

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 862**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2013 PCT/EP2013/056638**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13149926**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2013 E 13712567 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2834229**

54 Título: **Proceso para la elaboración de inhibidores de CCR3**

30 Prioridad:

02.04.2012 EP 12162852

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

14.11.2017

73 Titular/es:

**ALKAHEST, INC. (100.0%)
75 Shoreway Road, Suite D
San Carlos, California 94070, US**

72 Inventor/es:

**DURAN, ADIL y
SCHMID, ROLF**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

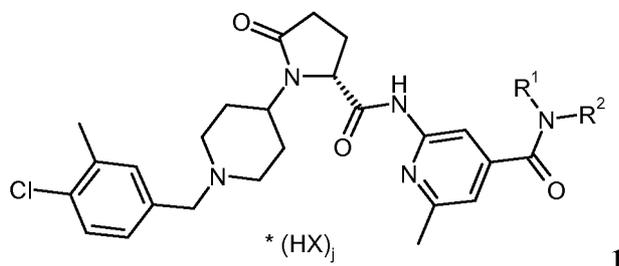
ES 2 641 862 T3

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 elaboración de inhibidores de CCR3

5 La presente invención se refiere a un proceso para preparar inhibidores de CCR3 de fórmula 1,



en el que

R¹ es H, alquilo C₁₋₆, alquil C₀₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆;

R² es H, alquilo C₁₋₆;

X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro o 1/2 dibenzoilatrato

j es 1 o 2.

Información sobre antecedentes

Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas, con un peso molecular de 6-15 kDa, que se liberan por una gran variedad de células para atraer y activar, entre otros tipos celulares, macrófagos, linfocitos T y B, eosinófilos, basófilos y neutrófilos (revisado en Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998); Rollins, *Blood*, 90, 909-928 (1997); Lloyd, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 3, 443-448 (2003); Murray, *Current Drug Targets.*, 7, 579-588 (2006); Smit, *Eur J Pharmacol.*, 533, 277-88 (2006)

Existen dos clases principales de quimiocinas, CXC y CC, dependiendo si las dos primeras cisteínas en la secuencia de aminoácidos están separadas por un solo aminoácido (CXC) o se encuentran adyacentes (CC). Las quimiocinas CXC, tales como la interleucina-8 (IL-8), la proteína activadora de neutrófilos-2 (NAP2) y la proteína de actividad estimuladora del crecimiento de melanoma (MGSA) son quimiotácticas principalmente para neutrófilos y linfocitos T, mientras que las quimiocinas CC, tales como RANTES, MIP-1a, MIP-1, las proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5) y las eotaxinas (-1, -2 y -3) son quimiotácticas para, entre otros tipos celulares, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, mastocitos, células dendríticas y basófilos. También existen las quimiocinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimiocinas C) y la fractalcina (una quimiocina CXXXC) que no están asignadas a ninguna de las subfamilias principales de quimiocinas.

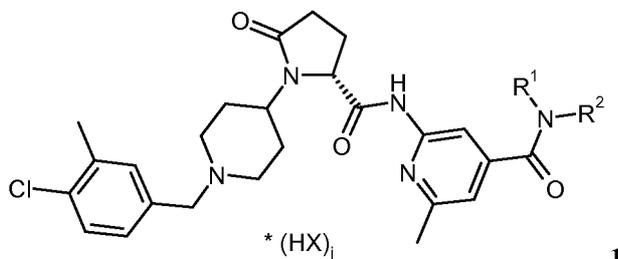
Las quimiocinas se unen a receptores específicos de la superficie celular que pertenecen a la familia de proteínas con siete dominios transmembrana acopladas a proteína G (revisado en Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15, 159-165 (1994); Murphy, *Pharmacol Rev.*, 54 (2):227-229 (2002); Allen, *Annu. Rev. Immunol.*, 25, 787-820 (2007)) que se denominan "receptores de quimiocinas". Al unirse a sus ligandos afines, los receptores de quimiocinas transducen una señal intracelular a través de las proteínas G triméricas, dando como resultado, entre otras respuestas, un rápido aumento de la concentración de calcio intracelular, la activación de las proteínas G, cambios en la forma celular, expresión aumentada de moléculas de adhesión, desgranulación, promoción de la migración celular, la supervivencia y la proliferación. Existen al menos siete receptores de quimiocinas humanas que se unen o que responden a las quimiocinas CC con los siguientes patrones característicos: CCR-1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") [MIP-1a, MCP-3, MCP-4, RANTES] (Ben-Barruch, et al., *Cell*, 72, 415-425 (1993), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR-2A y CCR-2B (o "CKR-2A"/"CKR-2B" o "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP2, MCP-3, MCP-4, MCP-5] (Charo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 2752-2756 (1994), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR3 (o "CKR-3" o "CC-CKR-3") [eotaxina-1, eotaxina-2, RANTES, MCP-3, MCP-4] (Combadiere, et al., *J. Biol. Chem.*, 270, 16491-16494 (1995), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR-4 (o "CKR-4" o "CC-CKR-4") [TARC, MIP-1a, RANTES, MCP-1] (Power et al., *J. Biol. Chem.*, 270, 19495-19500 (1995), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR-5 (o "CKR-5" o "CCCKR-5") [MIP-1a, RANTES, MIP-1p] (Sanson, et al., *Biochemistry*, 35, 3362-3367 (1996)); CCR-6 (o "CKR-6" o "CC-CKR-6") [LARC] (Baba et al., *J. Biol. Chem.*, 272, 14893-14898 (1997)); CCR-7 (o "CKR-7" o "CC-CKR-7") [ELC] (Yoshie et al., *J. Leukoc. Biol.* 62, 634-644 (1997)); CCR-8 (o "CKR-8" o "CC-CKR-8") [1-309, TARC, MIP-1p] (Napolitano et al., *J. Immunol.*, 157, 2759-2763 (1996), Bernardini et al., *Eur. J. Immunol.*, 28, 582-588 (1998)); CCR-10 (o "CKR-10" o "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3] (Bonini et al, *DNA and Cell Biol.*, 16, 1249-1256 (1997)); y CCR31 (o "CKR-11" o "CC-CKR-11") [MCP-1, MCP-2, MCP-4] (Schweickart et al., *J Biol Chem*, 275 9550-9556 (2000)).

Además de los receptores de quimiocinas de mamífero, los receptores señuelo CCX-CKR, D6 y DARC/Duffy así

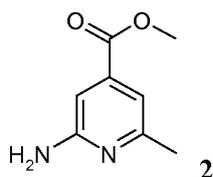
- como las proteínas expresadas por citomegalovirus, herpesvirus y poxvirus de mamífero, muestran propiedades de unión de los receptores de quimiocinas (revisado por Wells y Swartz, *Curr. Opin. Biotech.*, 8, 741-748 (1997); Comerford, *Bioessays.*, 29(3):237-47 (2007)). Las quimiocinas CC humanas, tales como RANTES y MCP-3, pueden provocar una rápida movilización de calcio a través de estos receptores codificados por el virus. La expresión del receptor puede ser permisiva para la infección permitiendo la subversión de la vigilancia y la respuesta a la infección del sistema inmunitario normal. Adicionalmente, los receptores de quimiocinas humano, tales como CXCR-4, CCR2, CCR3, CCR5 y CCR8, pueden actuar como co-receptores para la infección de células de mamífero por microbios como con, por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Los receptores de quimiocinas se han identificado como mediadores importantes en trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunorreguladoras, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunitarias, tales como la artritis reumatoide, la enfermedad de Grave, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la aterosclerosis. Por ejemplo, el receptor de quimiocinas CCR3 se expresa, entre otros, en eosinófilos, basófilos, células TH2, macrófagos alveolares, mastocitos, células epiteliales, células de la microglía, astrocitos y fibroblastos. CCR3 desempeña un papel central en atraer eosinófilos a sitios de inflamación alérgica y en la posterior activación de estas células. Los ligandos de quimiocinas para CCR3 inducen un rápido aumento en la concentración de calcio intracelular, aumento del intercambio de GTP de las proteínas G, aumento de la fosforilación de ERK, mejor internalización de receptores, cambio en la forma de eosinófilos, expresión aumentada de moléculas de adhesión, desgranulación celular y la promoción de la migración. En consecuencia, los agentes que inhiben a los receptores de quimiocinas podrían ser útiles en dichos trastornos y enfermedades. Además, también podrían ser útiles los agentes que inhiben a los recetores de quimiocinas en enfermedades infecciosas, tal como mediante el bloqueo de la infección por VIH de células que expresan CCR3 o para prevenir la manipulación de respuestas celulares inmunitarias por virus tales como el citomegalovirus.
- Por lo tanto, CCR3 es una diana importante y es probable que el antagonismo de CCR3 sea eficaz en el tratamiento de trastornos y enfermedades inflamatorias, eosinofílicas, inmunorreguladoras e infecciosas (Wegmann, *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 36(1):61-67 (2007); Fryer *J Clin Invest.*, 116(1):228-236 (2006); De Lucca, *Curr Opin Drug Discov Devel.*, 9(4):516-524 (2006).
- En el documento WO 2010 115836 se ha descubierto y divulgado que las piperidinas sustituidas de fórmula 1 son altamente adecuadas como antagonistas de CCR3, al tener meno efectos secundaros, por ejemplo, inhibición de los trasportadores de recaptación de norepinefrina (NET), dopamina (DAT) o serotonina (5-HTT), tal como se describe en Watson PS, *Bioorg Med Chem Lett.*, 16(21):5695-5699 (2006) o la inhibición de los receptores 5HT2A, 5HT2C o D2 de dopamina, tal como se describe por De Lucca, *J Med Chem.*, 48(6):2194-2211(2005) o la inhibición del canal hERG, tal como se describe por De Lucca, *Curr Opin Drug Discov Devel.*, 9(4):516-524 (2006) o la inhibición del receptor alfa1B adrenérgico.
- Sin embargo, la síntesis de estos compuestos era complicada, requería de una gran cantidad de etapas diferentes y se tardaba mucho tiempo. Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar una forma limpia y rápida de sintetizar compuestos de fórmula 1 partiendo de aductos comercialmente disponibles.
- La base es una aminólisis inducida por un ácido de Lewis, que también se conoce por Mark W. Bundesmann et al., *Tetrahedron Letters* 51; 3879-3882; 2010. Sin embargo, la técnica anterior no cita que esta reacción también sea posible con piridinas opcionalmente sustituidas como el compuesto 2 (véase más adelante).

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para preparar compuestos de fórmula 1,

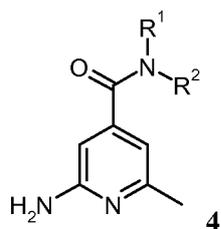


caracterizado por que a) un compuesto de fórmula 2



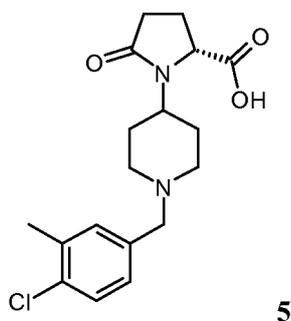
se hace reaccionar con NHR^1R^2 (**3**) a un compuesto de fórmula **4**

5



y a continuación **b**) se acopla con un compuesto de fórmula **5**,

10



en el que para la fórmula **1**, **3** y **4**, dependientes entre sí

R^1 es H, alquilo C_{1-6} , alquil C_{0-4} -cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} ;

R^2 es H, alquilo C_{1-6} ;

15 X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro o 1/2 dibenzoiltartrato,
 j es 1 o 2.

Se prefiere un proceso en el que

20 R^1 es H, alquilo C_{1-6} ;

R^2 es H, alquilo C_{1-6} ;

X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro o 1/2 dibenzoiltartrato
 j es 1 o 2.

25 Se prefiere un proceso en el que

R^1 es H, Metilo, Etilo, Propilo, Butilo;

R^2 es H, Metilo, Etilo, Propilo, Butilo;

30 X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro o 1/2 dibenzoiltartrato, preferentemente cloruro;
 j es 1 o 2, preferentemente 2.

Se prefiere un proceso en el que

35 R^1 es H, Metilo, Etilo, Propilo, Butilo;

R^2 es H, Metilo;

X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro o 1/2 dibenzoiltartrato, preferentemente cloruro;
 j es 1 o 2, preferentemente 2.

Se prefiere un proceso en el que

40

R^1 es H, Metilo;

R^2 es H, Metilo;

X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro o 1/2 dibenzoiltartrato, preferentemente cloruro;

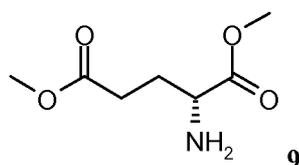
j es 1 o 2, preferentemente 2.

Se prefiere un proceso en el que X es cloruro.

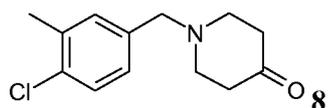
5 Se prefiere un proceso en el que j es 2.

- Se prefiere un proceso en el que el compuesto **2** se hace reaccionar con un compuesto de fórmula **3** en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, t-amilalcohol, t-butanol, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, acetonitrilo, 1,4-dioxano, N-metil pirrolidona y N,N'-dimetilformamida, se prefiere metanol o etanol.
- Se prefiere un proceso en el que el compuesto **2** se hace reaccionar con **3** en presencia de un ácido de Lewis seleccionado entre el grupo que consiste en metóxido de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio y cloruro de zinc; se prefiere metóxido de magnesio.
- Se prefiere un proceso en el que el compuesto **2** se añade al compuesto **2** a una temperatura por debajo de 20 °C, preferentemente, 15°, preferentemente 10 °C, preferentemente aproximadamente 5 °C, preferentemente 0 °C, preferentemente -5 °C, preferentemente -7 °C y preferentemente -10 °C, preferible de 10 a -10 °C
- Se prefiere un proceso en el que la mezcla de reacción del compuesto **2** y **3** se calienta después de la adición de **2** y **3** durante más de 4 h, preferentemente 6 h, preferentemente 7 h, preferentemente 15 h, preferentemente 24 h.
- Se prefiere un proceso en el que la mezcla de reacción del compuesto **2** y **3** se calienta después de la adición de **2** y **3** durante 4 h a 10 h, preferentemente 6 a 10 h, preferentemente 7 h a 9 h, preferentemente del 15 al 24, lo más preferido aproximadamente 8 h.
- Se prefiere un proceso en el que la mezcla de reacción del compuesto **2** y **3** se calienta por encima de 50 °C, preferentemente, 60 °C, preferentemente 70 °C, preferentemente de 80 a 100 °C.
- Se prefiere un proceso en el que el compuesto **4** se hace reaccionar con un compuesto de fórmula **5** en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tolueno, o-, m-, p-xileno, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, N-metil pirrolidona, acetonitrilo y 1,4-dioxano, preferentemente tolueno.
- Se prefiere un proceso en el que el compuesto **4** se hace reaccionar con un compuesto de fórmula **5** en presencia de una base seleccionada entre el grupo que consiste en trietilamina, diisopropil etilamina y 4-metilmorfolina, preferentemente trietilamina.
- Se prefiere un proceso en el que la mezcla de reacción del compuesto **4** y **5** se calienta por encima de 50 °C, preferentemente, 60 °C, preferentemente 70 °C, preferentemente 80 °C, preferentemente de 70 a 90 °C.
- Se prefiere un proceso en el que la mezcla de reacción del compuesto **4** y el compuesto **5** se selecciona entre el grupo que consiste en una solución al 50 % del anhídrido del ácido 1-propilfosfónico (T3P), N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), preferentemente se añade T3P.
- Se prefiere un proceso en el que la mezcla de reacción del compuesto **4** y **5** se calienta durante más de 1 h, preferentemente 2 h, preferentemente 3 h, preferentemente de 4 a 8 h.
- Se prefiere un proceso en el que el producto **1** se obtiene por precipitación a partir de un ácido clorhídrico que contiene disolvente seleccionado entre etanol y acetona.

Se prefiere un proceso en el que el compuesto de fórmula **5 c)** se elabora por aminación reductora de un compuesto de fórmula **9** o una sal del mismo, si una sal, preferentemente el clorhidrato



con un compuesto de fórmula **8**



y **d)** adición de hidrógeno.

- Se prefiere un proceso en el que el compuesto **8** se hace reaccionar con un compuesto de fórmula **9** disponible en el mercado o una sal del mismo en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, t-amilalcohol, t-butanol, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, acetonitrilo, 1,4-dioxano, N-metil pirrolidona y N,N'-dimetilformamida, preferentemente etanol.
- Se prefiere un proceso en el que el compuesto **8** se hace reaccionar con **9** o una sal del mismo en presencia de

una base seleccionada entre metilato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico e hidróxido sódico, preferentemente carbonato sódico.

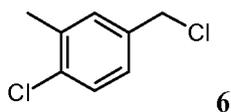
- Se prefiere un proceso en el que la mezcla de reacción del compuesto **8** y **9** o una sal de la misma se agita después de la adición de la base de 5 a 500 min, preferentemente de 10 a 400 min, preferentemente de 10 a 275 min, preferentemente de 10 a 150 min, preferentemente de 10 a 60 min.

Preferentemente la aminación reductora de la etapa **c)** para producir el compuesto **10** se realiza **d)** con la siguiente adición de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal pesado, preferentemente un catalizador de platino y no contiene riesgo de racemización.

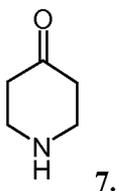
- Se prefiere un proceso en el que un catalizador de platino, preferentemente un óxido de platino (IV), un platino sobre carbono activado, un paladio sobre carbono activado o un catalizador de níquel Raney, preferentemente se añade óxido de platino (IV) para la hidrogenación en presencia de hidrógeno.
- Se prefiere un proceso en el que la hidrogenación tiene lugar a una presión de hidrógeno por encima de 0,1 MPa (1 bar), preferentemente entre 0,1 a 10 MPa (1 a 100 bar), preferentemente de 0,1 a 1 MPa (1 a 10 bar), lo más preferentemente de 0,3 a 1 MPa (3 a 10 bar)
- Se prefiere un proceso en el que la hidrogenación tiene lugar al menos 1 hora, preferentemente más de 1 hora, preferentemente de 2 a 4 horas a temperatura ambiente y posteriormente se calienta durante al menos 1 hora, preferentemente más de 1 hora, preferentemente de 2 a 5 horas, preferentemente de 6 a 8 h.
- Se prefiere un proceso en el que después de la hidrogenación el catalizador se retira por filtración.

Se prefiere un proceso en el que el compuesto de fórmula **8** se elabora haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **6**,

25



con un compuesto de fórmula **7**



30

- Se prefiere un proceso en el que el compuesto **6** se hace reaccionar con un compuesto de fórmula **7** en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano, N,N'-dimetilformamida (DMF), N-metil pirrolidona, acetonitrilo, 1,4-dioxano y mezclas de los mismos.
- Se prefiere un compuesto en el que compuesto **6** se hace reaccionar con **7** en presencia de carbonato potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico, preferentemente carbonato potásico
- Se prefiere un compuesto en el que la mezcla de reacción del compuesto **6** y **7** se calienta después de la adición de más de 4 h, preferentemente 6 h, preferentemente aproximadamente 7 h. Se prefiere un compuesto en el que la mezcla de reacción del compuesto **6** y **7** se calienta por encima de 50 °C, preferentemente, 60 °C, preferentemente 70 °C, se prefiere aproximadamente 80 °C.

40

Términos y definiciones usados

El término "aproximadamente" significa el 5 % más o menos del valor especificado. Por lo tanto, aproximadamente 45 100 minutos, también puede leerse como de 95 a 105 minutos.

Si se define un intervalo, el extremo superior e inferior del intervalo están por definición incluidos, es decir, un intervalo entre 10 a 20 °C incluye 10 °C, 20 °C y cada temperatura entre las mismas.

Los términos que no se definen específicamente en el presente documento deben dárseles los significados que se les darían por un experto en la materia a la luz de la descripción y el contexto. Como se usa en la memoria descriptiva, sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados y se cumplen las siguientes convenciones.

En los grupos, radicales o restos definidos a continuación, el número de átomos de carbono se especifica a menudo después del grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el segundo subgrupo nombrado es el punto de unión al radical, por ejemplo, al sustituyente "aril-alquilo C₁₋₃" significa un grupo arilo que se une a un grupo

55

alquilo C₁₋₃, el primero de los cuales se une al núcleo o al grupo al que el sustituyente se une.

En el caso de que se represente un compuesto de la presente invención en forma de un nombre químico y como una fórmula en caso de discrepancia, la fórmula prevalecerá. Puede usarse un asterisco en subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula del núcleo como se ha definido.

A menos que se indique específicamente, a través de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado abarcará tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y geométricos (por ejemplo enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z etc...) y racematos de los mismos así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros, o mezclas de cualquiera de las formas anteriores en las que tales isómeros y enantiómeros existen, así como sales, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos, tales como por ejemplo, hidratos que incluyen solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

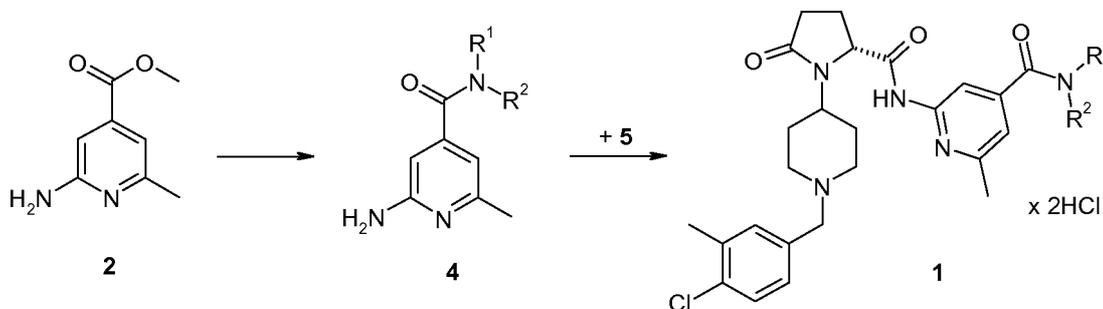
La expresión "alquilo C_{1-n}", en la que n es un número entero de 2 a n, ya sea sola o junto con otro radical representa un radical de hidrocarburo ramificado o lineal, saturado, acíclico con 1 a n átomos de C. Por ejemplo la expresión alquilo C₁₋₅ abarca los radicales H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- y H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

La expresión "haloalquilo C_{1-n}", en la que n es un número entero de 2 a n, ya sea sola o junto con otro radical representa un radical de hidrocarburo ramificado o lineal, saturado, acíclico, con 1 a n átomos de C en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro o bromo, preferentemente flúor y cloro, de manera preferentemente, flúor. Los ejemplos incluyen: CH₂F, CHF₂, CF₃.

La expresión "cicloalquilo C_{3-n}", en la que n es un número entero de 4 a n, ya sea sola o junto con otro radical representa un radical hidrocarburo sin ramificar, saturado, cíclico con 3 a n átomos de C. Por ejemplo, la expresión cicloalquilo C₃₋₇ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Preparación

La primera sección de la vía de síntesis es la reacción de un compuesto **2** disponible en el mercado a un compuesto de **4** mientras que solo se necesita una reacción para dar como resultado el producto con rendimiento y pureza elevado y una reacción siguiente con el compuesto **5** (véase a continuación) al producto final **1**.



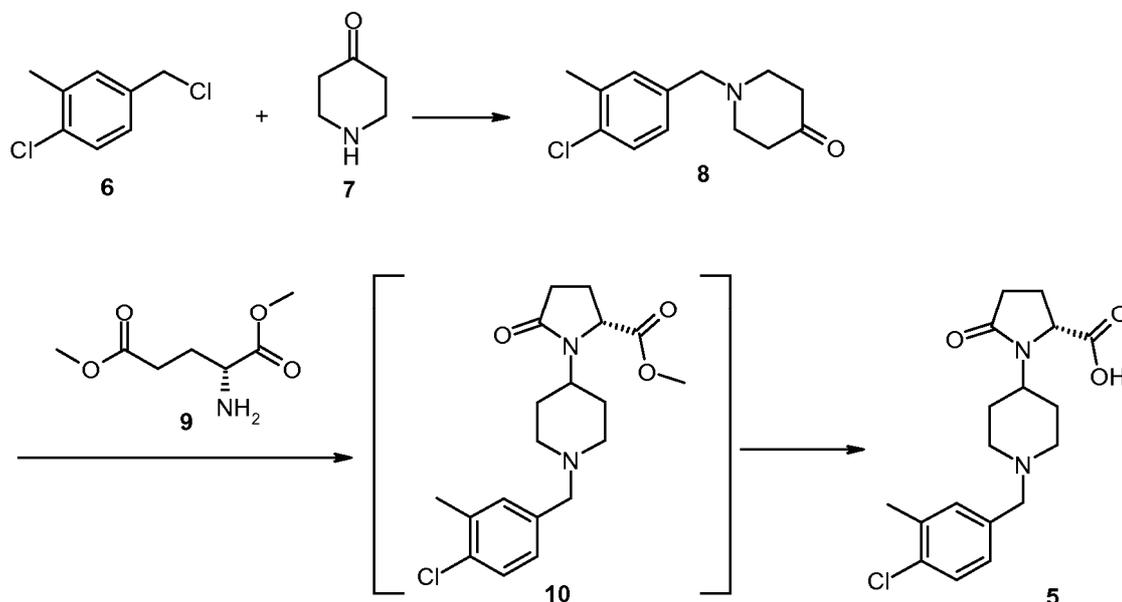
Síntesis del compuesto 4: (las siguientes síntesis se ejemplifican para R¹ y R² siendo metilo, sin embargo, la síntesis también funciona si R¹ es H, alquilo C₁₋₆, alquil C₀₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆; y R² es H, alquilo C₁₋₆).

Método A: Una mezcla del éster etílico del ácido 2-amino-6-metil-isonicotínico (**2**, 10,00 kg; 60,18 mol) y metóxido de magnesio, solución al 7 % p/p en metanol (111,39 kg; 90,26 mol) se enfriaron hasta 5 °C y se condensó gas de dimetil amina (**3'**, 27,13 kg; 601,76 mol) en la mezcla de reacción. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 8 h. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 20 °C y se añadió Celite (10,0 kg) a la suspensión obtenida. El sólido se recogió por filtración y se lavó con 20,0 l de metanol. El filtrado se transfirió a un segundo recipiente, primero se retiraron 100 l de disolvente mediante destilación a presión atmosférica y adicionalmente se retiraron 45,0 l de disolvente mediante destilación al vacío. Se añadieron 80,0 l de tolueno y se retiraron de nuevo 70,0 l de disolvente mediante destilación al vacío. Se añadieron 65,0 l de tolueno y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1/2 h. El sólido se recogió por centrifugación, se lavó con 30,0 l de tolueno y se secó al vacío a 60 °C para obtener el compuesto **4** en forma de un sólido de color blanquecino (10,46 kg), rendimiento global del 97 % teórico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,27 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); Pureza por HPLC normalmente por encima del 96 % a/a. **Método B:** Una mezcla del éster metílico del ácido 2-amino-6-metil-isonicotínico (**2**, 10,00 g; 60,18 mmol), metóxido de magnesio (sólido) (8,9 g; 103,15 mmol) y metanol (130 ml) se enfrió hasta -7 °C y se condensó gas de dimetil amina (**3'**, 27,13 g; 601,77 mmol) en la mezcla de reacción. El tubo de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 8 h. El procedimiento adicional y el tratamiento de acuerdo con la descripción anterior el método A. El rendimiento y la pureza obtenida fue

comparable al método A.

Síntesis del compuesto 1: Una mezcla del compuesto **5** (10,00 kg; 28,50 mol), compuesto **4** (6,64 kg; 37,05 mol), tolueno (80,0 l) y trietilamina (10,09 kg; 99,76 mol) se calentó (temperatura interna 77 °C). Se añadió lentamente anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico al 50 % p/p en THF (36,25 kg; 57,00 mol) en aproximadamente 0,5 h. Después, la mezcla se agitó durante 3,0 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió (temperatura interna 25 °C) y se añadió agua purificada (58,5 l). El pH de la mezcla se ajustó a 9 mediante la adición de hidróxido sódico al 50 % p/p (4,56 kg; 57,00 mol) y después las fases se separaron. La capa orgánica se concentró al vacío (-80,0 l) y se añadió acetona (80,0 l). La mezcla se filtró a un segundo recipiente, se enjuagó con acetona (15,0 l) y se añadió ácido clorhídrico en etanol (10 N; 5,41 kg; 58,43 mol) a 50 °C. Se usaron etanol (3,0 l) y acetona (25,0 l) para lavar la línea. Se obtuvo una suspensión espesa y se continuó agitando durante 2,0 h (temperatura interna 58 °C). La suspensión se enfrió a 5 °C dentro de 3,0 h y la agitación se continuó durante 0,5 h más. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona (2 x 30,0 l) y se secó al vacío a 70 °C durante aproximadamente 15 h para obtener el compuesto **1** (13,81 kg) en forma de cristales de color blanco, rendimiento global del 83 % teórico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,00 (s, 1H), 10,50 (s a, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,17 (d, 2H), 3,97-3,84 (m, 1H), 3,39-3,24 (m, 2H), 3,09-2,90 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,38-2,04 (m, 4H), 2,04-1,65 (m, 4H)

En una realización preferida del proceso anterior, el compuesto de fórmula **5** se elaboró partiendo del compuesto **6** disponible en el mercado.



Síntesis del compuesto 8: Se mezclaron 1-cloro-4-(clorometil)-2-metilbenceno (**6**, 16,70 kg; 95,40 mol) e hidrato de clorhidrato de 4-piperidona (**7**, 16,12 kg; 104,94 mol) en THF (50,1 l) y DMF (8,4 l). La mezcla de reacción se calentó (temperatura interna 50 °C) y una solución de carbonato potásico (27,69 kg; 200,33 mol) se añadió en agua purificada (55,1 l). la suspensión obtenida se calentó durante 7 h (temperatura interna 70 °C). Posteriormente, la mezcla se enfrió a 50 °C y se añadió más agua purificada (10,0 l). Se continuó el enfriamiento (temperatura interna 25 °C) y después las fases se separaron. La capa orgánica se concentró mediante destilación al vacío lo más posible y el producto en bruto se aisló en forma de un aceite (24,42 kg), rendimiento global > del 99 %. La pureza del material en bruto obtenido fue suficiente y no fue necesaria una purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,67 (t, 4H), 2,34 (t, 4H), 2,33 (s, 3H)

La etapa de aminación reductora para producir el compuesto **10** se lleva a cabo por un catalizador de hidrógeno y platino y no contiene riesgo de racemización.

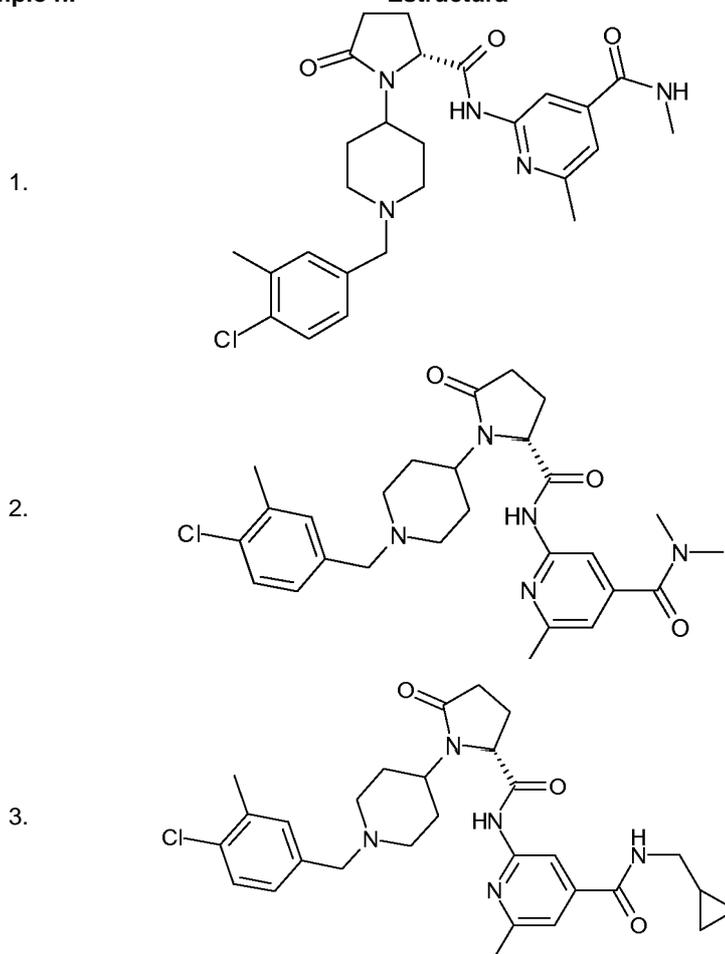
Síntesis del compuesto 5: El compuesto **8** (16,00 kg; 67,30 mol), clorhidrato de dimetil D-glutamato disponible en el mercado (**9**, 17,81 kg; 84,13 mol) y etanol (112,0 l) se cargaron en un recipiente. Se añadió una solución al 30 % p/p de metilato sódico en metanol (15,15 kg; 84,13 mol) manteniendo la temperatura interna a 22 °C. La línea se lavó con etanol (16,0 l) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min, posteriormente, se añadió ácido acético (8,08 kg; 134,61 mol) y la línea se lavó con etanol (10,0 l). Una suspensión de catalizador de platino (0,20 kg, óxido de platino (IV)) en etanol (10,0 l) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó con presión de hidrógeno (0,3-0,4 MPa (3-4 bar); temperatura interna 50 °C) 2-4 h. Después de este tiempo, la temperatura interna se incrementó a 80 °C y se continuó la agitación durante 4 h más. Posteriormente, la mezcla se enfrió (temperatura interna 30 °C), se añadió agua purificada (64,0 l) y se continuó la agitación durante 10 min más. El catalizador se retiró por filtración y se

enjuagó con etanol (32,0 l). El filtrado se transfirió a un segundo recipiente, se enjuagó con etanol (16,0 l) y se concentró al vacío y se añadió acetato de isopropilo (IPAc) (112,0 l). La mezcla se enfrió (temperatura interna 20 °C) y se añadió una solución al 50 % p/p de hidróxido sódico (11,85 kg; 148,07 mol) y la línea se lavó con agua purificada (16,0 l) y las fases se separaron. La capa orgánica se concentró mediante destilación al vacío y el aceite restante (que no es el compuesto 10 no purificado) se resolvió en etanol (64,0 l). Se cargaron una solución al 50 % p/p de hidróxido sódico, agua purificada (3,2 l) y etanol (40 l) en un tercer recipiente y se calentaron (temperatura interna 60 °C). la solución etanólica del compuesto **10** se añadió al tercer recipiente en aproximadamente 15 min. La línea se lavó con etanol (16,0 l). Posteriormente, la mezcla se enfrió (temperatura interna 20 °C) y el pH se ajustó a aproximadamente 7,5 mediante la adición de ácido acético (4,64 kg; 77,39 mol) y la línea se aclaró con etanol (8,0 l). La solución se enfrió (temperatura interna -4 °C) ay se sembró (8,0 g del compuesto **5** disponible a partir de procesos previos o por primera vez de acuerdo con la técnica anterior, es decir el documento WO 2010115836). La agitación se continuó durante 12 h (temperatura interna -4 °C). El sólido se recogió por centrifugación, se lavó con etanol frío (32 l) y se secó al vacío a 40 °C durante aproximadamente 15 h para obtener el compuesto **5** (14,19 kg) en forma de cristales de color blanco, rendimiento global del 63% teórico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,46 (d, 2H), 2,85 (d, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28-1,49 (m, 10H)

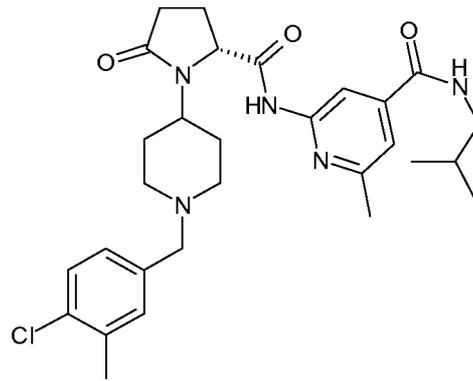
Los siguientes ejemplos para la base libre de un compuesto de fórmula **1** pueden sintetizarse de acuerdo con la descripción del documento WO 2010 11583 6. Las sales pueden formarse cristalizando las bases libres a partir de una solución que contiene HCl o ácido dibenzoil tartárico.

Ejemplo n.º

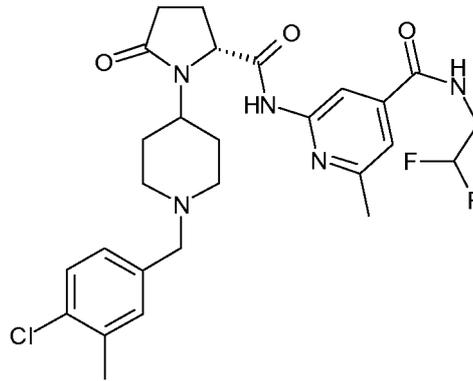
Estructura



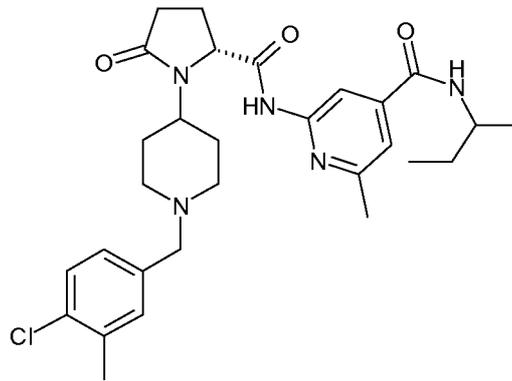
4.



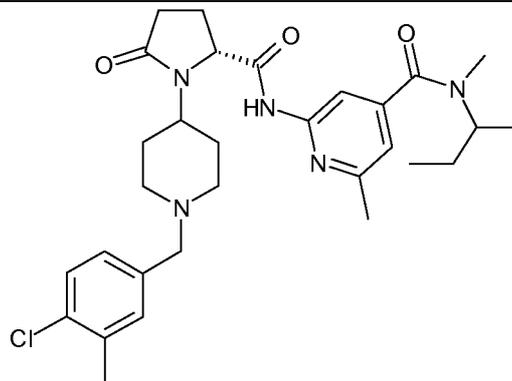
5.

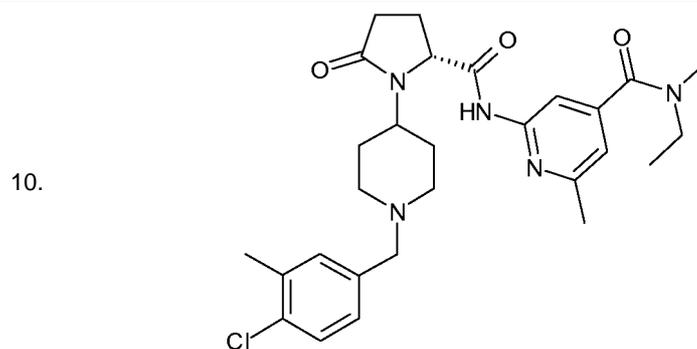
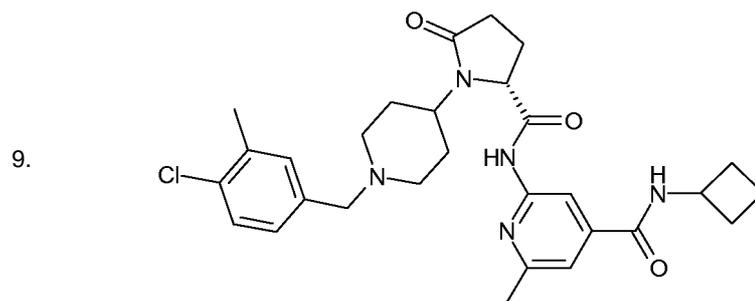
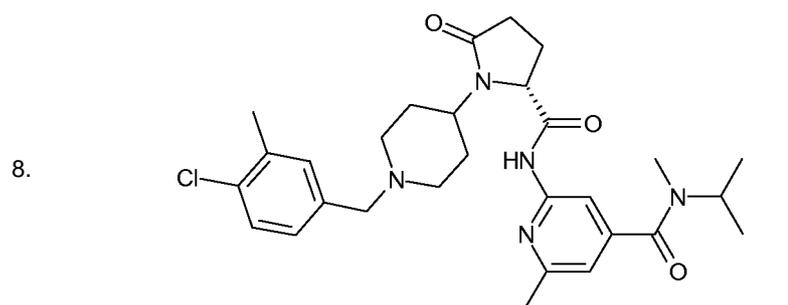


6.



7.



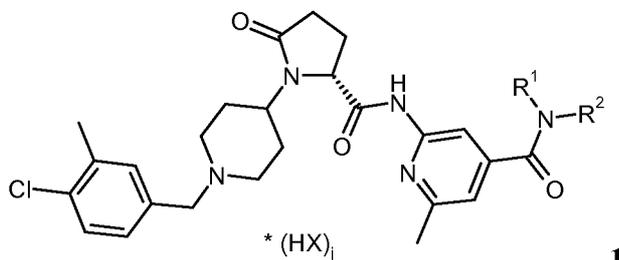


Preferentemente los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 mostrados anteriormente están en forma de clorhidrato.
Preferentemente los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 mostrados anteriormente están en forma de diclorhidrato.
Preferentemente los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 mostrados anteriormente están en forma de dibenzoiltartrato.

5

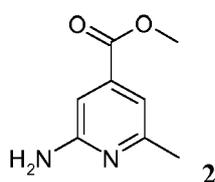
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar compuestos de fórmula 1,



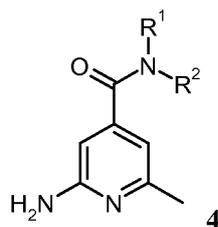
5

caracterizado por que a) un compuesto de fórmula 2

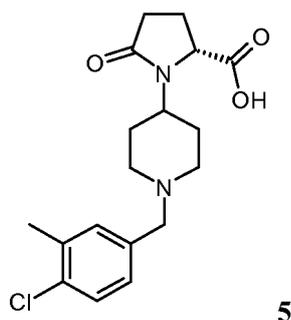


10

se hace reaccionar con NHR¹R² (3) a un compuesto de fórmula 4



15 y b) a continuación se acopla con un compuesto de fórmula 5,



en donde para las formulas 1, 3 y 4, dependientes entre sí

20

R¹ es H, alquilo C₁₋₆, alquil C₀₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆;

R² es H, alquilo C₁₋₆;

X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro o 1/2 dibenzoiltartrato

j es 1 o 2.

25

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es H, metilo, etilo, propilo, butilo;

R² es H, metilo, etilo, propilo, butilo;

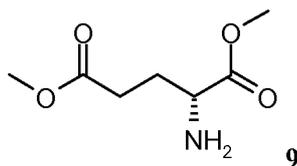
30

X es un anión seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro o 1/2 dibenzoiltartrato, preferentemente cloruro;

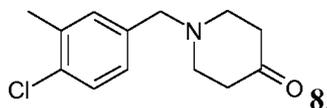
j es 1 o 2, preferentemente 2.

3. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que X es cloruro y j es 2.

4. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la etapa a) se realiza en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, t-amilalcohol, t-butanol, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, acetonitrilo, 1,4-dioxano, N-metil pirrolidona y N,N'-dimetilformamida.
5. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la etapa a) se realiza en presencia de un ácido de Lewis seleccionado entre el grupo que consiste en metóxido de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio y cloruro de zinc.
6. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la etapa b) se realiza en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tolueno, o-, m-, p-xileno, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, N-metil pirrolidona, acetonitrilo y 1,4-dioxano.
7. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la etapa b) se realiza en presencia de una base seleccionada entre el grupo que consiste en trietilamina, diisopropil etilamina y 4-metilmorfolina.
8. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la etapa b) se realiza en presencia de una solución al 50 % del anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (T3P), N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC).
9. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que 1 se obtiene por precipitación a partir de un ácido clorhídrico que contiene disolvente seleccionado entre etanol y acetona.
10. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que c) el compuesto de fórmula 5 se elabora haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 9 o una sal de mismo



con un compuesto de fórmula 8



- y d) adición de hidrógeno.
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que las etapas **c)** y **d)** se realizan en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, t-amilalcohol, t-butanol, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, acetonitrilo, 1,4-dioxano, N-metil pirrolidona y N,N'-dimetilformamida.
12. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 11, en el que las etapas **c)** y **d)** se realizan en presencia de una base seleccionada entre metilato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico e hidróxido sódico.
13. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 12, en el que entre la etapa **c)** y la etapa **d)** se agita la mezcla entre 5 y 500 min.
14. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 13, en el que la etapa **d)** se realiza a una presión de hidrógeno de entre 1 y 100 bares (0,1 a 10 MPa) en presencia de un catalizador de metal pesado.