

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 679 744**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

C07B 41/08 (2006.01)

C07B 39/00 (2006.01)

C07B 43/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2004** **E 10013476 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018** **EP 2266991**

54 Título: **Procedimiento para producir derivados de tiazol**

30 Prioridad:

12.11.2003 JP 2003382382

12.11.2003 JP 2003382383

12.11.2003 JP 2003382384

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

30.08.2018

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

NAGASAWA, HIROSHI;
SATO, KOJI;
YAGI, TSUTOMU y
KITANI, YASUO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 679 744 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir derivados de tiazol

5 **Campo técnico**

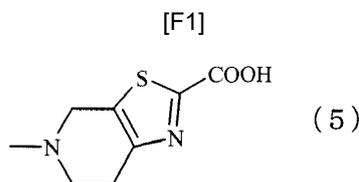
La presente invención se refiere a un procedimiento para producir compuestos intermedios de un compuesto útil que exhibe una acción inhibitoria sobre un factor de coagulación X activado, y que por lo tanto es útil como fármaco preventivo/terapéutico para enfermedades relacionadas con trombos.

10

Técnica anterior

Se sabe que los compuestos que tienen un grupo heterocíclico y una estructura de diamina son útiles como fármacos preventivos/terapéuticos para una variedad de enfermedades relacionadas con trombos, ya que exhiben una excelente acción inhibitoria contra un factor de coagulación activado (FXa) (Documentos de patente 1 a 6, y otros). Para introducir un grupo heterocíclico en cualquiera de los compuestos anteriores, el compuesto de fórmula (5); es decir, ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico (en lo sucesivo denominado compuesto (5)):

20



es un intermedio importante.

25

En un procedimiento que hasta ahora se sabe que produce el compuesto (5), un derivado de piperidona se trata con sulfuro de fósforo para formar un anillo de tiazol, y a continuación, se introduce un grupo metilo en la posición 5 mediante hidruro de litio y aluminio, y la posición 2 se convierte en una sal de litio de ácido carboxílico (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 7). En otro procedimiento conocido, un grupo mercapto que se ha introducido en una aminopiridina protegida se somete a una reacción de formación de anillo, seguido de una reducción química del anillo de piridina para formar así una sal de litio de ácido carboxílico (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 1). En otro procedimiento conocido, la piperidona protegida se transforma primero en 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (en lo sucesivo denominada compuesto (2)) en presencia de una amina secundaria, mediante el uso de azufre en polvo y cianamida, a continuación se somete a bromación con bromuro de cobre (II) y nitrito de alquilo, después de lo cual se introduce un grupo metilo en la posición 5 mediante el uso de formaldehído y borohidruro de triacetoxisodio, y la 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina resultante (en lo sucesivo, denominada compuesto (3)) se transforma en una sal de litio de ácido carboxílico (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 1).

35

40

Sin embargo, cualquiera de los métodos anteriores implica reacciones que son difíciles de manipular cuando se realizan a escala industrial, e incluye un número considerable de etapas debido a que se requieren etapas de protección/desprotección. Además, dado que se emplea cromatografía para la purificación, el tiempo de producción global se prolonga, lo que es desventajoso desde el punto de vista industrial. Además, un compuesto (5) aislado en forma de una sal de litio es altamente higroscópico y, por lo tanto, la manipulación es difícil. Además, dado que el compuesto (5) carece de estabilidad, surgen problemas relacionados con el almacenamiento.

45

Mientras tanto, se sabe que el compuesto (2) se obtiene haciendo reaccionar 1-metil-4-piperidona (en lo sucesivo denominada compuesto (1)) con bromo (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 8).

50

Sin embargo, el uso de bromo es desventajoso desde el punto de vista industrial, ya que es difícil de manipular y supone una gran carga para el medio ambiente. Además, durante el procedimiento, se debe aislar un compuesto bromado como producto intermedio, lo que significa que el procedimiento requiere dos etapas.

55

Otro método que se ha conocido para preparar un compuesto (3) incluye la bromación del compuesto (2) con bromuro de cobre (II) (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 9). Sin embargo, este método requiere bromuro de cobre (II) en una cantidad igual o mayor que la del compuesto (2). Esto hace que sea difícil separar sales de cobre subproducidas después de la reacción, y se necesita una cromatografía para purificar el compuesto (3). Por lo tanto, el método es industrialmente desventajoso.

60

[Documento de patente 1] folleto de la Publicación internacional WO 01/74774

[Documento de patente 2] folleto de la Publicación internacional WO 03/000680

[Documento de patente 3] folleto de la Publicación internacional WO 03/016302

[Documento de patente 4] folleto de la Publicación internacional WO 2004/058715
 [Documento de patente 5] folleto de la Publicación internacional WO 2004/058728
 [Documento de patente 6] folleto de la Publicación internacional WO 03/000657
 [Documento de patente 7] folleto de la Publicación internacional WO 01/62763
 [Documento de patente 8] Patente de los Países Bajos Núm. 6610324
 [Documento de patente 9] folleto de la Publicación internacional WO 92/07849

Descripción de la invención

Problemas que deben ser resueltos por la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir industrialmente, mediante el uso de materiales de partida económicos, compuestos intermedios de un compuesto útil que exhibe un efecto inhibidor del factor X de la coagulación de la sangre activado. El procedimiento permite una producción eficaz de los productos intermedios con un menor número de etapas de producción.

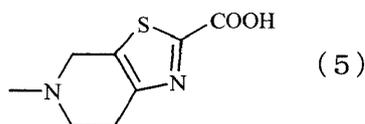
Medios para resolver los problemas

Para resolver los problemas mencionados anteriormente, los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente y han encontrado que (a) un compuesto (5) se puede producir de manera eficaz sometiendo un compuesto (3) a cianación, proporcionando así 2-ciano-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (compuesto (4)) y a continuación hidrolizando el compuesto (4); (b) - el compuesto (5) se puede producir sometiendo un compuesto (2) a reducción y proporcionando así 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (compuesto (6)) y a continuación sometiendo el compuesto (6) a trihalogenoacetilación y a continuación a hidrólisis; y (c) el compuesto (2) se puede producir convenientemente a partir de un compuesto (1) con una sola etapa mediante el uso de una cantidad catalítica de una amina secundaria, el compuesto (3) se puede producir a partir del compuesto (2) sin bromuro de cobre (II), y cada uno de los compuestos (2) a (6) se puede aislar, tratando con un compuesto ácido, en forma de una sal estable con el compuesto ácido; y que, mediante el uso combinado de cualquiera de estas etapas, se puede producir el compuesto (5) a escala industrial con un pequeño número de etapas de producción.

La presente invención se lleva a cabo en base a los hallazgos.

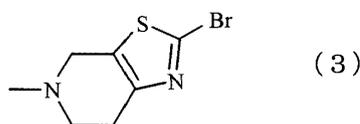
Por consiguiente, se describe un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (5) o una sal del mismo:

[F4]



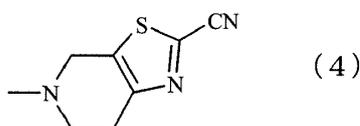
en donde el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (3) o una sal del mismo:

[F2]



con un cianuro metálico, para obtener de ese modo un compuesto representado por la fórmula (4) o una sal del mismo:

[F3]

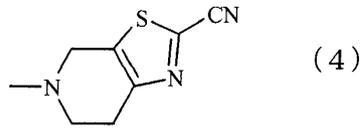


e hidrolizar el compuesto obtenido o una sal del mismo.

También se describe un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (4) o una sal del mismo.

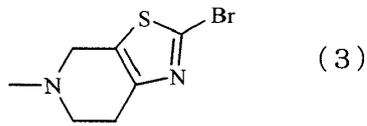
5

[F6]



10 en donde el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (3) o una sal del mismo:

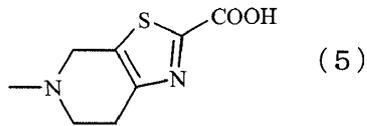
[F5]



15 con un cianuro de metal.

También se describe un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (5) o una sal del mismo.

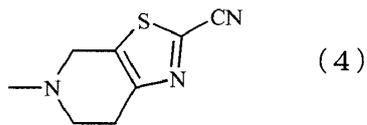
[F8]



20

en donde el procedimiento comprende hidrolizar un compuesto representado por la fórmula (4) o una sal del mismo.

[F7]

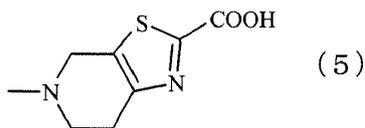


25

También se describe un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (5) o una sal del mismo.

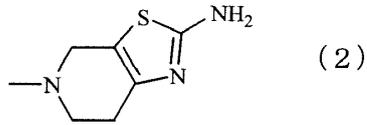
30

[F11]



en donde el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal del mismo:

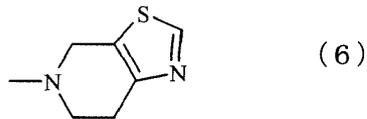
[F9]



con un nitrito de metal alcalino en presencia de un agente reductor en una solución acuosa de un compuesto ácido, para obtener de ese modo un compuesto representado por la fórmula (6) o una sal del mismo:

5

[F10]

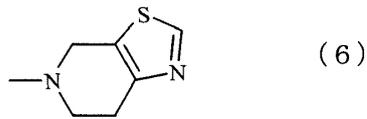


y hacer reaccionar el compuesto obtenido o una sal del mismo con haluro de trihalogenoacetilo en presencia de una base, seguido de hidrólisis.

10

También se describe un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (6) o una sal del mismo.

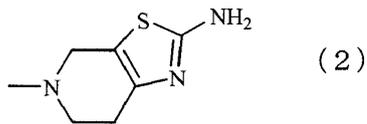
[F13]



15

en donde el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal del mismo:

[F12]



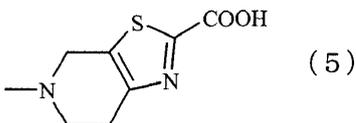
20

con un nitrito de metal alcalino en presencia de un agente reductor en una solución acuosa de un compuesto ácido.

También se describe un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (5) o una sal del mismo.

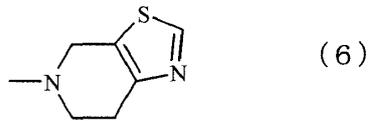
25

[F15]



en donde el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (6) o una sal del mismo:

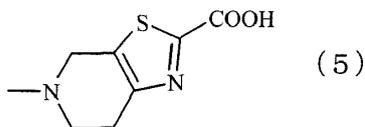
[F14]



con haluro de trihalogenoacetilo en presencia de una base, seguido de hidrólisis.

- 5 La presente invención proporciona un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (5) o una sal del mismo:

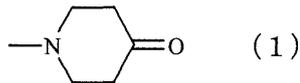
[F19]



10

en donde el procedimiento se caracteriza porque comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo:

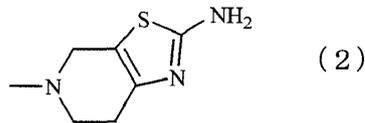
[F16]



15

con polvo de azufre y cianamida en presencia de una amina secundaria, para obtener de ese modo un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal del mismo:

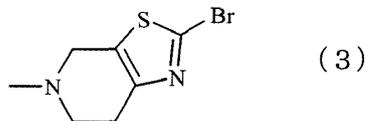
[F17]



20

y hacer reaccionar el compuesto obtenido o una sal del mismo ácido bromhídrico y nitrito de metal alcalino, para obtener de este modo un compuesto representado por la fórmula (3) o una sal del mismo:

[F18]

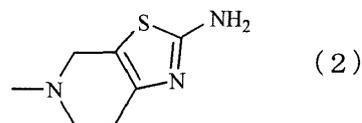


25

y hacer reaccionar el compuesto obtenido o una sal del mismo con alquillitio y dióxido de carbono.

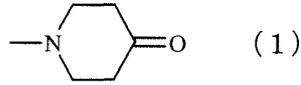
- 30 También se describe un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal del mismo.

[F21]



en donde el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo:

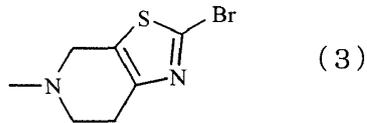
[F20]



5 con polvo de azufre y cianamida en presencia de una amina secundaria.

También se describe un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (3) o una sal del mismo.

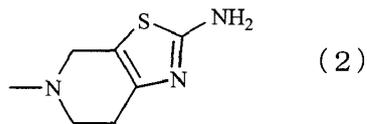
[F23]



10

en donde el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (2) o una sal del mismo:

[F22]



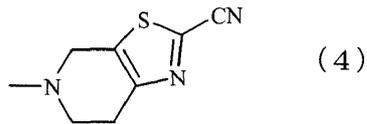
15

con ácido bromhídrico y un nitrito de metal alcalino.

También se describe una sal formada entre un compuesto ácido y un compuesto representado por la fórmula (4).

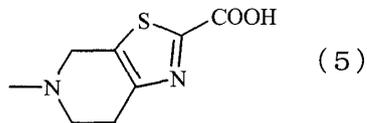
20

[F24]



También se describe una sal formada entre un compuesto ácido y un compuesto representado por la fórmula (5).

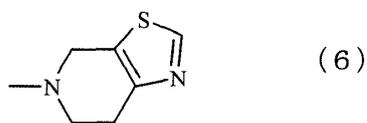
[F25]



25

También se describe una sal formada entre un compuesto ácido y un compuesto representado por la fórmula (6).

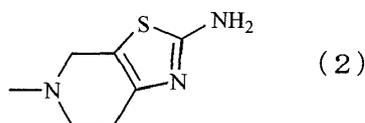
[F26]



30

También se describe una sal formada entre un compuesto ácido y un compuesto representado por la fórmula (2).

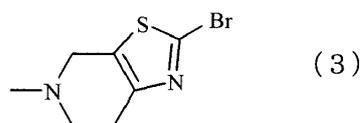
[F27]



5

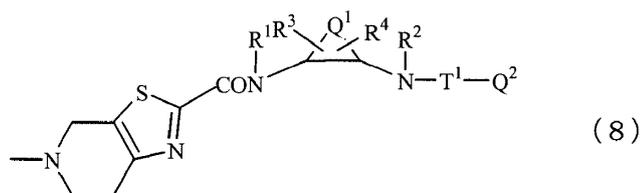
También se describe una sal formada entre un compuesto ácido y un compuesto representado por la fórmula (3).

[F28]



10 La presente invención también proporciona un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (8) o una sal del mismo:

[F31]



15 en donde

cada uno de R¹ y R² representa un átomo de hidrógeno;

Q¹ representa alquileo C4;

20

R³ representa un átomo de hidrógeno;

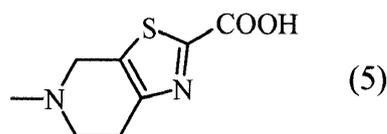
R⁴ representa un N,N-dimetilcarbamoilo;

25

Q² representa 5-cloropiridin-2-ilo;

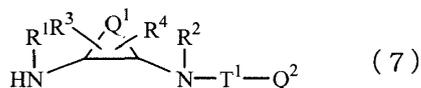
T¹ representa carbonilo, -C(=O)-C(=O)-N(R'), -C(=S)-C(=O)-N(R')-, -C(=O)-C(=S)-N(R')-, o -C(=S)-C(=S)-N(R')- (en donde R' representa un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6), en donde el procedimiento se caracteriza por la preparación de una sal hidrocioruro del compuesto (5) representado por la fórmula (5):

30



35 a través de un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, seguido de la reacción de la sal de ácido clorhídrico con diaminas representadas por la fórmula (7) o una de sus sales:

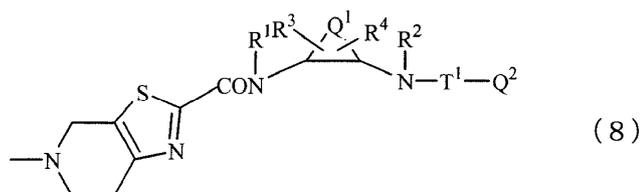
[F30]



(en donde R¹, R², R³, R⁴, T¹, Q¹ y Q² tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente).

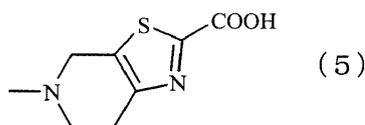
- 5 También se describe un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (8) o una sal del mismo.

[F37]



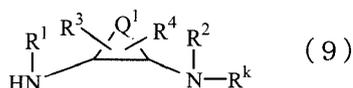
- 10 (en donde R¹, R², R³, R⁴, T¹, Q¹ y Q² tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente), en donde el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto que está representado por la fórmula (5) y que se produce a través de cualquiera de los procedimientos anteriores o una sal del mismo:

[F32]



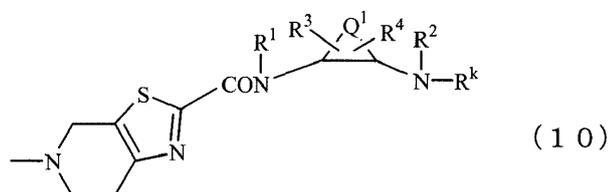
- 15 con diaminas representadas por la fórmula (9) o una sal de las mismas:

[F33]



- 20 (en donde R^k es un grupo protector del grupo amino y R¹, R², R³, R⁴ y Q¹ tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente) para obtener de ese modo un compuesto representado por la fórmula (10):

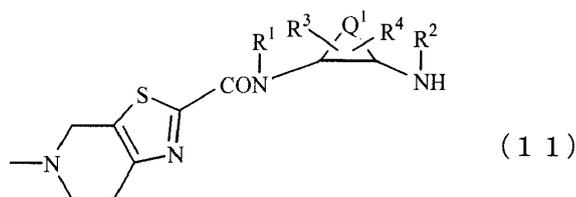
[F34]



- 25 (en donde R¹, R², R³, R⁴, Q¹ y R^k tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente) y eliminar R^k del compuesto obtenido o una sal del mismo, para producir de ese modo un compuesto representado por la fórmula (11) o una sal del mismo:

[F35]

30



(en donde R¹, R², R³, R⁴ y Q¹ tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente) y hacer reaccionar el compuesto obtenido o una sal del mismo con un compuesto representado por la fórmula (12) o una sal del mismo:

5

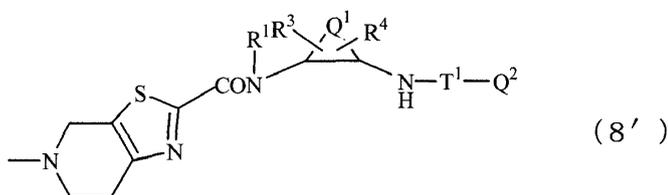
[F36]

HO-T¹-Q²(12)

10 (en donde T¹ y Q² tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente).

También se describe un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (8'):

[F43]

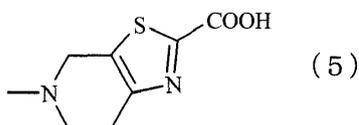


15

(en donde R¹, R³, R⁴, T¹, Q¹ y Q² tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente), en donde el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto que está representado por la fórmula (5) y que se produce a través de cualquiera de los procedimientos anteriores o una sal del mismo:

20

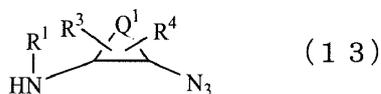
[F38]



con diaminas representadas por la fórmula (13) o una sal de las mismas:

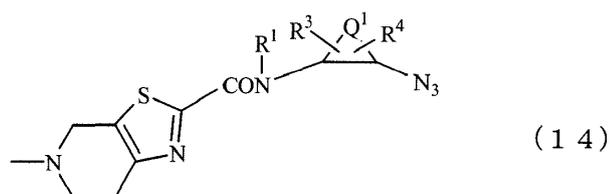
25

[F39]



(en donde R¹, R³, R⁴ y Q¹ tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente) para obtener de ese modo un compuesto representado por la fórmula (14) o una sal del mismo:

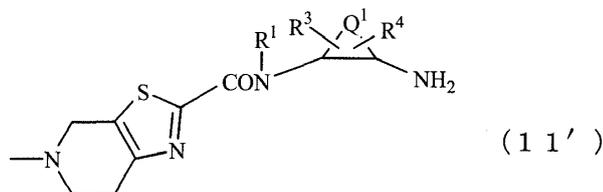
[F40]



30

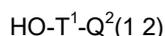
(en donde R¹, R³, R⁴ y Q¹ tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente), y reducir el compuesto obtenido o una sal del mismo, para producir de ese modo un compuesto representado por la fórmula (11') o una sal del mismo:

[F41]



(en donde R¹, R³, R⁴ y Q¹ tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente) y hacer reaccionar el compuesto obtenido o una sal del mismo con un compuesto representado por la fórmula (12) o una sal del mismo:

[F42]



(en donde T¹ y Q² tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente).

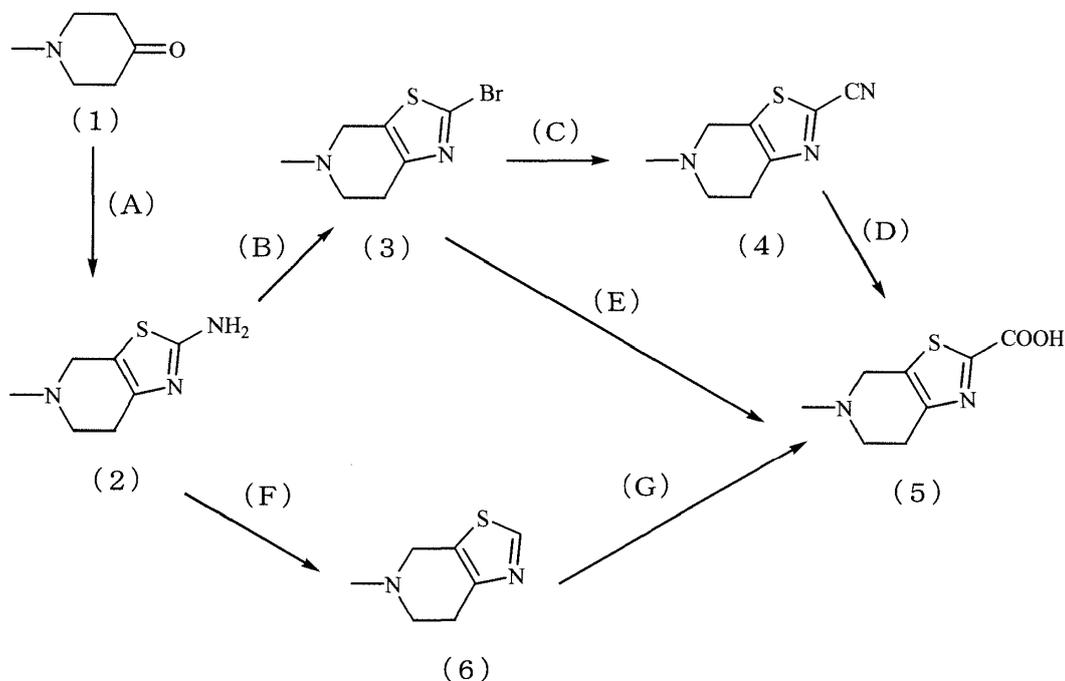
Efectos de la invención

Los procedimientos de la presente invención permiten la producción de un compuesto (5) de una manera industrialmente ventajosa. Mediante el uso de los procedimientos de la presente invención, se puede producir un compuesto que exhibe un excelente efecto inhibidor de FXa y por lo tanto es útil como fármaco preventivo/terapéutico para enfermedades tromboticas de una manera industrialmente ventajosa.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

Los procedimientos para producir el compuesto (5) que incluyen el procedimiento de acuerdo con la presente invención se representan mediante el siguiente esquema de reacción y se describirán a continuación.

[F44]



Etapa (A): se hace reaccionar 1-metil-4-piperidona (1) o una de sus sales, en presencia de una amina secundaria, con polvo de azufre y una cianamida, para producir de este modo un compuesto (2) o una sal del mismo. El compuesto (1) se puede preparar a través de, por ejemplo, metilación de 4-piperidona mediante el uso de un método convencional.

- La cianamida se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 2 equivalentes, más preferiblemente 1 equivalente sobre la base de 1 mol del compuesto (1). El polvo de azufre se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 2 equivalentes, más preferiblemente 1 equivalente sobre la base de 1 mol del compuesto (1). No se impone ninguna limitación concreta sobre la amina secundaria. Los ejemplos de la amina secundaria incluyen dietilamina, diisopropilamina, pirrolidina, piperidina y morfina, prefiriéndose la pirrolidina. La cantidad de amina secundaria añadida puede ser una cantidad catalítica, preferiblemente de 0,01 a 1,2 equivalentes, más preferiblemente de 0,1 a 0,5 equivalentes, aún más preferiblemente de 0,1 equivalentes sobre la base de 1 mol del compuesto (1).
- No se impone ninguna limitación concreta sobre el disolvente de reacción, siempre que el disolvente sea inerte con respecto a la reacción. Los ejemplos del disolvente que se puede emplear incluyen disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol y 2-propanol; disolventes etéricos tales como dietil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; acetonitrilo; y ésteres alquílicos de ácido acético disolventes tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo. Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes alcohólicos, siendo más preferido el 2-propanol.
- La temperatura de reacción, que difiere dependiendo del disolvente a emplear, típicamente se encuentra dentro de un intervalo de 0°C al punto de ebullición del solvente, preferiblemente un intervalo de 45°C al punto de ebullición del solvente. La reacción se lleva a cabo durante aproximadamente 1 a 24 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 a 5 horas hasta prácticamente la finalización.
- La mezcla de reacción puede someterse directamente a filtración para aislar el compuesto (2) en forma de cristales. Alternativamente, cuando se tiene que aislar el compuesto (2) en forma de una sal, se añade un compuesto ácido a la mezcla de reacción. El "compuesto ácido" se refiere a un compuesto que, en sí mismo, es ácido o que, cuando se disuelve en agua, es ácido. Los ejemplos del compuesto ácido que se pueden emplear incluyen ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido acético, ácido benzoico, ácido p-nitrobenzoico, ácido málico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico y ácido fumárico; ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico; y ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Entre estos compuestos ácidos, se prefiere el ácido bromhídrico.
- Etapa (B): el compuesto (2) o una sal del mismo se hacen reaccionar, en presencia de ácido bromhídrico, con un nitrito de metal alcalino, para proporcionar de ese modo un compuesto (3) o una sal del mismo.
- Los ejemplos del nitrito de metal alcalino que se puede emplear incluyen nitrito de sodio, nitrito de potasio y nitrito de litio, prefiriéndose el nitrito de sodio. El nitrito de metal alcalino se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 3 equivalentes, más preferiblemente 1,5 equivalentes sobre la base de 1 mol del compuesto (2).
- La reacción se realiza a una temperatura que se encuentra dentro de un intervalo de -20 a 100°C, preferiblemente de -5 a 15°C durante aproximadamente 1 a 36 horas, preferiblemente de 3 a 24 horas, hasta prácticamente la finalización.
- El compuesto (2) se puede aislar mediante la adición de una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio) o un hidróxido de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de calcio o hidróxido de bario), preferiblemente hidróxido de sodio acuoso, para alcalinizar la mezcla (aproximadamente pH 12 a 13); extracción de la mezcla mediante el uso de un disolvente adecuado; y evaporación a presión reducida.
- No se impone ninguna limitación concreta sobre el disolvente empleado para la extracción. Los ejemplos del disolvente de extracción incluyen disolventes etéricos tales como dietil éter, diisopropil éter y metil terc-butil éter; disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como benceno y tolueno; y ésteres alquílicos de ácido acético disolventes tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo. Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes hidrocarbonados aromáticos, siendo más preferido el tolueno.
- El compuesto (3) se puede aislar en forma de una sal mediante disolución en un disolvente adecuado y tratamiento con un compuesto ácido. Los ejemplos del compuesto ácido incluyen los mismos compuestos que se han descrito anteriormente. De estos, se prefiere el ácido p-toluenosulfónico.
- No se impone ninguna limitación concreta sobre el disolvente. Los ejemplos del disolvente que se puede emplear incluyen disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol y 2-propanol; disolventes etéricos tales como dietil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como benceno y tolueno; acetonitrilo; y ésteres alquílicos de ácido acético disolventes tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo. Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes alcohólicos, siendo más preferido el metanol.
- Etapa (C) de REFERENCIA (no de acuerdo con la presente invención): El compuesto (3) o una sal del mismo se hacen reaccionar con un cianuro metálico, para proporcionar de ese modo 2-ciano-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (de aquí en adelante referida como "compuesto (4)") o una de sus sales.

Los ejemplos del cianuro metálico incluyen cianuro de sodio, cianuro de potasio, cianuro de litio, cianuro de cobre y cianuro de zinc. Estos cianuros metálicos se pueden emplear combinando dos o más especies, y se prefiere una combinación de cianuro de sodio y cianuro de cobre. El cianuro metálico se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 3 equivalentes, más preferiblemente 1,5 equivalentes sobre la base de 1 mol del compuesto (3).

No se impone ninguna limitación concreta sobre el disolvente de reacción, siempre que el disolvente sea inerte con respecto a la reacción. Los ejemplos del disolvente de reacción incluyen amidas disolventes tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como benceno y tolueno; y dimetilsulfóxido. De estos, se prefiere N,N-dimetilacetamida.

La temperatura de reacción se encuentra dentro de un intervalo de 0 a 200°C, preferiblemente de 140 a 160°C. La reacción se realiza durante aproximadamente 8 a 48 horas, preferiblemente de 13 a 20 horas hasta prácticamente la finalización.

El compuesto (4) así obtenido se puede aislar mediante la adición de hidrogenocarbonato de sodio acuoso o una solución similar; extracción con un disolvente adecuado; evaporación a presión reducida.

No se impone ninguna limitación concreta sobre el disolvente de extracción. Los ejemplos del disolvente de extracción que se puede emplear incluyen disolventes etéricos tales como dietil éter, diisopropil éter y metil terc-butil éter; disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como benceno y tolueno; y ésteres alquílicos de ácido acético disolventes tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo. Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes hidrocarbonados aromáticos, siendo más preferido el tolueno.

Alternativamente, el compuesto (4) se puede aislar en forma de una sal de un compuesto ácido. Los ejemplos del compuesto ácido incluyen el mismo que se ha descrito anteriormente. De estos compuestos ácidos, se prefiere el ácido clorhídrico.

Etapa (D) de REFERENCIA (no de acuerdo con la presente invención): El compuesto (4) o una sal del mismo se hidroliza, para proporcionar de ese modo un compuesto (5) o una sal del mismo.

La hidrólisis se puede llevar a cabo disolviendo el compuesto (4) en un disolvente adecuado y tratando la solución con una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino. Los ejemplos del hidróxido de metal alcalino incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de potasio, prefiriéndose el hidróxido de litio. Los ejemplos del disolvente que se puede emplear incluyen disolventes alcohólicos tales como etanol, metanol y 2-propanol, acetona y acetonitrilo, prefiriéndose el etanol.

La temperatura de reacción se encuentra dentro de un intervalo de 0°C hasta el punto de ebullición del solvente, preferiblemente de 40 a 70°C. La reacción se lleva a cabo hasta prácticamente la finalización, durante aproximadamente 1 a 24 horas, preferiblemente 5 a 10 horas.

El compuesto (5) se puede aislar en forma de una sal mediante la adición de un compuesto ácido a la mezcla de reacción. Los ejemplos del compuesto ácido incluyen los mismos que se han descrito anteriormente. De estos, se prefiere el ácido clorhídrico.

Etapa (E): El compuesto (3) o una de sus sales se hace reaccionar con un alquil litio y gas de dióxido de carbono, para proporcionar de ese modo un compuesto (5) o una sal del mismo.

La reacción consiste en dos subetapas. La primera subetapa es la litiación mediante el uso de un alquil litio. El alquil litio se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 2 equivalentes, más preferiblemente de 1 a 1,2 equivalentes sobre la base de 1 mol del compuesto (3). El alquil litio es preferiblemente n-butil-litio. La temperatura de reacción se encuentra dentro de un intervalo de -78°C al punto de ebullición del solvente, preferiblemente de -78 a 0°C. La reacción se realiza durante varios minutos a 24 horas, preferiblemente de varios minutos a 2 horas hasta prácticamente la finalización.

La segunda subetapa es una reacción entre la sal de litio obtenida en el primer subetapa y el gas de dióxido de carbono. Específicamente, se inyecta dióxido de carbono a la mezcla de reacción obtenida a través de la litiación anterior, o el sistema de reacción se coloca en una atmósfera de dióxido de carbono. La temperatura de reacción se encuentra dentro de un intervalo de -78°C al punto de ebullición del solvente, preferiblemente de -78 a 0°C. La reacción se lleva a cabo hasta prácticamente la finalización, durante varios minutos a 24 horas, preferiblemente de varios minutos a 2 horas. Preferiblemente, en la etapa (E), las subetapas se llevan a cabo bajo nitrógeno, argón o un gas inerte similar.

No se impone ninguna limitación concreta sobre el disolvente de reacción, siempre que el disolvente sea inerte con respecto a la reacción. Los ejemplos del disolvente de reacción incluyen disolventes etéricos tales como metil terc-

butil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; disolventes hidrocarbonados saturados lineales o cíclicos tales como n-hexano, n-heptano y ciclohexano; y disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como benceno y tolueno. Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes etéricos, siendo más preferido el tetrahidrofurano.

5 El compuesto (5) se puede aislar en forma de una sal de litio sometiendo directamente la mezcla de reacción a filtración. Sin embargo, la sal de litio del compuesto (5) es inestable. Por lo tanto, preferiblemente, la sal de litio se transforma en un ácido carboxílico libre, o, alternativamente, se añade un segundo disolvente adecuado al ácido carboxílico libre resultante, y la solución se trata con un compuesto ácido, para aislar de este modo el compuesto (5) en forma de una sal. Los ejemplos del compuesto ácido incluyen el mismo que se ha descrito anteriormente, prefiriéndose el ácido clorhídrico.

10
15 No se impone ninguna limitación concreta sobre el segundo disolvente. Los ejemplos del segundo disolvente que se puede emplear incluyen disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol y 2-propanol; acetonitrilo; y ésteres alquílicos de ácido acético disolventes tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo. Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes alcohólicos, siendo más preferido el metanol.

20 Etapa (F) de RERERENCIA (no de acuerdo con la presente invención): El compuesto (2) o una sal del mismo se hacen reaccionar con un nitrito de metal alcalino en presencia de un agente reductor en una solución acuosa de un compuesto ácido, para proporcionar de ese modo un compuesto (6) o una sal del mismo.

Los ejemplos del compuesto ácido incluyen los mismos compuestos que se describieron anteriormente, prefiriéndose el ácido sulfúrico.

25 Los ejemplos del agente reductor incluyen hidrógeno, borohidruro sódico, ácido hipofosforoso y ácido fórmico, prefiriéndose el ácido hipofosforoso. Los ejemplos del nitrito de metal alcalino incluyen nitrito de sodio, nitrito de potasio y nitrito de litio, prefiriéndose el nitrito de sodio.

30 El agente reductor se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 3 equivalentes, más preferiblemente 2 equivalentes sobre la base de 1 mol del compuesto (2). El nitrito de metal alcalino se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 3 equivalentes, más preferiblemente 2 equivalentes sobre la base de 1 mol del compuesto (2). La reacción se realiza a una temperatura que se encuentra dentro de un intervalo de -20 a 50°C, preferiblemente de -5 a 15°C, durante aproximadamente 1 a 36 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

35 El compuesto (6) se puede aislar mediante la adición de una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino (p.ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio), preferiblemente una solución acuosa de hidróxido de litio para alcalinizar la mezcla (pH 12 a 13 o más o menos); extracción mediante el uso de un disolvente adecuado; y evaporación a presión reducida.

40 No se impone ninguna limitación concreta sobre el disolvente de extracción. Los ejemplos del disolvente de extracción que se puede emplear incluyen disolventes etéricos tales como dietil éter, diisopropil éter y metil terc-butil éter; disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como benceno y tolueno; ésteres alquílicos de ácido acético disolventes tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; y disolventes halohidrocarbonados tales como diclorometano y cloroformo. Entre estos disolventes, se prefieren ésteres alquílicos de ácido acético disolventes y disolventes halohidrocarbonados, siendo más preferido el acetato de etilo.

45 Alternativamente, el compuesto (6) se puede aislar en forma de una sal mediante la adición de un compuesto ácido en un disolvente adecuado. No se impone ninguna limitación concreta sobre el disolvente. Los ejemplos del disolvente que se puede emplear incluyen disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol y 2-propanol; disolventes etéricos tales como dietil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como benceno y tolueno; acetonitrilo; y ésteres alquílicos de ácido acético disolventes tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo. Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes alcohólicos, siendo más preferido el 2-propanol.

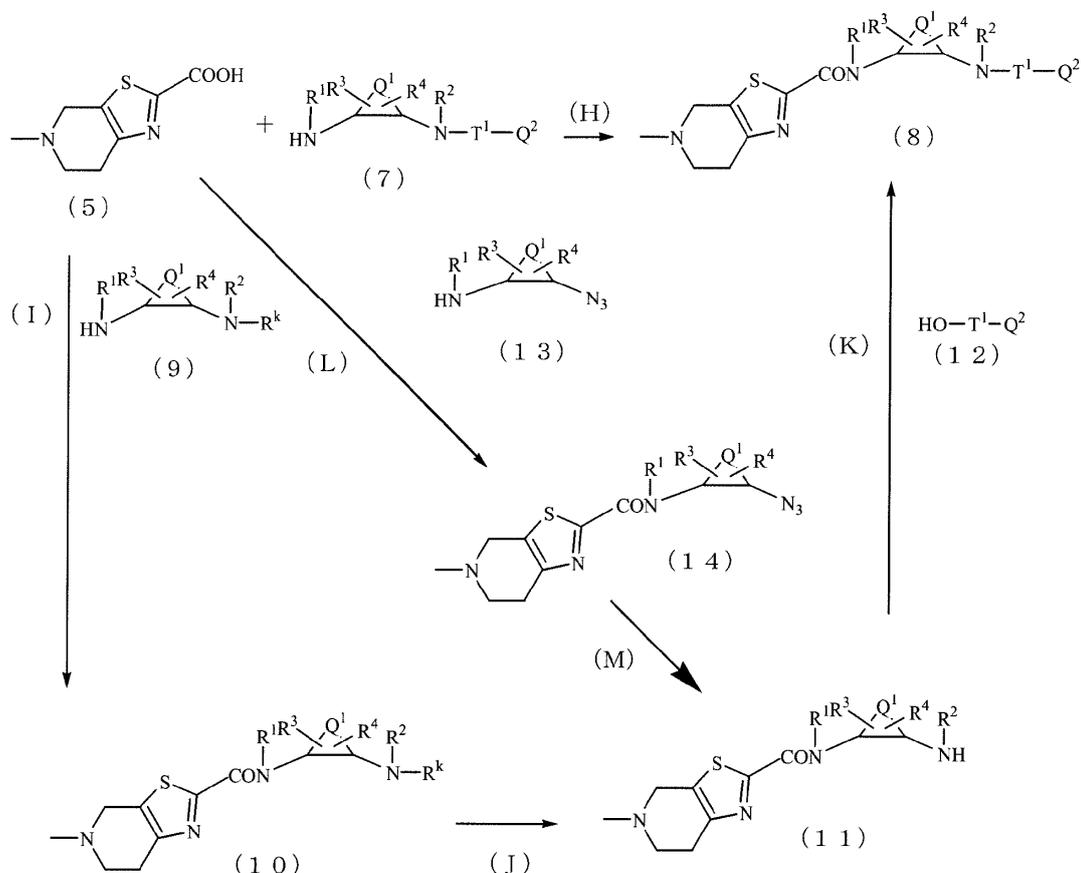
50 Los ejemplos del compuesto ácido incluyen el mismo compuesto que el descrito anteriormente, prefiriéndose el ácido p-toluenosulfónico.

55 Etapa (G) de REFERENCIA (no de acuerdo con la presente invención): El compuesto (6) o una sal del mismo se hacen reaccionar con un haluro de trihalogenoacetilo en presencia de una base, seguido de hidrólisis, para proporcionar de ese modo un compuesto (5) o un sal del mismo.

60 El haluro de trihalogenoacetilo se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 3 equivalentes, más preferiblemente 2 equivalentes sobre la base de 1 mol del compuesto (6). Los ejemplos del haluro de trihalogenoacetilo incluyen cloruro de tribromoacetilo y cloruro de tricloroacetilo, prefiriéndose el cloruro de tricloroacetilo. No se impone ninguna limitación concreta en la base. Los ejemplos de la base que se pueden emplear incluyen aminas terciarias tales

- 5 como trietilamina, diisopropiletilamina y N-metilmorfolina; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio; y bases inorgánicas tales como sal de ácido carbónico y sal de ácido hidrogenocarbónico. Entre estas bases, se prefieren las aminas terciarias, y son más preferidas la trietilamina, la diisopropiletilamina y la N-metilmorfolina. La base se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 a 3 equivalentes, más preferiblemente 2 equivalentes sobre la base de 1 mol del compuesto (6).
- 10 No se impone ninguna limitación concreta sobre el disolvente de reacción. Los ejemplos del disolvente de reacción que se puede emplear incluyen disolventes etéricos tales como dietil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como benceno y tolueno; amidas disolventes tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; dimetilsulfóxido; acetonitrilo; y ésteres alquílicos de ácido acético disolventes tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo. Entre estos disolventes, se prefieren disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como tolueno y ésteres alquílicos de ácido acético disolventes tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo, y son más preferidos tolueno, acetato de etilo y acetato de isopropilo.
- 15 La temperatura de reacción, que difiere dependiendo del disolvente que se vaya a emplear, típicamente se encuentra dentro de un intervalo de -78°C al punto de ebullición del solvente, preferiblemente de 0°C al punto de ebullición del solvente. La reacción se realiza durante aproximadamente 1 a 24 horas, preferiblemente de 1 a 5 horas hasta prácticamente la finalización.
- 20 La hidrólisis se puede realizar continuamente mediante la adición de una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino a la mezcla de reacción. Los ejemplos del hidróxido de metal alcalino incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de potasio, prefiriéndose el hidróxido de litio.
- 25 La temperatura de reacción típicamente se encuentra dentro de un intervalo de -5°C hasta el punto de ebullición del solvente, preferiblemente de 0°C hasta el punto de ebullición del solvente. La reacción se lleva a cabo durante aproximadamente 1 a 10 horas, preferiblemente de 1 a 5 horas hasta prácticamente la finalización.
- 30 Después de completar la hidrólisis, la capa orgánica y la capa acuosa se reparten entre sí, con lo que el compuesto (5) se recoge en la capa acuosa, y las impurezas solubles en aceite u otras sustancias solubles en aceite se retiran a la capa orgánica. El compuesto (5) recogido de ese modo se puede aislar en forma de una sal a través de la evaporación de la capa acuosa, la adición de un segundo disolvente adecuado y la adición de un compuesto ácido.
- 35 No se impone ninguna limitación concreta sobre el segundo disolvente. Los ejemplos del segundo disolvente que se puede emplear incluyen disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol y 2-propanol; acetonitrilo; y ésteres alquílicos de ácido acético disolventes tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo. Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes alcohólicos, y el metanol es particularmente preferido.
- 40 Los ejemplos del compuesto ácido incluyen los mismos compuestos que se describieron anteriormente, prefiriéndose el ácido clorhídrico.
- 45 A continuación se describirá un procedimiento para producir, a partir del compuesto (5), un compuesto (8) que es útil como agente preventivo/terapéutico para enfermedades trombóticas. El compuesto (8) se puede producir a partir del compuesto (5) a través de un procedimiento descrito en el folleto de la Publicación Internacional WO 2004/058715, o un procedimiento similar. A continuación se describirá un procedimiento representativo representado por el siguiente esquema de reacción:

[F45]



5 (en donde R¹, R², R³, R⁴, R^k, T¹, Q¹ y Q² tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente).

Etapa (H): El compuesto (5) o una sal del mismo se hacen reaccionar con un compuesto diamina (7) o una de sus sales, para proporcionar de ese modo un compuesto (8) o una de sus sales.

10 El compuesto (5) se puede transformar, antes de someterse a la reacción, en un anhídrido de ácido mixto, un haluro de ácido o un éster activo, según sea necesario. La reacción de transformación puede realizarse mediante el uso de un reactivo en ciertas condiciones, siendo el reactivo y las condiciones los habitualmente empleados en una síntesis peptídica. Cuando el compuesto (5) se transforma en un anhídrido de ácido mixto, por ejemplo, el compuesto (5) se puede hacer reaccionar con un cloroformiato tal como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo en presencia de una base. Cuando el compuesto (5) se transforma en un haluro de ácido, el compuesto (5) se puede tratar con un haluro de ácido tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. Se puede producir una variedad de ésteres activos.

15 Por ejemplo, el compuesto (5) puede reaccionar con un compuesto de fenol como p-nitrofenol o con N-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida o un compuesto similar a través del uso de un agente de condensación tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida o hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Alternativamente, se puede producir un éster activo del compuesto (5), entre otros, haciendo reaccionar el compuesto (5) con trifluoroacetato de pentafluorofenilo o un compuesto similar, haciendo reaccionar el compuesto (5) con hexafluorofosfito de 1-benzotriazoliloxitripirrolidinofosfonio, haciendo reaccionar el compuesto (5) con cianofosfato de dietilo (el método de Shioiri), o haciendo reaccionar el compuesto (5) con trifenilfosfina y disulfuro de 2,2'-dipiridilo (el método de Mukaiyama). El anhídrido de ácido mixto, el haluro de ácido o el éster activo del compuesto (5) obtenidos de ese modo se hacen reaccionar con un compuesto diamina (7) en presencia de una base adecuada en un disolvente inerte a una temperatura de -78°C a 150°C, para proporcionar de ese modo un compuesto (8).

25

Los ejemplos específicos de la base empleada en la etapa (H) descrita anteriormente incluyen carbonatos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, alcóxidos de metales alcalinos, hidróxidos e hidruros de metales alcalinos (p.ej., carbonato de sodio y carbonato de potasio, etóxido de sodio y butóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio); alquil litios tales como n-butil litio; bases organometálicas tales como dialquilamino litio (p.ej., diisopropilamido de litio); bases organometálicas de bis-sililamina tales como bis(trimetilsilil)amido de litio; y bases orgánicas tales como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-

30

dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina y diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

5 Los ejemplos del disolvente inerte que se emplea en la reacción incluyen haloalquilos disolventes tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y dioxano; disolventes aromáticos tales como benceno y tolueno; amidas disolventes tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Adicionalmente, en algunos casos, pueden emplearse sulfóxidos disolventes tales como dimetilsulfóxido y sulfolano; y disolventes cetónicos tales como acetona y metil etil cetona.

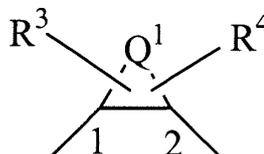
10 A continuación se describirán los sustituyentes del compuesto representado por la fórmula (8).

<Grupo Q²>

15 **Q² significa 5-cloropiridin-2-ilo**

A continuación se describirá, en detalle, el siguiente grupo:

[F70]



20 [en donde Q¹, R³ y R⁴ tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente, y 1 y 2 denotan posiciones].

El radical que tiene una estructura cíclica que contiene el grupo Q¹ anterior es un grupo hidrocarbonado cíclico divalente de 6 miembros. Específicamente, Q¹ representa un grupo alquileno C₄.

25 El hidrocarburo cíclico puede tener formación cis o formación trans con respecto a la posición 1 y la posición 2. En el caso del anillo de 6 miembros, se prefieren formaciones cis y trans.

Los sustituyentes R³ y R⁴ anteriores se describirá a continuación en detalle.

30 R³ es un átomo de hidrógeno, y R⁴ es N,N-dimetilcarbamoilo.

<Grupo T¹>

35 T¹ representa carbonilo, -C(=O)-C(=O)-N(R')-, -C(=S)-C(=O)-N(R')-, -C(=O)-C(=S)-N(R')-, -C(=S)-C(=S)-N(R')- (en donde R' representa un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo o alcoxilo)

En R', el grupo alquilo es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico, tal como metilo o etilo. El grupo alcoxi es un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico, tal como metoxi o etoxi.

<Grupos R¹ y R²>

40 R¹ y R² representan cada uno un átomo de hidrógeno.

La característica del compuesto representado por la fórmula (8) reside en la combinación de T¹ y Q².

45 El compuesto representado por la fórmula (8) puede tener isómeros estereoquímicos correspondientes e isómeros ópticos basados en átomos de carbono asimétricos. La presente invención abarca cualquiera de los isómeros estereoquímicos, los isómeros ópticos y sus mezclas.

50 No se impone ninguna limitación concreta sobre la sal del compuesto representado por la fórmula (8), siempre que la sal sea farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la sal incluyen sales de ácidos minerales tales como hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, fosfato, nitrato y sulfato, sulfatos orgánicos tales como metanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato y p-toluenosulfonato, y carboxilatos orgánicos tales como acetato, sal de ácido propanoico, oxalato, malonato, succinato, glutarato, adipato, tartrato, maleato, malato, citrato y mandelato.

55 El compuesto representado por la fórmula (8) o una de sus sales puede formar un solvato. No se impone ninguna limitación concreta sobre el solvato, siempre que el solvato sea farmacéuticamente aceptable, y los ejemplos del solvato incluyen hidratos y solvatos con etanol. Cuando el compuesto representado por la fórmula (8) incluye un átomo de nitrógeno, el compuesto puede formar un N-óxido.

Entre los compuestos representado por la fórmula (8) es particularmente preferible cualquiera de los siguientes compuestos, una de sus sales o compuestos similares.

226) N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida

227) N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida

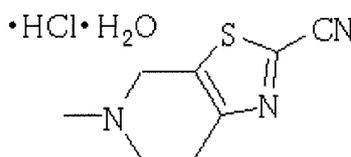
Cada uno de estos compuestos se puede producir mediante el uso del compuesto (5) como sustancia de partida a través de un método descrito en los Ejemplos del folleto de la Publicación Internacional WO2004/058728.

[Ejemplo]

Para ilustrar adicionalmente la presente invención con mayor detalle, se proporcionarán los siguientes ejemplos. Sin embargo, se debe entender que la presente invención no está limitada los mismos.

Ejemplo de producción 1 (REFERENCIA): Monohidrato de hidrocloreto de 2-ciano-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina

[F73]



Se añadió N,N-dimetilacetamida (25 mL) a una mezcla de cianuro de cobre (2,88 g) y cianuro de sodio (1,58 g), y la mezcla resultante se calentó a 150°C hasta que todos los ingredientes se disolvieron completamente, para proporcionar de ese modo una solución clara e incolora. Se añadió 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (5,00 g) a la solución, y la mezcla resultante se agitó a 150°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se le añadieron tolueno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. Después de separar mediante filtración cualquier materia insoluble, la capa de tolueno se separó de la capa acuosa, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con tolueno dos veces. Las capas de tolueno se combinaron, y la capa de tolueno combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que cualquier sustancia insoluble se separó mediante filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo concentrado se disolvió en etanol (35 mL). A la solución se le añadió gota a gota HCl 1 N en etanol (25 mL) a temperatura ambiente, para formar de ese modo una sal hidrocloreto, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con etanol (20 mL). El cristal húmedo así obtenido se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para proporcionar de ese modo 3,05 g del compuesto del título.

RMN H¹ (D₂O) δ ppm: 4,72 (ancho, 2H), 3,77 (ancho, 2H), 3,36-3,29 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,13 (s, 3H).

MS (FAB) m/z: 180 (M + H)⁺

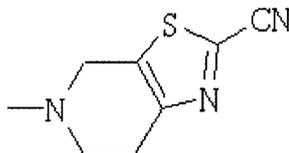
Análisis elemental: como C₁₈H₁₂CIN₃OS,

Calculado: C, 41,11; H, 5,18; Cl, 15,17; N, 17,98; S, 13,72

Encontrado: C, 41,22; H, 4,99; Cl, 15,26; N, 17,95; S, 13,69

Ejemplo de producción 2 (REFERENCIA): 2-Ciano-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina

[F74]



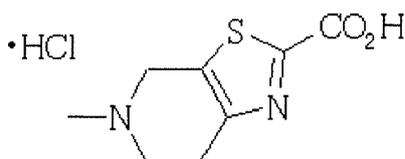
Se añadió una solución de hidrogenocarbonato de sodio (272,33 mg) en agua (5 mL) a monohidrato de hidrocloreto de 2-ciano-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (500,30 mg) a temperatura ambiente, y después de que todos los ingredientes se disolvieron por completo, la solución resultante se extrajo con tolueno tres veces (10 mL x 3). Las capas de tolueno se combinaron, y la capa de tolueno combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro (2,00 g). Después de separar mediante filtración cualquier materia insoluble, el producto filtrado se concentró a 40°C a presión reducida, para proporcionar de ese modo 384,28 mg del compuesto del título.

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 3,76-3,73 (t, 2H, J = 1,5 Hz), 3,03-2,98 (dt, 2H, J = 1,5,5,9 Hz), 2,89-2,84 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,52 (s), 3H).

MS (FAB) m/z: 180 (M + H)⁺
 Análisis elemental: como C₈H₉N₃S,
 Calculado: C, 53,61; H, 5,06; N, 23,44; S, 17,89
 Encontrado: C, 53,40; H, 5,08; N, 23,41; S, 17,89

5 **Ejemplo de producción 3 (REFERENCIA): Hidrocloruro de ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico**

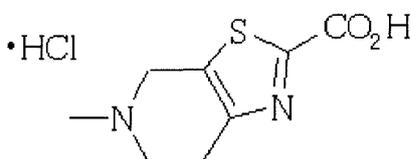
[F75]



10 A monohidrato de hidrocloruro de 2-ciano-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (500,61 mg) se le añadieron etanol (5 mL) e hidróxido de litio acuoso 4N (1,34 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 7 horas. Después de enfriar con agua helada la mezcla de reacción, se añadió HCl 1 N en etanol (7,5 mL), para formar así una sal de hidrocloruro, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1,5 horas. Los
 15 cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con etanol (2 mL). El cristal húmedo se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para proporcionar de ese modo 466,98 mg del compuesto del título.
 RMN H¹ (D₂O) δ ppm: 4,82 - 4,88 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 4,51 - 4,57 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 3,88 - 3,96 (m, 1H), 3,60 - 3,70 (m, 1H), 3,22-3,33 (m, 2H), 3,15 (s, 3H).
 MS (EI) m/z: 198 (M)⁺
 20 Análisis elemental: como C₈H₁₁ClN₂O₂S,
 Calculado: C, 40,94; H, 4,72; Cl, 15,11; N, 11,94; S, 13,66
 Encontrado: C, 40,50; H, 4,66; Cl, 15,31; N, 11,97; S, 13,68

25 **Ejemplo de producción 4 (REFERENCIA): Hidrocloruro de ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico**

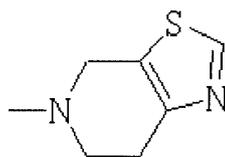
[F76]



30 A 2-ciano-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (199,30 mg) se le añadieron etanol (2 mL) e hidróxido de litio acuoso 4 N (0,42 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo, y se le añadió HCl 1 N en etanol (2,8 mL), para formar así una sal hidrocloruro. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con etanol (1 mL). La materia húmeda se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para proporcionar 215,37 mg del compuesto del título.
 35 RMN H¹ (D₂O) δ ppm: 4,82 - 4,88 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 4,51 - 4,57 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 3,88 - 3,96 (m, 1H), 3,60 - 3,70 (m, 1H), 3,22-3,33 (m, 2H), 3,15 (s, 3H).
 MS (EI) m/z: 198 (M)⁺

Ejemplo de producción 5 (REFERENCIA): 5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina

[F77]



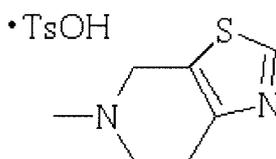
40 Se disolvió 2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (10,00 g) en una mezcla de ácido sulfúrico (25 mL), ácido hipofosforoso (50%, 13 mL) y agua (100 mL) a 15 a 18°C, para proporcionar de ese modo una solución de color naranja. A la solución se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (8,15 g) en agua (30 mL) a una

temperatura de -2 a 3°C durante 30 minutos. Después de agitar la mezcla resultante de 0 a 10°C durante 2,5 horas, se añadió a la misma hidróxido de potasio acuoso 8N (130 mL) gota a gota, y se encontró que el pH era de 12,6. El sulfato de potasio precipitado se separó mediante filtración, y se lavó con acetato de etilo (200 mL). La capa acuosa se separó del producto filtrado, y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo dos veces (200 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron, y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro (30,00 g). Después de separar mediante filtración cualquier materia insoluble y lavar con acetato de etilo (100 mL), el producto filtrado se concentró a presión reducida, para proporcionar de ese modo 6,15 g del compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,62 (s, 1H), 3,71-3,67 (t, 2H, J = 1,7Hz), 3,01-2,95 (dt, 2H, J = 1,7Hz, 5,9Hz), 2,84-2,80 (t, 2H, J = 5,9Hz), 2,51 (s, 3H).

Ejemplo de producción 6 (REFERENCIA): Sal de ácido p-toluenosulfónico de 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina

[F78]



Se disolvió 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (1,00 g) en 2-propanol (10 mL) a temperatura ambiente, y se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1,23 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Cuando la mezcla resultante se enfrió a 0°C, se cristalizó una sal de la mezcla. Después de que la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas, la sal precipitada se recogió mediante filtración y se lavó con 2-propanol (2 mmoles). El material húmedo se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para proporcionar de este modo 1,91 g del compuesto del título.

RMN ^1H (D_2O) δ ppm: 9,00 (s, 1H), 7,68-7,65 (d, 2H, J = 8.1Hz), 7,35-7,32 (d, 2H, J = 8,1Hz), 4,25-4,85 (ancho, 2H), 3,40- 3,95 (ancho, 2H), 3,25-3,18 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,08 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

MS (EI) m/z: 154 (M^+)

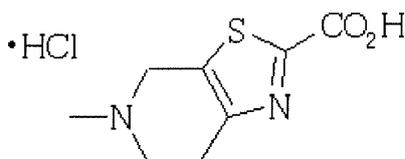
Análisis elemental: como $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$,

Calculado: C, 51,51; H, 5,56; N, 8,58; S, 19,65

Encontrado: C, 51,24; H, 5,52; N, 8,81; S, 19,37

Ejemplo de producción 7 (REFERENCIA): Hidrocloruro de ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico

[F79]



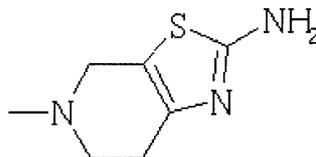
Se disolvió 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (1,00 g) en tolueno (10 mL) a temperatura ambiente, y a esto se le añadieron secuencialmente trietilamina (1,81 mL) y cloruro de tricloroacetilo (1,45 mL) a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla resultante se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (1,22 g) en agua (10 mL), para realizar de ese modo la hidrólisis. La capa orgánica se separó de la capa acuosa y se extrajo adicionalmente con agua (10 mL). Las capas acuosas se combinaron, y la capa acuosa combinada se concentró en un baño a 50°C a presión reducida. Se añadió etanol (10 mL) a la misma, y la mezcla resultante se concentró de nuevo a presión reducida. Se añadió etanol (15 mL) al residuo concentrado, y la mezcla resultante se enfrió con agua helada. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (2,7 mL), para formar de este modo una sal hidrocloruro, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con etanol (4 mL). La materia húmeda se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para proporcionar de ese modo 1,25 g del compuesto del título.

RMN ^1H (D_2O) δ ppm: 4,82 - 4,88 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 4,51 - 4,57 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 3,88 - 3,96 (m, 1H), 3,60 - 3,70 (m, 1H), 3,22-3,33 (m, 2H), 3,15 (s, 3H)

MS (FAB) m/z: 199 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Ejemplo de producción 8: 2-Amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina

[F80]



Una solución de 1-metil-4-piperidona (180,0 g) en 2-propanol (1,44 L) se calentó a 50°C, y a la solución se le añadió secuencialmente una solución de cianamida (67,0 g) en 2-propanol (360 mL) y polvo de azufre (51,0 g). Después de que se añadiera a la misma una cantidad catalítica de pirrolidina (13,3 mL), la mezcla resultante se agitó a, o por encima de, 50°C durante 2 horas, y se dejó enfriar a temperatura ambiente, seguido de agitación durante la noche. La mezcla resultante se enfrió a, o por debajo de, 10°C en un baño de agua con hielo, y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con 2-propanol (540 mL). El cristal húmedo se secó a 40°C a presión reducida, para proporcionar 209,9 g del compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 4,86 (ancho, 2H), 3,47-3,46 (t, 2H, J = 1,9 Hz), 2,78-2,71 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,47 (s, 3H).

MS (FAB) m/z: 170 (M + H)⁺

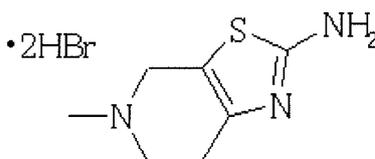
Análisis elemental: como $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$,

Calculado: C, 49,68; H, 6,55; N, 24,83; S, 18,95

Encontrado: C, 49,70; H, 6,39; N, 24,91; S, 19,00

Ejemplo de producción 9: Dihidrobromuro de 2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina

[F81]



Se disolvió 1-metil-4-piperidona (100,0 g) en 2-propanol (800 mL) a temperatura ambiente, y la solución se calentó a una temperatura interna de 50°C en un baño de agua. A la mezcla resultante se le añadió secuencialmente una solución de cianamida (37,16 g) en 2-propanol (200 mL) y polvo de azufre (28,34 g) a 50°C. Se añadió a la misma una cantidad catalítica de pirrolidina (7,4 mL), y la mezcla resultante se agitó a 50 - 64°C durante 1 hora. Después de dejar enfriar la mezcla resultante a temperatura ambiente, se añadió ácido bromhídrico al 48% (358,0 g) gota a gota de 30 a 40°C, y la mezcla se enfrió a, o por debajo de, 10°C en un baño de agua con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1,5 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con 2-propanol (500 mL). El cristal húmedo se secó a 40°C a presión reducida, para proporcionar de ese modo 258,2 g del compuesto del título.

RMN ^1H (D_2O) δ ppm: 4,45-4,53 (d, 1H, J = 15,2Hz), 4,20-4,26 (d, 1H, J = 15,2Hz), 3,75-3,90 (m, 1H), 3,50-3,67 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,91-3,18 (m, 2H).

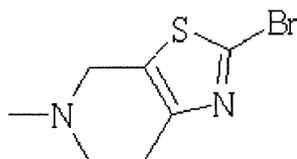
Análisis elemental: como $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}_3\text{S}$,

Calculado: C, 25,39; H, 3,96; Br, 48,27; N, 12,69; S, 9,69

Encontrado: C, 25,54; H, 3,93; Br, 48,09; N, 12,62; S, 9,72

Ejemplo de producción 10: 2-Bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina

[F82]



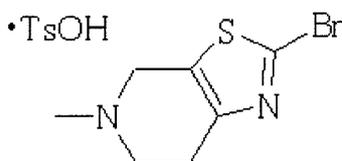
La 2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (600,0 g) se suspendió en agua (6,0 L) y se añadió gota a gota ácido bromhídrico al 48% (4,2 L) de 5 a 15°C. Se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (367,2 g) en agua (1,8 L) de 0 a 5°C durante 1,5 horas, y la mezcla de reacción se calentó a 30°C, seguido de agitación durante 24 horas. La mezcla resultante alcalinizó fuertemente (pH 12,5) con hidróxido de sodio acuoso 5N (6,0 L). La capa acuosa se extrajo con tolueno dos veces (12,0 L, 6,0 L) y las capas de tolueno se combinaron. La capa de tolueno

combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro (1202,0 g), y después de separar cualquier material insoluble, las aguas madre se concentraron a 40°C a presión reducida, para proporcionar de ese modo 557,6 g del compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 3,58-3,57 (t, 3H, J = 1,8Hz), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 2H), 2,49 (s, 3H).

5 **Ejemplo de producción 11: Sal de ácido p-toluenosulfónico de 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina**

[F83]



10 Se disolvió 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (557,6 g) en metanol (3,9 L) y a la solución se le añadió gota a gota una solución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (500,0 g) en metanol (1,7 L) a 30°C. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y a continuación a, o por debajo de, 10°C durante 2 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con metanol (1,1 L), seguido de secado a 40°C a presión reducida, para proporcionar de ese modo 851,9 g del compuesto del título.

15 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 10,15 (ancho, 1H), 7,47-7,43 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,09-7,07 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 4,47 (s, 2H), 3,58(s, 2H) 3,04 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,96 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H).

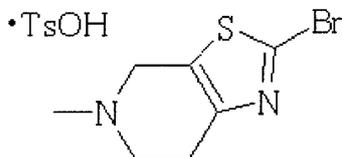
Análisis elemental: como $C_{14}H_{17}BrN_2O_3S_2$,

Calculado: C, 41,48; H, 4,23; Br, 19,71; N, 6,91; S, 15,82

20 Encontrado: C, 41,52; H, 4,33; Br, 19,80; N, 6,99; S, 15,90

Ejemplo de producción 12: Sal de ácido p-toluenosulfónico de 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina

[F84]



25 Se suspendió dihidrobromuro de 2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (50,01 g) en una mezcla de agua (250 mL) y ácido bromhídrico al 48% (175 mL) a temperatura ambiente. Después de enfriar la suspensión a una temperatura interna de 10°C o inferior, se añadió una solución de nitrito sódico (15,63 g) en agua (75 mL) gota a gota durante 1,5 horas mientras la temperatura interna se mantenía a, o por debajo de, 10°C. Después de agitar la mezcla resultante a, o por debajo de, 10°C durante 20 horas, se añadió hidróxido sódico acuoso 10N (175 mL) gota a gota mientras se mantenía a, o por debajo de, 20°C, para alcalinizar de ese modo la solución, y se encontró que el pH de la solución resultante era de 13,1. Posteriormente, la capa acuosa se extrajo con tolueno dos veces (375 mL, 250 mL), y las capas de tolueno se combinaron. Se utilizó un cuarto de la cantidad de la capa de tolueno combinada para los siguientes procedimientos. La capa de tolueno se concentró y el residuo concentrado se disolvió en metanol (43,8 mL). Se añadió una solución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (5,03 g) en metanol (18,8 mL) gota a gota a temperatura ambiente, y la mezcla se enfrió a, o por debajo de, 10°C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1,5 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con metanol (18,8 mL). El cristal húmedo se secó a 40°C a presión reducida, para proporcionar de ese modo 9,05 g del compuesto del título.

30 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 10,15 (ancho, 1H), 7,47-7,43 (d, 2H, J = 8,2Hz), 7,09-7,07 (d, 2H, J = 8,2Hz), 4,47 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,04 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,96 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H).

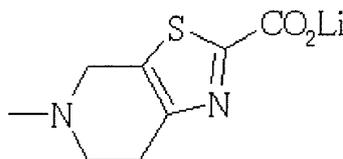
Análisis elemental: como $C_{14}H_{17}BrN_2O_3S_2$,

Calculado: C, 41,48; H, 4,23; Br, 19,71; N, 6,91; S, 15,82

45 Encontrado: C, 41,54; H, 4,18; Br, 19,83; N, 7,03; S, 16,02

Ejemplo de producción 13: 5-Metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxilato de litio

[F85]

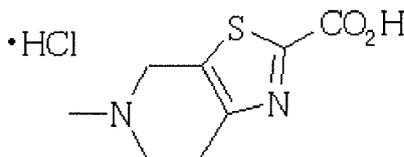


A la sal de ácido p-toluenosulfónico de 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (490,0 g) se le añadió hidróxido sodico acuoso 2N (2,45 L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se extrajo con tolueno dos veces (4,9 L x 2) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro (979,8 g). Después de separar mediante filtración cualquier materia insoluble, las aguas madre se concentraron a, o por debajo de, 40°C a presión reducida, para proporcionar de ese modo 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (284,0 g) en forma de un compuesto oleoso de color pardo. La 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina resultante (284,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (2,84 L). Después de que el sistema se purgó con argón, se añadió n-butillitio (en forma de una solución en hexano 1,59 mol/L, 766 mL) gota a gota a la solución de -40 a -30°C, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de pasar gas de dióxido de carbono a través de la mezcla de reacción a -40 a -25°C, la mezcla se agitó en atmósfera de dióxido de carbono a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, y se añadió acetato de etilo (1,42 L) a la misma. El sólido precipitado se separó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo (0,85 L). La sustancia sólida así obtenida se secó a 40°C a presión reducida, y se pulverizó para proporcionar 235,1 g del compuesto del título.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 3,54 (s, 2H), 2,65-2,85 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo de producción 14: Hidrocloruro de ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico

[F86]



A 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxilato de litio (3,00 g) se le añadió HCl 1N en etanol (36 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con etanol (9 mL). El cristal húmedo se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para proporcionar de ese modo 2,76 g del compuesto del título. RMN H^1 (D_2O) δ ppm: 4,82 - 4,88 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 4,51 - 4,57 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 3,88 - 3,96 (m, 1H), 3,60 - 3,70 (m, 1H), 3,22-3,33 (m, 2H), 3,15 (s, 3H).

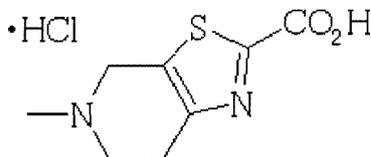
Análisis elemental: como $C_8H_{11}ClN_2O_2S$.

Calculado: C, 40,94; H, 4,72; N, 11,94; S, 13,66

Encontrado: C, 40,51; H, 4,65; N, 11,79; S, 13,53

Ejemplo de producción 15: Hidrocloruro de ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico

[F87]



Se mezcló sal de ácido p-toluenosulfónico de 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (40,00 g) con hidróxido de sodio acuoso 1N (200 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La capa acuosa se extrajo con tolueno dos veces (400 mL x 2) y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera al 5% (200 mL) y se concentró a 80 mL a una temperatura externa de 50°C o inferior a presión reducida. Se tomó una muestra para medir el contenido de agua de la mezcla resultante (peso de la mezcla después de la concentración: 91,03 g, peso de la mezcla después del muestreo: 87,68 g). La muestra de la mezcla concentrada se sometió a la medición del contenido de agua con Karl-Fischer Moisture Titrator, y se encontró que el contenido de agua era de 0,0231% (a una razón en peso/peso). La porción restante de la mezcla concentrada después del muestreo se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (231 mL). Después de purgar el sistema

con argón, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura interna de -30°C o inferior, y a la solución se le añadió gota a gota n-butil litio (en forma de una solución de 1,59 moles/L en n-hexano, 61.7 mL) mientras la temperatura interna se mantenía en o por debajo de -30°C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Después de pasar gas de dióxido de carbono a través de la mezcla resultante mientras la temperatura interna se mantenía a, o por debajo de, -30°C, la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de dióxido de carbono durante 1 hora. La mezcla resultante se calentó a una temperatura interna de 15°C, y se añadió metanol (193 mL) a la misma para disolver el sólido precipitado, y se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (19,3 mL) mientras se mantenía la temperatura interna a, o por debajo de, 20°C. La mezcla resultante se enfrió a una temperatura interna de 10°C o inferior, y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con metanol (58 mL). El cristal húmedo se secó a temperatura ambiente a presión reducida, para proporcionar de ese modo 21,20 g del compuesto del título.

RMN ^1H (D_2O) δ ppm: 4,82 - 4,88 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 4,51 - 4,57 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 3,88 - 3,96 (m, 1H), 3,60 - 3,70 (m, 1H), 3,22-3,33 (m, 2H), 3,15 (s, 3H).

MS (EI) m/z: 198 (M^+)

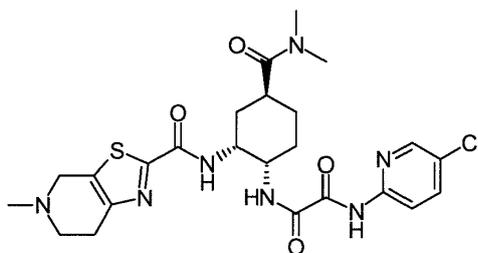
Análisis elemental: como $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$,

Calculado: C, 40,94; H, 4,72; Cl, 15,11; N, 11,94; S, 13,66

Encontrado: C, 40,83; H, 4,56; Cl, 14,81; N, 11,91; S, 13,87

Ejemplo de producción 16: N^1 -(5-Cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil)etanodiamida

[F88]



Se disolvió N^1 -((1S,2R,4S)-2-amino-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)- N^2 -(5-cloropiridin-2-il)etanodiamida (553,4 mg) en dimetilacetamida (7 mL), y a la solución se le añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (245,1 mg), hidrocloreuro de ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico (386,0 mg) e hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (345,0 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 13 horas, y se le añadieron trietilamina y agua. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se secaron, para proporcionar de este modo 674,1 mg del compuesto del título.

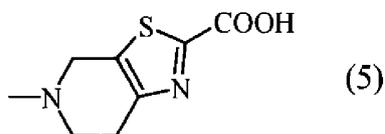
RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,60-1,98 (3H, m), 2,00-2,16 (3H, m), 2,52 (3H, s), 2,78-2,90 (3H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 15,4Hz), 3,75 (1H, d, J = 15,4Hz), 4,07-4,15 (1H, m), 4,66-4,72 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,8, 0,6 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 8,8, 0,6 Hz), 8,30 (1H, dd, J = 2,4, 0,6 Hz), 9,72 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 548 ($\text{M} + \text{H}^+$).

REIVINDICACIONES

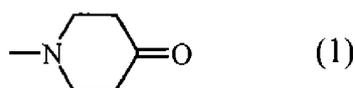
1. Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (5) o una de sus sales:

5



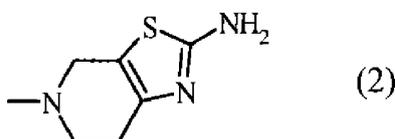
en donde el procedimiento **se caracteriza** porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1) o una de sus sales:

10



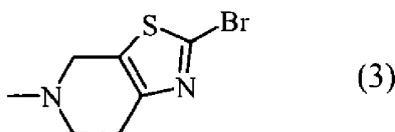
con polvo de azufre y cianamida en presencia de una amina secundaria, para obtener de ese modo un compuesto de fórmula (2) o una de sus sales:

15



y hacer reaccionar el compuesto obtenido o una de sus sales con ácido bromhídrico y nitrito de metal alcalino, para obtener de este modo un compuesto de fórmula (3) o una de sus sales:

20



y hacer reaccionar el compuesto obtenido o una de sus sales con alquil litio y dióxido de carbono.

25

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el alquil litio es n-butil litio.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la amina secundaria es pirrolidina.

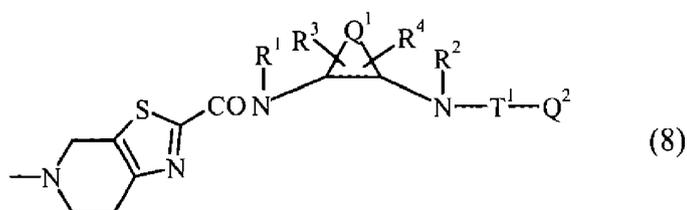
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el nitrito de metal alcalino es nitrito de sodio.

30

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto obtenido de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 1 se trata con ácido clorhídrico para obtener la sal hidrocloreuro del compuesto de fórmula (5).

35

6. Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (8) o una de sus sales:



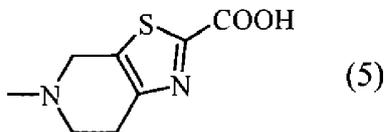
en donde

40

cada uno de R¹ y R² representa un átomo de hidrógeno;
 Q¹ representa alquileo C₄;
 R³ representa un átomo de hidrógeno;
 R⁴ representa un N,N-dimetilcarbamoilo;
 Q² representa 5-cloropiridin-2-ilo;

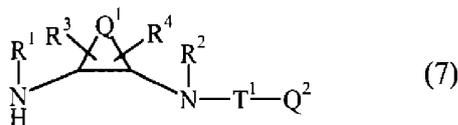
T¹ representa carbonilo, -C(=O)-C(=O)-N(R'), -C(=S)-C(=O)-N(R')-, -C(=O)-C(=S)-N(R')-, o -C(=S)-C(=S)-N(R')- (en donde R' representa un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6), en donde el procedimiento **se caracteriza** por la preparación de una sal de ácido clorhídrico del compuesto (5) representado por la fórmula (5):

5



a través de un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, seguido de hacer reaccionar la sal de ácido clorhídrico con diaminas de fórmula (7) o una de sus sales:

10



(en donde R¹, R², R³, R⁴, T¹, Q¹ y Q² tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente).

15 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en donde

20 cada uno de R¹ y R² representa un átomo de hidrógeno;
 Q¹ representa alquileo C4;
 R³ representa un átomo de hidrógeno;
 R⁴ representa un N,N-dimetilcarbamoilo;
 Q² representa 5-cloropiridin-2-ilo;
 T¹ representa -C(=O)-C(=O)-N(R') (en donde R' representa un átomo de hidrógeno).