	PPh ₃ o TPP	= Trifenilfosfina
	Rh/C	= Rodio sobre carbono
	TEA	= Trietilamina
	THF	= Tetrahidrofurano
15	Troc	= 2,2,2-Tricloroetoxicarbonilo

El término “composición” usado en este documento pretende englobar un producto que incluye los componentes indicados, en las cantidades indicadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente de una combinación de los componentes indicados en las cantidades indicadas.

20 Como se explica más ampliamente en esta descripción, los términos como “reaccionar” y “reaccionado” se refieren en este documento a una de estas entidades químicas: (a) la forma realmente mencionada de esta entidad química, y (b) cualquiera de las formas de esta entidad química en el medio en el que se considera el compuesto al nombrarlo.

25 Un experto habitual en la técnica reconocerá que, cuando no se indique lo contrario, los pasos de la reacción deben realizarse bajo las condiciones adecuadas, según los métodos conocidos, para obtener el producto deseado. Un experto habitual en la técnica también reconocerá que en la especificación y las reivindicaciones presentadas en este documento, siempre que se menciona un reactivo o un tipo/clase de reactivo (p. ej. base, disolvente, etc.) en más de un paso de un proceso, los reactivos individuales se seleccionan independientemente en cada paso de la reacción y pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, cuando dos pasos de un proceso mencionan una base orgánica o inorgánica como reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada en el primer paso puede ser igual o diferente de la base orgánica o inorgánica del segundo paso. Además, un experto habitual en la técnica reconocerá que cuando un paso de la reacción de la presente invención se puede realizar en diversos disolventes o sistemas de disolventes, este paso de la reacción también se puede realizar en una mezcla adecuada de disolventes o de sistemas de disolventes.

35 Para una descripción más breve, en algunas de las expresiones cuantitativas aquí expuestas no se incluye el término “aproximadamente”. Se entiende que tanto si el término “aproximadamente” se usa de forma explícita o no, todas las cantidades indicadas en este documento se refieren al valor exacto mencionado, pero también se refieren a la aproximación a este valor que pueda ser inferido de forma razonable basado en la experiencia en la técnica, incluidas las aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para ese valor. Para ofrecer una descripción más concisa, algunas de las descripciones cuantitativas de este documento se indican como un intervalo desde la cantidad X hasta la cantidad Y. Se entiende que siempre que se indica un intervalo, éste no se limita a los valores superior e inferior mencionados, incluye también todo el intervalo desde la cantidad X hasta la cantidad Y, o cualquier intervalo dentro del mismo.

40 Los ejemplos de disolventes, bases, temperaturas de reacción y otros parámetros de reacción y componentes adecuados se indican en las descripciones detalladas a continuación. Un experto habitual en la técnica reconocerá que el listado de estos ejemplos se presentan a título de ejemplo, y que no suponen, ni se deben interpretar como una limitación a la invención expuesta en las reivindicaciones que se exponen a continuación.

45 El término “disolvente aprótico” usado en este documento, a menos que se indique lo contrario, significa cualquier disolvente que no produce un protón. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a DMF, 1,4-dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno y acetona.

55 El término “grupo saliente” usado en este documento, a menos que se indique lo contrario, significa un átomo con o sin carga o un grupo que se separa durante una sustitución o una reacción de desplazamiento. A pesar de que los grupos salientes en estas reacciones son muy conocidos y están dentro del conocimiento de los expertos habituales en la técnica, se presentan en este documento algunos ejemplo ilustrativos adecuados, que incluyen, pero no se limitan a, OH, Br, Cl, I, mesilato, tosilato, ciano y triflato.

60 El término “grupo protector de nitrógeno” usado en este documento, a menos que se indique lo contrario, significa un grupo que se puede unir a un átomo de nitrógeno para proteger el átomo de nitrógeno de participar en la reacción y que se podrá eliminar fácilmente después de la reacción. Ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, carbamatos (que son grupos que contienen una fracción -C(O)O-R, en la que R es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, CH₂=CH-CH₂- y 2,2,2-tricloroetilo); amidas (que son grupos que contienen

65

una fracción -C(O)-R', en la que R' es por ejemplo metilo, fenilo, trifluorometilo y t-butilo (pivaloilo)); derivados de N-sulfonilo (que son grupos que contienen una fracción -SO₂-R", en la que R" es, por ejemplo, metilo, toluilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroma-6-il- y 2,3,6-trimetilo-4-metoxibenceno). La selección de los grupos protectores está dentro de la experiencia habitual en la técnica, y una gran variedad de estos grupos, cómo obtenerlos y su comportamiento pueden encontrarse en materiales de referencia estándar, como P.G.M. Wuts & T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 2007, y *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973.

Cuando los procesos de preparación de los compuestos según la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse a través de técnicas convencionales, como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse de forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse tanto a través de síntesis enantioespecífica, como de resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes a través de técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, como el ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o el ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico, seguida de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver a través de la formación de ésteres diastereoméricos o amidas, seguida de la separación cromatográfica y la eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procesos de preparación de los compuestos de la presente invención, puede que sea necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto será posible a través de grupos protectores convencionales, como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 2007. Los grupos protectores pueden eliminarse en una fase posterior adecuada, a través del uso de métodos conocidos en la materia.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de esta invención, o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, a través de la mezcla de una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, como ácido hidrocórico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención tienen una fracción de ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej. sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej. sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p. ej. sales de amonio cuaternario.

Así, sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, bencenesulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hydroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietoduro y valerato.

Los ácidos representativos que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan, a los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenesulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido camforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfot-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanesulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido a-oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenesulfónico y ácido undecilénico.

Las bases representativas que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan, a las siguientes: amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolin, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

La referencia a una entidad química en este documento a través de una de sus formas representa una referencia a: (a) la forma realmente mencionada de esta entidad química, y (b) cualquiera de las formas de esta entidad química en el medio en el que se considera el compuesto al nombrarlo. Por ejemplo, la referencia en este documento a un compuesto como R-COOH, engloba la referencia a cualquiera de, por ejemplo, R-COOH_(s), R-COOH_(sol), y R-COO_(sol). En este ejemplo, R-COOH_(s) se refiere a un compuesto sólido que puede estar, por ejemplo, en comprimidos o en otra preparación o composición farmacéutica sólida; R-COOH_(sol) se refiere a una forma no disociada del compuesto en un disolvente; y R-COO_(sol) se refiere a la forma disociada del compuesto en un disolvente, como por ejemplo la forma disociada del compuesto en un ambiente acuoso, si esta forma disociada procede de R-COOH, de una sal del mismo o de cualquier otra entidad que produzca R-COO⁻ con disociación en el medio considerado. En otro ejemplo, una expresión como “exponer una entidad a un compuesto de fórmula R-COOH” se refiere a la exposición de esta entidad a la forma, o formas, que existan del compuesto R-COOH en el medio en el que esta exposición se lleva a cabo. En aún otro ejemplo, una expresión como “reaccionar una entidad con un compuesto de fórmula R-COOH” se refiere a la reacción de (a) esta entidad, en la forma, o formas, químicamente relevantes que existan de esta entidad en el medio en el que la reacción se lleva a cabo, con (b) la forma, o formas, químicamente relevantes que existan del compuesto R-COOH en el medio en el que la reacción se lleva a cabo. En este sentido, si esta entidad está, por ejemplo, en un ambiente acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH también está en este medio y, por ello, la entidad está expuesta a especies como R-COOH_(ac) y/o R-COO_(ac), en las que el subíndice “(ac)” significa “acuoso”, según su significado normal en química y bioquímica. En estos ejemplos de nomenclatura se ha escogido un grupo funcional de ácido carboxílico; esta selección no debe entenderse como una limitación, se trata apenas de un ejemplo. Se entiende que pueden ofrecerse ejemplos idénticos con otros grupos funcionales, incluidos, pero no limitados a, grupos hidroxilos, de nitrógeno básico, como los de las aminas, y cualquier otro grupo que interacciona o transforma según las formas conocidas en el medio que contiene el compuesto. Estas interacciones y transformaciones incluyen, pero no se limitan a, disociación, asociación, tautomerismo, solvolisis, que incluye hidrólisis, solvatación, que incluye hidratación, protonación y desprotonación. En otro ejemplo, un compuesto zwitteriónico se engloba aquí en la referencia a un compuesto que se conoce para formar un zwitteriones, aunque no se nombre de forma explícita por su forma zwitteriónica. Los términos como zwitterión, zwitteriones y sus sinónimos compuestos zwitteriónicos son nombres conocidos estándar, aprobados por la IUPAC, y parte de los conjuntos estándar de nombres científicos definidos. En este sentido, al nombre zwitterión se atribuye el nombre de identificación CHEBI:27369 por el diccionario Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI) de entidades moleculares. (Véase la versión online en <http://www.ebi.ac.uk/chebi/init.do>). Como normalmente se conoce, un zwitterión o un compuesto zwitteriónico es un compuesto neutro con cargas unitarias formales de signo opuesto. A veces estos compuestos se denominan a través del término “sales internas”. Otras fuentes se refieren a estos compuestos como “iones dipolares”, a pesar de que algunas fuentes consideran este término como un error. Como ejemplo específico, el ácido aminoácidoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula H₂NCH₂COOH, y existe en algunos medios (en este caso en un medio neutro) en la forma de zwitterión +H₃NCH₂COO⁻. Zwitteriones, compuestos zwitteriónicos, sales internas e iones dipolares, con los significados conocidos y establecidos de estos términos, están dentro del alcance de esta invención, como cualquier experto habitual en la técnica entendería. Como no es necesario nombrar cada una de las realizaciones que estos expertos habituales en la técnica reconocerían, no se dan de forma explícita en este documento las estructuras de los compuestos zwitteriónicos asociados a los compuestos de esta invención. Sin embargo, estos forman parte de las realizaciones de esta invención cuando los compuestos denominados en este documento pueden formar estos zwitteriones. No se dan aquí más ejemplos en este sentido porque las interacciones y transformaciones en un determinado medio, que dan origen a las diversas formas de un compuestos, son conocidas por cualquier experto habitual en la técnica.

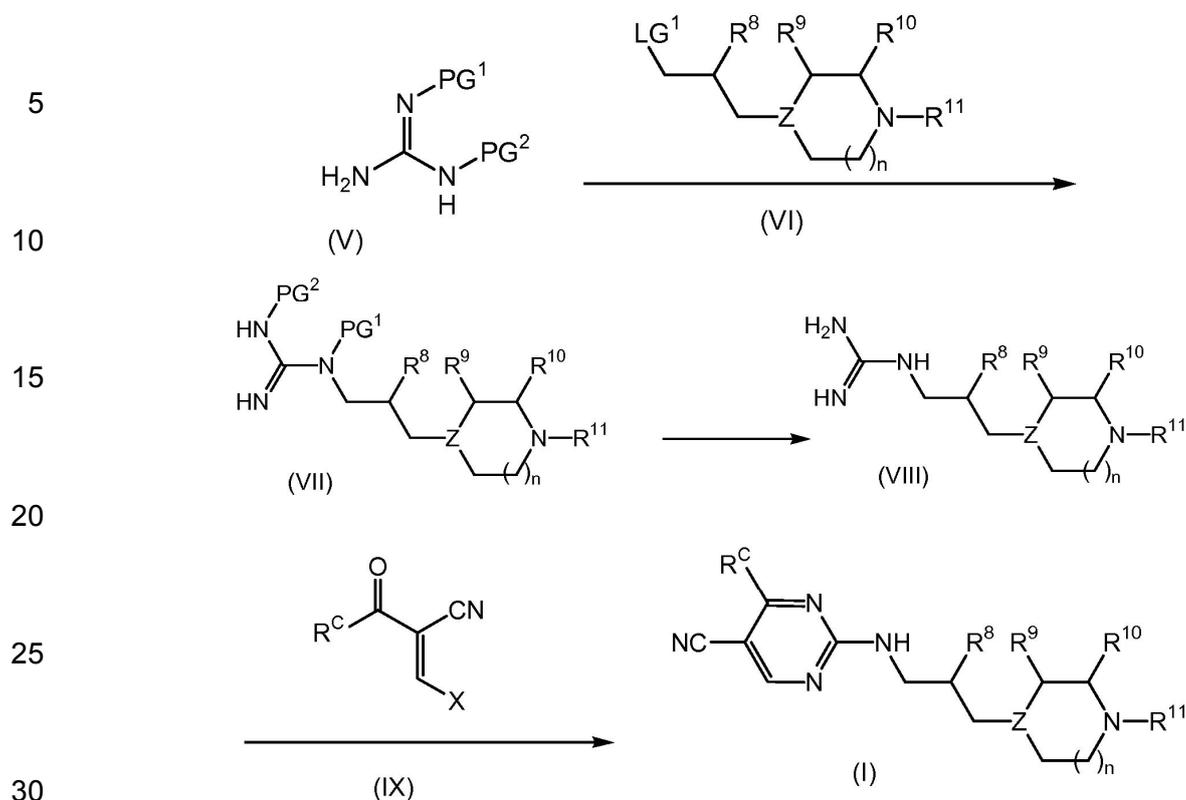
La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I) como se describe en el esquema 1 más abajo.

50

55

60

65



Esquema 1

35 Por consiguiente, un compuesto debidamente sustituido de fórmula (V), en la que PG^1 y PG^2 se seleccionan debida e independientemente de un grupo protector de nitrógeno, como CBz, BOC, Troc, o Alloc, por ejemplo, PG^1 y PG^2 son cada uno CBz, un compuesto conocido o un compuesto preparado a través de métodos conocidos, reacciona con un compuesto debidamente sustituido de fórmula (VI), en la que LG^1 es un grupo saliente debidamente seleccionado como OH, Cl, Br, I o mesilato, por ejemplo OH; en la que el compuesto de fórmula (VI) se presenta en, por ejemplo, una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,2 equivalentes molares, por ejemplo, aproximadamente 1,01 equivalentes molares; y cuando LG^1 es OH, en presencia de un sistema de agente de acoplamiento debidamente seleccionado, como DIAD y PPh_3 , DEAD y PPh_3 o ADDP y PBU_3 , por ejemplo DIAD y PPh_3 ; en la que PPh_3 del sistema de agente de acoplamiento se presenta opcionalmente en apoyo sólido; y en la que el sistema de agente de acoplamiento se presenta en, por ejemplo, una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,4 equivalentes molares, por ejemplo, 1,2 equivalentes molares; y en un primer disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos como THF, 2-metil-THF, tolueno, acetonitrilo, DMF o acetato de etilo, por ejemplo en 2-metil-THF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -10°C hasta una temperatura ambiente, por ejemplo a aproximadamente 5°C ; para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (VII).

50 En una realización de la presente invención, PG^1 y PG^2 son iguales y se seleccionan debidamente de un grupo protector de nitrógeno, como CBz o BOC. En otra realización de la presente invención, PG^1 y PG^2 son el mismo grupo protector de nitrógeno y son CBz.

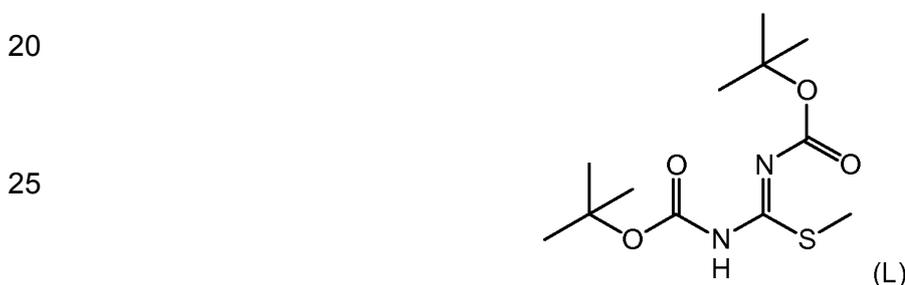
55 El compuesto de fórmula (VII) está desprotegido según métodos conocidos, para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (VIII), como una base libre o como su forma salina correspondiente (por ejemplo, como su sal HCl correspondiente). Por ejemplo, cuando PG^1 y PG^2 son cada uno CBz, el compuesto de fórmula (VII) se desprotege a través de la reacción con gas hidrógeno a una presión de aproximadamente 60 psi, en presencia de un catalizador como Pd/C, en un disolvente como etanol.

60 El compuesto de fórmula (VIII), como una base libre o como su forma salina correspondiente (por ejemplo, como su sal HCl correspondiente), reacciona con un compuesto de fórmula debidamente sustituido de fórmula (IX), en la que X se selecciona del grupo formado por $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ y $-\text{OR}^{21}$; en la que cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo C_{1-4} ; como alternativa, los dos grupos R^{20} se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están ligados para formar una estructura de anillo saturada seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo; y en la que R^{21} se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-4} y bencilo, por ejemplo, en la

65

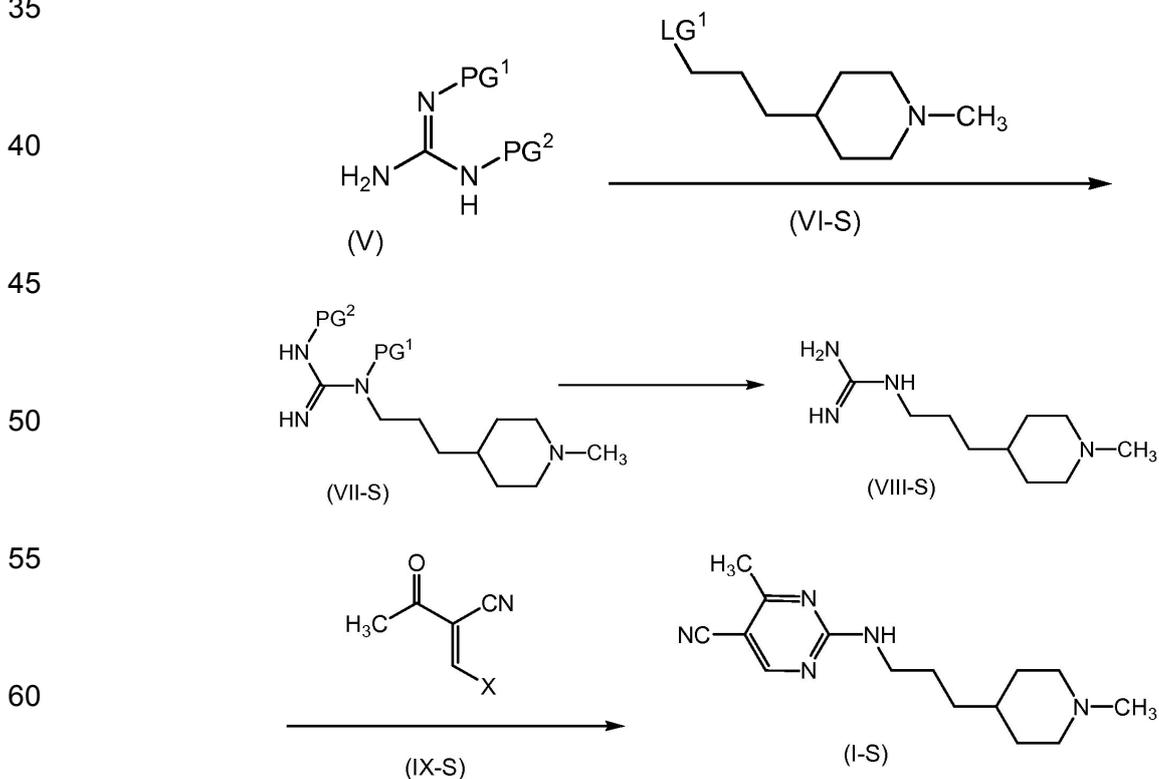
que X es $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; un compuesto conocido o un compuesto preparado a través de métodos conocidos, en la que el compuesto de fórmula (IX) se presenta en, por ejemplo, una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, por ejemplo, aproximadamente 1,5 equivalentes molares; opcionalmente en presencia de una base como TEA, DIPEA, DBU, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 o NaHCO_3 , por ejemplo, una base inorgánica como K_2CO_3 en polvo, en la que la base se presenta en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0 hasta aproximadamente 2 equivalentes molares, por ejemplo, aproximadamente 2 equivalentes molares; en un segundo disolvente orgánico como etanol, isopropanol, acetato de etilo o acetonitrilo, por ejemplo en etanol; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 80°C , por ejemplo a aproximadamente una temperatura de reflujo del disolvente; para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I).

Un experto habitual en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse alternativamente a través de la reacción de un compuesto debidamente sustituido de fórmula (VI) con un compuesto triprotegido de fórmula (V), como se describe con más detalle en los ejemplos 26 a 28, a continuación. Un experto habitual en la técnica también reconocerá que los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse alternativamente a través de la reacción de un compuesto de fórmula (L)



30 como se describe con más detalle en los ejemplos 29, 30 y aún en el ejemplo 31, a continuación.

35 En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S) como se describe en el esquema 2 más abajo.



Esquema 2

Por consiguiente, un compuesto debidamente sustituido de fórmula (V), en la que PG¹ y PG² se seleccionan debida e independientemente de un grupo protector de nitrógeno, como CBz, BOC, Troc, o Alloc, por ejemplo, PG¹ y PG² son cada uno CBz, un compuesto conocido o un compuesto preparado a través de métodos conocidos, reacciona con un compuesto debidamente sustituido de fórmula (VI), en la que LG¹ es un grupo saliente debidamente seleccionado como OH, Cl, Br, I o mesilato, por ejemplo OH; en la que el compuesto de fórmula (VI-S) se presenta en, por ejemplo, una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,2 equivalentes molares, por ejemplo, aproximadamente 1,01 equivalentes molares; y cuando LG¹ es OH, en presencia de un sistema de agente de acoplamiento debidamente seleccionado, como DIAD y PPh₃, DEAD y PPh₃ o ADDP y PBU₃, por ejemplo DIAD y PPh₃; en la que PPh₃ del sistema de agente de acoplamiento se presenta opcionalmente en apoyo sólido; y en la que el sistema de agente de acoplamiento se presenta en, por ejemplo, una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,4 equivalentes molares, por ejemplo, 1,2 equivalentes molares; y en un primer disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos como THF, 2-metil-THF, tolueno, acetonitrilo, DMF o acetato de etilo, por ejemplo en 2-metil-THF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -10 °C hasta una temperatura ambiente, por ejemplo a aproximadamente 5 °C; para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (VII-S).

En una realización de la presente invención, PG¹ y PG² son iguales y se seleccionan debidamente de un grupo protector de nitrógeno, como CBz o BOC. En otra realización de la presente invención, PG¹ y PG² son el mismo grupo protector de nitrógeno y son CBz.

El compuesto de fórmula (VII-S) está desprotegido según métodos conocidos, para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (VIII-S), como una base libre o como su forma salina correspondiente (por ejemplo, como su sal HCl correspondiente). Por ejemplo, cuando PG¹ es CBz, el compuesto de fórmula (VII-S) se desprotege a través de la reacción con gas hidrógeno a una presión de aproximadamente 60 psi, en presencia de un catalizador como Pd/C, en un disolvente como etanol.

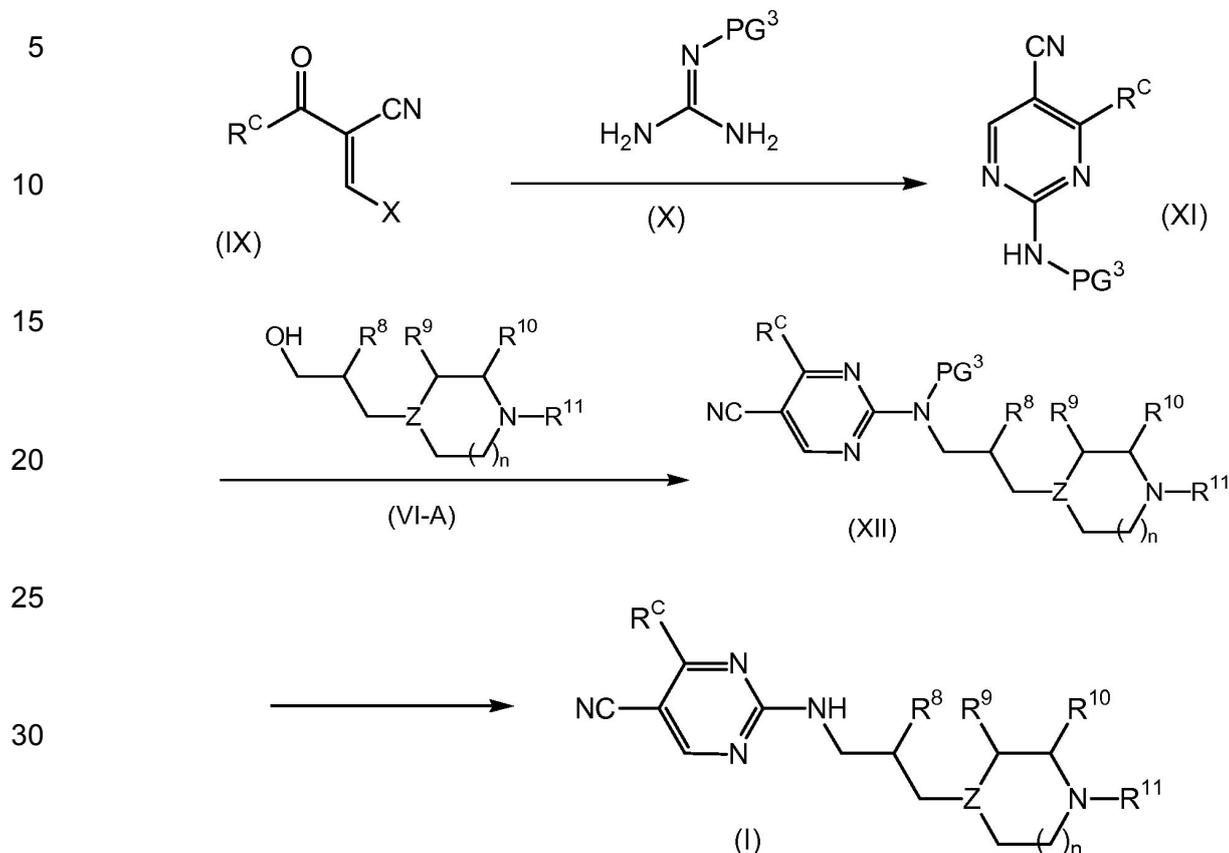
El compuesto de fórmula (VIII-S), como una base libre o como su forma salina correspondiente (por ejemplo, como su sal HCl correspondiente), reacciona con un compuesto de fórmula debidamente sustituido de fórmula (IX-S), en la que X se selecciona del grupo formado por -N(R²⁰)₂ y -OR²¹; en la que cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo C₁₋₄; como alternativa, los dos grupos R²⁰ se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están ligados para formar una estructura de anillo saturada seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo; y en la que R²¹ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₄ y bencilo, por ejemplo, en la que X es -N(CH₃)₂; un compuesto conocido o un compuesto preparado a través de métodos conocidos, en la que el compuesto de fórmula (IX-S) se presenta en, por ejemplo, una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, por ejemplo, aproximadamente 1,5 equivalentes molares; opcionalmente en presencia de una base como TEA, DIPEA, DBU, t-butoxido de sodio, t-butoxido de potasio, etóxido de sodio, metóxido de sodio, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ o NaHCO₃, por ejemplo, una base inorgánica como K₂CO₃ en polvo, en la que la base se presenta en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0 hasta aproximadamente 2 equivalentes molares, por ejemplo, aproximadamente 2 equivalentes molares; en un segundo disolvente orgánico como etanol, isopropanol, acetato de etilo o acetonitrilo, por ejemplo en etanol; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 80 °C, por ejemplo a aproximadamente una temperatura de reflujo del disolvente; para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I-S).

El compuesto de fórmula (V) puede prepararse a través de guanidina protegida según los métodos conocidos. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (V), en el que PG¹ es CBz puede prepararse a través de la reacción de guanidina con Cbz-Cl, un compuesto conocido, en presencia de una base como NaOH, en una mezcla de agua y THF. La preparación de un compuesto de fórmula (V) en la que PG¹ es CBz se describe con más detalle en el ejemplo 13 a continuación.

El compuesto de fórmula (VI-S) puede prepararse por ejemplo, con una reacción de 3-pirido-4-il-propano-1-ol, un compuesto conocido, con gas hidrógeno a una presión de aproximadamente 300 psi, en presencia de un catalizador como Pd/C, en un disolvente debidamente seleccionado o en una mezcla de disolventes como agua o una mezcla de aproximadamente 3:1 de ácido metanol acético, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20- 50 °C para obtener el 3-piperidin-4-il-propano-1-ol correspondiente. Después, el 3-piperidin- 4-il-propano-1-ol reacciona con formaldehído, un compuesto conocido, en presencia de gas hidrógeno a aproximadamente 85 psi y un catalizador como Pd/C, en un disolvente debidamente seleccionado o en una mezcla de disolventes como agua o una mezcla de aproximadamente 3:1 ácido metanol:acético, a una temperatura de aproximadamente 0-45 °C. La preparación de un compuesto de fórmula (VI-S) en agua se describe con más detalle en el ejemplo 2 a continuación.

El compuesto de fórmula (IX-S) puede prepararse a través de, por ejemplo, la reacción de 3-amino-but-2-enitrilo, un compuesto conocido, con un ácido como 3M HCl, en un disolvente orgánico como acetato de etilo, para producir 3-oxo- butironitrilo, que después reacciona con DMF□DMA, en un disolvente orgánico, como acetato de etilo, a una temperatura ambiente. La preparación de un compuesto de fórmula (IX-S) se describe con más detalle en el ejemplo 1 a continuación.

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I) como se describe en el esquema 3 más abajo.



Esquema 3

40

45

50

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (IX), en la que X se selecciona del grupo formado por $-N(R^{20})_2$ y $-OR^{21}$; en la que cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo C_{1-4} (preferentemente dimetilamino); como alternativa los dos grupos R^{20} se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están ligados para formar una estructura de anillo saturada seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo; y en la que R^{21} se seleccionada del grupo formado por alquilo C_{1-4} y bencilo, por ejemplo, en la que X es $-N(CH_3)_2$; un compuesto conocido o un compuesto preparado a través de métodos conocidos, que reacciona con un compuesto debidamente sustituido de fórmula (X), en la que PG^3 es un grupo protector de nitrógeno debidamente seleccionado como $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)O-t$ -butilo (Boc), $-CHO$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)O-CH_2$ -fenilo, $-C(O)$ -fenilo, $-C(O)OCH_2CCl_3$, $-C(O)-(4$ -nitrofenilo), $-C(O)CCl_3$, $-C(O)CF_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2$ -fenilo, $-SO_2-(4$ -nitrofenilo), o - SO_2CF_3 , por ejemplo $-C(O)CH_3$, $C(O)OCH_2CH_3$ o $-C(O)O-t$ -butilo (Boc), un compuesto conocido o un compuesto preparado a través de métodos conocidos; en la que el compuesto de fórmula (IX) se presenta en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 4,0 equivalentes molares, por ejemplo aproximadamente 1,5 equivalentes molares; en un primer disolvente orgánico como etanol, isopropanol, acetonitrilo o 2-metil-THF, por ejemplo en 2-metil-THF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente $80\text{ }^\circ\text{C}$, por ejemplo a aproximadamente $80\text{ }^\circ\text{C}$; para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (XI).

55

60

En una realización de la presente invención, PG^3 se selecciona del grupo formado por $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)O-t$ -butilo (Boc), $-CHO$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)O-CH_2$ -fenilo, $-C(O)$ -fenilo, $-C(O)OCH_2CCl_3$, $-C(O)-(4$ -nitrofenilo), $-C(O)CCl_3$, $-C(O)CF_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2$ -fenilo, $-SO_2-(4$ -nitrofenilo) y $-SO_2CF_3$. En otra realización de la presente invención, PG^3 se selecciona del grupo formado por $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)O-t$ -butilo (Boc), $-CHO$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)O-CH_2$ -fenilo y $-C(O)$ -fenilo. En otra realización de la presente invención, PG^3 se selecciona del grupo formado por $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$ y $-C(O)O-t$ -butilo (Boc). En otra realización de la presente invención, PG^3 es $-C(O)CH_3$.

65

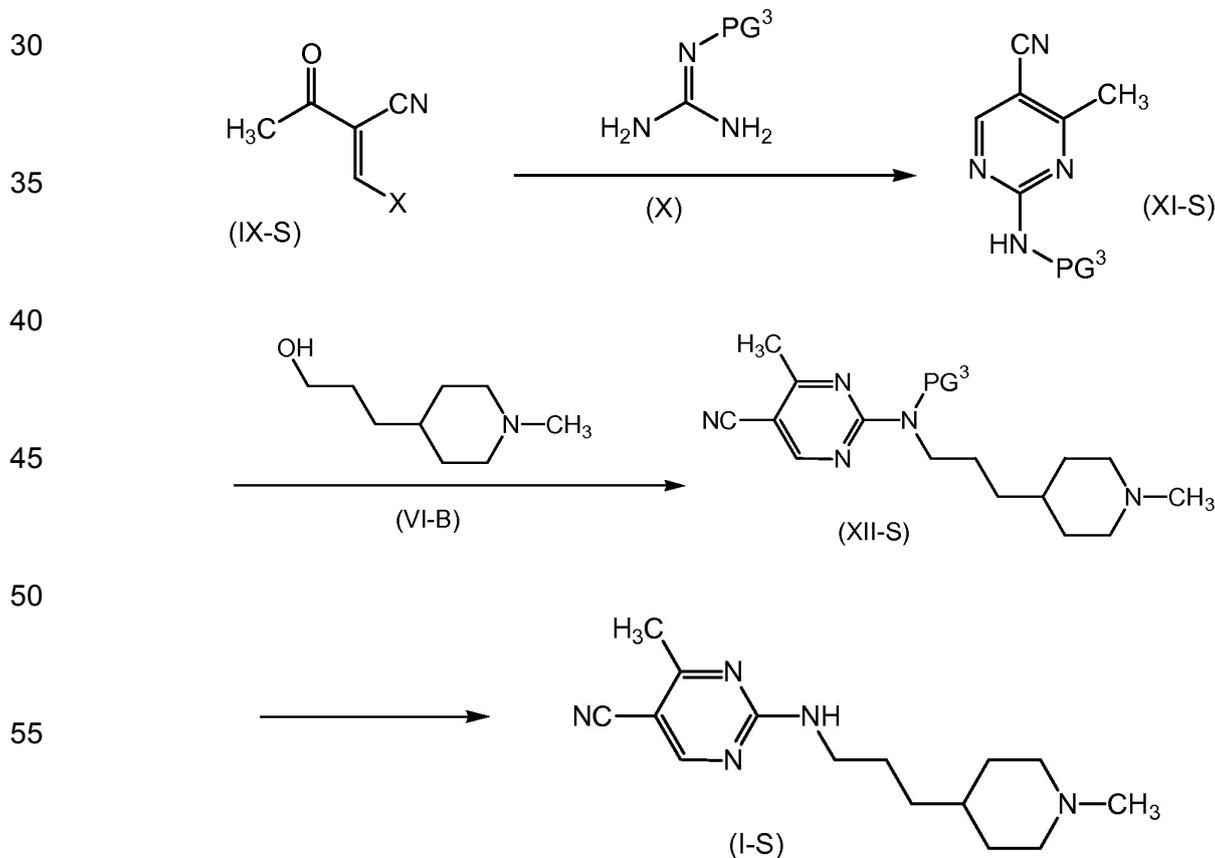
En una realización de la presente invención, PG^3 es un grupo protector de nitrógeno debidamente seleccionado, en la que el pKa del compuesto de fórmula (X) es inferior a 13. En otra realización de la presente invención, PG^3 es un grupo protector de nitrógeno debidamente seleccionado, en la que el pKa del compuesto de fórmula (X) se encuentra en el intervalo de aproximadamente 13 hasta aproximadamente 9, o cualquier intervalo dentro del mismo.

En una realización de la presente invención, PG^3 es un grupo protector de nitrógeno debidamente seleccionado, en la que el pKa del compuesto de fórmula (X) se encuentra en el intervalo de aproximadamente 13 hasta aproximadamente 11, o cualquier intervalo dentro del mismo.

5 El compuesto de fórmula (XI) reacciona con un compuesto de fórmula (VI-A), un compuesto conocido o un compuesto preparado a través de métodos conocidos; en la que el compuesto de fórmula (VI-A) se presenta en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes molares, por ejemplo aproximadamente 1,5 equivalentes molares; en presencia de un sistema de agente de acoplamiento debidamente seleccionado, como DIAD y PPh_3 , DEAD y PPh_3 , o ADDP y PBu_3 , por ejemplo DIAD y PPh_3 ; en la que PPh_3 del sistema de agente de acoplamiento se presenta opcionalmente en apoyo sólido; y en la que el sistema de agente de acoplamiento se presenta en, por ejemplo, una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, por ejemplo 1,2 equivalentes molares; en un segundo disolvente orgánico como THF, 2-metil-THF, tolueno, acetonitrilo, acetato de etilo o DMF, por ejemplo en 2-metil-THF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $-10\text{ }^\circ\text{C}$ hasta aproximadamente la temperatura ambiente, por ejemplo a aproximadamente $5\text{ }^\circ\text{C}$; para obtener el compuesto de fórmula (XII) correspondiente.

El compuesto de fórmula (XII), se desprotege según los métodos conocidos para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I). Por ejemplo, cuando PG^3 es $-C(O)O-C(CH_3)_3$ (BOC), el compuesto de fórmula (XII-S) puede desprotegerse a través de la reacción con un ácido adecuado seleccionado, como HCl y similares; como alternativa, cuando PG^3 es $-C(O)-CH_3$ o $-C(O)O-CH_2CH_3$, el compuesto de fórmula (XII-S) puede desprotegerse a través de la reacción con una base adecuada seleccionada, como NaOH y similares. Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de fórmula (XII) puede desprotegerse como un paso discreto o separado de reacción (como se describe en el ejemplo 7, paso B a continuación); o, como alternativa, en el proceso del compuesto de fórmula (XII) (como se describe en los ejemplos 10 y 12 a continuación).

En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S) como se describe en el esquema 4 más abajo.



Esquema 4

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (IX-S), en la que X se selecciona del grupo formado por $-N(R^{20})_2$ y $-OR^{21}$, en la que cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo C_{1-4} (preferentemente dimetilamino); como alternativa los dos grupos R^{20} se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están ligados para formar una estructura de anillo saturada seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo y

5 morfolinilo; y en la que R²¹ se seleccionada del grupo formado por alquilo C₁₋₄ y bencilo, por ejemplo, en la que X es -N(CH₃)₂; un compuesto conocido o un compuesto preparado a través de métodos conocidos, que reacciona con un compuesto debidamente sustituido de fórmula (X), en la que PG³ es un grupo protector de nitrógeno debidamente
 10 seleccionado como -C(O)CH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)O-t-butilo (Boc), -CHO, -C(O)OCH₃, -C(O)O-CH₂-fenilo, -C(O)-fenilo, -C(O)OCH₂CCl₃, -C(O)-(4-nitrofenilo), -C(O)CCl₃, -C(O)CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂-fenilo, -SO₂-(4-nitrofenilo), o-SO₂CF₃, por ejemplo -C(O)CH₃, C(O)OCH₂CH₃ o -C(O)O-t-butilo (Boc), un compuesto conocido o un compuesto
 15 preparado a través de métodos conocidos; en la que el compuesto de fórmula (IX-S) se presenta en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 4,0 equivalentes molares, por ejemplo aproximadamente 1,5 equivalentes molares; en un primer disolvente orgánico como etanol, isopropanol, acetonitrilo
 20 o 2-metil-THF, por ejemplo en 2-metil-THF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 80 °C, por ejemplo a aproximadamente 80 °C; para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (XI-S).

15 El compuesto de fórmula (XI-S) reacciona con un compuesto de fórmula (VI-B), un compuesto conocido o un compuesto preparado a través de métodos conocidos; en la que el compuesto de fórmula (VI-B) se presenta en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes molares, por ejemplo
 20 aproximadamente 1,5 equivalentes molares; en presencia de un sistema de agente de acoplamiento debidamente seleccionado, como DIAD y PPh₃, DEAD y PPh₃, o ADDP y PBU₃, por ejemplo DIAD y PPh₃; en la que PPh₃ del sistema de agente de acoplamiento se presenta opcionalmente en apoyo sólido; y en la que el sistema de agente de
 25 acoplamiento se presenta en, por ejemplo, una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, por ejemplo 1,2 equivalentes molares; en un segundo disolvente orgánico como THF, 2-metil-THF, tolueno, acetonitrilo, acetato de etilo o DMF, por ejemplo en 2-metil-THF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente la temperatura ambiente, por
 30 ejemplo a aproximadamente 5 °C; para obtener el compuesto de fórmula (XII-S) correspondiente.

25 El compuesto de fórmula (XII-S), se desprotege según los métodos conocidos para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S). Por ejemplo, cuando PG³ es -C(O)O-C(CH₃)₃ (BOC), el compuesto de fórmula (XII-S) puede desprotegerse a través de la reacción con un ácido adecuado seleccionado, como HCl y similares; como
 30 alternativa, cuando PG³ es -C(O)-CH₃ o -C(O)O-CH₂CH₃, el compuesto de fórmula (XII-S) puede desprotegerse a través de la reacción con una base adecuada seleccionada, como NaOH y similares. Un experto en la técnica reconocerá también que el compuesto de fórmula (XII-S) puede desprotegerse como un paso discreto o separado de
 35 reacción (como se describe en el ejemplo 7, paso B a continuación); o, como alternativa, en el proceso del compuesto de fórmula (XII-S) (como se describe en los ejemplos 10 y 12 a continuación).

35 El compuesto de fórmula (X) puede prepararse a través de guanidina protegida según los métodos conocidos. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (X), en la que PG³ es Boc puede prepararse a través de la reacción de guanidina con BOC₂O, según los métodos conocidos. La preparación de un compuesto de fórmula (X) en la que PG³ es Boc se describe con más detalle en el ejemplo 8 a continuación.

40 Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención y no suponen, ni se deben interpretar como una limitación a la invención expuesta en las reivindicaciones que se exponen a continuación.

45 En los siguientes ejemplos, se indican algunos productos de síntesis que se han aislado como un residuo. Un experto en la técnica entenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el que el producto se ha aislado y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma o un jarabe.

Ejemplo 1: (E)-2-[(dimetilamino)-metileno]-3-oxobutanenitrilo



60 Se equipó un matraz de Morton de 2000 ml y tres bocas con un agitador de hélice, una entrada N₂ y un termopar. El matraz se llenó de agua (500g) y ácido clorhídrico al 36% (192,00g, 12,18 mol). La solución limpia resultante se agitó y se enfrió hasta la temperatura ambiente, tras lo que se añadió, por partes, 3-aminocrotononitrilo (100,19g, 1,17 mol) durante aproximadamente 15 minutos. La solución obtenida se agitó, a temperatura ambiente, durante
 65 aproximadamente 1 h. La mezcla reacción acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (partes de 450,2g).

Los extractos orgánicos se depositaron en un matraz de Morton de 2000 ml y tres bocas equipada con un agitador

de hélice, un embudo de adición y un termopar. Se agitaron y se añadió gota a gota acetal de dimetil dimetilformamida (165,11 g, 1,39 mol) a través del embudo de adición durante aproximadamente 18 minutos, manteniendo la temperatura interna a <34 °C. La solución obtenida se agitó, a temperatura ambiente, durante

5 Después se añadió una solución de bicarbonato de sodio (20,14g, 0,24 mol) en agua (200,0g) y la mezcla bifásica obtenida se agitó rápidamente, a temperatura ambiente, durante aproximadamente 20 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a través de evaporación rotativa para obtener un aceite, que se cristalizó rápidamente para obtener el compuesto indicado como un sólido de bajo punto

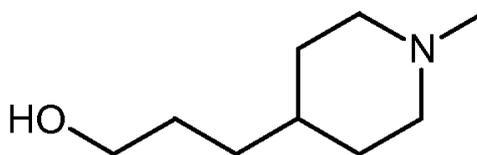
10 de fusión.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,25(s, 3H), 2,35 (s, 3H)

MS: (CI): m/z 139 (M⁺ + 1), 161 (M⁺ + Na)

15 Análisis elemental de C₇H₁₀N₂O x 0.17 H₂O: Calculado: C, 59,53; H, 7,38; N, 19,84, H₂O, 2,17. Encontrado: C, 59,12; H, 7,62; N, 19,85, H₂O, 2,04.

20 **Ejemplo 2: 1-Metil-4-Piperidinapropanol**



30 Una solución de 4-piridinapropanol (100,0g, 0,70 mol) en agua (200,0g) se trató con AcOH glacial (83,84g, 1,40 mol) y Pd/C al 10% (50% de humedad; 16,00g, 0,015 mol). El lodo obtenido se cargó a un reactor de presión Zipperclave de 500 ml. La unidad se evacuó, se agitó a 800 RPM y se cargó con 300 psi de hidrógeno. La mezcla reacción se calentó a entre 35-39 °C durante aproximadamente 10 h.

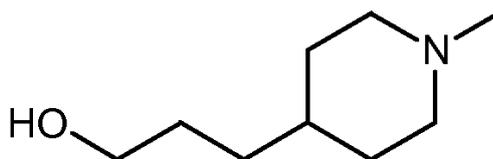
35 La mezcla obtenida se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió formaldehído (59,36g, 0,73 mol) en una fracción única. La unidad Zipperclave se selló, se evacuó y la mezcla obtenida se agitó a 800 RPM y se calentó a 39 °C. Después la unidad se presurizó con 300 psi de hidrógeno y la temperatura se aumentó a 45 °C, manteniéndose durante la reacción. La absorción de hidrógeno terminó en aproximadamente 1 h, a pesar de que la mezcla siguió reaccionando bajo presión de hidrógeno durante 0,5 h más.

40 Después, la mezcla obtenida se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró con un filtro Celite®, que se lavó con agua (30g). La combinación del filtrado y de los lavados se enfrió con un baño de hielo y se agitó durante la adición de NaOH al 50% (81,00g, 1,01 mol). La adición tardó 15 minutos y la temperatura se mantuvo a <40 °C. El producto separado como un aceite y la mezcla se extrajeron dos veces con 2-Me-THF (partes de 86,00g). Los extractos orgánicos se filtraron con Celite® y se concentraron a través de evaporación rotativa a 65 °C para producir un aceite. Una pequeña cantidad de acetato de sodio residual se eliminó por filtrado a través de embudo de vidrio fritado de porosidad gruesa, para obtener el compuesto indicado como un aceite.

45 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3,61 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,83 (bd, J = 6 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,93-1,86 (bt, J = 11,1 Hz, 3H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,33-1,22 (m, 5H)

50 MS: (CI): m/z 158 (M⁺ + 1)

55 **Ejemplo 3: 1-Metil-4-Piperidinapropanol**



65 Un recipiente de reacción Argonaut se cargó con 4-piridinapropanol (500,0mg, 3,49mmol) y el Rh/C al 5% (62% de humedad, 300,0mg) en agua (4,00g). El lodo obtenido se agitó a 500 RPM y la unidad se presurizó con 300 psi de hidrógeno. La mezcla obtenida se calentó a 50 °C durante aproximadamente 4-4,5 h, tiempo durante el que terminó la absorción de hidrógeno.

Después, la mezcla obtenida se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió una solución de formaldehído al

37% (340,0mg, 4,19mmol) en una fracción única. El recipiente Argonaut se selló y el lodo obtenido se agitó a 500 RPM, la unidad se volvió a presurizar con 300 psi de hidrógeno y se calentó a 50 °C. La absorción de hidrógeno terminó en aproximadamente 1,2-1,5 h, para obtener el compuesto indicado, que se usó en el paso siguiente sin más purificación o aislamiento.

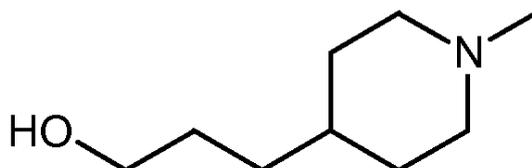
5

El análisis HPLC-MS de una alícuota mostró apenas C₉H₁₉NO

MS: (CI): m/z 158 (M⁺ + 1)

10 **Ejemplo 4: 1-Metil-4-Piperidinapropanol**

15



20 Un recipiente de reacción Argonaut se cargó con 4-piridinapropanol (500,0mg, 3,49mmol), metanol (6 mL), ácido acético (2 mL) y P/C al 10% (seco, 77 mg). El lodo obtenido se agitó a 500 RPM y la unidad se presurizó con 300 psi de hidrógeno a 35 °C. Después, la mezcla obtenida se agitó durante 8 horas (hasta que se terminó la absorción de hidrógeno).

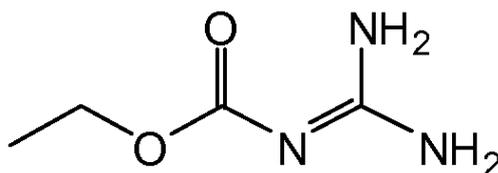
25 Después, la mezcla obtenida se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió una solución de formaldehído al 37% (340,0mg, 4,19mmol) en una fracción única. El recipiente Argonaut se selló y el lodo obtenido se agitó a 500 RPM, la unidad se volvió a presurizar con 300 psi de hidrógeno y se calentó a 35 °C. La absorción de hidrógeno terminó después de aproximadamente 20 min. La mezcla obtenida se filtró con un filtro Celite® para eliminar el catalizador. La solución obtenida se enfrió a 0 °C, y se añadió una solución NaOH al 50% para ajustar el pH >12.

30 Después, la mezcla obtenida se concentró al vacío y el residuo se extrajo con 2-Me-THF (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener el compuesto indicado.

35 MS: (CI): m/z 158 (M⁺+1)

40 **Ejemplo 5: N-Carbetoxi-guanidina**

45



45 Se equipó un matraz de Morton de 500ml y cuatro bocas con un agitador de hélice, una entrada N₂ y un termopar. El matraz se cargó con hidrocloreto de guanidina (22,19g, 230,0mmol) seguido de EtOH absoluto (59g). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante ~15-20 minutos, para obtener una solución, tras lo que se añadió, de una sola vez, NaOEt/EtOH al 21% (74,82g), seguido de un enjuague de EtOH (4,0g) - NaCl se precipitó inmediatamente. La crema obtenida se agitó brevemente a una temperatura ambiente, y después se añadió carbonato de dietil (27,71 g, 231,4mmol) en 3 partes más o menos iguales, seguido de un enjuague de EtOH (16,0g). La crema se agitó bajo N₂ a una temperatura ambiente durante la noche.

50 Después, la suspensión se enfrió a ~2-3 °C, se agitó durante 1 h, reposó durante 15-20 minutos y después se filtró. Las sales inorgánicas se lavaron con EtOH absoluto (partes de 2 X 20g) y después se desecharon. La combinación del filtrado EtOH y los lavados se evaporó para obtener N-carbetoxi-guanidina, que solidificó lentamente. El producto se secó durante la noche en una estufa de vacío a 56 °C / 50 Torr para eliminar todo el EtOH posible. El sólido seco era una mezcla de N-carbetoxi-guanidina contaminada con N,N'-bis-(carbetoxi)- guanidina. El producto crudo (~27,48g) se volvió a cristalizar de 1,4-dioxano (290g), tras un filtrado en caliente, para eliminar una pequeña cantidad de NaCl residual. N- Carbetoxi-guanidina se cristalizó casi inmediatamente del filtrado en caliente. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el sólido se secó en una estufa de vacío a 56 °C / 50 Torr durante la noche, para obtener el compuesto indicado como un sólido cristalino.

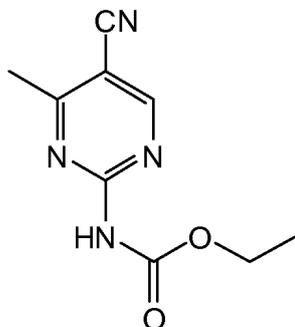
60 mp: 97,0-99,0 °C

65 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6,80 (bs, 4H), 3,89 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

MS: (CI): m/z 132 (M+ + 1), 263 (2M+ + 1)

Una mayor concentración de los licores madre de 1,4-dioxano anteriores ha producido una segunda cosecha del compuesto indicado.

Ejemplo 6: 2-(4-Metil-5-ciano)-éster de etilo del ácido pirimidina-carbámico



Se equipó un matraz de Morton de 500ml y cuatro bocas con un agitador de hélice, una entrada N2, un condensador de reflujo y un controlador de temperatura termopar. El matraz se cargó con N-(carbetoxi)-guanidina (7,16g, 50,04mmol) seguido de 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) (85,88g) y (E)-2-[(dimetilamino)- metileno]-3-oxobutanenitrilo (9,26g, 65,0mmol). La suspensión obtenida se agitó y se calentó a reflujo (75 °C). La reacción se monitorizó con HPLC y se paró después de 50 h a 75 °C.

La suspensión se enfrió a aproximadamente 55 °C y se filtró en caliente para eliminar los materiales iniciales no reaccionados. Los sólidos obtenidos se lavaron con 2- MeTHF (21,5g) y la combinación del filtrado y de los lavados se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente. Durante el enfriamiento se observaron cristales. Los cristales se filtraron, se lavaron dos veces con MTBE (7,5g) y después se secaron al aire durante la noche, para obtener el compuesto indicado como un sólido cristalino.

mp: 167,0-168,0 °C

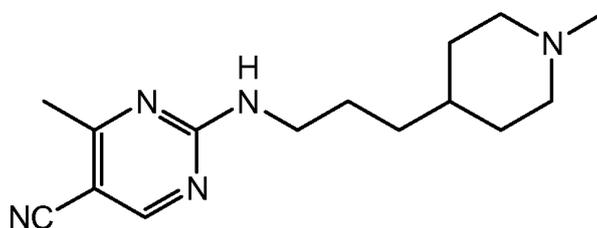
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,96 (bs, 1H), 8,96 (s, 1H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

MS: (CI): m/z 207 (M⁺ + 1), 229 (M⁺ + Na), 435 (2M⁺ + Na)

Análisis elemental de C₉H₁₀N₄O₂: Calculado: C, 52,42; H, 4,89; N, 27,17; Encontrado: C, 52,10; H, 4,80; N, 27,26.

Después de enfriar la combinación del filtrado MTBE/2-MeTHF y los lavados anteriores a -20 °C, se obtuvo una segunda cosecha del compuesto indicado.

Ejemplo 7: 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidina-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo



PASO A: (5-Ciano-4-metil-pirimidina-2-il)-[3-(1-metil-piperidina-4-il)- propilo]-éster de etilo del ácido carbámico

Un matraz Erlenmeyer de 50 ml se cargó con 3-(1-metil-piperidina-4-il)- propano-1-ol (1,5g, 9,42mmol) seguido de la adición de 2-metiltetrahidrofurano (1,72g). Después, se añadió sulfato de magnesio anhidro (0,7g) y la suspensión obtenida se agitó durante 5 minutos. El sólido se filtró y se lavó con 2-metiltetrahidrofurano (2,0g). Se determinó que el contenido de agua del filtrado sería KF = 0,66%. El filtrado se transfirió a un matraz de 100ml con 3 bocas, equipada con un agitador, un termopar y un embudo de adición, y a continuación se añadió trifetilfosfina (3,2g, 12,1 mmol) y (5-ciano-4- metil-pirimidina-2-il)-éster de etilo del ácido carbámico (2,0g, 9,65mmol). La suspensión obtenida se enfrió a aproximadamente 0-5 °C. Se añadió diisopropilo azodicarboxilato (2,55g, 11,98mmol) a través del embudo de adición a la suspensión agitada durante aproximadamente 1 h, manteniendo la temperatura a

aproximadamente 0-5 °C. Después de la adición, la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitorizó con HPLC.

5 La mezcla reacción se templó a aproximadamente 20-30 °C con una solución HCl [preparada de HCl al 37% (3,48g, 34,8mmol) y agua (14,0g, 777,8mmol)]. La mezcla bifásica obtenida se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar. La capa orgánica superior se separó y la capa acuosa inferior se extrajo con tolueno (8,71g). La capa acuosa se basificó a temperatura ambiente a través de la adición de una solución de hidróxido de sodio [preparada con NaOH (0,8g, 20,0mmol) y agua (5,0g)]. El producto deseado - (5-ciano-4-metil-pirimidina-2-il)-[3-(1-metil-piperidina-4- il)-propilo]-éster de etilo del ácido carbámico - se extrajo con 2- metiltetrahidrofurano (17,2g,). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro (4,0g) y el disolvente se eliminó a través de evaporación rotativa para obtener (5-ciano-4-metil-pirimidina-2-il)-[3-(1 -metil-piperidina-4-il)-propilo]- éster de etilo del ácido carbámico.

MS: (CI): m/z 346 (M⁺ +1).

15 PASO B: 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidina-4-il)-propilamino]-pirimidina-5- carbonitrilo

En un matraz de 100ml con 3 bocas, se disolvió (5-ciano-4-metil-pirimidina-2-il)-[3-(1-metil- piperidina-4-il)-propilo]-éster de etilo del ácido carbámico (1,4g, 4,05mmol) en MeOH (16,0g). La solución obtenida se enfrió a aproximadamente 0-5 °C y después se añadió una solución de hidróxido de sodio [preparada con NaOH (0,6g) y agua (1,2g)] a aproximadamente 0-5 °C. La mezcla obtenida se agitó a 0 °C y después se calentó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se monitorizó con HPLC. La mezcla obtenida se concentró a través de evaporación rotativa a aproximadamente 20-25 °C y el sólido obtenido se dejó en agua (20g), durante la noche, a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtrado, se lavó con agua (20g) y se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 70-80 °C durante la noche, para obtener el compuesto indicado.

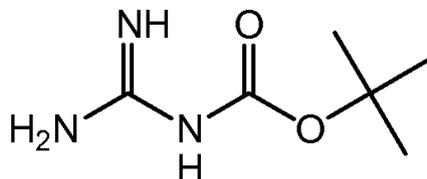
25 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8,60 y 8,52 (singletes que se unen a una temperatura de 80 °C, 1H), 8,25-8,17 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 2H), 2,70 (bd, J = 11,3Hz, 2H), 2,41 y 2,38 (singletes que se unen a una temperatura de 80 °C, 3H), (s, 3H), 1,77 (bt, J = 10,9Hz, 2H), 1,60-1,46 (m, 4H), 1,20-1,06 (m, 5H)

30 Análisis elemental de C₁₅H₂₃N₅ x 0,08 H₂O: C, 65,56; H, 8,49; N, 25,48; H₂O, 0,52. Encontrado: C, 65,30; H, 8,68; N, 25,04; H₂O, 0,33.

Ejemplo 8: N-(t-Butiloxicarbonilo)guanidina

35

40



Se equipó un matraz de Morton de 1000ml y tres bocas con un agitador de hélice, una entrada N₂, un embudo de adición y un termopar. El matraz se cargó con hidrocloreuro de guanidina (22,76g, 235,8mmol) seguido de una solución 3,96M NaOH (preparada con 95,0ml de 5M NaOH y 25ml de agua, 120 ml en total). La mezcla obtenida se agitó para obtener una solución y se enfrió a <2 °C. Se añadió una solución de (Boc)₂O (42,53g, 189,0mmol) en 1,4-dioxano (103,2g) a la mezcla agitada durante 50 minutos, manteniendo la temperatura a <8 °C. Un sólido precipitado de la mezcla bifásica obtenida durante la adición de (Boc)₂O/1,4-dioxano. La suspensión blanca obtenida se agitó a una temperatura de baño de hielo durante aproximadamente 1,25 h.

50

Después de añadir agua (200,00g) la mezcla obtenida se evaporó para obtener un sólido que incluye el producto crudo, las sales inorgánicas y una pequeña cantidad de bis-Boc-guanidina. Los sólidos se suspendieron en 2-Me-THF (344,00g), la suspensión se agitó, se calentó a reflujo y se mantuvo a reflujo durante aproximadamente 1 h. Después, la suspensión se enfrió a aproximadamente 55-60 °C y se filtró en caliente para eliminar las sales inorgánicas. La evaporación de 2-MeTHF produjo un sólido. Este sólido se volvió a suspender en MTBE (37,00g) y la suspensión obtenida se agitó, a temperatura ambiente, durante ~1 h. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con MTBE (18,5g). El tratamiento MTBE se repitió y el producto obtenido se secó al aire, durante varias horas, a temperatura ambiente. El producto - N-(t- butiloxicarbonilo)-guanidina - se aisló como un sólido.

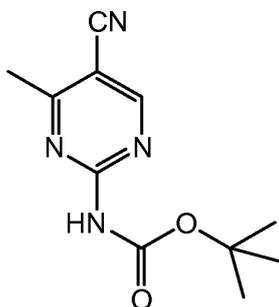
60 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6,74 (bs, 4H), 1,34 (s, 9H); MS: (CI) m/z 160 (M⁺ + 1), 319 (2M⁺ + 1)

Ejemplo 9: (5-Ciano-4-metil-pirimidina-2-il)-éster tert-butilo de ácido carbámico

65

5

10



15

20

Se equipó un matraz de 250ml y tres bocas con un agitador de hélice, un termopar, un condensador de reflujo y una manta de calentamiento. El matraz se cargó con (E)-2-acetil-3-dimetilamino-acrilonitrilo (8,93g, 63,34mmol), N-tert-butiloxicarbonilo-guanidina (10g, 61,56mmol) y 2-metiltetrahidrofurano (98,76g). La suspensión obtenida se agitó y se calentó a reflujo, tras lo que los sólidos se observaron hasta disolverse. La mezcla obtenida se agitó durante aproximadamente 6 horas, después se concentró a través de evaporación rotativa, para obtener un sólido que se trituró con agua (120,00g) para terminar la precipitación del producto deseado. La suspensión obtenida se agitó durante ~30 minutos, a temperatura ambiente, después se filtró y el sólido húmedo se lavó dos veces con agua (120,00g) y se secó en una estufa de vacío a 75-80 °C, bajo un purgado N₂ durante la noche, para obtener el compuesto indicado.

25

¹H NMR (300 MHz, CH₃CN-d₃): δ 8,71 (s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)

MS: (CI): m/z 257 (M⁺ + Na)

30

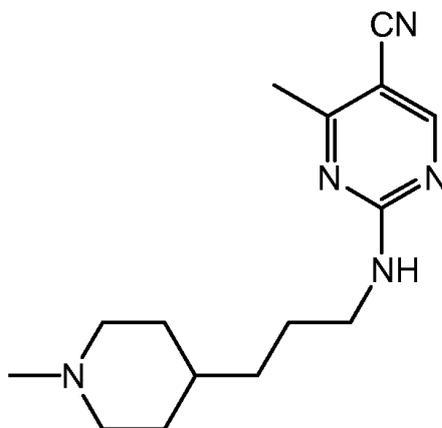
Análisis elemental de C₁₁H₁₄N₄O₂: Calculado: C, 56,40; H, 6,02; N, 23,92. Encontrado: C, 56,46; H, 5,96; N, 23,93

Ejemplo 10: 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidina-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo

35

40

45



50

PASO A: (5-Ciano-4-metil-pirimidina-2-il)-[3-(1-metil-piperidina-4-il)-propilo]-éster tert-butilo del ácido carbámico

55

Un matraz Erlenmeyer de 200ml se cargó con 3-(1-metil-piperidina-4-il)-propano-1-ol (12,75g, 80,11 mmol) seguido de 2-metiltetrahidrofurano (146,0g). Se añadió sulfato de magnesio y la suspensión obtenida se agitó durante 5 minutos. El sólido se filtró y se lavó con 2-metiltetrahidrofurano (14,6g). Se determinó que el contenido de agua del filtrado sería KF = 0,66%.

60

El filtrado se transfirió a un matraz de 500ml y tres bocas, equipada con un agitador de hélice, un termopar y un embudo de adición. Se añadió trifenilfosfina (30,2g, 113,99mmol) seguida de la adición de (5-ciano-4-metil-pirimidina-2-il)-éster tert-butilo del ácido carbámico (17,0g, 71,48mmol). La mezcla obtenida se agitó hasta que los sólidos se disolvieron. La solución obtenida se enfrió a aproximadamente 0-5 °C y se añadió diisopropilo azodicarboxilato (DIAD) (23,91 g, 112,33 mmol) a través del embudo de adición a la suspensión agitada durante ~50 minutos, manteniendo la temperatura a aproximadamente 0-5 °C. Después de la adición, la mezcla obtenida se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se monitorizó con HPLC. (5-Ciano-4- metil-pirimidina-2-il)-[3-(1-metil-piperidina-4-il)-propilo]-éster tert-butilo del ácido carbámico, en la solución obtenida, se usó en el paso siguiente sin más aislamiento y/o purificación.

65

PASO B: 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidina-4-il)-propilamino]-pirimidina-5- carbonitrilo

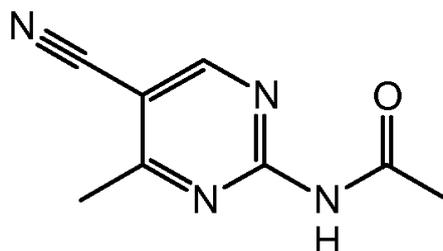
La suspensión que incluye (5-ciano-4-metil-pirimidina-2-il)-[3-(1- metil-piperidina-4-il)-propilo]-éster tert-butilo del ácido carbámico, preparado según el PASO A anterior, se templó a aproximadamente 20-30 °C con una solución HCl [preparada con HCl al 37% (15,82g, 158,34mmol) y agua (34,0g, 1890 mmol)]. La mezcla bifásica obtenida se calentó a aproximadamente 50-55 °C y se agitó durante aproximadamente una hora. La desprotección se monitorizó con HPLC. Al terminar la reacción, se añadió agua (70g) y la mezcla bifásica obtenida se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar. La capa orgánica superior se separó y la capa acuosa inferior se extrajo con tolueno (69,7g).

El producto deseado (el compuesto indicado) se incluye en la capa acuosa que se ha tratado de la siguiente forma. Se equipó un matraz de 500ml y tres bocas con un agitador de hélice, un termopar y un embudo de adición. Se añadieron agua (170,0g) e hidróxido de sodio (7,0g). La solución se consiguió agitando. Se añadió MeOH (26,92g) y la solución obtenida se enfrió a aproximadamente 20-25 °C. El producto que contiene una solución acuosa se añadió a través del embudo de adición durante ~40 minutos. Un sólido se precipitó durante la adición. Una vez terminada la adición, la suspensión se agitó durante ~30 minutos y después se filtró. El sólido húmedo obtenido se lavó con agua (170,0g) y se secó en una estufa de vacío a 70 °C durante la noche, para obtener el compuesto indicado.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,60 y 8,52 (singletes que se unen a una temperatura de 80 °C, 1H), 8,25-8,17 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 2H), 2,70 (bd, J = 10,9Hz, 2H), 2,41 y 2,38 (singletes que se unen a una temperatura de 80 °C, 3H), (s, 3H), 1,77 (bt, J= 10,8Hz, 2H), 1,58-1,46 (m, 4H), 1,20-1,06 (m, 5H)

MS: (CI): m/z 274 (M⁺+1)

Análisis elemental de C₁₅H₂₃N₅: Calculado: C, 65,90; H, 8,48; N, 25,62. Encontrado: C, 66,00; H, 8,57; N, 25,38.

Ejemplo 11: N-(4-Metil-5-ciano-2-pirimidinilo)-acetamida

Se equipó un matraz de 250ml y tres bocas con un agitador de hélice, un condensador de reflujo y un termopar. El matraz se cargó con 2-amino-4- metil-5-cianopirimidina (8,00g, 59,64mmol) y un NaOAc anhidro ((0,035g, 0,43mmol) en una mezcla de HOAc (16,00g, 266,43mmol) y AC₂O (16,00g, 156,72mmol). La suspensión obtenida se agitó y se calentó a 115 °C para obtener una suspensión marrón, que se agitó a 115 °C durante 2 h, tiempo durante el que el material inicial se disolvió para obtener una solución. La mezcla obtenida se calentó a 115 °C durante 6,5 horas y después se enfrió, a temperatura ambiente, para obtener una suspensión. Se añadió tolueno (69,70g) a la suspensión, y la mezcla obtenida se calentó a aproximadamente 108-114 °C para destilar a presión atmosférica aproximadamente 70 ml de disolvente (la solución se realizó a 70 °C). La solución obtenida se enfrió, se añadió tolueno fresco (69,70g) y se destiló a presión atmosférica aproximadamente 90 ml de disolvente a aproximadamente 110-115 °C. La solución obtenida se enfrió a 90 °C, tras lo que la mezcla empezó a solidificar. Se añadieron tolueno (8,7g) y heptano (61,2g) y la suspensión obtenida se agitó y se enfrió progresivamente a temperatura ambiente. Después de agitar, a temperatura ambiente, durante 1 h, la suspensión se filtró y el sólido se lavó dos veces con heptano (partes de 27,2g) y después se secó en una estufa de vacío a 70 °C durante la noche. El compuesto indicado - N-(4-Metil-5-ciano-2- pirimidinilo)-acetamida - se aisló como un sólido.

mp: 195,0-196,0 °C

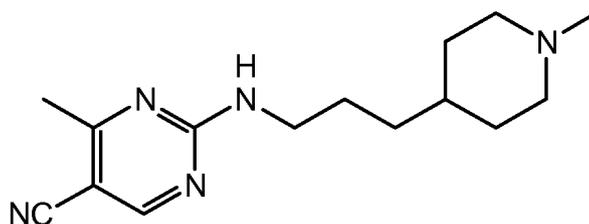
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,03 (bs, 1H), 8,99 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); MS: (CI)

m/z 177 (M⁺ + 1), 375 (2M⁺ + Na)

Ejemplo 12: 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidina-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo

5

10



15

20

25

30

Un matraz de 100 ml y tres bocas, equipada con una barra agitadora magnética, un termopar y un embudo de adición, se cargó con N-(5-ciano-4-metil-pirimidina-2-il)-acetamida (1,00g, 5,39mmol) seguido de EtOAc (9,02g). La mezcla obtenida se agitó para obtener una solución y después se añadió 3-(1-metil-piperidina-4-il)-propano-1-ol (1,70g, 10,81 mmol), seguido de la adición de Ph_3P (2,85g, 10,76mmol). La solución obtenida se enfrió a 0-5 °C y se añadió diisopropilo azodicarboxilato (DIAD) (2,30g, 10,81 mmol) a través del embudo de adición, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de los 10 °C. Una vez terminada la adición, la mezcla obtenida se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a 20-25 °C.

La mezcla obtenida se trató a 20-25 °C con una solución HCl diluida (HCl al 37% (4,80g) diluida con agua (15,00g)), seguida de EtOAc (9,02g) y agua (10,00g). La mezcla obtenida se dejó reposar y se eliminó la capa orgánica superior. La capa acuosa de ácido se agitó, a temperatura ambiente, durante 1 h para obtener una mezcla (que contiene el producto de la hidrólisis, N-(5-ciano-4-metil-pirimidina-2-il)-N-[3-(1-metil-piperidina-4-il)-propilo]-acetamida). La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc (9,02g). Se añadió 2-Metil-THF (8,60g) y el pH de la mezcla bifásica se ajustó a aproximadamente pH=12 a través de la adición de 6N NaOH (9,69g). La capa acuosa se eliminó y la capa 2-Me-THF se diluyó con 2-MeT-HF (8,60g) y se secó con MgSO_4 (1,0g). El pH de la solución 2-MeTHF seca se ajustó a aproximadamente pH=1 a través de la adición gota a gota de 5-6N HCl/IPA, tras la precipitación de la sal HCl del compuesto indicado. El sólido se filtró, se disolvió en EtOH (3,95g) y el pH se ajustó a aproximadamente pH=12 con 6N NaOH (4,85g). El sólido que se precipitó durante la adición se filtró, se lavó con agua (10,00g) y se secó en una estufa de vacío a aproximadamente 60-70 °C durante 5 h, para obtener el compuesto indicado como un sólido.

35

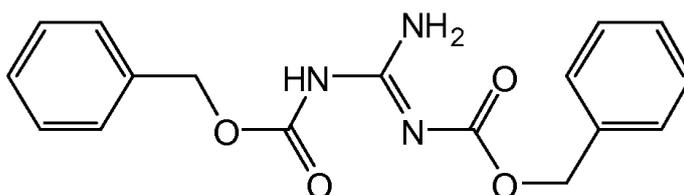
^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 8,60 y 8,52 (singletes, 1H), 8,25-8,19 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,70 (bd, J = 10,3Hz, 2H), 2,41 y 2,38 (singletes que se unen a una temperatura de 80 °C, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,77 (bt, J = 10,7Hz, 2H), 1,55-1,46 (m, 4H), 1,20-1,03 (m, 5H)

MS: (Cl): m/z 274 ($\text{M}^+ + 1$)

40

Ejemplo 13: N,N'-Di(benciloxycarbonilo)guanidina

45



50

Un reactor esmaltado de 100 L, equipado con un agitador mecánico, una camisa de refrigeración, un condensador y líneas de adición, se cargó con THF (15,53 kg) y guanidina HCl (3,10 kg, 32,02 mol). Al lodo obtenido se añadió agua depurada (5,00 kg) y una solución de hidróxido de sodio al 50% (8,61 kg, 100,75 mol). El lodo obtenido se enfrió a 4-6 °C y se añadió lentamente cloroformato de bencilo (13,02 kg, 72,51 mol) durante un periodo de 3,5 horas, manteniendo la temperatura por debajo de los 10 °C. El lodo obtenido se agitó durante 2 horas a una temperatura entre 5-10 °C. Después, el lodo se filtró y los sólidos se lavaron con THF (5,58 kg).

55

Los sólidos húmedos se cargaron al reactor de 100 L y se añadió agua depurada (35,0 kg). El lodo obtenido se agitó durante 30 minutos y se filtró para eliminar cualquier sal inorgánica restante. Los sólidos se volvieron a lavar con agua depurada (10,0 kg). Los sólidos húmedos se cargaron de nuevo al reactor de 100 L y se añadió metanol (23,0 kg). El lodo obtenido se agitó durante 30 minutos y se filtró. Los sólidos se lavaron con metanol (7,0 kg) y se secaron bajo 29 mm de vacío a 60-65 °C para obtener el compuesto indicado.

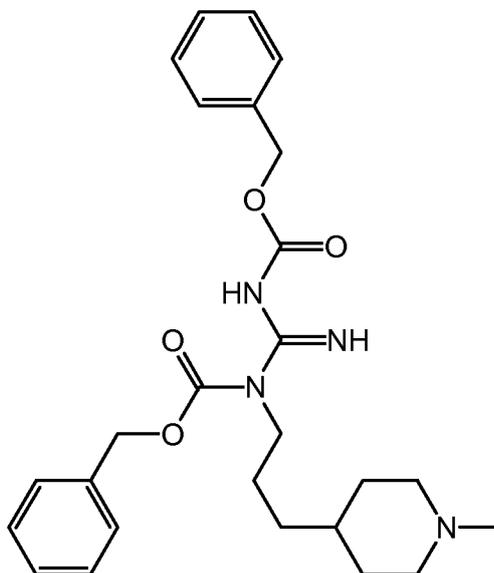
60

MS: (Cl): m/z 328 ($\text{M}^+ + 1$)

65

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10,89 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 7,36 (s, 10H), 5,11 (s, 4H)

Análisis elemental de $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$: Calculado: C, 62,38; H, 5,23; N, 12,84; Encontrado: C, 62,41; H, 5,29; N, 12,86

Ejemplo 14: N-[3-(1-metilpiperidina-4-il)-propilo]-N,N'-di-cbz-guanidina

Una garrafa de 20 L se cargó con 2-metil-THF (8,00 kg) y 3-(1- metilpiperidina-4-il)propano-1-ol (2,80 kg 17,62 mol). A la solución obtenida se añadieron tamices moleculares (0,28 kg) y el lodo obtenido se agitó hasta que el contenido de agua bajó al 0,1%, según la prueba KF. Después, la solución obtenida se filtró con Celite®, se cargó a un reactor esmaltado de 100 L y se añadió 2-metil-THF (17,52 kg). Se cargaron, a la solución agitada, trifenilfosfina (5,38 kg, 20,29 kg) y N,N'-di-Cbz-guanidina (5,77 kg 17,62 mol) bajo un manto de nitrógeno. Las paredes del reactor se enjuagaron con 2-metil-THF (2,00 kg). La suspensión obtenida se enfrió entre aproximadamente -10 y 0 °C y se añadió una solución de diisopropilo azodicarboxilato (4,41 kg 20,26 mol) y 2-metil-THF (8,00 kg), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de los 5 °C. La solución obtenida se añadió lentamente hasta aproximadamente 15-20 °C, durante un periodo de 30 minutos.

Al terminar la reacción se añadió una solución prefabricada de ácido clorhídrico al 36,5 % (2,61 kg 26,12 mol) y agua depurada (25,70 kg) a una temperatura de aproximadamente 15-20 °C. Se añadió tolueno (15,80 kg), la mezcla obtenida se agitó durante 15 minutos y reposó durante 20 minutos. La capa de agua se retuvo y la capa de 2-metil-THF/tolueno se desechó. La mezcla obtenida se extrajo tres veces de forma secuencial con tolueno (35,0 kg), desechando la capa de tolueno después de cada extracción.

A la capa de agua/producto en el reactor de 100 L se añadió etanol (prueba 200, 4,42 kg) y agua depurada (48,00 kg). A la solución agitada obtenida se añadió lentamente hidróxido de sodio 6N (5,54 kg 29,10 mol), manteniendo la temperatura entre aproximadamente 15-20 °C. La suspensión obtenida se agitó durante 1 hora, se filtró y se lavó con agua destilada (29,00 kg). Los sólidos húmedos se secaron en una estufa de vacío a aproximadamente 40-45 °C, para obtener el compuesto indicado.

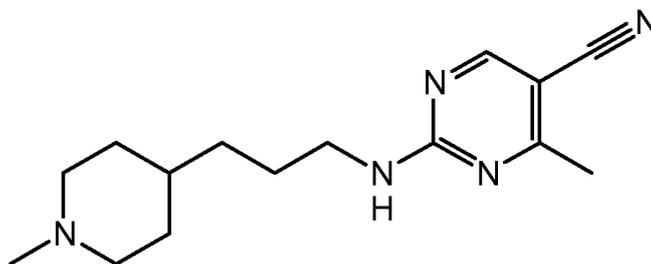
Ejemplo 15: N-[3-(N-metil-4-piperidinilo)-1-propilo]guanidina

Un reactor de presión Hastelloy de 13 galones (50 litros), equipado con un agitador mecánico, una camisa de refrigeración/calefacción y líneas de adición, se cargó con una solución de 95/5 EtOH/IPA (27,00 kg) y N-[3-(1-metilpiperidina-4-il)- propilo]-N,N'-di-Cbz-guanidina (7,28 kg, 14,97 mol). A la solución obtenida, bajo hidrógeno, se le añadió Pd/C al 10% (50% de humedad, 0,50 kg). El reactor se selló y se colocó de forma secuencial al vacío, nitrógeno y vacío, para eliminar todo el aire del sistema. La reacción se agitó a 1000 RPM y 300-350 PSI de hidrógeno, manteniéndose a una temperatura por debajo de los 35 °C a través de agua de refrigeración en la camisa. La reacción dejó de ser exotérmica después de aproximadamente 1,5 horas y se agitó durante una hora más a 300-350 PSI. El lodo obtenido se filtró con Celite® para obtener una solución con el compuesto indicado. La solución se almacenó a 5 °C y se usó en el siguiente paso son más aislamiento o purificación.

Ejemplo 16: 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidina-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo

5

10



15

20

25

En un reactor esmaltado de 100 L, se añadió una solución de (E)-2- [(dimetilamino)metileno]-3-oxobutanenitrilo en etanol/2-propanol (4,48 kg, 32,43 mol en 8,81 kg de etanol/2-propanol) a 20-25 °C a una solución agitada de N-[3-(N-metil-4-piperidino)-1-propilo]guanidina en etanol/2- propanol (5,41 kg, 27,28 mol en 28,35 kg de etanol/2-propanol). La mezcla obtenida se calentó a reflujo durante 1,5 h, seguido de una carga adicional de (E)-2- [(dimetilamino)metileno]-3-oxobutanenitrilo en etanol/2- propanol (2,02 kg, 14,57 mol en 3,96 kg de etanol/2-propanol). La mezcla obtenida se agitó y se enfrió a 70-75 °C y después se añadió carbonato de potasio (7,50 kg, 54,26 mol). La mezcla obtenida se calentó a reflujo hasta que la reacción se consideró terminada por HPLC. Cuando la reacción se consideró terminada, aproximadamente 35-40 L de disolvente se eliminaron a través de destilación atmosférica. El calor se suspendió y se añadió agua destilada (80,00 kg) a la suspensión obtenida, que después se enfrió a 20-25 °C y se agitó durante aproximadamente 1 h. La suspensión obtenida se enfrió a 0-5 °C y se dejó madurar durante 30 min. El sólido se filtró, se lavó con agua destilada (40,00 kg) y se secó a 75-80 °C al vacío para obtener el compuesto indicado.

30

En un reactor esmaltado de 100 L, el sólido del compuesto indicado (6,08 kg, 21,4 mol) se disolvió en 2-propanol (30,00 kg) a 70-75 °C. La solución obtenida se enfrió a 48-52 °C durante 30 minutos y después se añadió heptano (43,00 kg) al lodo espeso. La suspensión se agitó a 30-35 °C durante 10-15 min y después se enfrió a 0-5 °C y se dejó madurar durante 30 minutos. El sólido se filtró, se lavó con heptano (12,00 kg) y se secó al vacío a 75-80 °C, para obtener el compuesto indicado.

35

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,60 y 8,52 (singletes que se unen a una temperatura de 80 °C, 1H), 8,25-8,17 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,70 (bd, J = 10,0Hz, 2H), 2,41 y 2,38 (singletes que se unen a una temperatura de 80 °C, 3H), (s, 3H), 1,77 (bt, J = 10,7Hz, 2H), 1,55-1,45 (m, 4H), 1,20-1,06 (m, 5H)

MS: (CI): m/z 274 (M⁺ + 1)

40

Análisis elemental de C₁₅H₂₃N₅: Calculado: C, 65,90; H, 8,48; N, 25,62. Encontrado: C, 66,00; H, 8,80; N, 25,50

En los procedimientos experimentales descritos del ejemplo 17 al ejemplo 31, las reacciones se supervisaron normalmente a través de la combinación de espectrómetro de masas y HPLC. Las condiciones de HPLC fueron las siguientes:

45

Columna: Agilent ZORBAX® Eclipse XDB-C8, 5 μm, 4,6x150 mm

Caudal: 1 mL/min

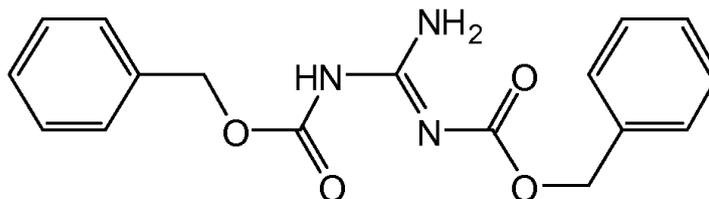
Fases móviles: acetonitrilo con TFA al 0,05% y agua con TFA al 0,05%

Gradiente: 1% de acetonitrilo/99% de agua a 99% de acetonitrilo/1% de agua durante 8 min, después se mantuvo 99% de acetonitrilo/1% de agua durante 2 minutos.

50

Ejemplo 17: N,N'-Di(benciloxicarbonilo)guanidina

55



60

A un reactor encamisado de 5 L, equipado con un agitador de hélice mecánico, una sonda de termopar y una línea dinámica de nitrógeno se añadieron hidrócloruro de guanidina (119,7 g, 1,25 moles), NaOH (250 g, 6,26 moles) y agua desionizada (1,3 L). La mezcla obtenida se ha agitado hasta obtener una mezcla homogénea. Después, se añadió cloruro de metileno (2,5 L) y la mezcla bifásica se enfrió a 0 °C con un refrigerador externo. Después, a la mezcla obtenida se añadió cloroformato de bencilo (641,6 g, 3,76 moles) (usando un controlador de dosis J-Kem) durante un periodo de 3 horas. La refrigeración se ajustó para mantener una temperatura interna de 0 °C durante la

65

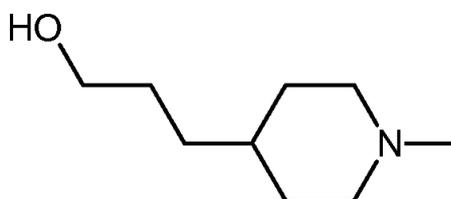
adición. La mezcla heterogénea obtenida se dejó madurar, con agitación, a 0 °C durante 20 horas. Después, la mezcla obtenida se calentó a temperatura ambiente y se filtró, reservándose la torta filtrante. Las capas de filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 1,0 L). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2,0 L), se secaron con MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se eliminó al vacío para producir un lodo. Los sólidos obtenidos se recogieron por filtrado. El filtrado se volvió a concentrar y se recogió una segunda cosecha de sólidos. Se combinaron dos cosechas más la torta filtrante del filtrado inicial de la reacción y se secaron en una estufa de vacío (50 °C) durante 18 horas, para obtener un residuo.

El residuo se añadió a un reactor encamisado de 5 litros, equipado con un agitador de hélice mecánico, una sonda de termopar, un condensador de reflujo y una línea dinámica de nitrógeno. Se añadió metanol (2,0 L) y la mezcla heterogénea obtenida se calentó a reflujo (~65 °C) durante una hora, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y los sólidos se recogieron por filtrado. La torta filtrante se secó en una estufa de vacío (60 °C) durante 24 horas, para obtener el compuesto indicado como un sólido cristalino.

¹H -NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ, 10,88 (br s, 1H), 8,67 (br s, 2H), 7,40-7,25 (m, 10H), 5,10 (s, 4H)

MS (electrospray): masa exacta calculada para C₁₇H₁₇N₃O₄, 327,12; m/z encontrado, 328,1 [M+H]⁺

Ejemplo 18: 3-(1-metil-piperidina-4-il)-propano-1-ol



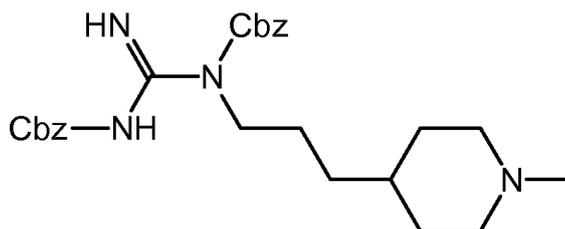
A un matraz de reacción Parr de 2,25 L, equipado con una manta de calentamiento y una sonda de temperatura interna se añadieron 4-piridinopropanol (72,87 g, 530 mmol), ácido acético (450 mL) y Pd/C al 10% (10,73 g). La botella se colocó en un agitador Parr y se sujetó a una atmósfera de H_{2(g)} a 60 psi y 50 °C durante ~7 horas. Después de la disminución drástica de la absorción de hidrógeno, la mezcla obtenida se dejó en una atmósfera de 60 psi H_{2(g)} con agitación durante 17 h más. La botella se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo. Una solución de formaldehído al 37% se añadió (43,8 mL solución, 0,583 mmol) y la mezcla obtenida se colocó de nuevo en el agitador Parr y se sujetó a una atmósfera de H_{2(g)} a 60 psi, a una temperatura ambiente, durante ~1 hora. La mezcla obtenida se filtró para eliminar el paladio y después se concentró. El concentrado se ha retomado en agua (300 mL) y el pH se ajustó a pH>12 con una solución NaOH al 50%. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X 350 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite.

El aceite se ha retomado en metanol (450 mL) y después se añadió K₂CO₃ (30 g, 217 mmol). La mezcla obtenida se agitó durante 3 h bajo N_{2(g)}. Después, la mezcla obtenida se filtró, se concentró y se dividió en agua (350 mL) y acetato de etilo (350 mL). La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, para obtener el compuesto indicado como un aceite.

¹H -NMR: (400MHz, CDCl₃) δ, 3,63 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,89 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H), 1,61-1,54 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 5H)

MS (electrospray): masa exacta calculada para C₉H₁₉NO, 157,15; m/z encontrado, 158,1 [M+H]⁺

Ejemplo 19: N-[3-(1-metil-piperidina-4-il)-propilo]-N,N'-di-cbz-guanidina



A un reactor encamisado de 20 L, equipado con un agitador de hélice mecánico, una sonda de termopar y una línea dinámica de nitrógeno se añadió THF anhidro (14,25 litros). Se agitó a 80 rpm y se añadió, de una sola vez, resina PL-TPP Polymer Labs (Varian) (1,0 Kg, 1,48 molares) seguido de la adición de N,N'-di-cbz-guanidina (323,3 g, 0,987 molares) (también de una sola vez). Después, a la mezcla obtenida se añadió 3-(1-Metil-piperidina-4-il)-propano-1-ol

(155,3 g, 0,987 moles) disuelto en THF (500 mL) a través de transferencia por cánula. La cánula, los lados del reactor y el eje del impulsor se lavaron con THF (2,0 litros) y se añadió al reactor el disolvente de lavado. La agitación se aumentó a 140 rpm y la mezcla obtenida se enfrió a una temperatura interna de 10 °C. Se añadió lentamente DIAD (299,4 g, 1,48 moles) (usando un controlador de dosis J-Kem) durante 1,5 horas, y la refrigeración se ajustó para mantener una temperatura interna por debajo de los 12 °C. Una vez terminada la adición, la mezcla obtenida se calentó lentamente a 28 °C durante un periodo de 1,5 horas. El reactor se drenó y se enjuagó con tolueno. El tolueno de lavado se añadió a la mezcla reacción. La resina se eliminó por filtrado y la torta filtrante se lavó con tolueno (2 x el volumen de la torta filtrante). Los disolventes se eliminaron a presión reducida para producir un residuo.

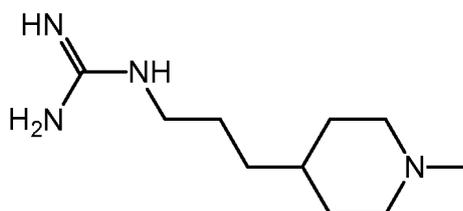
El residuo se dividió en 0,5 M HCl (2,0 L) y acetato de etilo (2,0 L). Las capas se separaron y la capa acuosa se ajustó al pH ~10, añadiendo lentamente Na₂CO₃ sólido. La capa acuosa básica se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,0 L). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para obtener un lodo (~0,5 L de acetato de etilo restante). Se añadió heptano (1,5 L) al lodo, y la mezcla obtenida se agitó, a temperatura ambiente, durante una hora. Los sólidos se recogieron por filtrado. La torta filtrante se secó en una estufa de vacío (50 °C) durante 12 horas, para obtener el compuesto indicado como un sólido.

Se observó que las capas orgánicas de la preparación anterior contenían una gran cantidad del producto deseado. Las dos capas orgánicas reservadas se combinaron para obtener un residuo. El residuo se dividió en 1,0 M HCl (500 mL) y tolueno (500 mL) y se obtuvo una mezcla heterogénea. Después de mezclar durante una hora, el sólido se recogió por filtrado. El filtrado se separó y la capa acuosa se trató como se explicó antes para obtener una segunda cosecha del compuesto indicado.

¹H -NMR: (400MHz, CDCl₃) δ, 9,45 (br s, 1H), 9,28 (br s, 1H), 7,41- 7,28 (m, 10H), 5,23 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,96-3,93 (m, 2H), 2,75-2,72 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,79 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 1,60-1,54 (m, 4H), 1,18-1,13 (m, 5H)

MS (electrospray): masa exacta calculada para C₂₆H₃₄N₄O₄, 466,26; m/z encontrado, 467,3 [M+H]⁺

Ejemplo 20: N-[3-(1-metil-piperidina-4-il)-propilo]-guanidina

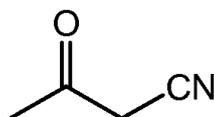


A un matraz redondo de 1 L se añadió N-[3-(1-metil-piperidina-4-il)- propilo]-N,N'-di-cbz-guanidina (140,6 g, 0,301 moles) y etanol (500 mL, prueba 200). El matraz se equipó con una manta de calentamiento y se calentó a 50 °C. Cuando se obtuvo una solución homogénea amarilla, la manta de calentamiento se cambió por un baño de hielo y la mezcla se enfrió hasta una temperatura interna de 10 °C. La mezcla refrigerada obtenida se transfirió a una botella Parr de 2,25 litros, equipada con una sonda de termopar y Pd al 10% sobre carbono (10 ag. %) que se añadió de una sola vez. La botella se cargó con H_{2(g)} (60 psi). La botella Parr se mantuvo presurizada con gas hidrógeno durante 15 minutos, después se evacuó, se volvió a presurizar con H_{2(g)} (60 psi) y se sacudió durante una hora más. El catalizador se eliminó por filtrado (Zap-Cap) y se lavó con etanol (300 ml, prueba 200). El disolvente se eliminó bajo presión para obtener el compuesto indicado.

¹H -NMR: (400MHz, MeOD) δ, 3,14 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,20 (m, 5H)

MS (electrospray): masa exacta calculada para C₁₀H₂₂N₄, 198,18; m/z encontrado, 199,1 [M+H]⁺

Ejemplo 21: 3-Oxo-butironitrilo



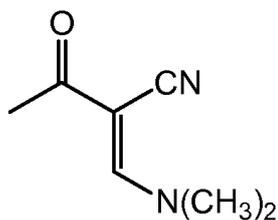
Se agitó (E+Z)-3-amina-2-butenitrilo (115 g, 1,41 molar) en 2,0 M HCl (1,15 L), a temperatura ambiente, durante dos horas. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo (2 X 1,15 L), las capas orgánicas se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto indicado como un aceite.

¹H -NMR: (400MHz, CDCl₃) δ, 3,47 (s, 2H), 2,36 (s, 3H)

Ejemplo 22: (E)-2-[(dimetilamino)-metileno]-3-oxobutanenitrilo

5

10



15

Se calentaron a 80 °C, durante dos horas, 3-Oxo-butironitrilo (113 g, 1,36 molar) y DMF-DMA (215 g, 1,81 molar). Los disolventes se eliminaron al vacío para producir un sólido. El sólido se dividió en acetato de etilo (1,5L) y una solución de bicarbonato de sodio saturada (1L). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1.5 L). Las capas orgánicas se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto indicado como un sólido.

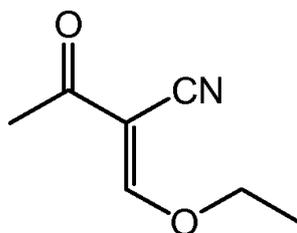
20

¹H-NMR: (400MHz, CDCl₃) δ, 7,80 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,24 (2, 3H), 2,34 (s, 3H)

Ejemplo 23: 2-acetilo-3-etoxiacrilonitrilo

25

30



35

3-Oxo-butironitrilo (4,94 g, 60.9 mmol), trietilorthoformato (15,0 mL, 90,2 mmol) y anhídrido acético (0,3 mL, 2,7 mmol) se calentaron a aproximadamente 95-115 °C durante cerca de una hora, durante la que se recogió y se desechó el destilado. Después de enfriar la mezcla obtenida a una temperatura ambiente, se añadieron hexanos y se formó un precipitado. La mezcla obtenida se filtró y los sólidos se lavaron con hexanos, para obtener el compuesto indicado como un sólido.

40

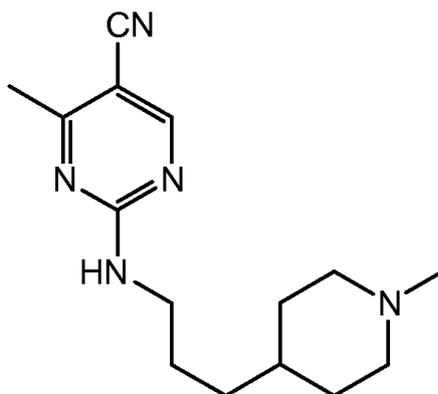
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ, 8,01 (s, 1H), 4,37 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,46 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 24: 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidina-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo

45

50

55



60

A un matraz redondo de 5 L, equipado con un agitador de hélice mecánico, una entrada de nitrógeno y una sonda termopar, se añadieron 2-acetil-3-dimetilamino-acrilonitrilo (103,65 g, 0,75 molar), carbonato de potasio anhidro (en polvo, no granuloso) (165,85 g, 1,2 molar) y N-[3-(1-metil-piperidina-4-il)-propilo]-guanidina (119,02 g, 0,60 molar) en etanol (2,125 L).

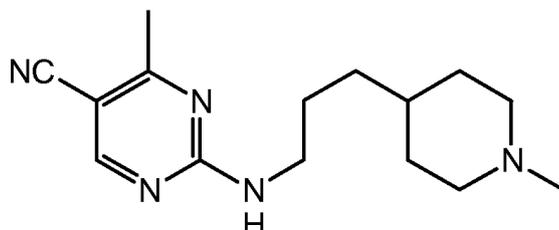
65

La mezcla obtenida se calentó a reflujo con agitación y se mantuvo durante 24 h. Después, esta mezcla obtenida se concentró y el residuo obtenido se dividió en acetato de etilo (1,5 L) y 1 N NaOH (1,5 L). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 1.5 L). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el compuesto indicado como un sólido.

¹H -NMR: (400MHz, MeOD) δ, 8,46 y 8,37 (dos singletes que se unen si el espectro se observa en DMSO a 100 °C, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,48, 2,43 (dos singletes que se unen si el espectro se observa en DMSO a 100 °C, 3H), 2,24 (2, 3H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,36-1,16 (m, 5H)

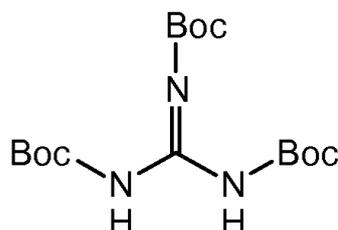
MS (electrospray): masa exacta calculada para C₁₅H₂₃N₅, 273,20; m/z encontrado, 274,1 [M+H]⁺

Ejemplo 25: 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidina-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo



Una matraz con etóxido de sodio (0,64 mL de una solución con 21 ag% en etanol, 1,7 mmol) y N-[3-(1-metil-piperidina-4-il)-propilo]-guanidina·HCl (200 mg, 0,85 mmol) en etanol (2,45 mL) se dejó madurar durante 15 minutos, a temperatura ambiente. A la mezcla obtenida se añadió 2-acetil-3-etoxi- acrilonitrilo (148 mg, 1,06 mmol). La mezcla obtenida se calentó a 80 °C durante 5 h, y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo obtenido se dividió en 1 N NaOH y diclorometano. Después de la separación de las capas, la capa acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto indicado como un sólido.

Ejemplo 26: N,N',N''-tri-Boc-guanidina

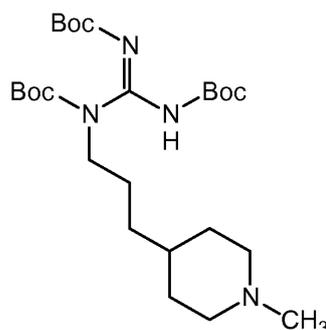


A un matraz redondo de 300 mL, con 3 bocas, se le añadió KOH en polvo (2,94 g, 0,052 mol), Na₂CO₃ (5,54 g, 0,052 mol) y DMSO (50 mL). El lodo obtenido se dejó madurar, a temperatura ambiente, durante 5 min, y se le añadió hidrocloreuro de guanidina (5,0 g, 0,052 mol). Después de 5 min. más, se añadió di-t- butildicarbonato (51,4 g, 0,23 mol) fundido. La mezcla obtenida se calentó a 40 °C y se dejó madurar durante 65 h. La mezcla obtenida se enfrió a 10 °C y se virtió en agua a 0 °C (1,0 L). El precipitado obtenido se recogió por filtrado y se purificó por trituración en caliente en acetonitrilo (500 mL) para obtener N,N',N''-tri-Boc-guanidina.

¹H -NMR: (400MHz, CDCl₃) δ, 1,51 (s, 27Hz).

MS (electrospray): masa exacta calculada para C₁₆H₂₉N₃O₆, 359,21; m/z encontrado, 360,2 [M+H]⁺

Ejemplo 27: N-[3-(1-metilpiperidina-4-il)-propilo]-N,N',N''-tri-Boc-guanidina



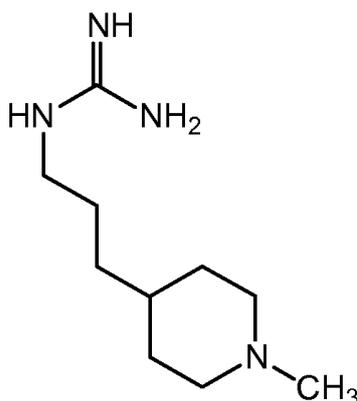
A un matraz redondo de 100 mL, con 3 bocas, se le añadió 3-(1-metil- piperidina-4-il)-propano-1-ol (1,91 g, 0,012 mol), resina PL-TPP Polymer Labs (Varian) (9,83g, 0,014 mol), N,N',N''-tri-Boc-guanidina (4,36 g, 0,012 mol) y THF

(anhidro, 100 mL). La mezcla obtenida se agitó y se enfrió a 2 °C, momento en el que se añadió, gota a gota, DEAD (2,53 g, 0,014 mol) durante 10 min. Tras terminar la adición, el matraz se calentó a temperatura ambiente, se dejó madurar durante 4 h y se filtró para eliminar el óxido ligado a la resina. La torta obtenida se enjuagó con THF (25 mL) y heptano (2 x 25 mL). Los filtrados se combinaron, se extrajeron con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 25 mL), se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se trituró con etanol caliente (25 mL), se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró para obtener N-[3-(1-metilpiperidina-4-il)-propilo]-N,N',N"-tri-Boc-guanidina.

¹H -NMR: (400MHz, CDCl₃) δ, 10,64 (brs, 1H), 3,75 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 1,72-1,63 (m, 4H), 1,54-1,46 (m, 27H), 1,30-1,18 (m, 5H).

MS (electrospray): masa exacta calculada para C₂₅H₄₆N₄O₆, 498,34; m/z encontrado, 499,4 [M+H]⁺

Ejemplo 28: N-[3-(N-metil-4-piperidinilo)-1-propilo]guanidina

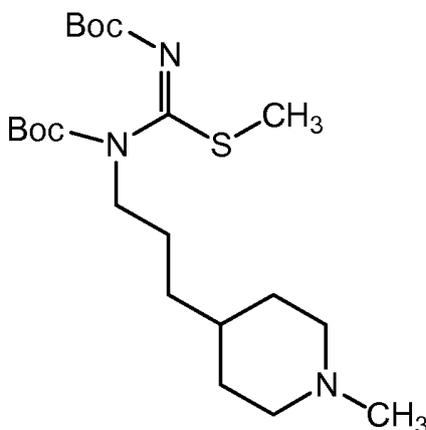


A un matraz redondo de 200 mL se le añadieron N-[3-(1-metilpiperidina-4-il)-propilo]-N,N',N"-tri-Boc-guanidina preparado como en el ejemplo 27 anterior (3,20 g, 0,0064 mol) y 1,4-dioxano (anhidro, 50 mL). A la solución agitada obtenida se le añadió, gota a gota, 4,0 M HCl en 1,4-dioxanos (6,42 mL, 0,026 mol) durante 2,0 min. La mezcla obtenida se calentó a 75 °C, se dejó madurar durante 3 h y se enfrió a 0 °C. Se formó un precipitado. La mayor parte del disolvente se decantó y los sólidos se secaron al vacío durante 12 h para obtener N-[3-(N-metil-4-piperidinilo)-1-propilo]guanidina, como su sal HCl correspondiente.

¹H -NMR: (400MHz, MeOD) δ, 3,14 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,20 (m, 5H)

MS (electrospray): masa exacta calculada para C₁₀H₂₂N₄, 198,18; m/z encontrado, 199,1 [M+H]⁺

Ejemplo 29: N-[3-(1-metilpiperidina-4-il)-propilo]-N,N'-di-Boc-metilisotiurea



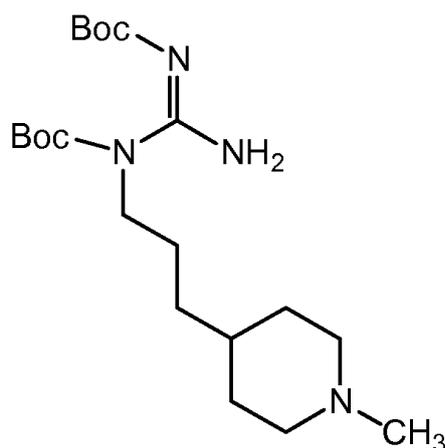
A un matraz redondo de 25 mL se le añadieron 3-(1-metilpiperidina-4-il)-propano-1-ol (0,23 g, 0,0014 mol), 1,3-di-Boc-2-metilisotiurea (0,42 g, 0,014 mol), PPh₃ (0,42 g, 0,0016 mol) y THF (anhidro, 8,0 mL). La solución agitada obtenida se enfrió a 2,0 °C. A la solución obtenida se le añadió después y gota a gota DEAD (0,27 mL, 0,0016 mol). La reacción se dejó enfriar durante 30 min, se calentó a temperatura ambiente y se dejó madurar durante 14 h. El

THF se eliminó a través de evaporación rotativa y el residuo se retomó en MTBE (10 mL). La solución obtenida se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 10 mL) y se diluyó con hexanos (20 mL). Después de 10 min, el lodo obtenido se filtró y el filtrado se concentró a través de evaporación rotativa. El residuo se retomó en hexanos (25 mL) y se filtró después de 10 min. El filtrado se concentró para obtener N-[3-(1-metilpiperidina-4-il)-propilo]-N,N'-di-Boc-metilisotiurea.

¹H-NMR: (400MHz, CDCl₃) δ, 3,50-3,43 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,86 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 1,72-1,60 (m, 4H), 1,53-1,45 (m, 18H), 1,28-1,20 (m, 5H).

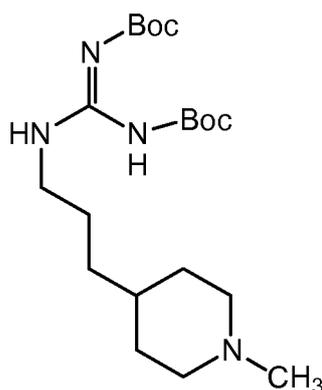
MS (electrospray): masa exacta calculada para C₂₁H₃₉N₃O₄S, 429.27; m/z encontrado, 430,2 [M+H]⁺

Ejemplo 30: N-[3-(1-metilpiperidina-4-il)-propilo]-N,N'-di-Boc-guanidina



A un matraz redondo de 50 mL se le añadieron N-[3-(1-metilpiperidina-4-il)-propilo]-N,N'-di-Boc-metilisotiurea preparado como en el ejemplo 29 anterior (0,57 g, 0,0013 mol) y 2,0 M NH₃ en metanol (10 mL). La mezcla obtenida se dejó madurar con agitación durante 24 h. El disolvente se eliminó a través de evaporación rotativa para obtener una mezcla 4:1 de N-[3-(1-metilpiperidina-4-il)-propilo]-N,N'-di-Boc-guanidina y N-[3-(N-metil-4-piperidinilo)-1-propilo]guanidina.

Ejemplo 31: N-[3-(1-metilpiperidina-4-il)-propilo]-N,N''-di-Boc-guanidina



A un matraz redondo de 25 mL se le añadieron 3-(1-metilpiperidina-4-il)-propilamina, 1,3-di-Boc-2-metilisotiurea y metanol (10 mL). La mezcla obtenida se dejó madurar, a temperatura ambiente, durante 2 h, después de calentó a reflujo, y a una temperatura de ~90% el disolvente se eliminó a través de destilación. Después, el residuo obtenido se enfrió a temperatura ambiente y se dividió en 1 N NaOH (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 20 mL). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron, para obtener N-[3-(1-metilpiperidina-4-il)-propilo]-N,N''-di-Boc-guanidina (0,80 g, 106%).

¹H-NMR: (400MHz, CDCl₃) δ, 11,5 (brs, 1H), 8,32 (brs, 1H), 3,39 (dt, J = 12,9 Hz, J = 6,6 Hz, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,90 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 1,71 -1,45 (m, 22H), 1,32-1,20 (m, 5H).

MS (electrospray): masa exacta calculada para C₂₀H₃₈N₄O₄, 398,29; m/z encontrado, 399,2 [M+H]⁺

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos ofrecidos a efectos ilustrativos, se entiende que la práctica de la invención engloba todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones normales que se incluyen en el alcance de las siguientes reivindicaciones

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

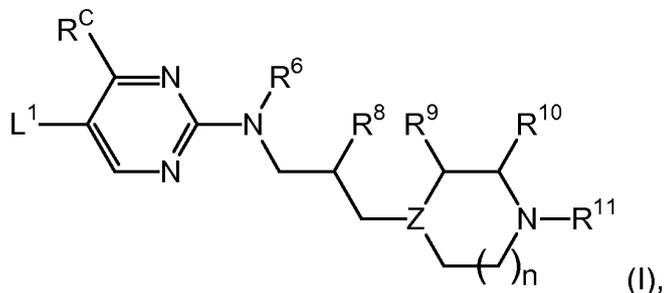
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

5

10

15



en la que

20

L^1 es CN;

R^c se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, $-CF_3$, ciclopropilo y ciclobutilo;

R^6 es hidrógeno;

R^8 se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

25

Z se selecciona del grupo formado por N y CH;

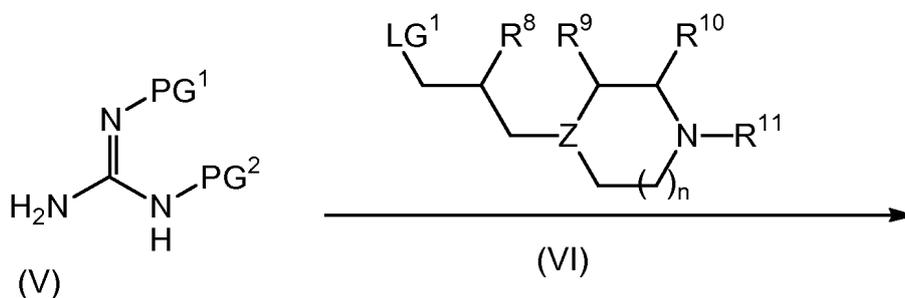
n es 1 o 2;

R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno, e independientemente, del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; que incluyen

30

35



40

45

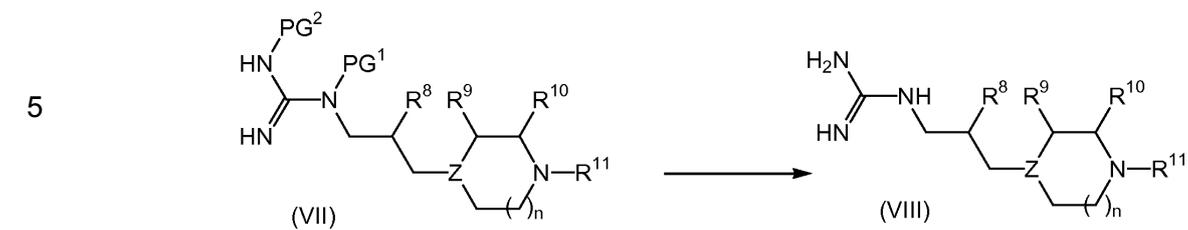
50

55

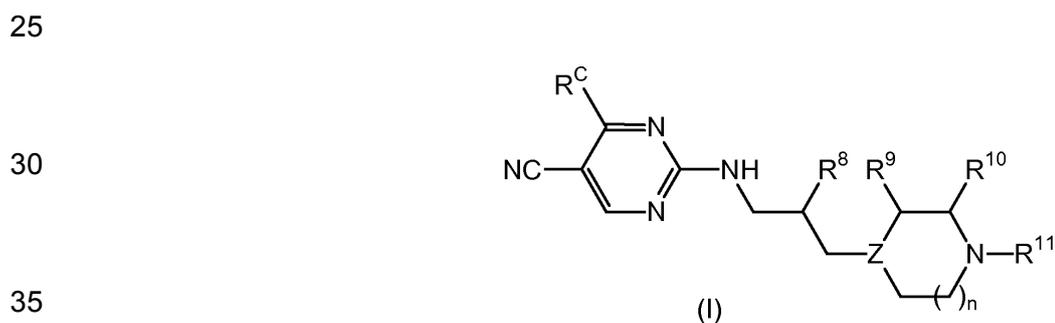
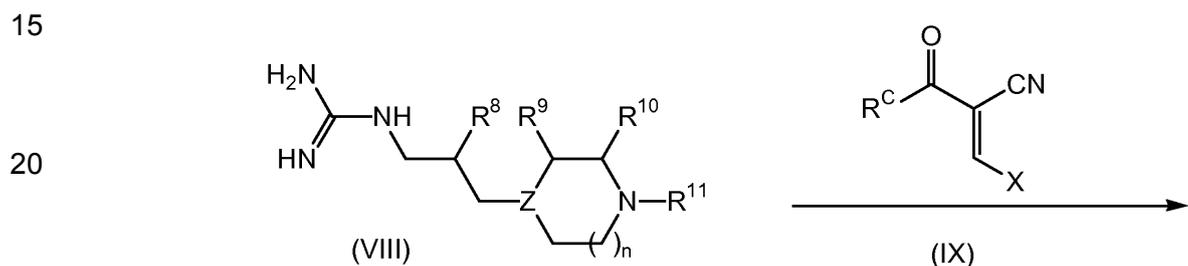
reacción de un compuesto de fórmula (V) en la que PG^1 y PG^2 son cada uno, e independientemente, un grupo protector de nitrógeno, con un compuesto de fórmula (VI), en la que LG^1 es un grupo saliente, en un primer disolvente orgánico; y cuando LG^1 es -OH, en presencia de un sistema de agente de acoplamiento; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII);

60

65



desprotección del compuesto de fórmula (VII), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII); y

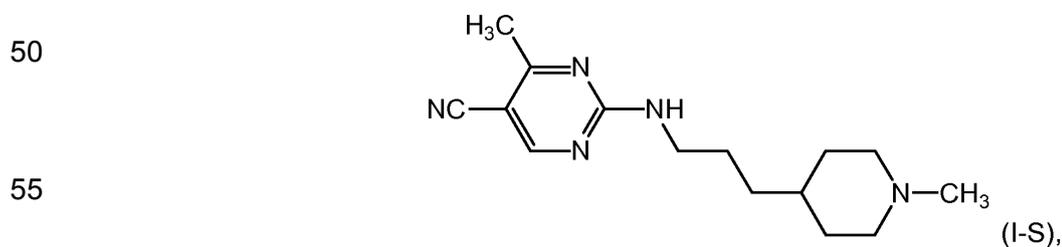


40

45

reacción del compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (IX), en un segundo disolvente orgánico, para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que X se selecciona del grupo formado por $-N(R^{20})_2$ y $-OR^{21}$; en la que cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo C_{1-4} ; como alternativa los dos grupos R^{20} se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están ligados para formar una estructura de anillo saturada seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo; y en la que R^{21} se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-4} y bencilo.

2. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S)

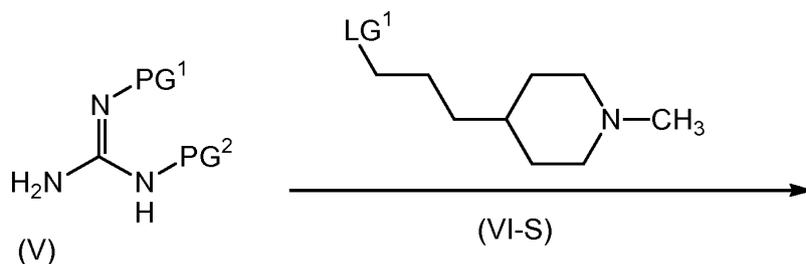


que incluye

60

65

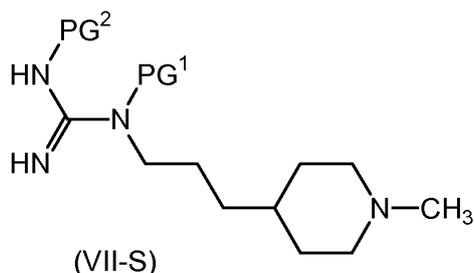
5



10

15

20

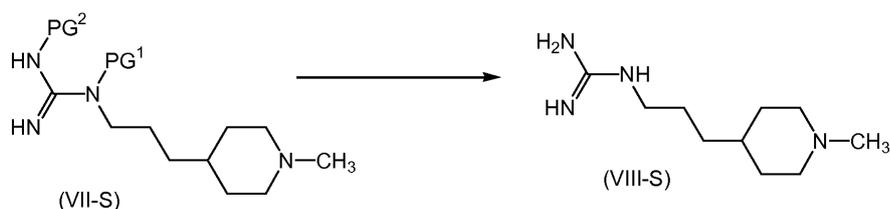


25

reacción de un compuesto de fórmula (V) en la que PG¹ y PG² son cada uno, e independientemente, un grupo protector de nitrógeno, con un compuesto de fórmula (VI-S), en la que LG¹ es un grupo saliente, en un primer disolvente orgánico; y cuando LG¹ es - OH, en presencia de un sistema de agente de acoplamiento; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII-S);

30

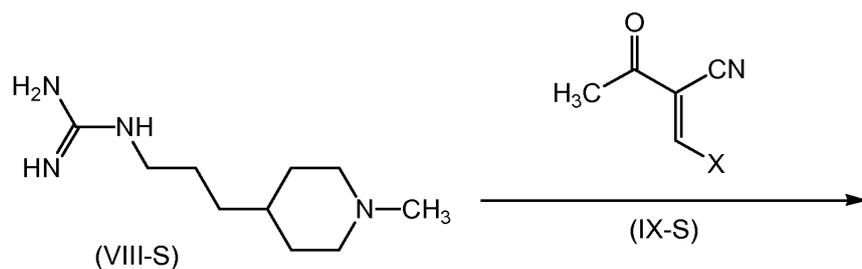
35



desprotección del compuesto de fórmula (VII-S), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII-S); y

40

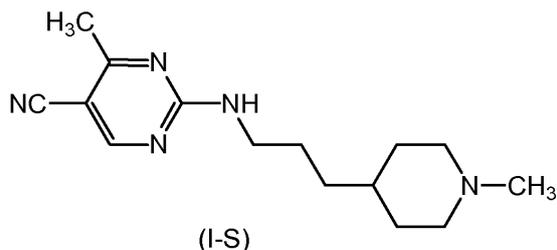
45



50

55

60

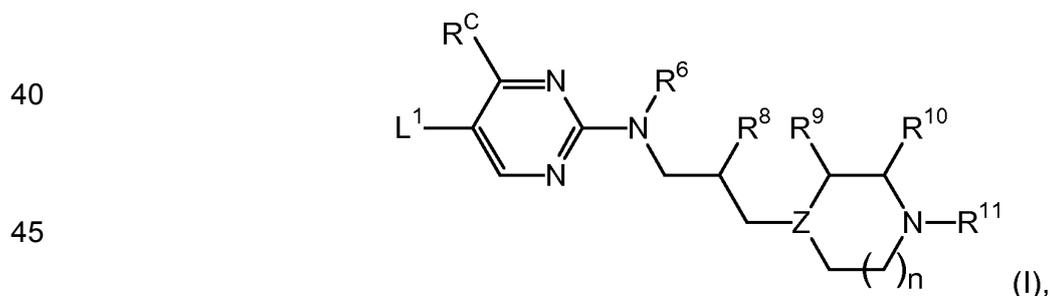


65

reacción del compuesto de fórmula (VIII-S) con un compuesto de fórmula (IX-S), en un segundo disolvente orgánico, para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I-S), en la que X se selecciona del grupo formado por - N(R²⁰)₂ y - OR²¹; en la que cada R²⁰ se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo C₁₋₄; como alternativa los dos grupos R²⁰ se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están ligados para formar una

estructura de anillo saturada seleccionado del grupo formado por piperidino, pirrolidino y morfolino; y en la que R^{21} se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-4} y bencilo.

- 5 3. Un proceso como en la reivindicación 2, en el que PG^1 y PG^2 son CBz.
4. Un proceso como en la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (VI-S) LG^1 es hidroxilo.
- 10 5. Un proceso como en la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (VI-S) se presenta en una cantidad de aproximadamente 1,0 equivalentes molares.
6. Un proceso como en la reivindicación 2, en el que el sistema de agente de acoplamiento es DIAD y PPh_3 ; y en el que el sistema de agente de acoplamiento se presenta en una cantidad de aproximadamente 1,2 equivalentes molares.
- 15 7. Un proceso como en la reivindicación 2, en el que el primer disolvente orgánico es 2-metil- THF.
8. Un proceso como en la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (V-S) reacciona con el compuesto de fórmula (VI-S) a aproximadamente 5 °C.
- 20 9. Un proceso como en la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (VII-S) se desprotege a través de la reacción del compuesto de fórmula (VII-S) con gas hidrógeno en presencia del catalizador Pd/C.
10. Un proceso como en la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (IX-S), X es $-N(CH_3)_2$.
- 25 11. Un proceso como en la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (IX-S) se presenta en una cantidad de aproximadamente 1,5 equivalentes molares.
12. Un proceso como en la reivindicación 2, en el que el segundo disolvente orgánico es etanol.
- 30 13. Un proceso como en la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (VIII-S) reacciona con el compuesto de fórmula (IX-S) a aproximadamente la temperatura de reflujo.
14. Un compuesto preparado según un proceso como en la reivindicación 2.
- 35 15. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

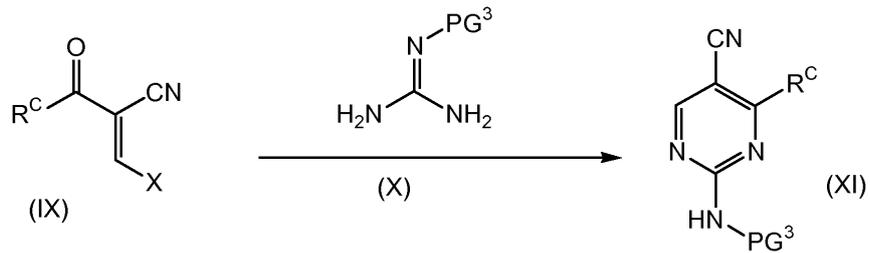


50 en la que

- L^1 es CN;
- R^C se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, $-CF_3$, ciclopropilo y ciclobutilo;
- R^6 es hidrógeno;
- 55 R^8 se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;
- Z se selecciona del grupo formado por N y CH;
- n es 1 o 2;
- R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno, e independientemente, del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;
- 60 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; que incluyen

65

5

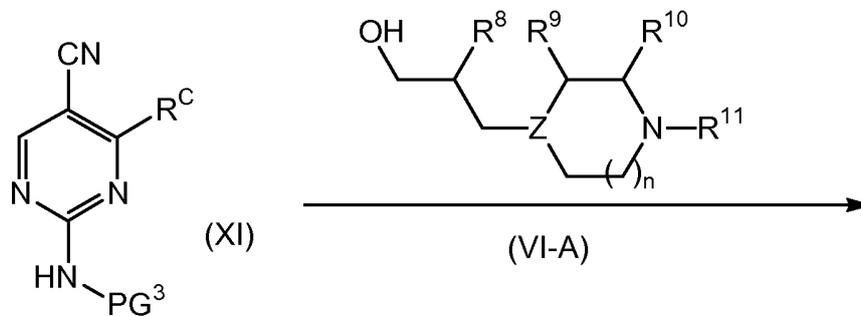


10

15 reacción de un compuesto de fórmula (IX), en la que X se selecciona del grupo formado por $-N(R^{20})_2$ y $-OR^{21}$; en la que cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo C_{1-4} ; como alternativa los dos grupos R^{20} se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están ligados para formar una estructura de anillo saturada seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo; y en la que R^{21} se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-4} y bencilo; con un compuesto de fórmula (X), en la que PG^3 es un grupo protector de nitrógeno, en un primer disolvente orgánico, para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (XI);

20

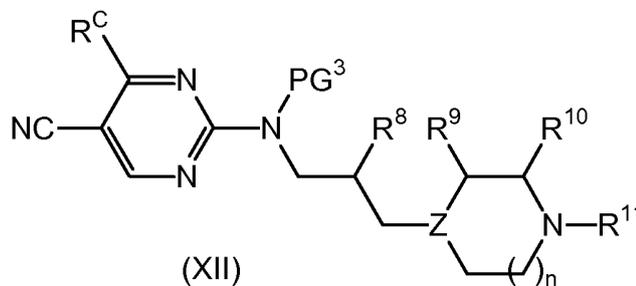
25



30

35

40



45

50 reacción del compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (VI- A), en presencia de un sistema de agente de acoplamiento, en un segundo disolvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XII); y

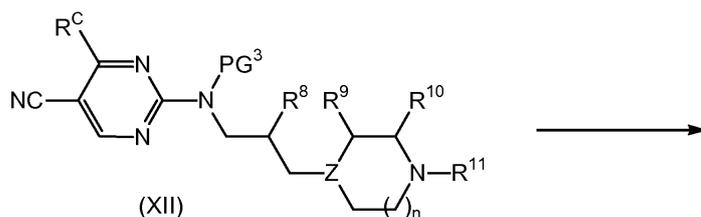
50

55

60

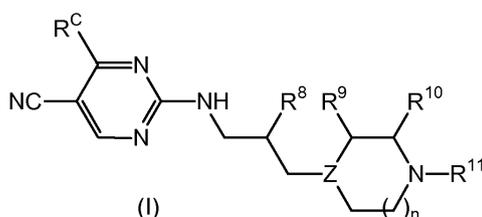
65

5



10

15



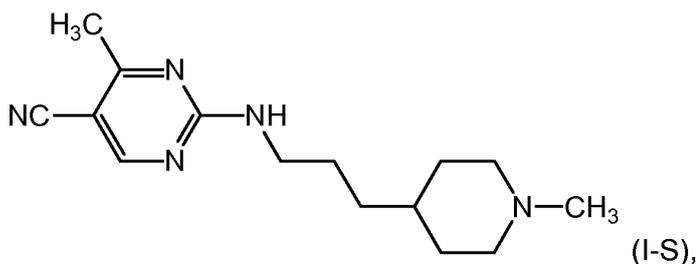
20

desprotección del compuesto de fórmula (XII), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

25

16. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S)

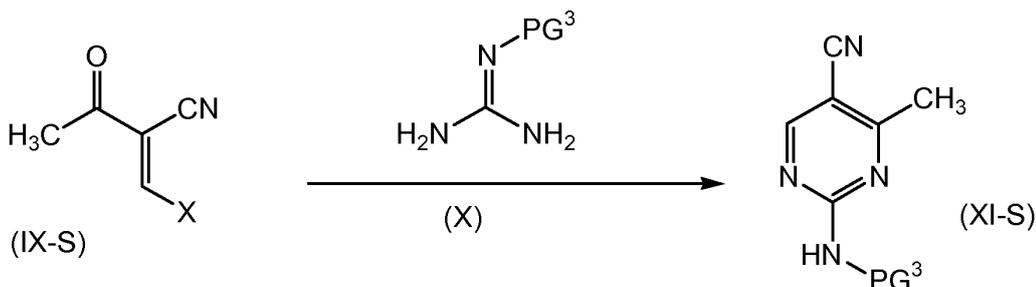
30



35

que incluye

40



45

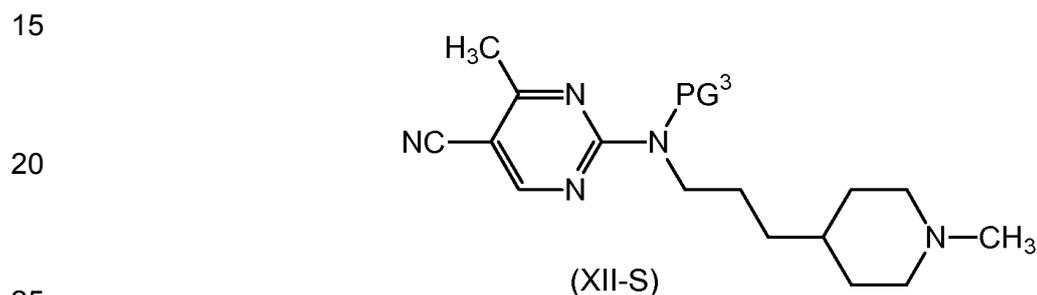
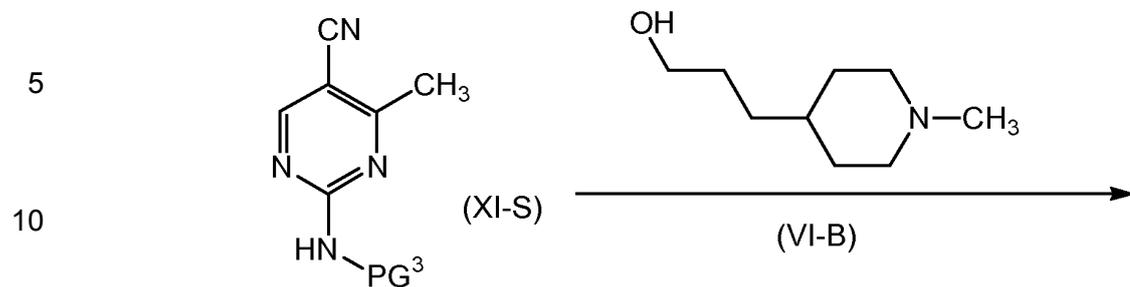
50

reacción de un compuesto de fórmula (IX-S), en la que X se selecciona del grupo formado por $-N(R^{20})_2$ y $-OR^{21}$; en la que cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo C_{1-4} ; como alternativa los dos grupos R^{20} se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están ligados para formar una estructura de anillo saturada seleccionado del grupo formado por piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo; y en la que R^{21} se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-4} y bencilo; con un compuesto de fórmula (X), en la que PG^3 es un grupo protector de nitrógeno, en un primer disolvente orgánico, para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (XI-S);

55

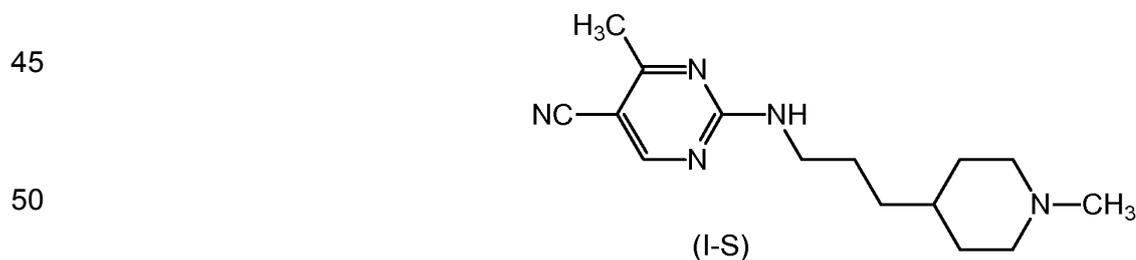
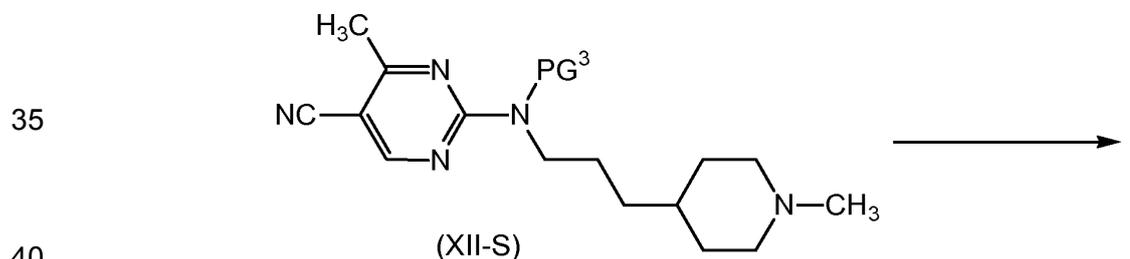
60

65



30

reacción del compuesto de fórmula (XI-S) con un compuesto de fórmula (VI- B), en presencia de un sistema de agente de acoplamiento, en un segundo disolvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XII-S); y



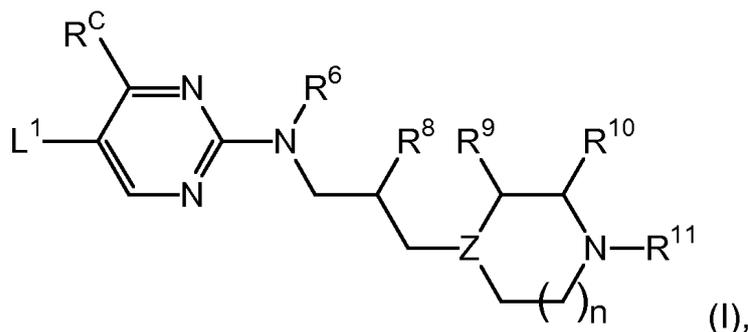
55 desprotección del compuesto de fórmula (XII-S), para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S).

60 17. Un proceso como en la reivindicación 16, en el que PG³ se selecciona del grupo formado por -C(O)CH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)O-t-butilo, -CHO, -C(O)OCH₃, -C(O)O-CH₂-fenilo, -C(O)-fenilo, -C(O)OCH₂CCl₃, -C(O)-(4-nitrofenilo), -C(O)CCl₃, -C(O)CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂-fenilo, -SO₂-(4-nitrofenilo) y -SO₂CF₃.

65 18. Un proceso como en la reivindicación 16, en el que PG³ se selecciona del grupo formado por -C(O)CH₃, -C(O)OCH₂CH₃ y -C(O)O-t-butilo.

19. Un proceso como en la reivindicación 16, en el que PG³ se selecciona del grupo formado por -C(O)OCH₂CH₃ y -C(O)O-t-butilo.

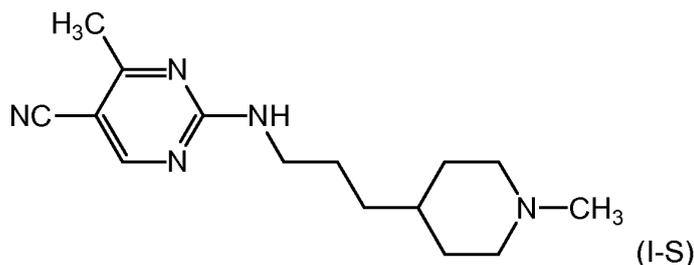
20. Un proceso como en la reivindicación 16, en el que el compuesto de fórmula (IX-S), X es $-N(CH_3)_2$.
21. Un proceso como en la reivindicación 16, en el que el compuesto de fórmula (IX-S) se presenta en una cantidad de aproximadamente 1,5 equivalentes molares.
22. Un proceso como en la reivindicación 16, en el que el primer disolvente orgánico es 2-metil- THF.
23. Un proceso como en la reivindicación 16, en el que el compuesto de fórmula (IX-S) reacciona con el compuesto de fórmula (X) a aproximadamente 80 °C.
24. Un proceso como en la reivindicación 16, en el que el compuesto de fórmula (VI-B) se presenta en una cantidad de aproximadamente 1,5 equivalentes molares.
25. Un proceso como en la reivindicación 16, en el que el sistema de agente de acoplamiento es DIAD y PPh_3 ; y en el que el sistema de agente de acoplamiento se presenta en una cantidad de aproximadamente 1,2 equivalentes molares.
26. Un proceso como en la reivindicación 16, en el que el segundo disolvente orgánico es 2- metil-THF.
27. Un proceso como en la reivindicación 16, en el que el compuesto de fórmula (XI-S) reacciona con el compuesto de fórmula (VI-B) a una temperatura de aproximadamente 5 °C.
28. Un compuesto preparado según el proceso de la reivindicación 16.
29. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

- L^1 es CN;
 R^C se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, $-CF_3$, ciclopropilo y ciclobutilo;
 R^6 es hidrógeno;
 R^8 se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;
Z se selecciona del grupo formado por N y CH;
n es 1 o 2;
 R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno, e independientemente, del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Un compuesto de fórmula (I-S)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.