

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 527**

51 Int. Cl.:

C07D 207/06 (2006.01)

C07D 239/46 (2006.01)

C07D 239/47 (2006.01)

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 239/545 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2015** E 15778411 (7)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018** EP 3194402

54 Título: **Métodos para preparar moduladores de receptores tipo Toll**

30 Prioridad:

16.09.2014 US 201462051044 P

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

29.03.2019

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
Intellectual Property Dept., 333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**ALLEN, DARIN;
BROWN, BRANDON HEATH;
CHAO, JESSICA JADE;
HALCOMB, RANDALL L.;
HRVATIN, PAUL;
MCFADDEN, RYAN;
ROETHLE, PAUL;
RUDIO, ERWINA;
YANG, HONG y
YU, RICHARD HUNG CHIU**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 706 527 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).

DESCRIPCION

Métodos para preparar moduladores de receptores tipo Toll

5 ANTECEDENTES

10 El sistema inmune innato proporciona al cuerpo con una primera línea de defensa contra los patógenos invasores. En una respuesta inmune innata, un patógeno invasor es reconocido por un receptor codificado por la línea germinal, la activación del cual inicia una cascada de señalización que lleva a la inducción de la expresión de citoquinas. Los receptores innatos del sistema inmune tienen una especificidad amplia, reconociendo estructuras moleculares que están altamente conservadas entre diferentes patógenos. Una familia de estos receptores se conoce como receptores tipo Toll (TLR), debido a su homología con los receptores que se identificaron y nombraron primero en *Drosophila*, y están presentes en células como macrófagos, células dendríticas y células epiteliales.

15 Hay por lo menos diez TLR diferentes en los mamíferos. Se han identificado los ligandos y las cascadas de señalización correspondientes para algunos de estos receptores. Por ejemplo, el TLR2 es activado por la lipoproteína de las bacterias (por ejemplo, *E. coli.*), el TLR3 es activado por ARN de doble cadena, el TLR4 es activado por lipopolisacárido (es decir, LPS o endotoxina) de bacterias gram-negativas (por ejemplo, *Salmonella* y *E. coli* O157:H7), el TLR5 es activado por la flagelina de bacterias móviles (por ejemplo, *Listeria*), el TLR-7 reconoce y responde al imiquimod y el TLR9 es activado por secuencias de CpG no metiladas de ADN patógeno. La estimulación de cada uno de estos receptores lleva a la activación del factor de transcripción NF- κ B, y otras moléculas de señalización que están implicadas en la regulación de la expresión de los genes de citoquinas, incluyendo aquellas que codifican el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), y ciertas quimiocinas. Los agonistas de TLR-7 son inmunoestimulantes e inducen la producción de interferón- α endógeno *in vivo*.

20 Hay una serie de enfermedades, trastornos y afecciones relacionadas con los TLR, por lo que se cree que las terapias que usan un agonista de TLR son prometedoras, incluyendo pero no limitadas a, melanoma, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, carcinoma de células renales, mieloma, rinitis alérgica, asma, EPOC, colitis ulcerosa, fibrosis hepática, e infecciones virales como VHB, virus *Flaviviridae*, VHC, HPV, RSV, SARS, VIH o gripe.

25 El tratamiento de las infecciones por el virus *Flaviviridae* con agonistas de TLR es particularmente prometedor. Los virus de la familia *Flaviviridae* comprenden por lo menos tres géneros distinguibles que incluyen *pestivirus*, *flavivirus* y *hepacivirus* (Calisher, et al., *J. Gen. Virol.*, 1993, 70, 37-43). Aunque los *pestivirus* causan muchas enfermedades animales económicamente importantes, como el virus de la diarrea viral bovina (BVDV), el virus de la fiebre porcina clásica (CSFV, cólera porcino) y la enfermedad fronteriza del ovino (BDV), su importancia en la enfermedad humana está menos caracterizada (Moennig, V., et al., *Adv. Vir. Res.* 1992, 48, 53-98). Los *Flavivirus* son responsables de enfermedades humanas importantes como la fiebre del dengue y la fiebre amarilla, mientras que los *hepacivirus* causan infecciones por el virus de la hepatitis C en humanos. Otras infecciones virales importantes provocadas por la familia *Flaviviridae* incluyen el virus del Nilo Occidental (WNV), el virus de la encefalitis japonesa (JEV), el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Junjin, la encefalitis del valle Murray, la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk y el virus Zika. Combinadas, las infecciones de la familia del virus *Flaviviridae* provocan una mortalidad, morbilidad y pérdidas económicas significativas en todo el mundo. Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollar tratamientos eficaces para las infecciones por el virus *Flaviviridae*.

30 El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de enfermedad hepática crónica en todo el mundo (Boyer, N. et al. *J Hepatol.* 32:98-112, 2000), por lo que un enfoque significativo de la investigación antiviral actual está dirigido al desarrollo métodos de tratamiento de enfermedades mejoradas de las infecciones crónicas por VHC en humanos (Di Besceglie, A.M. y Bacon, B.R., *Scientific American*, octubre; 80-85, (1999); Gordon, C.P., et al., *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1-20 ; Maradpour, D.; et al., *Nat. Rev. Micro.* 2007, 5(6), 453-463). Una serie de tratamientos contra el VHC son revisados por Bymock et al. en *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11: 2; 79-95 (2000). Hay principalmente dos compuestos antivirales, la ribavirina, un análogo de nucleósido, y el interferón alfa (α) (IFN), que se usan para el tratamiento de infecciones crónicas por VHC en humanos. La ribavirina sola no es eficaz para reducir los niveles de ARN viral, tiene toxicidad significativa, y se sabe que induce anemia. Se ha informado que la combinación de IFN y ribavirina es eficaz en el tratamiento de la hepatitis C crónica (Scott, L, J., et al. *Drugs* 2002, 62, 507-556) pero menos de la mitad de los pacientes a los que se les ha administrado este tratamiento muestran una beneficio persistente.

35 El VHC es reconocido por mecanismos de detección de virus innatos que inducen una respuesta rápida de IFN (Dustin, et al., *Annu. Rev. Immunol* 2007, 25, 71-99). Es probable que las fuentes de IFN sean, por lo menos, los hepatocitos infectados y particularmente las células dendríticas plasmocitoides (pDC) que expresan altamente los receptores TLR-7 y secretan altas cantidades de IFN. Horsmans, et al. (*Hepatology*, 2005, 42, 724-731), demostró que un tratamiento de 7 días una vez al día con el agonista de TLR-7 isatoribina reduce las concentraciones de virus

en plasma en pacientes infectados por VHC. Lee, et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103, 1828-1833), demostraron que la estimulación con TLR-7 puede inducir la inmunidad contra VHC tanto por un IFN como por mecanismos independientes del IFN. Estos trabajadores también revelaron que el TLR-7 se expresa en hepatocitos normales como también los infectados por el VHC. Estos resultados combinados apoyan la conclusión de que la estimulación de los receptores de TLR-7, como la administración de un agonista de TLR-7, es un mecanismo viable para tratar eficazmente las infecciones por VHC naturales. Como la necesidad de tratamientos más eficaces para las infecciones por VHC, hay una necesidad de desarrollar agonistas de TLR-7 seguros y terapéuticamente eficaces.

De manera similar, a pesar de la existencia de vacunas eficaces, la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) sigue siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo con 400 millones de portadores crónicos. Estos pacientes infectados están expuestos al riesgo de desarrollar cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (Lee, W.M. 1997, N. Eng. J. Med., 337, 1733-1745). Actualmente, se cree que hay aproximadamente 1,25 millones de portadores de hepatitis B crónica solo en los Estados Unidos, con 200.000 personas infectadas cada año por contacto con sangre o fluidos corporales.

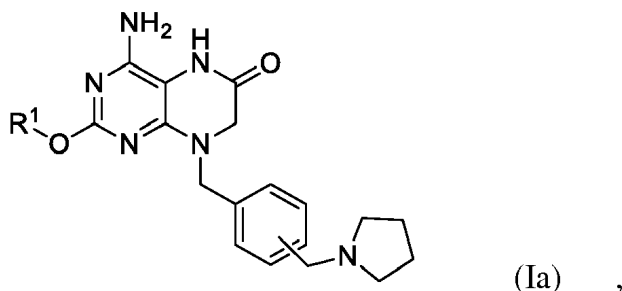
El virus de la hepatitis B está en segundo lugar después del tabaco como causa de cáncer humano. El mecanismo por el cual el VHB induce el cáncer es desconocido, aunque se postula que puede desencadenar directamente el desarrollo del tumor, o desencadenar indirectamente el desarrollo del tumor a través de la inflamación crónica, la cirrosis y la regeneración celular asociada con la infección.

El virus de la hepatitis B ha alcanzado niveles epidémicos en todo el mundo. Después de un período de incubación de dos a seis meses en el que el huésped desconoce la infección, la infección por VHB puede provocar hepatitis aguda y daño hepático, que causa dolor abdominal, ictericia y niveles elevados en la sangre de ciertas enzimas. El VHB puede provocar hepatitis fulminante, una forma rápidamente progresiva, a menudo fatal, de la enfermedad en la cual se destruyen secciones masivas del hígado. Los pacientes típicamente se recuperan de la hepatitis viral aguda. Sin embargo, en algunos pacientes, los niveles altos de antígeno viral persisten en la sangre durante un período prolongado, o indefinido, provocando una infección crónica. Las infecciones crónicas pueden llevar a hepatitis crónica persistente. Los pacientes infectados con VHB persistente crónico son más comunes en países en desarrollo. A mediados de 1991, hubo aproximadamente 225 millones de portadores crónicos de VHB solo en Asia y, en todo el mundo, casi 300 millones de portadores. La hepatitis crónica persistente puede provocar fatiga, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, un cáncer primario de hígado.

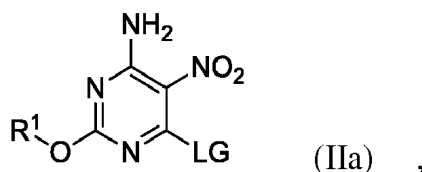
En los países industrializados occidentales, los grupos de alto riesgo de infección por VHB incluyen aquellos en contacto con portadores de VHB o sus muestras sanguíneas. La epidemiología del VHB es, de hecho, muy similar a la del VIH, lo que explica por qué la infección por VHB es común entre los pacientes con SIDA o infecciones asociadas con VIH. Sin embargo, el VHB es más contagioso que el VIH. Para mejorar el sufrimiento y prolongar la vida de los huéspedes infectados se siguen buscando nuevos compuestos y métodos para tratar el SIDA y atacar el virus del VIH.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un método para elaborar un compuesto de Fórmula Ia:

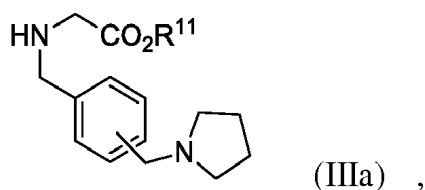


que incluye el paso de formar una primera mezcla de la reacción de un compuesto de Fórmula IIa:



una base no nucleófila, un primer solvente y un compuesto de Fórmula IIIa:

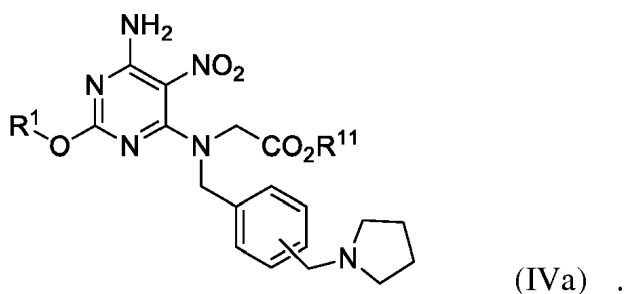
5



bajo condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula IVa:

10

15



20

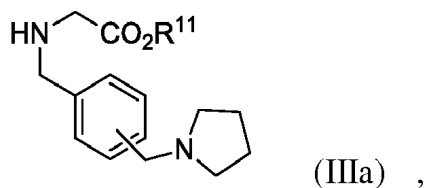
25

El método también incluye el paso de formar una segunda mezcla de la reacción del compuesto de Fórmula IVa, un segundo solvente y un agente reductor bajo condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula Ia. Los grupos R¹ y R¹¹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆; y LG es halógeno, -OH, o -OSO₂R¹³, en donde R¹³ puede ser alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o arilo, en donde el grupo arilo puede estar sustituido con 1 a 3 grupos R^{13a} que pueden ser cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, halógeno o NO₂.

30

La presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula IIIa:

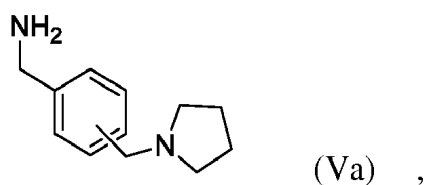
35



40

que incluye el paso de formar una primera mezcla de la reacción de OHC-CO₂R¹¹, un agente reductor y un compuesto de Fórmula Va:

45

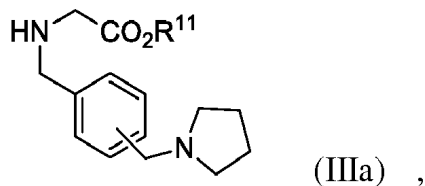


50

bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IIIa, en donde el grupo R¹¹ puede ser alquilo C₁-C₆.

La presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula IIIa:

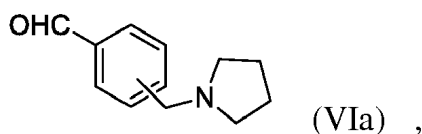
55



60

que incluye el paso de formar una primera mezcla de la reacción de H₂ N-CH₂-CO₂R¹¹, una base no nucleófila y un compuesto de Fórmula VIa:

65



bajo condiciones adecuadas para formar un compuesto intermedio. El método también incluye el paso de formar una segunda mezcla de la reacción del compuesto intermedio y un agente reductor, bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula IIIa, en la que R¹¹ puede ser alquilo C₁-C₆.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra la preparación del compuesto de Fórmula IIIa mediante alquilación del compuesto de Fórmula Va.

La Figura 2 muestra la preparación del compuesto de Fórmula IIIa mediante aminación reductora con el compuesto de Fórmula Va.

La Figura 3 muestra la preparación del compuesto de Fórmula IIIa mediante aminación reductora con el compuesto de Fórmula VIa, en donde el compuesto de Fórmula VIa se prepara a partir de aminación reductora con 3-bromo-benzaldehído usando pirrolidina, seguido de reacción de Grignard con dimetilformamida para instalar el aldehído.

La Figura 4 muestra la preparación del compuesto de Fórmula IIIa mediante aminación reductora con el compuesto de Fórmula VIa, donde el compuesto de Fórmula VIa se prepara por reducción del precursor de ciano.

La Figura 5 muestra la preparación del compuesto de Fórmula IIe a partir del derivado de dihidroxi nitrando primero la posición 5 del anillo de pirimidina, la conversión de los grupos 4,6-hidroxi en grupos cloro, y luego la conversión de un grupo cloro en una amina.

La Figura 6 muestra la preparación del compuesto de Fórmula I acoplado el compuesto de Fórmula II que tiene un grupo saliente de cloro, con la sal de bis-oxalato del compuesto de Fórmula III, seguido por el cierre del anillo usando Zn/HOAc.

La Figura 7 muestra la preparación del compuesto de Fórmula I acoplado el compuesto de Fórmula II que tiene un grupo saliente -O-tosilo formado in situ con tosilo-cloruro y 2,4,6-colidina, con la sal de bis-oxalato del compuesto de Fórmula III, seguido por el cierre del anillo usando Raney/Ni. También se muestra la preparación del compuesto de Fórmula II.

La Figura 8 muestra la preparación del compuesto de Fórmula I acoplado el compuesto de Fórmula II que tiene un grupo saliente de cloro, con el compuesto de Fórmula III, seguido por el cierre del anillo usando Raney/Ni. También se muestra la preparación del compuesto de Fórmula III.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. GENERAL

La presente invención proporciona un método para preparar compuestos de Fórmula Ia, como 4-amino-2-butoxi-8-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona. Pueden usarse varios métodos diferentes. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula IIa, como 2-n-butoxi-6-cloro-5-nitropirimidin-4-amina, pueden combinarse con compuestos de Fórmula IIIa, como N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)bencil glicinato bis-oxalato de etilo, para formar compuestos intermedios de Fórmula IVa, que se modifican luego para formar los compuestos de Fórmula Ia. La presente invención también proporciona métodos para preparar los compuestos de Fórmula IIIa.

II. DEFINICIONES

"Formar una mezcla de la reacción" se refiere al proceso de poner en contacto por lo menos dos especies distintas de tal manera que se mezclen y puedan reaccionar. Debe apreciarse, sin embargo, que el producto de la reacción resultante puede producirse directamente a partir de una reacción entre los reactivos añadidos o a partir de un intermedio de uno o más de los reactivos añadidos que se pueden producir en la mezcla de la reacción.

"Base no nucleófila" se refiere a un donante de electrones, una base de Lewis, como bases de nitrógeno que incluyen trietilamina, diisopropilammina, N,N-dietilanilina, piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina y quinuclidina.

"Solvente" se refiere a una sustancia, como un líquido, capaz de disolver un soluto. Los solventes pueden ser polares o no polares, próticos o apróticos. Los solventes polares tienen típicamente una constante dieléctrica mayor que aproximadamente 5 o un momento dipolar superior a aproximadamente 1,0, y los solventes no polares tienen una constante dieléctrica menor que aproximadamente 5 o un momento dipolar inferior a aproximadamente 1,0. Los solventes próticos se caracterizan por tener un protón disponible para su eliminación, como por ejemplo teniendo un grupo hidroxilo o carboxi. Los solventes apróticos carecen de tal grupo. Los solventes próticos polares representativos incluyen alcoholes (metanol, etanol, propanol, isopropanol, etc.), ácidos (ácido fórmico, ácido acético, etc.) y agua. Los solventes apróticos polares representativos incluyen diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, acetona, acetato de etilo, dimetilformamida, acetonitrilo y dimetilsulfóxido. Los solventes no polares representativos incluyen alcanos (pentanos, hexanos, etc.), cicloalcanos (ciclopentano, ciclohexano, etc.), benceno, tolueno y 1,4-dioxano. Otros solventes son útiles en la presente invención.

"Agente reductor" se refiere a un agente capaz de reducir un átomo desde un estado de oxidación más alto a un estado de oxidación inferior. Los agentes reductores pueden incluir, pero no están limitados a, zinc, hierro, níquel Raney, sulfuro de sodio, ditionito de sodio, sulfuro de amonio, paladio sobre carbono, y donantes de hidrógeno como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio y sodiotriacetoxiborohidruro.

"Grupo saliente" se refiere a grupos que mantienen el par de electrones de enlace durante la escisión del enlace heterolítico. Por ejemplo, un grupo saliente se desplaza fácilmente durante una reacción de desplazamiento nucleófila. Los grupos salientes adecuados incluyen, pero no están limitados a, cloruro, bromuro, mesilato, tosilato, triflato, 4-nitrobenzenosulfonato, 4-clorobenzenosulfonato, etc. Un experto en la técnica reconocerá otros grupos salientes útiles en la presente invención.

"Alquilo" se refiere a un hidrocarburo acíclico lineal o ramificado que contiene átomos de carbono normales, secundarios o terciarios. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₂₀), de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₁₀) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, como C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₁₋₇, C₁₋₈, C₁₋₉, C₁₋₁₀, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ y C₅₋₆. Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, metilo (Me, -CH₃), etilo ((Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (s-Pn, s-Pentilo, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (t-Pn, t-Pentilo, -C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (neo-Pn, neo-Pentilo, -CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octilo (-CH₂)₇CH₃.

"Halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I.

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan con un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₁₂), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃, y similares.

"Ariilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que tiene cualquier número adecuado de átomos del anillo y cualquier número adecuado de anillos. Los grupos ariilo pueden incluir cualquier número adecuado de átomos en el anillo, como 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 átomos en el anillo, así como de 6 a 10, de 6 a 12, o de 6 a 14 miembros del anillo. Los grupos ariilo pueden ser monocíclicos, fusionados para formar grupos bicíclicos o tricíclicos, o enlazarse por un enlace para formar un grupo biarilo. Los grupos ariilo representativos incluyen fenilo, naftilo y bifenilo. Otros grupos ariilo incluyen bencilo, que tiene un grupo de enlace metileno. Algunos grupos ariilo tienen de 6 a 12 miembros del anillo, como fenilo, naftilo o bifenilo. Otros grupos ariilo tienen de 6 a 10 miembros del anillo, como fenilo o naftilo. Algunos otros grupos ariilo tienen 6 miembros en el anillo, como el fenilo.

"Amino" se refiere a un grupo -NR'R", donde R' y R" pueden ser cualquier sustituyente adecuado, como hidrógeno o alquilo.

"Amoniaco" se refiere a NH₃.

"Ciano" se refiere a -CN.

"Hidroxilo" se refiere a -OH.

"Nitro" se refiere a $-\text{NO}_2$.

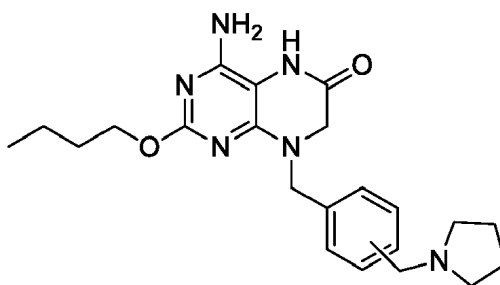
"Aldehído" se refiere a $-\text{CHO}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, y puede escribirse al revés para estructuras químicas: "OHC-" o "H(O)C-".

"Ester" se refiere a $-\text{CO}_2\text{R}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, y puede escribirse al revés para estructuras químicas: "RO₂C-" o "RO(O)C-".

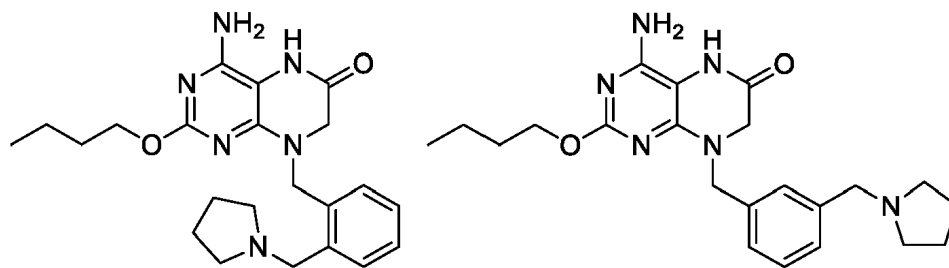
"Escala de kilogramos" se refiere a una reacción realizada donde por lo menos uno de los reactivos usados está en una cantidad de por lo menos 1 kilogramo.

III. COMPUESTOS

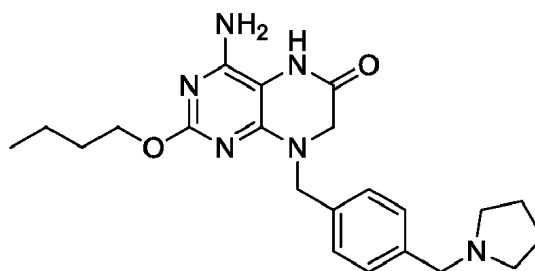
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula la puede tener la estructura:



En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula la puede tener la estructura:

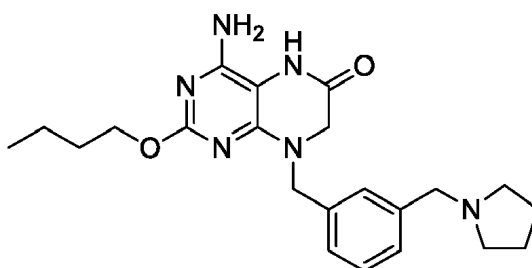


o



En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula la puede tener la estructura:

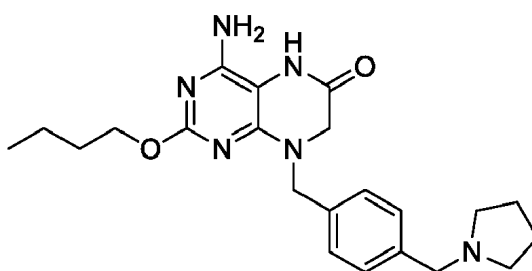
5



10

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula Ia puede tener la estructura:

15



20

25

IV. MÉTODO DE PREPARACIÓN DE PTERIDINONAS DE FÓRMULA Ia

30

Los compuestos de Fórmula Ia pueden prepararse mediante una variedad de medios. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula Ia pueden prepararse como se describe a continuación, a través de la N-arilación de un compuesto de Fórmula IIa con el compuesto de Fórmula IIIa, concretamente N-[3-pirrolidin-1-ilmetil]bencil]glicinato de etilo. El producto intermedio, Fórmula IVa, puede convertirse en el compuesto de Fórmula Ia bajo condiciones reductoras para cerrar el anillo y formar el compuesto deseado. El anillo arilo de Fórmula IIa puede incluir un grupo saliente como un grupo cloro o -O-tosilo. Además, el cierre del anillo de Fórmula IVa puede realizarse con una variedad de agentes reductores como níquel Raney o Zn/HOAc.

35

40

45

50

55

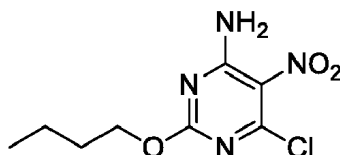
60

65

El grupo LG de la Fórmula IIa es halógeno, -OH, o -OSO₂R¹³, en donde R¹³ puede ser alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o arilo, en donde el grupo arilo está sustituido con 1 a 3 grupos R^{13a} que son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, halógeno o NO₂. En algunas realizaciones, el grupo LG de Fórmula IIa puede ser cloro, -OH o -OSO₂R¹³, en donde R¹³ puede ser metilo, trifluorometilo o fenilo, en donde el fenilo puede estar sustituido con 1 grupo R^{13a} que puede ser metilo, flúor, cloro, bromo o NO₂. En algunas realizaciones, el grupo LG de Fórmula IIa puede ser cloro, bromo, hidroxilo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, toluenosulfonato, 4-nitrobenenosulfonato y 4-clorobenosulfonato. En algunas realizaciones, el grupo LG de Fórmula IIa puede ser halógeno, -OH, o -O-tosilo. En algunas realizaciones, el grupo LG de Fórmula IIa puede ser cloro o bromo. En algunas realizaciones, el grupo LG de Fórmula IIa puede ser cloro. En algunas realizaciones, el grupo LG de Fórmula II puede ser cloro, -OH, o -O-tosilo. En algunas realizaciones, el grupo LG de Fórmula IIa puede ser cloro o -OH.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIa puede tener la estructura:

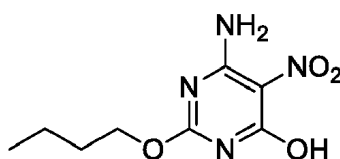
50



55

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIa puede tener la estructura:

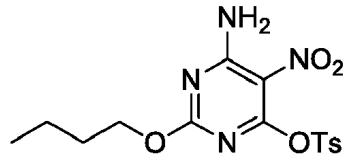
60



65

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIa puede tener la estructura:

5

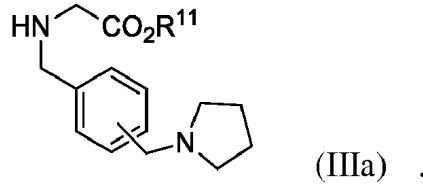


Los grupos R¹ y LG de Fórmula IIa son como se ha descrito anteriormente.

10

El compuesto de Fórmula IIIa es:

15



20

R¹¹ de Fórmula IIIa es como se ha descrito anteriormente.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIIa puede tener la estructura:

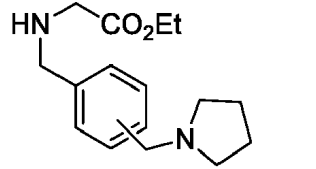
25



30

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIIa puede tener la estructura:

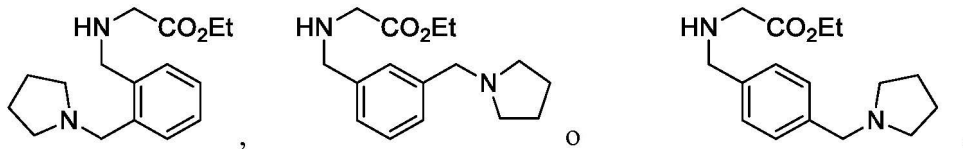
35



40

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIIa puede tener la estructura:

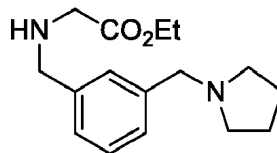
45



50

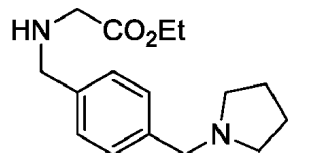
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIIa puede tener la estructura:

55



En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIIa puede tener la estructura:

60

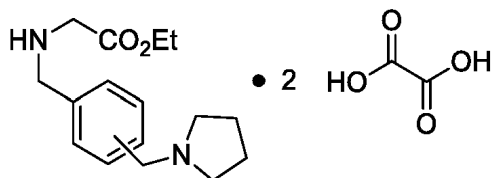


65

El compuesto de Fórmula IIIa puede estar en cualquier forma adecuada. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula IIIa puede estar en forma neutra o en una forma de sal. Las formas de sal adecuadas del compuesto de Fórmula IIIa incluyen, pero no están limitadas a, sales de adición de ácidos inorgánicos como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato y nitrato; sales de adición de ácidos orgánicos como acetato, oxalato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y ascorbato; sales con aminoácidos ácidos como aspartato y glutamato. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIIa puede ser una sal. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIIa puede ser la sal bis-oxalato. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIIa puede ser la sal bis-oxalato:

5

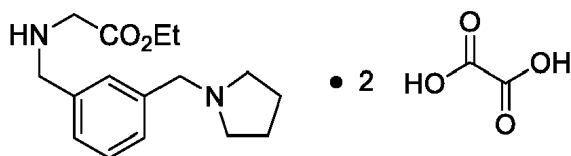
10



En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIIa puede ser la sal bis-oxalato:

15

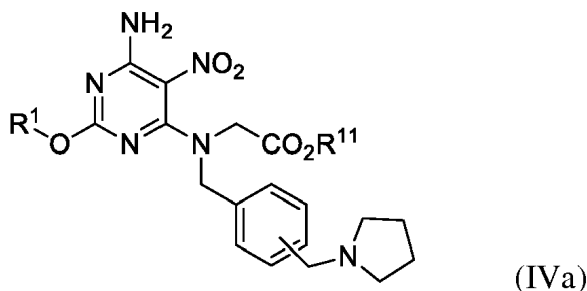
20



El compuesto de Fórmula IVa es:

25

30



35

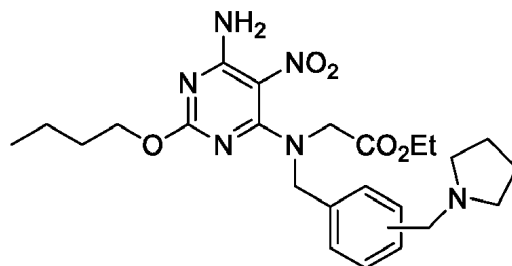
40

Los grupos R¹ y R¹¹ de Fórmula IVa son como se ha descrito anteriormente.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IVa o puede tener la estructura:

45

50

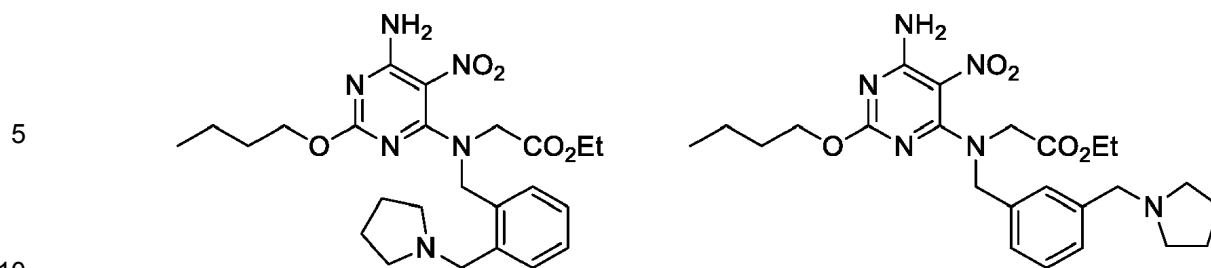


55

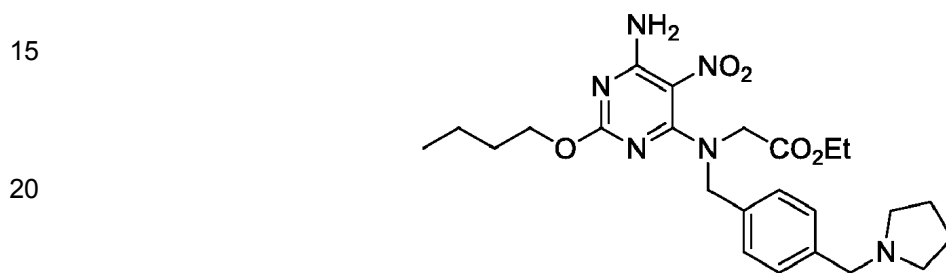
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IVa puede tener la estructura:

60

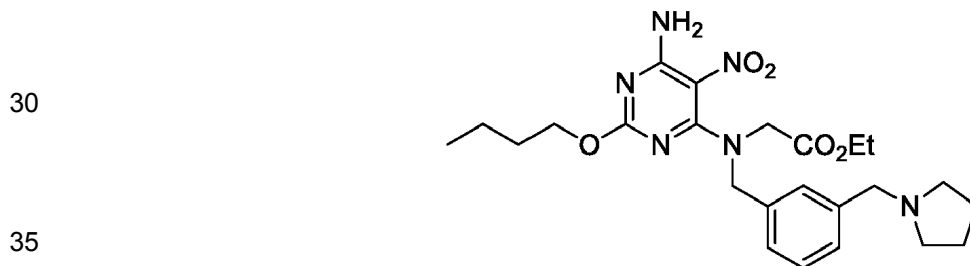
65



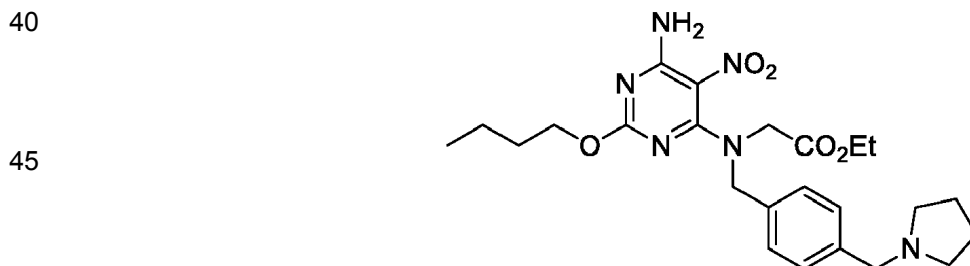
o



25 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IVa puede tener la estructura:



40 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IVa puede tener la estructura:



55 La presente invención proporciona un método para elaborar un compuesto de Fórmula Ia, que incluye el paso de formar una primera mezcla de la reacción de un compuesto de Fórmula IIa, una base no nucleófila, un primer solvente, y un compuesto de Fórmula IIIa, bajo condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula IVa. El método también incluye el paso de formar una segunda mezcla de la reacción del compuesto de Fórmula IVa, un segundo solvente, y un agente reductor bajo condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula Ia. El Grupo R¹ de las Fórmulas Ia, IIa y IVa, y R¹¹ de las Fórmulas IIIa y IVa son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆; y LG de Fórmula IIa se selecciona de halógeno, -OH y -OSO₂R¹³, en donde R¹³ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y arilo, en donde el grupo arilo está sustituido con 1 a 3 grupos R^{13a} seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, halógeno y NO₂.

60 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para elaborar un compuesto de Fórmula Ia, que incluye el paso de formar una primera mezcla de la reacción de un compuesto de Fórmula IIa, una base no nucleófila, un primer solvente, y un compuesto de Fórmula IIIa, bajo condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula IVa. El método también incluye el paso de formar una segunda mezcla de la reacción del compuesto de Fórmula IVa, un segundo solvente y un agente reductor bajo condiciones adecuadas para preparar el

65

compuesto de Fórmula Ia. El grupo R¹ de las Fórmulas Ia, IIa y IVa, y R¹¹ de las Fórmulas IIIa y IVa son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆; y LG de Fórmula IIa se selecciona de halógeno, -OH y -O-tosilo. En algunas realizaciones, los grupos R¹ y LG pueden ser como se ha descrito anteriormente.

5 Puede usarse cualquier base no nucleófila adecuada en el método de la presente invención. En algunas realizaciones, la base no nucleófila se puede seleccionar de trietilamina, diisopropilil amina, N,N-dietilanilina, piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina y quinúclidina. En algunas realizaciones, la base no nucleófila puede seleccionarse de trietilamina, diisopropilil amina, piridina, 2,6-lutidina y 4-dimetilaminopiridina. En algunas realizaciones, la base no nucleófila puede ser trietilamina. En algunas realizaciones, la base no nucleófila puede ser 2,4,6-colidina. En algunas realizaciones, la base no nucleófila puede ser 2,4,6-colidina.

15 El primer solvente puede ser cualquier solvente adecuado, como acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el primer solvente puede ser acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el primer solvente puede ser acetato de etilo, acetato de isopropilo o tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, el primer solvente puede ser acetato de etilo. En algunas realizaciones, el primer solvente puede ser acetato de isopropilo. En algunas realizaciones, el primer solvente puede ser acetato de isopropilo. En algunas realizaciones, el primer solvente puede ser tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido. En algunas realizaciones, el primer solvente puede ser acetonitrilo.

20 El compuesto de Fórmula IIIa puede ser de cualquier forma adecuada. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIIa puede ser la sal bis-oxalato de Fórmula IIIa.

25 El paso de N-arilación para formar el compuesto de Fórmula IVa puede realizarse bajo cualquier condición de reacción adecuada. Por ejemplo, la primera mezcla de la reacción puede estar a cualquier temperatura adecuada como, pero no limitado a, por debajo de la temperatura ambiente, a temperatura ambiente o por encima de la temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la temperatura de la primera mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -20° C a aproximadamente 100° C, o de aproximadamente 0° C a aproximadamente 50° C, o de aproximadamente 10° C a aproximadamente 40° C, o de aproximadamente 10° C a aproximadamente 30° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la primera mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente 20° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la primera mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente 0° C a aproximadamente 100° C, o de aproximadamente 25° C a aproximadamente 100° C, o de aproximadamente 50° C a aproximadamente 75° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la primera mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente 60° C.

40 El paso de N-arilación para formar el compuesto de Fórmula IVa puede realizarse para cualquier tiempo de reacción adecuado. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede ser de minutos, horas o días. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción puede ser de varias horas, como durante la noche. La primera mezcla de la reacción también puede estar a cualquier presión adecuada. Por ejemplo, la primera mezcla de la reacción puede estar por debajo de la presión atmosférica, a aproximadamente la presión atmosférica, o por encima de la presión atmosférica. En algunas realizaciones, la primera mezcla de la reacción puede estar a aproximadamente la presión atmosférica.

45 El paso de N-arilación puede preparar el compuesto de Fórmula IVa con cualquier rendimiento adecuado. Por ejemplo, el rendimiento del compuesto de Fórmula IVa puede ser por lo menos aproximadamente el 10% del compuesto de Fórmula II o IIa, o por lo menos aproximadamente el 15%, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, o por lo menos aproximadamente el 75% del compuesto de Fórmula II o IIa. En algunas realizaciones, el rendimiento de la Fórmula IVa puede ser por lo menos el 25% del compuesto de Fórmula II o IIa. En algunas realizaciones, el rendimiento de la Fórmula IVa puede ser por lo menos el 35% del compuesto de Fórmula II o IIa. En algunas realizaciones, el rendimiento de la Fórmula IVa puede ser por lo menos el 50% del compuesto de Fórmula IIa. En algunas realizaciones, el rendimiento de la Fórmula IVa puede ser por lo menos el 75% del compuesto de Fórmula IIa.

50 El compuesto de Fórmula IVa preparado en el paso de N-arilación puede estar en cualquier forma adecuada. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula IVa puede estar en forma neutra o en forma de sal. Cualquier forma de sal del compuesto de Fórmula IVa puede prepararse en el paso de N-arilación. Las formas de sal adecuadas del compuesto de Fórmula IVa incluyen, pero no están limitadas a, sales de adición de ácidos inorgánicos como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato y nitrato; sales de adición de ácidos orgánicos como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y ascorbato; sales con aminoácidos ácidos como aspartato y glutamato. Las sales pueden ser en algunos casos hidratos o solvatos de etanol. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IVa puede ser una sal. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IVa puede ser la sal clorhídrica.

65

5 Cuando el compuesto de Fórmula IVa es una sal, el método de la presente invención puede incluir un paso
 opcional para formar la forma de sal del compuesto de Fórmula IVa. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula IVa
 puede combinarse en una mezcla de la reacción con un ácido, preparando así la forma de sal del compuesto de
 Fórmula IVa. En algunas realizaciones, el método puede incluir formar una mezcla de la reacción del compuesto de
 Fórmula IVa y ácido clorhídrico para formar una forma de cloruro de monohidrógeno del compuesto de Fórmula IVa.
 En algunas realizaciones, el método puede incluir formar una mezcla de la reacción del compuesto de Fórmula IVa y
 ácido clorhídrico para formar la sal de cloruro de monohidrógeno del compuesto de Fórmula IVa. Puede usarse
 cualquier solvente adecuado en la preparación de la forma de sal del compuesto de Fórmula IVa. Por ejemplo, el
 solvente puede ser el mismo solvente que el primer solvente usado para preparar el compuesto de Fórmula IVa. En
 algunas realizaciones, el solvente puede ser acetato de etilo, acetato de isopropilo o tetrahidrofurano, o
 combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el solvente puede ser acetato de etilo. En algunas
 realizaciones, el solvente puede ser acetato de etilo o acetato de isopropilo. En algunas realizaciones, el solvente
 puede ser acetato de isopropilo.

15 El segundo paso para preparar el compuesto de Fórmula Ia incluye un cierre del anillo reductor. El agente
 reductor del segundo paso puede incluir cualquier agente reductor adecuado capaz de reducir el compuesto nitro y
 permitir que el cierre del anillo forme el compuesto de Fórmula Ia. Los agentes reductores representativos incluyen,
 pero no están limitados a, zinc, hierro, níquel Raney, sulfuro de sodio, ditionito de sodio, sulfuro de amonio, paladio
 sobre carbono, hidruro de litio y aluminio y borohidruro de sodio. En algunas realizaciones, el agente reductor puede
 ser zinc o níquel Raney. En algunas realizaciones, el agente reductor puede ser zinc. En algunas realizaciones, el
 agente reductor puede ser níquel Raney.

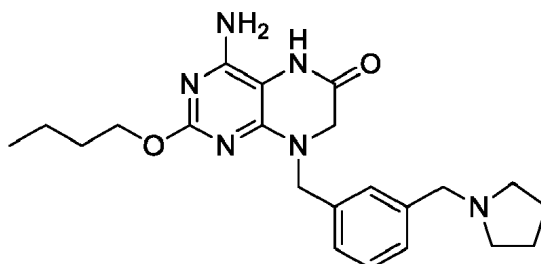
25 La segunda mezcla de la reacción puede incluir cualquier solvente adecuado. Por ejemplo, el segundo
 solvente puede ser ácido acético, agua, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano o combinaciones de los
 mismos. En algunas realizaciones, el segundo solvente puede incluir ácido acético. En algunas realizaciones, el
 segundo solvente puede incluir ácido acético y agua.

30 El paso de reducción de la formación del compuesto de Fórmula Ia puede realizarse bajo cualquier
 condición de reacción adecuada. Por ejemplo, la segunda mezcla de la reacción puede estar a cualquier
 temperatura adecuada, como pero no limitado a, por debajo de la temperatura ambiente, a temperatura ambiente o
 por encima de la temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la temperatura de la segunda mezcla de la
 reacción puede ser de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C , o de aproximadamente 0°C a
 aproximadamente 50°C , o de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C . En algunas realizaciones, la
 temperatura de la segunda mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C .
 En algunas realizaciones, la temperatura de la segunda mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente 20°C .

40 El paso de reducción de la formación del compuesto de Fórmula Ia puede realizarse para cualquier tiempo
 de reacción adecuado. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede ser de minutos, horas o días. En algunas
 realizaciones, el tiempo de reacción puede ser de varias horas, como durante la noche. La segunda mezcla de la
 reacción también puede estar a cualquier presión adecuada. Por ejemplo, la segunda mezcla de la reacción puede
 estar por debajo de la presión atmosférica, a aproximadamente la presión atmosférica, o por encima de la presión
 atmosférica. En algunas realizaciones, la segunda mezcla de la reacción puede estar a aproximadamente la presión
 atmosférica.

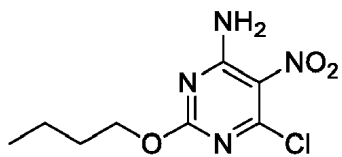
45 El paso de reducción puede preparar el compuesto de Fórmula Ia en cualquier rendimiento adecuado. Por
 ejemplo, el rendimiento del compuesto de Fórmula Ia puede ser por lo menos aproximadamente el 10% del
 compuesto de Fórmula IVa, o por lo menos aproximadamente el 15%, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, o por
 lo menos aproximadamente el 75% del compuesto de Fórmula IVa. En algunas realizaciones, el rendimiento de la
 Fórmula Ia, la o Ib puede ser por lo menos el 25% del compuesto de Fórmula IVa. En algunas realizaciones, el
 rendimiento de la Fórmula Ia puede ser por lo menos el 50% del compuesto de Fórmula IVa. En algunas
 realizaciones, el rendimiento de la Fórmula Ia puede ser por lo menos el 65% del compuesto de Fórmula IVa.

55 En algunas realizaciones, el método para preparar el compuesto de Fórmula Ia que tiene la estructura:



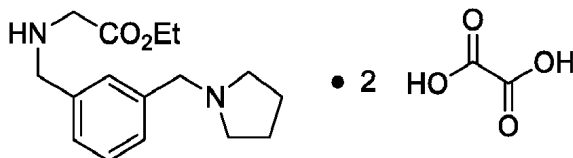
incluye el paso de formar la primera mezcla de la reacción del compuesto de Fórmula IIa que tiene la estructura:

5



10 trietilamina, acetato de etilo y la sal de bisoxalato del compuesto de Fórmula IIIa que tiene la estructura:

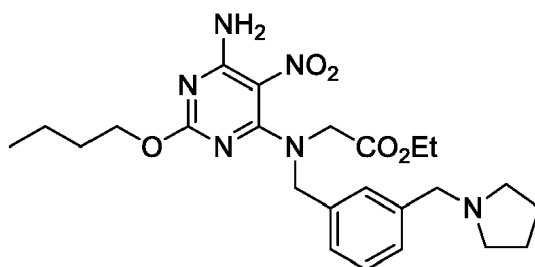
15



20

bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IVa que tiene la estructura:

25



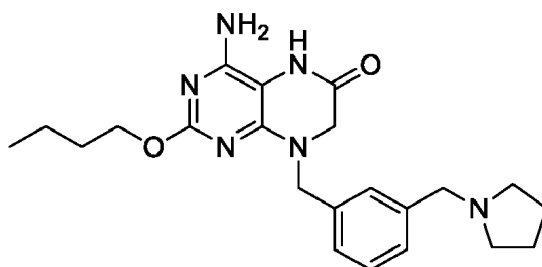
30

El método también incluye el paso de formar una mezcla de la reacción del compuesto de Fórmula IVa y ácido clorhídrico para formar una forma de monoclóhidrato del compuesto de Fórmula IVa. El método también incluye el paso de formar la segunda mezcla de la reacción de la sal de monoclóhidrato del compuesto de Fórmula IVa, zinc y ácido acético, bajo condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula Ia.

35

En algunas realizaciones, el método para preparar el compuesto de Fórmula Ia que tiene la estructura:

40

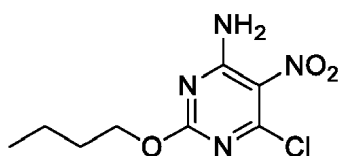


45

50 incluye el paso de formar la primera mezcla de la reacción del compuesto de Fórmula IIa que tiene la estructura:

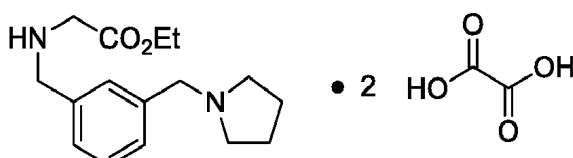
50

55



60 trietilamina, acetato de isopropilo, y la sal de bisoxalato del compuesto de Fórmula IIIa que tiene la estructura:

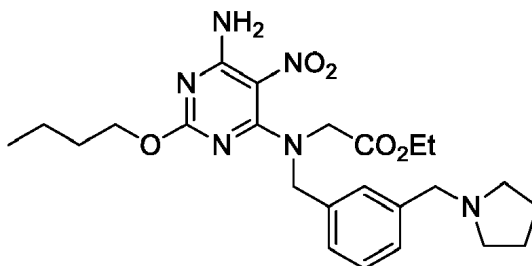
60



65

bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IVa que tiene la estructura:

5



10

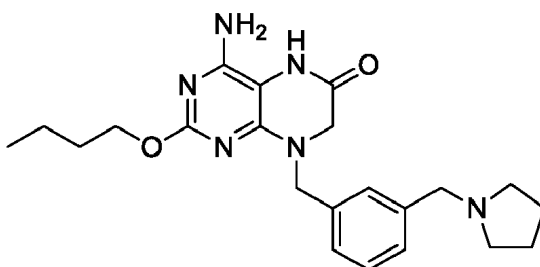
15

El método también incluye el paso de formar una mezcla de la reacción del compuesto de Fórmula IVa y ácido clorhídrico para formar una forma de monoclóhidrato del compuesto de Fórmula IVa. El método también incluye el paso de formar la segunda mezcla de la reacción de la sal de monoclóhidrato del compuesto de Fórmula IVa, zinc y ácido acético, bajo condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula Ia.

20

En algunas realizaciones, el método para preparar el compuesto de Fórmula Ia que tiene la estructura:

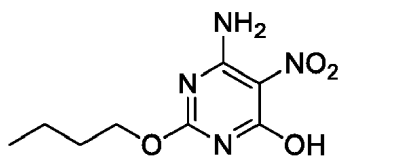
25



30

incluye el paso de formar la primera mezcla de la reacción del compuesto de Fórmula IIa que tiene la estructura:

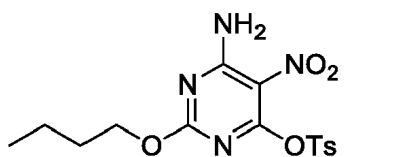
35



40

2,4,6-colidina, acetonitrilo y tosil-Cl, bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IIa que tiene la estructura:

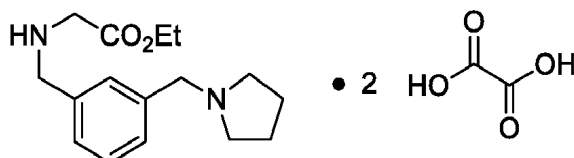
45



50

y añadir a la mezcla de la reacción la sal de bisoxalato del compuesto de Fórmula IIIa que tiene la estructura:

55

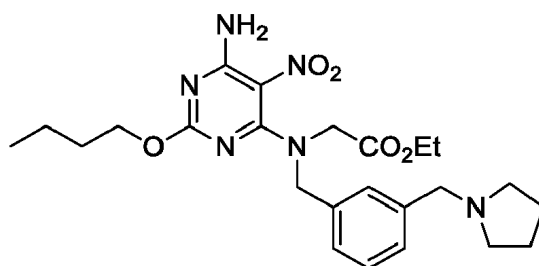


60

bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IVa que tiene la estructura:

65

5



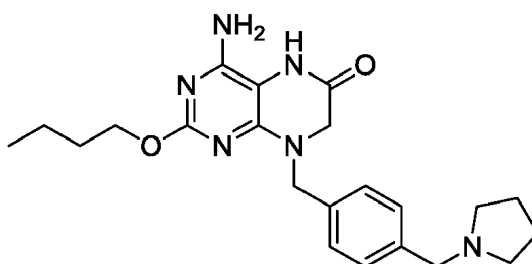
10

donde se forma el compuesto de Fórmula IVa. El método también incluye el paso de formar la segunda mezcla de la reacción del compuesto de Fórmula IVa, níquel Raney, hidrógeno y metanol, bajo condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula Ia.

15

En algunas realizaciones, el método para preparar el compuesto de Fórmula Ia que tiene la estructura:

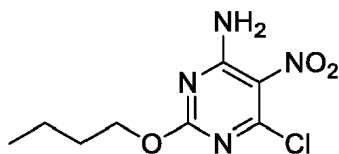
20



25

incluye formar la primera mezcla de la reacción que tiene el compuesto de Fórmula IIa que tiene la estructura:

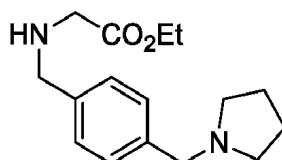
30



35

triethylamina, tetrahidrofurano y el compuesto de Fórmula IIIa que tiene la estructura:

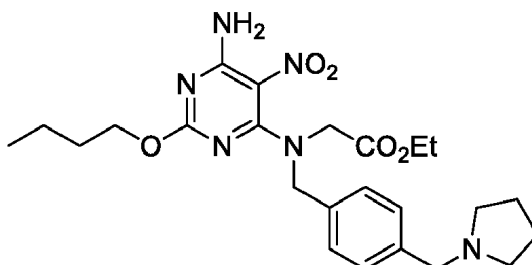
40



45

bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IVa que tiene la estructura:

50



55

El método también incluye el paso de formar la segunda mezcla de la reacción que tiene el compuesto de Fórmula IVa, níquel Raney, hidrógeno y etanol, bajo condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula Ia.

60

V. MÉTODO PARA ELABORAR COMPUESTOS DE FÓRMULA III

65

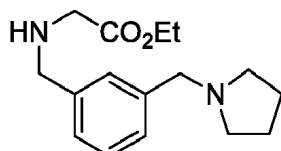
La presente invención también proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula III mediante una variedad de métodos. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula III puede prepararse por alquilación de una amina primaria, aminación reductora y otros métodos.

B. Aminación reductora de Fórmula Va

El compuesto de Fórmula IIIa también puede prepararse bajo condiciones de aminación reductora.

5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula IIIa, que incluye formar una primera mezcla de la reacción de $\text{OHC-CO}_2\text{R}^{11}$, un agente reductor, y un compuesto de Fórmula Va, bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IIIa. R^{11} de Fórmula IIIa y $\text{OHC-CO}_2\text{R}^{11}$ son como se ha descrito anteriormente.

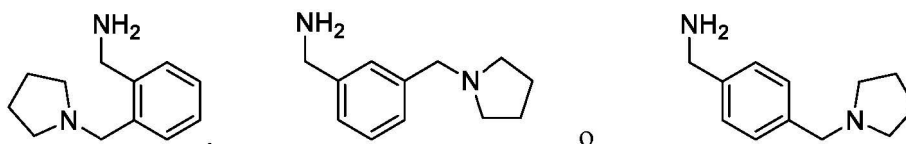
10 El compuesto de Fórmula IIIa tiene la estructura:



15

El compuesto de Fórmula Va tiene la estructura:

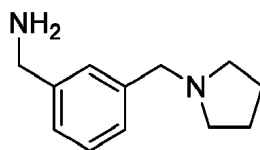
20



25

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula Va tiene la estructura:

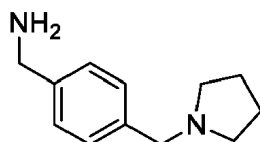
30



35

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula Va tiene la estructura:

40



En algunas realizaciones, el reactivo $\text{OHC-CO}_2\text{R}^{11}$ puede ser $\text{OHC-CO}_2\text{Et}$.

45

La presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula IIIa, que incluye el paso de formar una primera mezcla de la reacción de $\text{OHC-CO}_2\text{R}^{11}$, un agente reductor, y un compuesto de Fórmula Va, bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IIIa, en donde el grupo R^{11} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

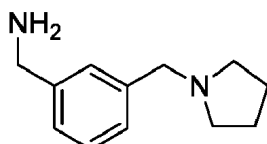
50

El agente reductor de los métodos de aminación reductora puede incluir cualquier agente reductor adecuado como triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$), borohidruro de sodio (NaBH_4), cianoborohidruro de sodio (NaBH_3CN), borohidruro de litio, borohidruro de potasio, hidruro de sodio *bis*(2-metoxietoxi)aluminio, hidruro de litio tri-*tert*-butoxialuminio, tri-metoxiborohidruro de sodio, tri-(2-etilhexanoiloxi)borohidruro de sodio, zinc/ácido clorhídrico, BH_3 -piridina o paladio sobre carbono con una atmósfera de hidrógeno. En algunas realizaciones, el agente reductor puede ser $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$, NaBH_3CN , NaBH_4 , Zn/HCl o BH_3 -piridina. En algunas realizaciones, el agente reductor puede ser $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$.

55

En algunas realizaciones, el método para preparar el compuesto de Fórmula IIIa incluye formar la primera mezcla de la reacción que comprende $\text{OHC-CO}_2\text{Et}$, $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$, y el compuesto de Fórmula Va que tiene la estructura:

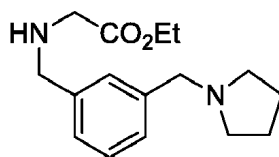
60



65

bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IIIa que tiene la estructura:

5



10 C. Aminación reductora de fórmula VIa

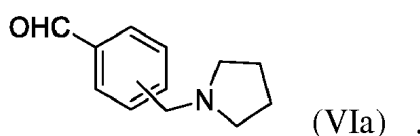
El compuesto de Fórmula IIIa puede prepararse bajo otras condiciones de aminación reductora.

La aminación reductora de la Fórmula VI también puede proceder a través de un compuesto intermedio.

15

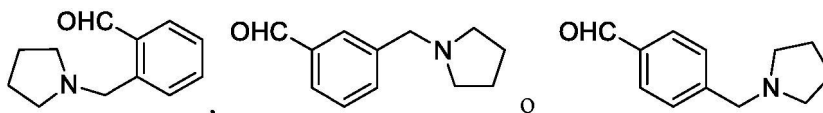
El compuesto de Fórmula VIa es:

20



En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula VIa puede tener la estructura:

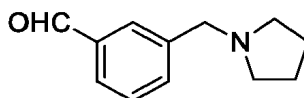
25



30

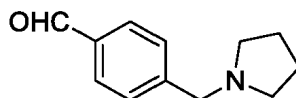
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula VIa puede tener la estructura:

35



En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula VIa puede tener la estructura:

40



45

La presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula IIIa, que incluye el paso de formar una mezcla de la reacción de $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CO}_2\text{R}^{11}$, un agente reductor, y un compuesto de Fórmula VIa, bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula IIIa, en donde R^{11} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En algunas realizaciones, la mezcla de la reacción también incluye un ácido.

50

La presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula IIIa, que incluye el paso de formar una primera mezcla de la reacción de $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CO}_2\text{R}^{11}$, una base no nucleófila y un compuesto de Fórmula VIa, bajo condiciones adecuadas para formar un compuesto intermedio. El método también incluye el paso de formar una segunda mezcla de la reacción del compuesto intermedio y un agente reductor, bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula IIIa, en donde R^{11} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

55

Puede usarse cualquier base no nucleófila adecuada en el método para preparar el compuesto de Fórmula IIIa a partir del compuesto de Fórmula VIa, como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, la base no nucleófila puede ser trietilamina.

60

Puede usarse cualquier agente reductor adecuado en el método de preparación del compuesto de Fórmula IIIa a partir del compuesto de Fórmula VIa, como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, el agente reductor puede ser $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$.

65

Puede usarse cualquier combinación adecuada de base no nucleófila y agente reductor, como se ha descrito anteriormente, en el método de preparación del compuesto de Fórmula IIIa a partir del compuesto de Fórmula VIa. En algunas realizaciones, la base no nucleófila puede seleccionarse de trietilamina, diisopropil

amina, N,N-dietilanilina, piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina y quinuclidina; y el agente reductor puede seleccionarse de $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, NaBH_3CN , NaBH_4 , Zn/HCl y BH_3 -piridina. En algunas realizaciones, la base no nucleófila puede ser trietilamina; y el agente reductor puede ser $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$.

5 Puede usarse cualquier ácido adecuado en el método de preparación del compuesto de Fórmula III, IIIa o IIIb a partir del compuesto de Fórmula VIa. Por ejemplo, el ácido puede ser, pero no está limitado a, ácido fórmico, ácido acético, y otros. En algunas realizaciones, el ácido puede ser ácido acético.

10 El método para preparar el compuesto de Fórmula IIIa a partir del compuesto de Fórmula VIa también puede incluir reactivos adicionales. Por ejemplo, puede añadirse una sal de sulfato como sulfato de sodio o sulfato de magnesio a la primera mezcla de la reacción. En algunas realizaciones, la primera mezcla de la reacción también puede incluir una sal de sulfato seleccionada de sulfato de sodio y sulfato de magnesio.

15 En algunas realizaciones, el método para preparar el compuesto de Fórmula IIIa a partir del compuesto de Fórmula VIa incluye el paso de formar la primera mezcla de la reacción de $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$, NEt_3 , MgSO_4 y el compuesto de Fórmula VIa que tiene la estructura:



25 bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto intermedio. El método de preparación del compuesto de Fórmula IIIa a partir del compuesto de Fórmula VIa también puede incluir la formación de la segunda mezcla de la reacción del compuesto intermedio, $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ y ácido acético, bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IIIa que tiene la estructura:



35 En algunas realizaciones, el método para preparar el compuesto de Fórmula IIIa a partir del compuesto de Fórmula VIa incluye el paso de formar la mezcla de la reacción de $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, ácido acético y el compuesto de fórmula VIa que tiene la estructura:



45 bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IIIa que tiene la estructura:



D. Reactivos adicionales y condiciones de reacción para los métodos de preparación del compuesto de Fórmula IIIa

55 Los métodos para elaborar el compuesto de Fórmula IIIa pueden realizarse usando cualquier solvente adecuado, como isopropanol, etanol, metanol, diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, metil-*terc*-butiléter, acetonitrilo, tolueno, dimetil acetamida, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el solvente puede ser tetrahydrofurano, éter dietílico, 2-metiltetrahydrofurano, diclorometano, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el solvente puede ser tetrahydrofurano. En algunas realizaciones, el solvente puede ser isopropanol, etanol, metanol, diclorometano, tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, metil-*terc*-butiléter, acetonitrilo, tolueno, dimetil acetamida, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el solvente puede ser diclorometano.

65 Los métodos para elaborar el compuesto de Fórmula IIIa pueden realizarse bajo cualquier condición de

reacción adecuada. Por ejemplo, la primera mezcla de la reacción puede estar a cualquier temperatura adecuada, como, pero no limitada a, por debajo de la temperatura ambiente, a temperatura ambiente, o por encima de la temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la temperatura de la primera mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C , o de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C , o de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C . En algunas realizaciones, la temperatura de la primera mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente 20°C . En algunas realizaciones, la temperatura de la primera mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C , o de aproximadamente 25°C a aproximadamente 100°C , o de aproximadamente 50°C a aproximadamente 75°C . En algunas realizaciones, la temperatura de la primera mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente 60°C .

Los métodos para elaborar el compuesto de Fórmula IIIa pueden realizarse para cualquier tiempo de reacción adecuado. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede ser de minutos, horas o días. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción puede ser de varias horas, como durante la noche. La primera mezcla de la reacción también puede estar a cualquier presión adecuada. Por ejemplo, la primera mezcla de la reacción puede estar por debajo de la presión atmosférica, a aproximadamente la presión atmosférica o por encima de la presión atmosférica. En algunas realizaciones, la primera mezcla de la reacción puede estar a aproximadamente la presión atmosférica.

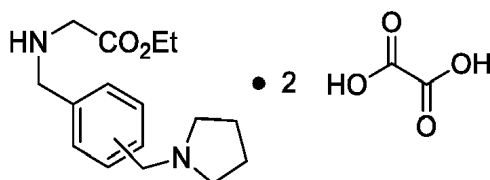
Los métodos de la presente invención pueden preparar el compuesto de Fórmula IIIa con cualquier rendimiento adecuado. Por ejemplo, el rendimiento del compuesto de Fórmula IIIa puede ser por lo menos aproximadamente el 10% del compuesto de Fórmula Va, o por lo menos aproximadamente el 15%, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, o por lo menos aproximadamente el 75% del compuesto de Fórmula Va. En algunas realizaciones, el rendimiento de la Fórmula IIIa puede ser por lo menos el 25% del compuesto de Fórmula Va. En algunas realizaciones, el rendimiento de la Fórmula IIIa puede ser por lo menos el 50% del compuesto de Fórmula Va. En algunas realizaciones, el rendimiento de la Fórmula IIIa puede ser por lo menos el 75% del compuesto de Fórmula Va.

Los métodos de la presente invención pueden preparar el compuesto de Fórmula IIIa con cualquier rendimiento adecuado. Por ejemplo, el rendimiento del compuesto de Fórmula IIIa puede ser por lo menos aproximadamente el 10% del compuesto de Fórmula VIa, o por lo menos aproximadamente el 15%, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, o por lo menos aproximadamente el 75% del compuesto de Fórmula VIa. En algunas realizaciones, el rendimiento de la Fórmula IIIa puede ser por lo menos el 25% del compuesto de Fórmula VIa. En algunas realizaciones, el rendimiento de la Fórmula IIIa puede ser por lo menos el 50% del compuesto de Fórmula VIa. En algunas realizaciones, el rendimiento de la Fórmula IIIa puede ser por lo menos el 75% del compuesto de Fórmula VIa.

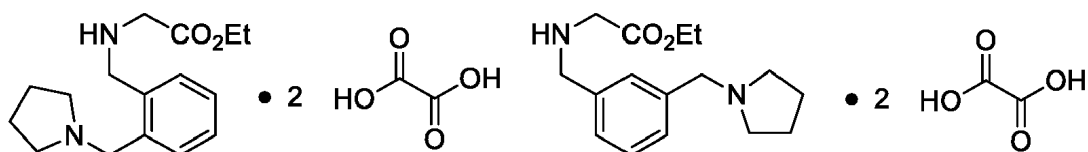
VI. FORMAS DE SAL DE OXALATO DE FÓRMULA IIIa Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN

El compuesto de Fórmula IIIa puede estar en cualquier forma adecuada. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula IIIa puede estar en forma neutra o en forma de sal. Las formas de sal adecuadas del compuesto de Fórmula IIIa incluyen, pero no están limitadas a, sales de adición de ácidos inorgánicos como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato, y nitrato; sales de adición de ácidos orgánicos como acetato, oxalato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y ascorbato; sales con aminoácidos ácidos como aspartato y glutamato. Las sales pueden ser en algunos casos hidratos o solvatos de etanol.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIIa puede ser una sal. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIIa puede ser la sal bis-oxalato:

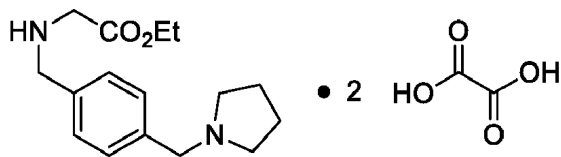


En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIIa puede ser la sal bis-oxalato:



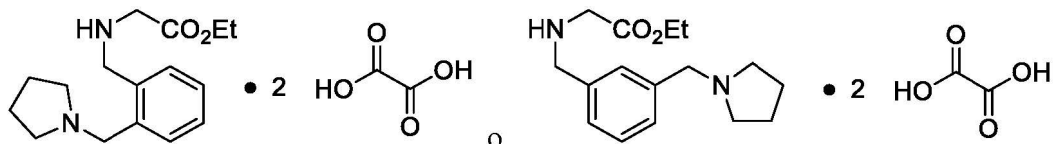
o

5



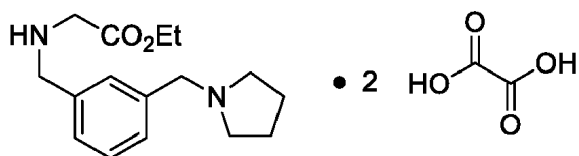
10 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IIIa puede ser la sal bis-oxalato:

15



En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:

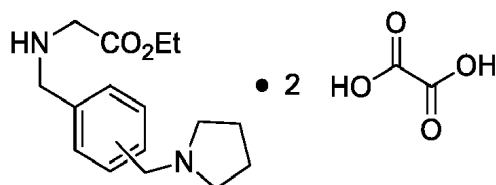
20



25

Las formas de sal del compuesto de Fórmula IIIa pueden prepararse mediante cualquier método adecuado. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto que tiene la estructura:

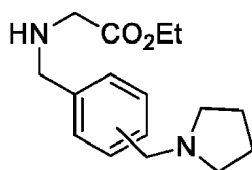
30



35

que incluye la formación de una mezcla de la reacción de ácido oxálico y un compuesto que tiene la estructura:

40



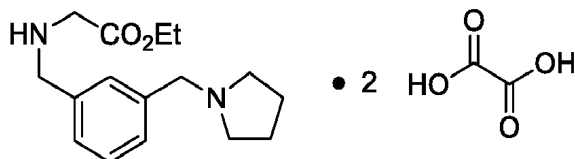
45

bajo condiciones adecuadas para preparar la sal.

50

Las formas de sal del compuesto de Fórmula IIIa pueden prepararse mediante cualquier método adecuado. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto que tiene la estructura:

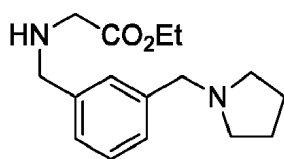
55



60

que incluye la formación de una mezcla de la reacción de ácido oxálico y un compuesto que tiene la estructura:

65



5

bajo condiciones adecuadas para preparar la sal.

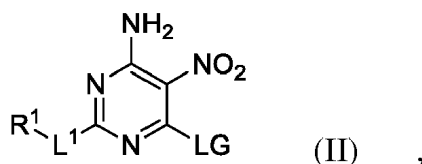
10 La forma de bis-oxalato del compuesto de Fórmula IIIa puede prepararse en cualquier solvente adecuado como metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, agua o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el solvente puede ser etanol y agua.

15 VII. MÉTODO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE FÓRMULA II

La presente divulgación también proporciona métodos para preparar compuestos de Fórmula II, pirimidinas 4-amino-5-nitro-2,6 sustituidas. Los métodos incluyen la adición de una amina a la pirimidina, que reemplaza a un grupo cloro. La pirimidina cloro sustituida puede prepararse a partir de una 4,6-dihidroxipirimidina sustituyendo un grupo nitro en la posición 5, seguido de la conversión de los grupos dihidroxi en grupos cloro.

20 En algunas realizaciones, la presente divulgación n proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula II:

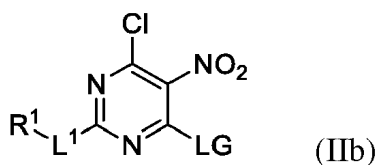
25



30

que incluye la formación de una primera mezcla de la reacción de amoníaco, una primera base no nucleófila y un compuesto de Fórmula IIb:

35

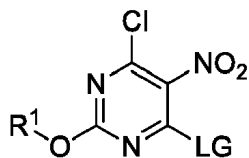


40

bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula II. Los grupos R¹, L¹ y LG de Fórmulas II y IIb son como se ha descrito anteriormente.

45 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula IIa, que incluye formar una primera mezcla de la reacción de amoníaco, una primera base no nucleófila y un compuesto de Fórmula IIb que tiene la estructura:

50



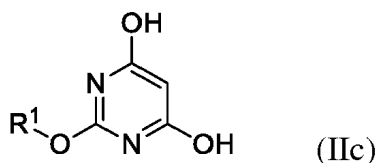
55 bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IIa, en donde R¹ puede ser alquilo C₁-C₆, y LG es un grupo saliente que puede ser halógeno, -OH o -OSO₂R¹³, en donde R¹³ puede ser alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o arilo, en donde el grupo arilo puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos R^{13a} que pueden ser cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, halógeno, o NO₂.

60 La primera base no nucleófila adecuada para el método de preparación del compuesto de Fórmula II o IIa incluye, pero no está limitada a, trietilamina, diisopropilamina, N,N-dietilamina, piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina y quinuclidina. En algunas realizaciones, la primera base no nucleófila puede ser trietilamina.

65 El método de preparación del compuesto de Fórmula II o IIa puede incluir pasos adicionales para preparar el compuesto de Fórmula IIb. En algunas realizaciones, el método de preparación del compuesto de Fórmula II o IIa

puede incluir, antes del paso de formar la primera mezcla de la reacción, el paso de formar una mezcla de la reacción de un agente de nitración, y un compuesto de Fórmula IIc:

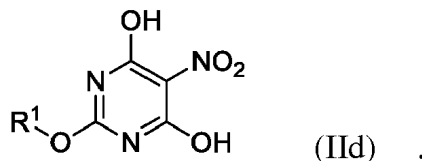
5



10

bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula II d:

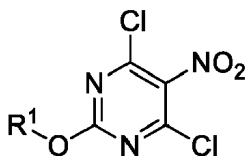
15



20

El método también puede incluir formar una mezcla de la reacción de un agente de cloración, una segunda base no nucleófila y el compuesto de Fórmula II d, bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula II b que tiene la estructura:

25



30

El agente de nitración puede incluir cualquier agente adecuado para nitrar la posición 5 de un anillo de pirimidina. Los agentes de reacción representativos incluyen, pero no están limitados a, ácido nítrico. En algunas realizaciones, el agente de nitración puede ser ácido nítrico.

35

El agente de cloración puede incluir cualquier agente adecuado para reemplazar los grupos hidroxilo de Fórmula II c con un grupo cloro. Los agentes de cloración representativos incluyen, pero no están limitados a, oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y cloruro de sulfurilo. En algunas realizaciones, el agente de cloración puede ser oxicloruro de fósforo.

40

La segunda base no nucleófila puede ser igual o diferente de la base no nucleófila usada para preparar el compuesto de Fórmula II o II a. En algunas realizaciones, la segunda base no nucleófila puede ser N,N-dietilanilina.

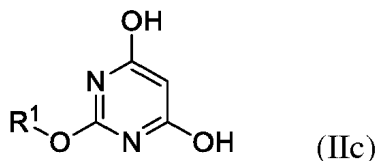
45

Puede usarse cualquier combinación de agente de nitración, primera base no nucleófila, agente de cloración y segunda base no nucleófila en el método de preparación del compuesto de Fórmula II o II a. En algunas realizaciones, el agente de cloración puede seleccionarse de oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y cloruro de sulfurilo; y la segunda base no nucleófila puede seleccionarse de trietilamina, diisopropilammina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina y quinuclidina. En algunas realizaciones, la primera base no nucleófila puede ser trietilamina; el agente de nitración puede ser ácido nítrico; el agente de cloración puede ser oxicloruro de fósforo; y la segunda base no nucleófila puede ser N,N-dietilanilina.

50

En algunas realizaciones, el método de preparación del compuesto de Fórmula II a puede incluir formar la mezcla de la reacción de ácido nítrico, ácido acético y un compuesto de Fórmula II c:

55

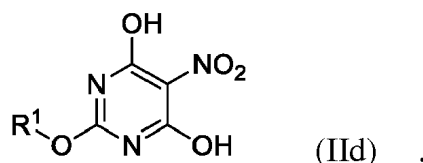


60

bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula II d:

65

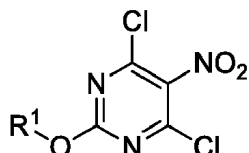
5



10

El método también puede incluir formar la mezcla de la reacción de oxiclورو de fósforo, N,N-dimetilanilina, y el compuesto de Fórmula IIId, bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IIb que tiene la estructura:

15



20

El método también puede incluir formar la primera mezcla de la reacción que comprende amoníaco, trietilamina, y el compuesto de Fórmula IIb, bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IIa.

25

El método para fabricar el compuesto de Fórmula II puede realizarse usando cualquier solvente adecuado, como isopropanol, etanol, metanol, diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil-*terc*-butilbetiléter, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, tolueno, dimetil acetamida, agua, ácido acético, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el solvente puede ser ácido acético. En algunas realizaciones, el solvente puede ser metanol y tetrahidrofurano.

30

El método para elaborar el compuesto de Fórmula II o IIa puede realizarse bajo cualquier condición de reacción adecuada. Por ejemplo, la primera mezcla de la reacción puede estar a cualquier temperatura adecuada, como, pero no limitada a, por debajo de la temperatura ambiente, a temperatura ambiente, o por encima de la temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la temperatura de la primera mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -50° C a aproximadamente 100° C, o de aproximadamente -50° C a aproximadamente 50° C, o de aproximadamente -50° C a aproximadamente 0° C, o de aproximadamente 0° C a aproximadamente 50° C, o de aproximadamente 10° C a aproximadamente 30° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la primera mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -20° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la primera mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente 20° C.

40

El método para elaborar el compuesto de Fórmula II o IIa puede realizarse para cualquier tiempo de reacción adecuado. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede ser de minutos, horas o días. En algunas realizaciones, el tiempo de reacción puede ser de varias horas, como durante la noche. La primera mezcla de la reacción también puede estar a cualquier presión adecuada. Por ejemplo, la primera mezcla de la reacción puede estar por debajo de la presión atmosférica, a aproximadamente la presión atmosférica o por encima de la presión atmosférica. En algunas realizaciones, la primera mezcla de la reacción puede estar a aproximadamente la presión atmosférica.

45

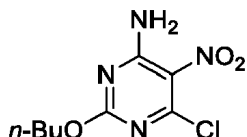
IX. EJEMPLOS

50

Ejemplo 1. Preparación de 2-*n*-butoxi-6-cloro-5-nitropirimidin-4-amina.

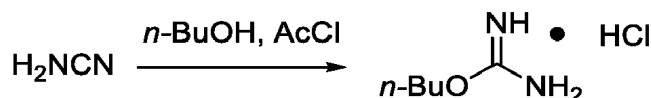
Se describe la preparación de 2-*n*-butoxi-6-cloro-5-nitropirimidin-4-amina.

55



60

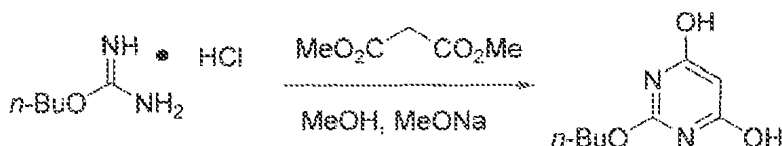
Preparación de clorhidrato de carbamidato de *n*-butilo



65

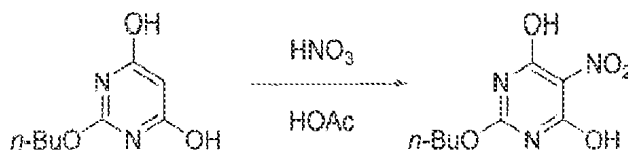
Se cargó un matraz con *n*-butanol (250 ml) y se cargó lentamente cloruro de acetilo (20,6 g, 262 mmol, 1,1 equiv.) a una velocidad para mantener la temperatura interna de la solución por debajo de aproximadamente 30° C. Una vez completada la adición, la solución se agitó durante aproximadamente 15 minutos. En la solución se cargó lentamente cianamida (10 g, 238 mmol, 1,0 equiv.) como una solución en *n*-butanol (250 ml) a una velocidad para mantener la temperatura interna de la suspensión por debajo de aproximadamente 40° C. Una vez que se completó la adición, la temperatura del contenido se ajustó a aproximadamente 40° C y se mantuvo hasta que se completó la reacción (tiempo de reacción típico -16-24 horas). La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de carbamidato de *n*-butilo.

Preparación de 2-*n*-butoxipirimidina-4,6diol



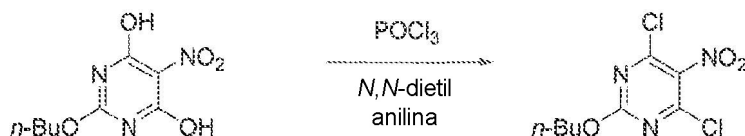
Se disolvió clorhidrato de carbamidato de *n*-butilo (1,36 kg) en metanol (7 l) y se enfrió a aproximadamente -5° C. Se cargó lentamente metóxido de sodio en metanol (1,44 kg de NaOMe al 98% en 4,9 l de MeOH) en la solución a una velocidad para mantener la temperatura interna por debajo de aproximadamente 0° C. Una vez que se completó la adición del metóxido de sodio, se añadió malonato de metilo (1,18 kg). La mezcla de la reacción resultante se agitó a aproximadamente 20° C hasta que se completó la reacción. Una vez completada, la solución se concentró y el pH se ajustó a un pH de 4 a 5. El precipitado resultante se filtró para proporcionar 2-*n*-butoxipirimidina-4,6diol.

Preparación de 2-*n*-butoxi-5-nitropirimidina-4,6-diol



Se añadió 2-*n*-butoxipirimidina-4,6diol (850 g) a una solución premezclada de HNO₃ fumante (2,1 kg) y ácido acético (4 l) a aproximadamente de 0 a 10° C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se añadió a agua (4 l) que se extrajo con diclorometano (4 l). La fase orgánica se concentró y se evaporó junto con tolueno para dar 2-*n*-butoxi-5-nitropirimidina-4,6diol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.08 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.58 (tt, J = 7.1, 7.3 Hz, 2H), 1.35 (tq, J = 7.5, 7.5 Hz), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

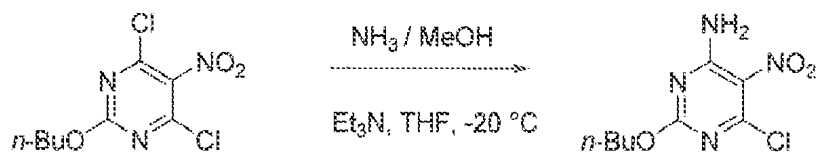
Preparación de 2-*n*-butoxi-4,6-dicloro-5-nitropirimidina



Se cargó un reactor se cargó con 2-*n*-butoxi-5-nitropirimidina-4,6-diol (700 g) seguido de POCl₃ (2,5 l). La mezcla se calentó a aproximadamente 40° C y se añadió lentamente *N,N*-dietilanilina (1,2 l). Una vez que se completó la adición, la temperatura interna se ajustó a aproximadamente 60° C durante 3 horas adicionales. Una vez que se estimó que se completó la reacción, la temperatura se ajustó a aproximadamente 20° C. La solución resultante se añadió lentamente a agua (10 l). La mezcla se extrajo con diclorometano (5 l) y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se pasó a través de una capa de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y heptanos para proporcionar 2-*n*-butoxi-4,6-dicloro-5-nitropirimidina. Una muestra purificada de 2-*n*-butoxi-4,6-dicloro-5-nitropirimidina tiene el siguiente espectro: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.81 (tt, J = 7.1, 7.3 Hz, 2H), 1.49 (tq, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

Preparación de 2-*n*-butoxi-6-cloro-5-nitropirimidin-4-amina

5



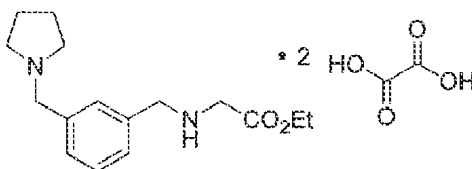
10 Se añadió gota a gota NH_3 7M en MeOH (180 ml) a una solución de 2-*n*-butoxi-4,6-dicloro-5-nitropirimidina (339 g, 1,2 moles) con Et_3N (240 ml) en THF (1,5 l) a unos -20°C . La mezcla se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 2 horas y después se añadieron 20 ml más de NH_3 7 M en MeOH y se agitó durante aproximadamente una hora. A esta solución se le añadieron 500 ml de agua y 500 ml de MTBE. La separación de la capa y la extracción de la capa acuosa con 500 ml de MTBE seguido de lavado con HCl 1 N y de NaH_2PO_3 al 50% dieron una solución MTBE. La solución se concentró y luego se cristalizó en 1,5 litros de EtOAc:éter de petróleo (1:4), para dar 2-*n*-butoxi-6-cloro-5-nitropirimidin-4-amina. Una muestra purificada de 2-*n*-butoxi-6-cloro-5-nitropirimidin-4-amina tiene el siguiente espectro: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.35 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.75 (tt, $J = 7.0, 7.2$ Hz, 2H), 1.46 (tq, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

20

Ejemplo 2. Preparación de sal de bis-oxalato de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)encil glicinato de etilo

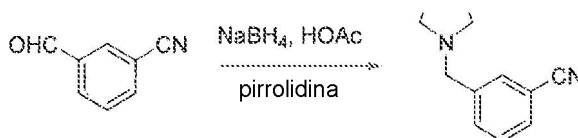
Se describe la preparación de la sal de bis-oxalato de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)encil glicinato de de etilo.

25



30 Preparación de 3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo

35



40

Se combinaron borohidruro de sodio (6,2 kg) y diclorometano (285 kg). El contenido de temperatura se ajustó a aproximadamente 0°C y el ácido acético (29 kg) se cargó lentamente durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se agitó a aproximadamente 0°C durante 2 horas y luego se calentó a aproximadamente 20°C .

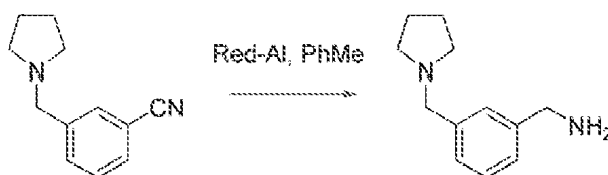
45

En un segundo recipiente de reacción se combinó 3-cianobenzaldehído (14 kg), diclorometano (52 kg) y pirrolidina (7,8 kg) y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 20°C . A esta mezcla se cargó lentamente con la mezcla de borohidruro de sodio/diclorometano durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 20°C . Una vez completada la adición, la mezcla se agitó durante aproximadamente 12 horas a aproximadamente 20°C . Una vez que se estimó que se había completado la reacción, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (105 kg, 10% p/p). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (53 kg) tres veces. Se añadió agua (71 kg) a las fases orgánicas combinadas y el pH se ajustó a ~ 2 añadiendo una solución acuosa de HCl (71 kg, 2M). Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con una solución acuosa de HCl (44 kg, 1 M). El pH de las fases acuosas combinadas se ajustó a 12 añadiendo una solución acuosa de hidróxido de sodio (62 kg, 10% p/p). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (62 kg) tres veces. La fase orgánica se lavó con agua (14 kg) dos veces, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se cargó tetrahydrofurano (20 kg) y se concentró para proporcionar 3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo. Una muestra purificada de 3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo tiene el siguiente espectro: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.40 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.50 (s, 4H), 1.80 (s, 4H).

50

55 Preparación de (3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)metanamina

60



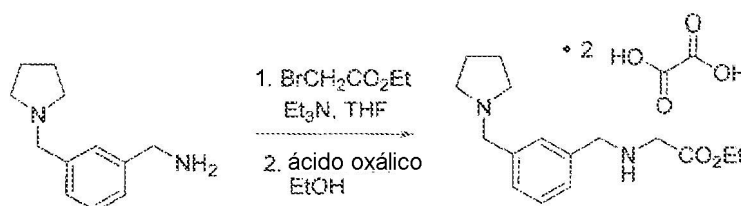
65

Se enfrió una solución de Rojo-Al (65% en peso en tolueno, 6,8 kg, 55 equiv.) en tolueno (3 l) a

aproximadamente 0° C. A esta solución se le añadió una solución de 3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (810 g) en tolueno (8 l) mientras se mantenía una temperatura interna por debajo de aproximadamente 5° C. Una vez que se completó la adición, la solución se agitó a aproximadamente 0° C durante aproximadamente una hora y luego se calentó a aproximadamente 20° C y se agitó durante aproximadamente 16 horas.

Al final del período de agitación, los contenidos de la reacción se añadieron a una solución de hidróxido potásico acuosa enfriada (aproximadamente 0° C) (25 volúmenes, 20 l) a una velocidad para mantener la temperatura interna de menos de aproximadamente 5° C. Una vez que se completó la adición, los contenidos se calentaron a aproximadamente 20° C. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con tolueno (8 l). Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar (3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)metanamina. Una muestra purificada de (3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)metanamina tiene el siguiente espectro: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.28 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.51 (s, 4H), 1.78 (s, 4H), 1.65 (br s, 2H).

Preparación de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)encil]glicinato de etilo

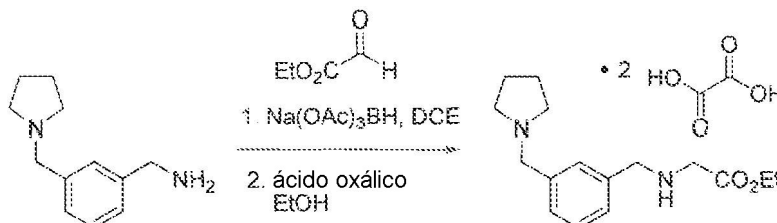


Se combinó tetrahidrofurano (130 kg) a aproximadamente 20° C con (3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)metanamina (15,1 kg) y trietilamina (10,5 kg). Luego se cargó bromoacetato de etilo (13,9 kg) a los contenidos de la reacción durante aproximadamente 2 horas y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 20° C hasta que se estimó que se había completado la reacción. Se cargó agua (520 kg) a la mezcla de la reacción, seguido de acetato de etilo (135 kg). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (135 kg). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (75 kg). La fase orgánica se concentró a presión reducida. El aceite resultante se reconstituyó en metil-*terc*-butiléter y se trató con gel de sílice (4 kg). La lechada se filtró y se lavó metil-*terc*-butiléter (30 kg).

El filtrado se concentró y la espuma resultante se reconstituyó en etanol (312 l) y agua (16 l). La mezcla se calentó a aproximadamente 70° C. Se añadió lentamente una solución de ácido oxálico (11,4 kg) disuelta en etanol (40 kg). La lechada resultante se calentó a aproximadamente 60° C y se agitó durante aproximadamente 2 horas. La lechada se enfrió lentamente a aproximadamente -5° C durante aproximadamente 4 horas. La lechada se filtró y los sólidos se lavaron con etanol (50 kg). Los sólidos se secaron en un horno de vacío para proporcionar bis-oxalato de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)encil glicinato de etilo. Una muestra purificada de bis-oxalato de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)encil glicinato de etilo tiene el siguiente espectro: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.56 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 2.98-3.16 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.79-1.95 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 3. Preparación de bis-oxalato de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)encil glicinato de etilo

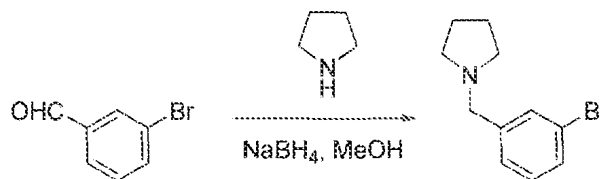
Se describe la preparación de bis-oxalato de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)encil glicinato de etilo.



Se disolvió (3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)metanamina (500 mg, 2,6 mmol) en dicloroetano (7,5 ml). Se añadió glioalato de etilo (540 mg, 2,9 moles, ~ 50% en peso de solución en tolueno) seguido de la adición de acetoxi borohidruro de sodio (840 mg, 3,9 mmol). Una vez que se consideró completa, la reacción se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró. La sal de oxalato se preparó de una manera similar a la descrita anteriormente. Una muestra purificada de bis-oxalato de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)encil glicinato de etilo tiene el mismo ¹H NMRM que se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 4. Preparación de bis-oxalato de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)encil glicinato de etilo

Se describe la preparación de de bis-oxalato de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)encil glicinato de etilo.

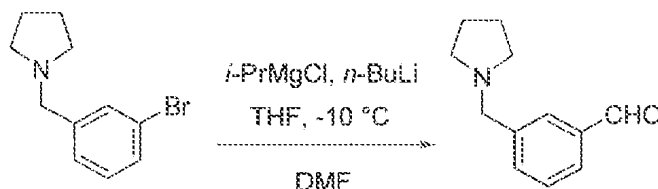
Preparación de 1-(3-bromobencil)pirrolidina:

15 Una solución de 3-bromobenzaldehído (350 g, 1,83 mol) en etanol (1,9 l) se enfrió a aproximadamente 15° C y se añadió pirrolidina (135 g, 1,90 mol) mientras se mantenía la temperatura del contenido de reacción por debajo de aproximadamente 25° C. Después de que se hubo completado la adición, la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró y se diluyó con etanol (1,4 l).

20 En un matraz de fondo redondo separado se cargó etanol (960 ml). Se cargó borohidruro de sodio (96 g, 2,5 mol) en porciones durante aproximadamente 30 minutos manteniendo la temperatura a aproximadamente 15° C. La solución etanólica preparada inicialmente se añadió a la segunda solución etanólica a través de un embudo de adición durante 30 minutos manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 35° C. Una vez que se hubo completado la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se estimó que se hubo completado la reacción. La mezcla de la reacción se enfrió a aproximadamente 0° C y se neutralizó mediante la adición de agua (800 ml) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 25° C. Se añadió HCl acuoso (1,5 l) durante 30 minutos manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 35° C. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos después de la adición. La mezcla se extrajo con metil-*terc*-butiléter (2 l) y la capa acuosa ácida se basificó luego añadiendo NaOH acuoso (780 ml). La capa acuosa resultante se extrajo con metil-*terc*-butiléter (4 l x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se co-evaporaron con tolueno. La solución se trató con carbonato de potasio (80 g, 325 mesh) y la lechada se filtró y la torta se enjuagó con tolueno (300 ml) y se concentró para proporcionar 1-(3-bromobencil)pirrolidina. Una muestra purificada de 1-(3-bromobencil)pirrolidina tiene el siguiente espectro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.1-7.5 (m, 4H), 3.6 (s, 2H), 2.4-2.6 (m, 4H), 1.7-1.9 (m, 4H).

25

30

Preparación de 3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzilaldehído

45 Se cargó tetrahidrofurano (1,5 l) en un matraz de fondo redondo y se enfrió a aproximadamente 5° C. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (1,9 M en THF, 215 ml, 406 mmol) durante aproximadamente 10 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 15° C. Una vez que se hubo completado la adición, la solución se enfrió a aproximadamente -10° C y se añadió *n*-butil-litio (1,5 M en hexanos, 542 ml, 812 mmol) durante aproximadamente 30 minutos. La solución resultante se agitó a aproximadamente 0° C durante aproximadamente 45 minutos y luego se enfrió a aproximadamente -10° C. Se añadió una solución de 1-(3-bromobencil)pirrolidina (167 g, 88% en peso, 611 mmol) en tetrahidrofurano seco (750 ml) durante 25 minutos mientras se mantenía la temperatura a de aproximadamente -10° C y -15° C. Una vez que se hubo completado la adición, la mezcla se agitó a de aproximadamente -10° C a -15° C hasta que se estimó que se hubo completado la reacción.

50

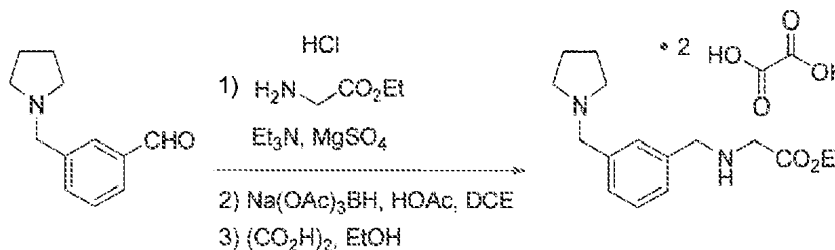
55 Se añadió una solución de *N,N*-dimetilformamida (145 ml, 1,88 mol) en tetrahidrofurano (150 ml) a la mezcla de la reacción a aproximadamente -10 ° C a -15 ° C durante aproximadamente 20 minutos. La mezcla se agitó a de aproximadamente -5° C a 0° C durante aproximadamente una hora. Una vez que se estimó que se hubo completado la reacción, la mezcla se enfrió a aproximadamente -10° C y la reacción se neutralizó añadiendo agua (1 l) lentamente durante 20 minutos con agitación vigorosa, manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 0° C a 10° C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y la capa acuosa del fondo se descartó. La capa orgánica se extrajo dos veces con H₃PO₄ 2M (650 ml x 1 y 150 ml x 1). Estas capas acuosas se combinaron y se cargaron a metil-*terc*-butiléter (500 ml). La mezcla se enfrió a aproximadamente 10° C con agitación. La capa acuosa se basificó añadiendo NaOH 3 N (~550 ml) lentamente manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 25° C. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con metil-*terc*-butiléter (250 ml). El filtrado se transfirió a un embudo de separación, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (400 ml). La capa orgánica resultante (~960 ml) se concentró y se co-evaporó con tolueno para proporcionar el producto, 3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzilaldehído. Una muestra purificada de 3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzilaldehído tiene el siguiente

60

65

espectro¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.0 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 3.7 (s, 2H), 2.4-2.6 (m, 4H), 1.7-1.9 (m, 4H).

Preparación de bis-oxalato de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)encil glicinato de etilo



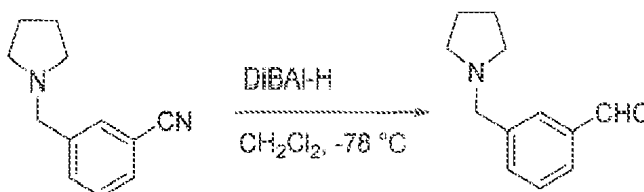
Un matraz de fondo redondo se cargó con dicloroetano (1,2 l), 3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzaldehído (118 g, ~70% en peso, 423 mmol) y clorhidrato de éster etílico de glicina (118 g, 845 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos y luego se añadieron trietilamina (118 ml, 845 mmol) y sulfato de magnesio (polvo anhidro, 320 g). La mezcla de la reacción se agitó a aproximadamente 35° C durante aproximadamente 2 horas,

La mezcla se filtró a través de un embudo que contenía sulfato de magnesio anhidro (100 g). La torta del filtro se enjuagó con dicloroetano (200 ml x 2). Los filtrados combinados se concentraron a aproximadamente 200 ml, se diluyeron con dicloroetano (1 l). La solución resultante se enfrió a aproximadamente 10° C. Se añadió sodio(triacetoxi)borohidruro (116 g, 550 mmol) en cinco porciones durante 20 minutos. La temperatura se ajustó a aproximadamente -10° C y se añadió ácido acético (120 ml, 2,1 mol) a la mezcla de la reacción durante aproximadamente 20 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 0° C. Después de que se hubo completado la adición, la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora hasta que se estimó que se hubo completado la reacción. La mezcla se enfrió a aproximadamente -10° C y se neutralizó mediante la adición de agua (200 ml) lentamente durante 15 minutos con agitación vigorosa, manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 10° C. Una vez que se hubo completado la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se añadió HCl acuoso (300 ml) a la mezcla hasta que se alcanzó un pH de aproximadamente 3. Las capas se separaron y la capa de dicloroetano se extrajo con HCl 0,3N (100 ml). Las capas acuosas ácidas combinadas se combinaron con metil-*terc*-butiléter (600 ml) y se enfriaron a aproximadamente 10° C. Se añadió una solución de NaOH al 50% p/p (~250 ml) durante aproximadamente 20 minutos con agitación vigorosa manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 25° C hasta que el pH fue de 9 a 10. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (250 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con metil-*terc*-butiléter (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se disolvió en etanol (1,8 l). Se añadió lentamente una solución de ácido oxálico (66 g, 730 mmol, 2,1 equiv.) en etanol (500 ml) durante aproximadamente 1 hora con agitación a temperatura ambiente. La lechada resultante se calentó a aproximadamente 60° C y se agitó durante aproximadamente 2 horas. La lechada se enfrió lentamente a aproximadamente -5° C durante aproximadamente 4 horas. La lechada se filtró y los sólidos se lavaron con etanol (500 ml). Los sólidos se secaron en un horno de vacío para proporcionar el producto, una muestra purificada de bis-oxalato de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)encil glicinato tiene el siguiente espectro: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.56 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 2.98-3.16 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.79-1.95 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 5. Preparación de bis-oxalato de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)encilglicinato de etilo.

Se describe la preparación de bis-oxalato de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)encilglicinato de etilo.

Preparación de 3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzaldehído



Se cargó 3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (200 mg, 1,2 mmol) en un matraz y se disolvió en diclorometano (1,5 ml). La solución se enfrió a aproximadamente -78° C y se añadió lentamente hidruro de di-isobutilaluminio (1,5 ml, 1 M en tolueno). La reacción se agitó a aproximadamente -78° C durante una hora y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó con una solución saturada de sulfato de

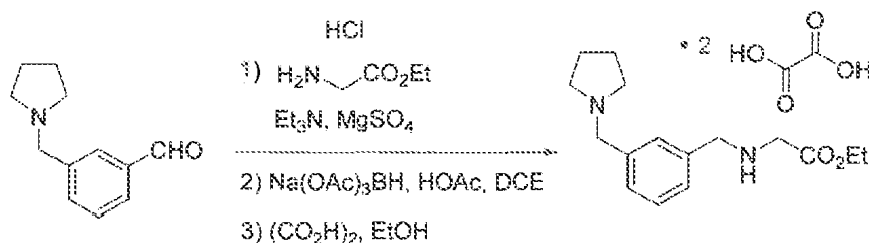
sodio y se extrajo en diclorometano. La capa orgánica se concentró y luego se cromatógrafió en gel de sílice eluyendo con diclorometano y metanol para proporcionar el aldehído deseado. Una muestra purificada tiene el siguiente espectro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,0 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 3.7 (s, 2H), 2.4-2.6 (m, 4H), 1.7-1.9 (m, 4H).

5

Preparación de bis-oxalato de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)bencil glicinato de etilo

10

15



El compuesto del título se preparó como se ha descrito anteriormente.

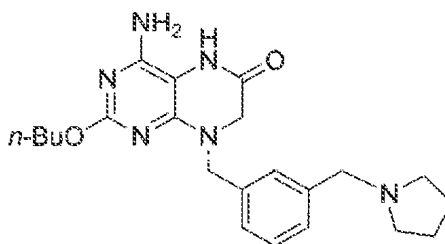
20

Ejemplo 6. Preparación de 4-amino-2-butoxi-8-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona.

Se describe la preparación de 4-amino-2-butoxi-8-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona.

25

30



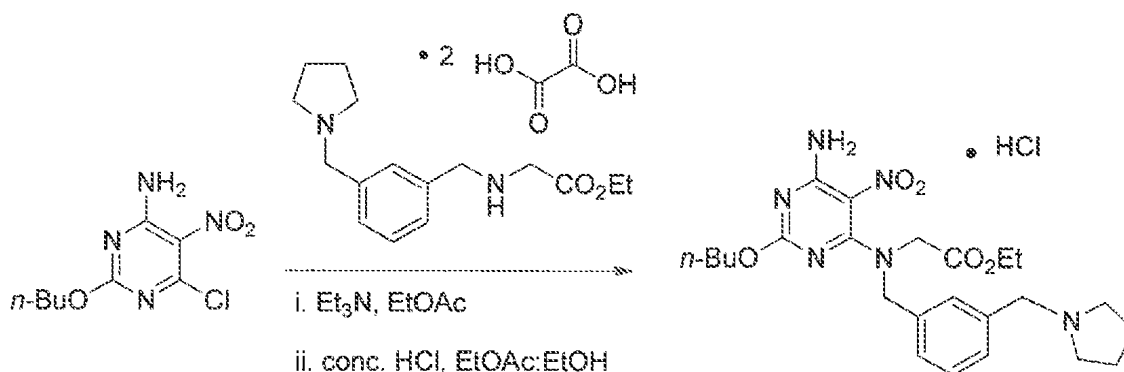
35

Preparación de clorhidrato de 2-((6-amino-2-butoxi-5-nitropirimidin-4-il)(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)acetato de etilo

40

45

50

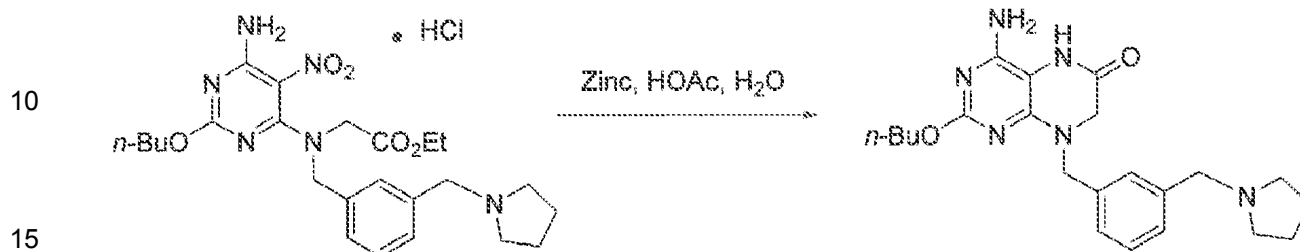


Se cargó un matraz con 2-butoxi-6-cloro-5-nitropirimidin-4-amina (300 g, 1.0 equiv.), bis-oxalato de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)bencil glicinato de etilo (555 g, 1.0 equiv.) y acetato de etilo (6 l). La mezcla se agitó y se enfrió a aproximadamente 0°C . Se añadió lentamente trietilamina (616 g, 5.0 equiv.) manteniendo la temperatura interna a aproximadamente 0°C . La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó hasta que se estimó que se hubo completado la reacción. La reacción se neutralizó luego con una solución acuosa de carbonato de potasio (10% p/p, 6 l). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (6 l). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se reconstituyeron en acetato de etilo (6 l). Se añadió etanol (600 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadió lentamente HCl concentrado (102 ml, 1.0 equiv.) a la mezcla de la reacción. La lechada resultante se agitó a aproximadamente 20°C durante aproximadamente 16 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de etilo/etanol (600 ml, 9/1 v/v). El producto se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de 2-((6-amino-2-butoxi-5-nitropirimidin-4-il)(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)acetato de etilo (504 g, 79% rendimiento). Una muestra purificada de clorhidrato de 2-((6-amino-2-butoxi-5-nitropirimidin-4-il)(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)acetato de etilo tiene el siguiente espectro: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12.71

65

(br s, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.05-4.25 (m, 8H), 3.50-3.66 (m, 2H), 2.71-2.94 (m, 2H), 2.10-2.31 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.32-1.46 (m, 2H), 1.21-1.29 (m, 3H), 0.85-0.98 (m, 3H).

5 Preparación de 4-amino-2-butoxi-8-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona:



20 Se cargó un matraz con clorhidrato de 2-((6-amino-2-butoxi-5-nitropirimidin-4-il)(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)acetato de etilo (451 g, 1,0 equiv.), ácido acético (900 ml, 18 equiv.) y agua (1,7 l). La solución se agitó a aproximadamente 20° C durante aproximadamente 15 minutos. Se cargó zinc (196 g, 3,5 equiv.) en porciones mientras se mantenía la temperatura interna a menos de aproximadamente 40° C. Después de que se hubo completado la adición de zinc, la mezcla se agitó a aproximadamente 20° C durante aproximadamente 16 horas. Una vez que se estimó que se había completado la reacción, la mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con agua (550 ml). El filtrado se transfirió lentamente a un matraz que contenía una solución acuosa de carbonato de sodio (11 l, 20% p/p) y la lechada resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (10 l) y metanol (2,5 l). Los sólidos se transfirieron a un matraz y se disolvieron en una solución de metanol y diclorometano (13 l, 1/2 v/v). La solución se purificó por cromatografía en gel de sílice y se trituró con metanol para proporcionar 4-amino-2-butoxi-8-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona. Una muestra purificada del producto tiene el siguiente espectro: ¹H NMR (400 MHz, 99:1, CD₃OD:CD₃CO₂D) δ 7.51-7.40 (m, 4H), 4.82 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.24-3.34 (m, 4H), 2.06 (tt, J = 3.5, 3.5 Hz, 4H), 1.67 (tt, J = 7.1, 7.3 Hz, 2H), 1.42 (tq, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.4, 3H).

25

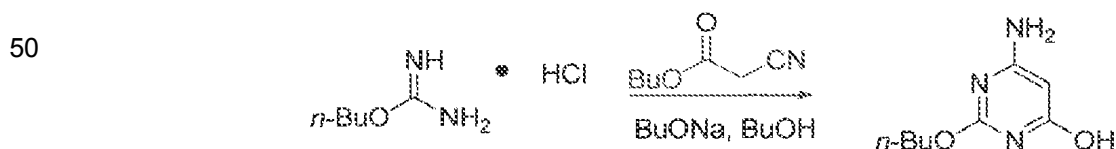
30

35 Ejemplo 7. Preparación de 6-amino-2-butoxi-5-nitropirimidin-4-ol.

Se describe la preparación de 6-amino-2-butoxi-5-nitropirimidin-4-ol.



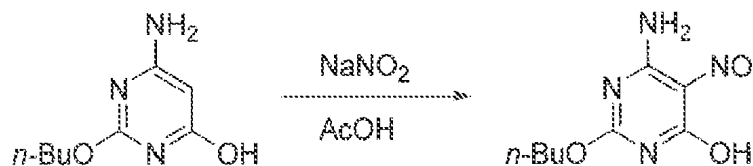
Preparación de 6-amino-2-butoxipirimidin-4-ol



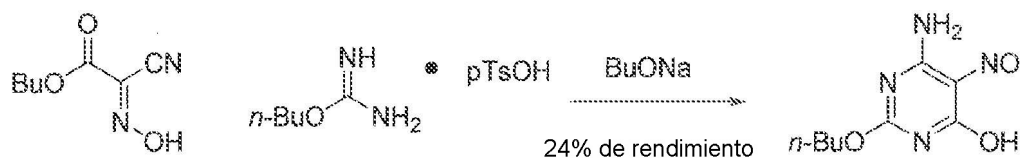
Se cargó un reactor con *n*-BuONa al 20% en *n*-BuOH (19,2 g, 40 mmol, 2 equiv.) se añadió clorhidrato de *n*-butil carbamidato (3,05 g, 20 mmol, 1 equiv.) seguido por cianoacetato de *n*-butilo (2,82 g, 20 mmol, 1 equiv.) y la mezcla se calentó a aproximadamente 80° C. Después de aproximadamente 3 horas, se añadió una carga adicional de *n* BuONa al 20% en *n*-BuOH (9,5 g, 20 mmol, 1 equiv.) y la reacción se agitó durante aproximadamente 9 horas a aproximadamente 80° C. La reacción se enfrió a aproximadamente 20° C y se neutralizó con AcOH (2 equiv., 2,4 g) y se repartió entre agua y MeTHF. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta obtener un sólido de color naranja. La purificación en gel de sílice (95/5 v/v DCM/MeOH) proporcionó 6-amino-2-butoxi-5-nitropirimidin-4-ol ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.30 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.16 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.58 (tt, J = 6.7, 6.7 Hz, 2H), 1.32 (dq, J = 7.4, 6.7 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

60

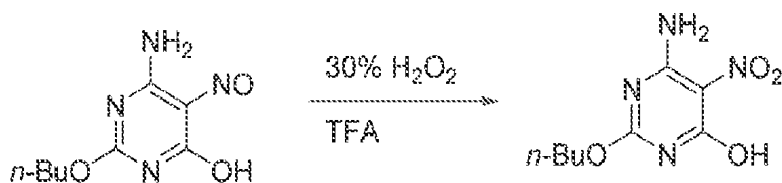
65

Preparación de 6-amino-2-butoxi-5-nitrosopirimidin-4-ol

15 Se cargó un matraz con 6-amino-2-butoxipirimidin-4-ol (0,42 g, 2,3 mmol) y AcOH (4 ml). La suspensión resultante se agitó a aproximadamente 22° C y se añadió nitrito de sodio sólido (0,16 g, 2,3 mmol, 1 equiv.), volviendo la mezcla de la reacción de color púrpura y proporcionando una ligera exotermia a aproximadamente 26° C durante 2 minutos. Después de aproximadamente 1 hora, la mezcla de la reacción se concentró y se repartió entre MeTHF y agua. La capa acuosa se acidificó a aproximadamente pH 1 con NaHSO₄ 1M y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con MeTHF, los orgánicos se combinaron y se concentraron. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.38 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.68 (tt, *J* = 7.4, 6.6 Hz, 2H), 1.47 - 1.28 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Preparación alternativa de 6-amino-2-butoxi-5-nitrosopirimidin-4-ol

35 Se cargó un reactor con camisa con *n*-BuONa al 20% en *n*-BuOH (14,4 g, 30 mmol, 3 equiv.) Se añadió tosilato de *O*-(*n*-butil)isouronio (2,9 g, 10 mmol, 1 equiv.) seguido de 2-oxima de cianoglicoxilato de etilo (1,4 g, 10 mmol, 1 equiv.) y la mezcla se calentó a aproximadamente 40° C durante aproximadamente 22 horas. La reacción se neutralizó con AcOH (2 equiv.) y se repartió entre EtOAc y salmuera diluida, la capa orgánica se lavó cuatro veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró y se purificó sobre gel de sílice (95/5 v/v DCM/MeOH) para proporcionar 6-amino-2-butoxi-5-nitrosopirimidin-4-ol. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.38 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.68 (tt, *J* = 7.4, 6.6 Hz, 2H), 1.47 - 1.28 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

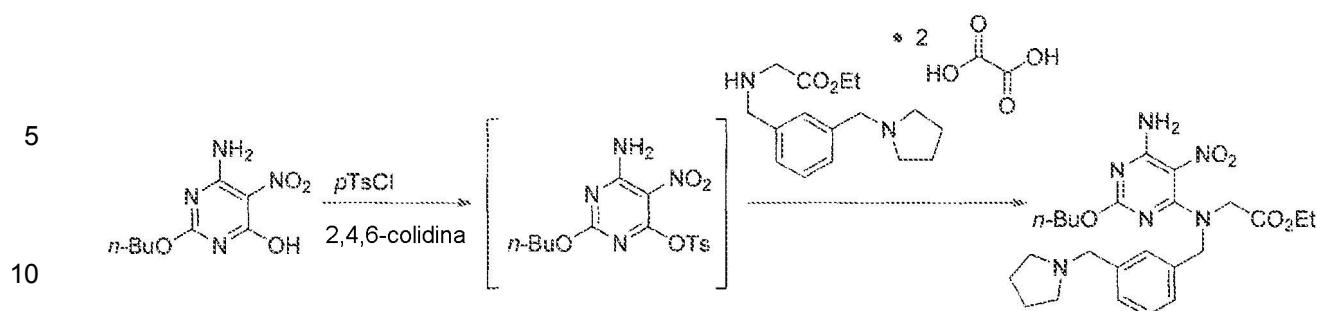
Preparación de 6-amino-2-butoxi-5-nitropirimidin-4-ol

50 Se combinaron 6-amino-2-butoxi-5-nitrosopirimidin-4-ol (400 mg, 1,88 mmol) y ácido trifluoroacético (4 ml) y se enfriaron a aproximadamente 5° C. Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno al 30% (0,42 ml, 3,77 mmol, 2 equiv.) y luego se agitó durante aproximadamente 1 hora. La reacción se estimó incompleta por métodos convencionales y se añadió una carga adicional de peróxido de hidrógeno al 30% (0,25 ml) y la reacción se agitó durante aproximadamente 30 min. La mezcla de la reacción se concentró, se repartió entre MeTHF y NaOAc 1M. La purificación en gel de sílice (95/5 v/v DCM/MeOH) proporcionó 6-amino-2-butoxi-5-nitropirimidin-4-ol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.04 (s, 1H), 8.74-8.80 (m, 2H), 4.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.66 (tt, *J* = 7.1, 7.2 Hz, 2H), 1.37 (tq, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

55 **Ejemplo 8 Preparación de 2-((6-amino-2-butoxi-5-nitropirimidin-4-il)(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)acetato de etilo**

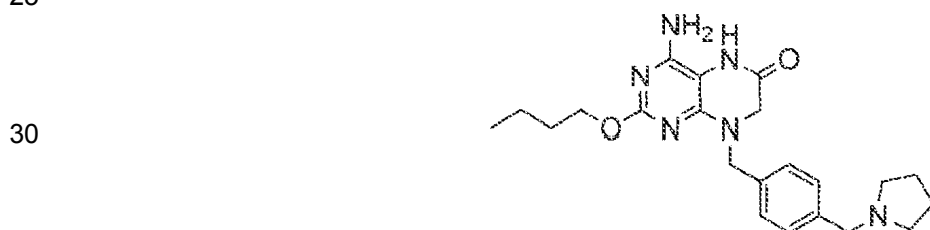
60

65



15 Se cargó un matraz con 6-amino-2-butoxi-5-nitropirimidin-4-ol (0,28 g, 1,22 mmol, 1 equiv.) y acetonitrilo (4 ml). Se añadió 2,4,6-colidina (0,65 ml, 4 equiv.) seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,23 g, 1 equiv.). La mezcla de la reacción se agitó a aproximadamente 60° C durante aproximadamente 6 horas, seguido de una carga adicional de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,06 g, 0,25 equiv.). Después de una hora más a aproximadamente 60° C, se añadió sal de bis-oxalato de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)encilglicinato de etilo (0,56 g, 1 equiv.) y la mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 15 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con MeTHF, se lavó con carbonato de potasio acuoso saturado, cloruro de sodio acuoso saturado y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (95/5 v/v DCM/MeOH) proporcionando el producto. Las coincidencias de NMR que se han descrito con anterioridad en la WO 2010/077613.

25 **Ejemplo 9 Preparación de 2:((6-amino-2-butoxi-5-nitropirimidin-4-il)(4-(pirrolidin-1-ilmetil)encil)amino)acetato de etilo**



35 El compuesto se preparó de acuerdo con el esquema mostrado en la Figura 8.

40 **Preparación de 4-(bromometil)-benzaldehído.** A una solución de 4-(bromometil)-benzonitrilo (18,50 g, 94,4 mmol, 1 equiv.) en tolueno (185 ml) a 0° C se añadió Dibal-H (1,5 M en tolueno, 78,7 ml, 118 mmol, 1,25) equiv.) durante aproximadamente 90 min. Una vez que se hubo completado la adición, la reacción se dejó agitar 90 minutos adicionales. Luego, se añadió HCl 1,0 M acuoso (462,5 ml, 462,5 mmol) con cuidado, y la reacción se dejó agitar durante 15 minutos. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Todos los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 4-(bromometil)-benzaldehído que se usó directamente en el paso siguiente.

45 **Preparación de 4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzaldehído.** Una suspensión de K₂CO₃ (35,4 g, 257 mmol, 3 equiv.) en etanol absoluto (150 ml) se trató con pirrolidina (6,12 g, 85 mmol, 1 equiv.). A la mezcla se le añadió 4-(bromometil)-benzaldehído (17 g, 85 mmol, 1 equiv.), y la reacción se calentó a aproximadamente 65° C durante aproximadamente 1 h. La reacción se enfrió y se filtró. La torta se lavó con etanol. El filtrado se concentró para dar un residuo, que se repartió entre DCM (500 ml) y NaHCO₃ acuoso al 2% p/v (500 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, y se purificaron con cromatografía en columna de gel de sílice dando 4-(pirrolidin-1-ilmetil)-benzaldehído.

55 **Preparación de N-(4-pirrolidin-1-ilmetil)encil glicinato de etilo.** Se trató clorhidrato de éster etílico de glicina (270 mg, 1,94 mmol, 3 equiv.), 4-(pirrolidin-1-ilmetil)-benzaldehído (122 mg, 0,65 mmol, 1 equiv.), y 1,2-dicloroetano (5 ml) en porciones con NaBH(OAc)₃ (274 mg, 1,67 mmol, 2,6 equiv.) a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 5 min, se añadió gota a gota AcOH glacial (77 mg, 1,3 mmol) durante aproximadamente 5 min a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado a un pH de aproximadamente 8,0. La reacción neutralizada se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 30 min. El sistema bifásico se extrajo con DCM (3x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

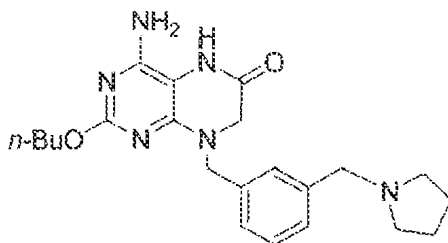
65 **Preparación de éster etílico de ácido [(6-amino-2-butoxi-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-encil)-amino]-acético.** A una solución de 2-butoxi-6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamina (0,25 g, 1,02 mmol, 1 equiv.)

en THF (5 ml) a aproximadamente 0° C se añadió Et₃N (0,31 ml, 2,25 mmol, 2,2 equiv.) y la mezcla se dejó agitar durante aproximadamente 15-20 minutos. A esta mezcla se le añadió el N-(4-pirrolidin-1-ilmetil)encil glicinato de etilo (0,3 g, 1,1 mmol, 1,1 equiv.) en THF (3 ml) durante aproximadamente 5 min. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se hubo completado la reacción. La mezcla de la reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

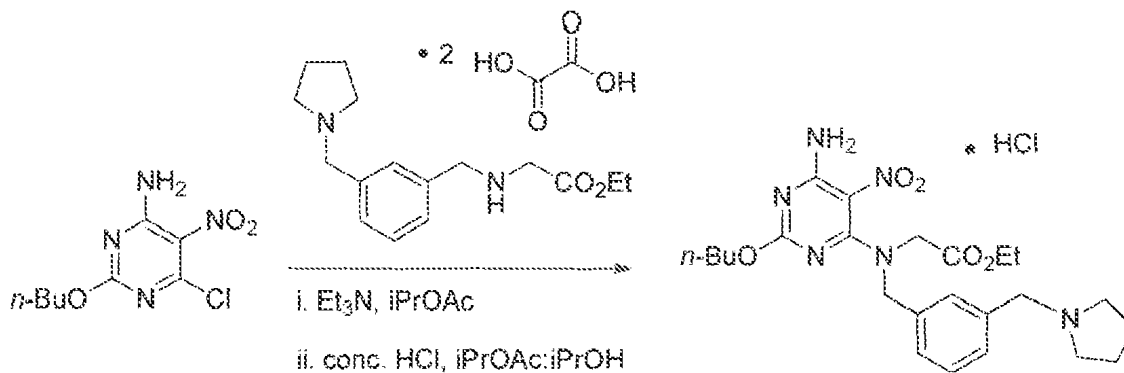
Preparación de 4-amino-2-butoxi-8-(4-pirrolidin-1-ilmetil-encil)-7,8-dihidro-5H-peridin-6-ona. A una solución de éster etílico de ácido [(6-amino-2-butoxi-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-encil)-amino]-acético (0,25 g, 0,49 mmol), 1 equiv.) en MeOH (10 ml) se añadió Raney-Ni (100 mg, húmedo). La mezcla se desgasificó y se llenó con hidrógeno (3x). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se lavó con MeOH/acetato de etilo (1:10 v/v) y se secó para dar el compuesto del título. LC-MS: 410, encontrado 411 (M+1). Las coincidencias de NMR que se han descrito anteriormente en la WO 2010/077613.

Ejemplo 10. Preparación de 4-amino-2-butoxi-8-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)encil)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona

Se describe la preparación de 4-amino-2-butoxi-8-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)encil)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona.



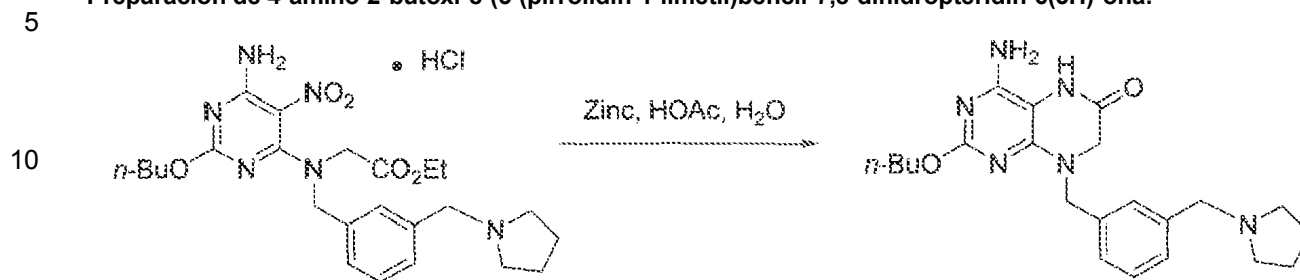
Preparación de clorhidrato de 2-((6-amino-2-butoxi-5-nitropirimidin-4-il)(3-(pirrolidin-1-ilmetil)encil)amino)acetato de etilo



Se cargó un matraz con 2-butoxi-6-cloro-5-nitropirimidin-4-amina (125 g, 1,0 equiv.), bis-oxalato de N-(3-pirrolidin-1-ilmetil)encil glicinato de etilo (231 g, 1,25 equiv.) y acetato de isopropilo (2,5 l). La mezcla se agitó y se enfrió a aproximadamente 5° C. Se añadió lentamente trietilamina (256 g, 5,0 equiv.) manteniendo la temperatura interna a aproximadamente 10° C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó hasta que se estimó que se hubo completado la reacción. La reacción se neutralizó luego con salmuera (1,5% p/p, 1,5 l), NH₄OH (125 g) y agua (0,75 l). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (1 l). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de isopropilo (1,25 l). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a aproximadamente 2,5 l de volumen. Se añadió acetato de isopropilo nuevo (1,5 l) y la solución resultante se concentró a aproximadamente 3,2 l en volumen. Se añadió alcohol isopropílico (250 ml) a 20° C. Se añadieron semillas de clorhidrato de 2-((6-amino-2-butoxi-5-nitropirimidin-4-il)(3-(pirrolidin-1-ilmetil)encil)amino)acetato de etilo (3,75 g) seguido de RCl concentrado (43 ml, 1,0 equiv.) añadido lentamente a la mezcla de la reacción. La lechada espesa resultante se agitó a aproximadamente 20° C durante aproximadamente 16 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de isopropilo/isopropanol (625 ml, 9/1 v/v). El producto se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de 2-((6-amino-2-butoxi-5-nitropirimidin-4-il)(3-(pirrolidin-1-ilmetil)encil)amino)acetato de etilo (239 g, 90% rendimiento). Una muestra purificada de clorhidrato de 2-((6-amino-2-butoxi-5-nitropirimidin-4-il)(3-(pirrolidin-1-ilmetil)encil)amino)acetato de etilo tiene el siguiente espectro: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.71 (br s, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.05-4.25 (m, 8H), 3.50-3.66 (m, 2H), 2.71-2.94

(m, 2H), 2.10-2.31 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.32-1.46 (m, 2H), 1.21-1.29 (m, 3H), 0.85-0.98 (m, 3H).

Preparación de 4-amino-2-butoxi-8-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona:



20

25

30

35

Se cargó un matraz se cargó con clorhidrato de 2-((6-amino-2-butoxi-5-nitropirimidin-4-il)(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)acetato de etilo (200 g, 1.0 eq.), agua (740 ml) y ácido acético (382 ml, 17.5 equiv.). La solución se agitó a aproximadamente 20° C durante aproximadamente 15 minutos. En un matraz separado, se mezclaron zinc (87,5 g, 4 equiv.) y agua (400 ml), y la solución del primer matraz se añadió lentamente a la temperatura interna por debajo de aproximadamente 40° C. Una vez que se hubo completado la adición, el primer matraz se enjuagó con 250 ml de agua y se añadió a la reacción y la mezcla se agitó a aproximadamente 20° C durante aproximadamente 1 h. Una vez que se estimó que se hubo completado la reacción, la mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con agua (400 ml). Se añadió lentamente hidróxido de amonio (770 ml) al filtrado y la lechada resultante se agitó a aproximadamente 20° C durante aproximadamente 2 h. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (2 x 1 l), metanol (1 l) y acetato de isopropilo (1 l). Los sólidos se transfirieron a un matraz y se disolvieron en una solución de metanol y diclorometano (4,2 l, 1/2,2 v/v). La solución se purificó por cromatografía en gel de sílice. La solución purificada se concentró hasta aproximadamente 1,3 l. Se añadió metanol (2,5 l) y la mezcla se concentró hasta aproximadamente 1,3 l. Se añadió una porción adicional de metanol (2,5 l) y la mezcla se concentró a aproximadamente 1,3 l. La lechada se agitó a aproximadamente 20° C durante 3 h. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con metanol (260 ml) y acetato de isopropilo (260 ml). El producto se secó al vacío para proporcionar 4-amino-2-butoxi-8-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-7,8-dihidropteridin-6(5H)-ona (111 g, 85%). Una muestra purificada del producto tiene el espectro siguiente: ¹H NMR (400 MHz, 99:1, CD₃OD:CD₃CO₂D) δ 7.51-7.40 (m, 4H), 4.82 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.24-3.34 (m, 4H), 2.06 (tt, J = 3.5, 3.5 Hz, 4H), 1.67 (tt, J = 7.1, 7.3 Hz, 2H), 1.42 (tq, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.4, 3H).

40

Aunque se ha descrito la invención anterior con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con propósitos de claridad de comprensión, un experto en la técnica apreciará que pueden ponerse en práctica ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

45

50

55

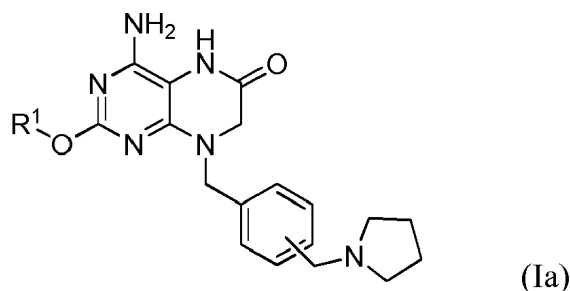
60

65

70

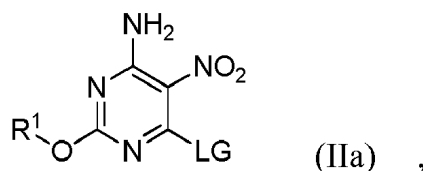
REIVINDICACIONES

1. Un método para elaborar un compuesto de Fórmula Ia:

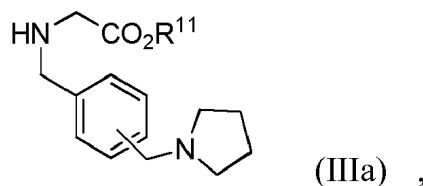


que comprende:

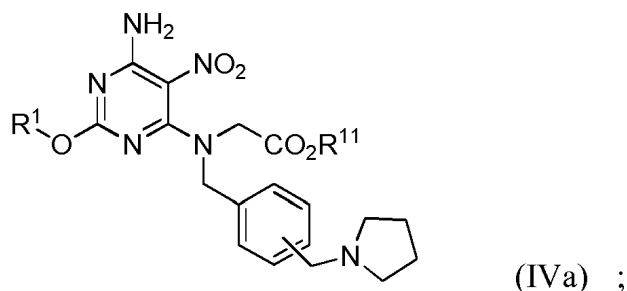
(a) formar una primera mezcla de la reacción que comprende un compuesto de Fórmula IIa:



una base no nucleófila, un primer solvente, y un compuesto de Fórmula IIIa:



bajo condiciones adecuadas para formar un compuesto de Fórmula IVa:



y

(b) formar una segunda mezcla de la reacción que comprende el compuesto de Fórmula IVa, un segundo solvente y un agente reductor bajo condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula Ia,

en donde

R¹ y R¹¹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆; y

LG se selecciona del grupo que consiste de halógeno, -OH, y -OSO₂R¹³, en donde

R¹³ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y arilo, en donde el grupo arilo está sustituido con 1 a 3 grupos R^{13a}, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, halógeno y NO₂.

2. El método de la reivindicación 1, en el que la base no nucleófila se selecciona del grupo que consiste de trietilamina, diisopropil etil amina, N, N -dietilanilina, piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina, y quinclidina, preferiblemente en la que la base no nucleófila es trietilamina o 2,4,6-colidina.

3. El método de la reivindicación 1, en el que el primer solvente se selecciona del grupo que consiste de acetato de

etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo y combinaciones de los mismos, preferiblemente en el que el primer solvente comprende acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetonitrilo.

4. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula IIIa es la sal de bis-oxalato de la Fórmula IIIa.

5. El método de la reivindicación 1, que comprende además antes del paso (b):

(a1) formar una mezcla de la reacción que comprende el compuesto de Fórmula IVa y ácido clorhídrico para formar una forma de monoclorhidrato del compuesto de Fórmula IVa.

6. El método de la reivindicación 1, en el que el agente reductor se selecciona del grupo que consiste de zinc, hierro, níquel Raney, sulfuro de sodio, ditionito de sodio, sulfuro de amonio, paladio sobre carbono, hidruro de litio y aluminio y borohidruro de sodio, preferiblemente en el que el agente reductor es zinc o níquel Raney.

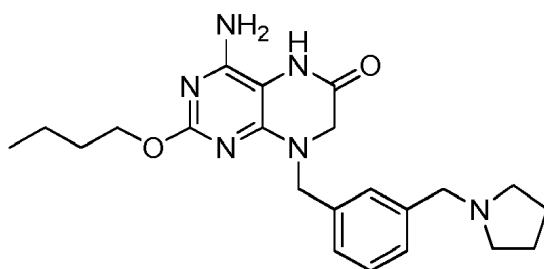
7. El método de la reivindicación 1, en el que el segundo solvente se selecciona del grupo que consiste de ácido acético, agua, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, y combinaciones de los mismos, preferiblemente en el que el segundo solvente comprende ácido acético y agua.

8. El método de la reivindicación 1, en el que la segunda mezcla de la reacción se mantiene a una temperatura de 10° C a 30° C.

9. El método de la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, terc-pentilo, neopentilo, iso-pentilo, sec-pentilo, 3-pentilo, hexilo, y 2-etil-butilo.

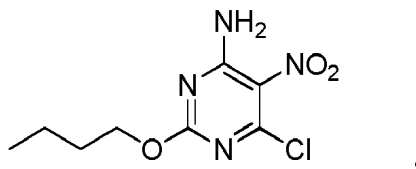
10. El método de la reivindicación 1, en el que el grupo LG saliente se selecciona del grupo que consiste de cloro, -OH y, -O-tosilo.

11. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula la tiene la estructura:

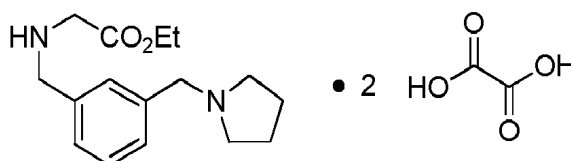


y el método comprende:

(a) formar la primera mezcla de la reacción (que comprende el compuesto de Fórmula IIa que tiene la estructura:

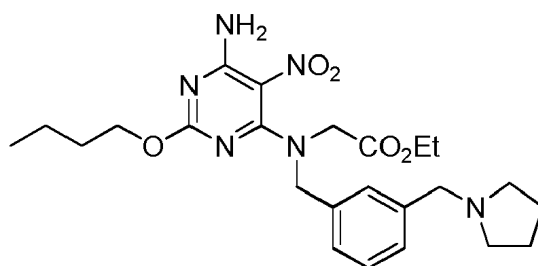


triethylamina, acetato de etilo, y la sal de bisoxalato del compuesto de Fórmula IIIa que tiene la estructura:



bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IVa que tiene la estructura:

5



10

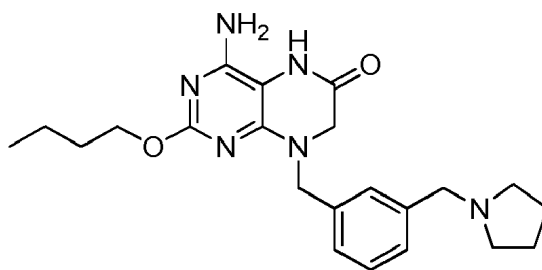
;

15

(a1) formar una mezcla de la reacción que comprende el compuesto de Fórmula IVa y ácido clorhídrico para formar una forma de monoclóhidrato del compuesto de Fórmula IVa; y
 (b) formar la segunda mezcla de la reacción que comprende la forma de monoclóhidrato del compuesto de Fórmula IVa, zinc, y ácido acético, bajo condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula Ia.

12. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula Ia tiene la estructura:

20



25

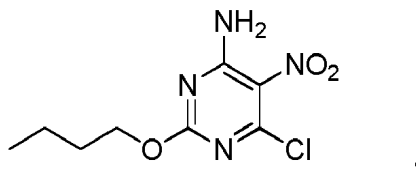
30

y el método comprende:

35

(a) formar la primera mezcla de la reacción que comprende el compuesto de Fórmula IIa que tiene la estructura:

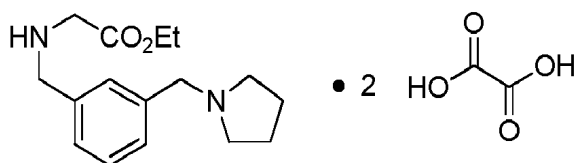
40



,

trietilamina, acetato de isopropilo, y la sal de bisoxalato del compuesto de Fórmula IIIa que tiene la estructura:

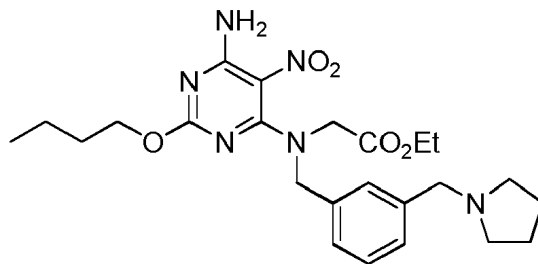
45



50

bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IVa que tiene la estructura:

55



60

;

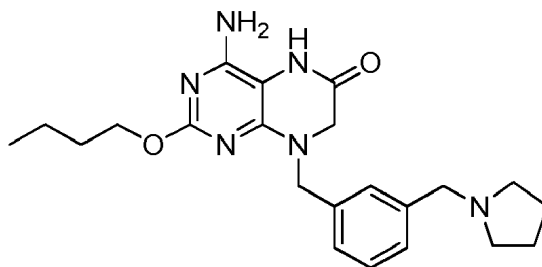
65

(a1) formar una mezcla de la reacción que comprende el compuesto de Fórmula IVa y ácido clorhídrico para

formar una forma de monoclóhidrato del compuesto de Fórmula IVa; y
 (b) formar la segunda mezcla de la reacción que comprende la forma de monoclóhidrato del compuesto de
 Fórmula IVa, zinc, y ácido acético, bajo condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula Ia.

5 13. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula Ia tiene la estructura:

10

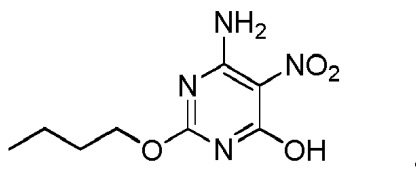


15

y el método comprende:

20 (a) formar la primera mezcla de la reacción que comprende el compuesto de Fórmula IIa que tiene la estructura:

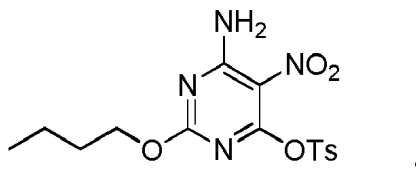
25



30

2,4,6-colidina, acetonitrilo y tosil-Cl, bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IIa que tiene la estructura:

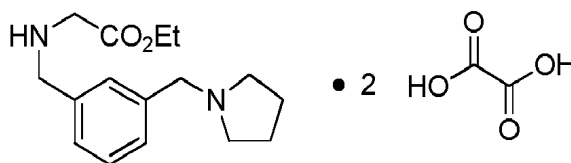
35



40

y añadir a la mezcla de la reacción la sal de bisoxalato del compuesto de Fórmula IIIa que tiene la estructura:

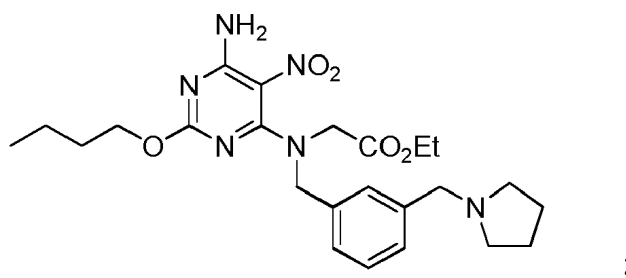
45



50

bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IVa que tiene la estructura:

55



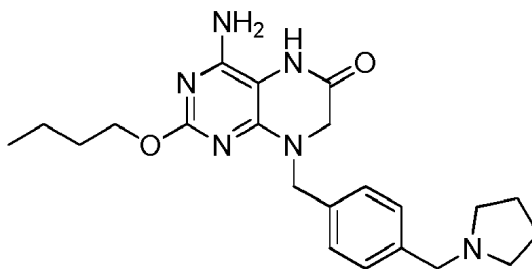
60

y
 (b) formar la segunda mezcla de la reacción que comprende el compuesto de Fórmula IV, níquel Raney, hidrógeno y metanol, bajo condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula Ia.

65

14. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula Ia tiene la estructura:

5



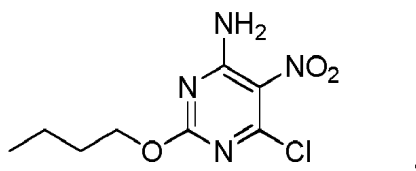
10

y el método comprende:

15

(a) formar la primera mezcla de la reacción que comprende el compuesto de Fórmula IIa que tiene la estructura:

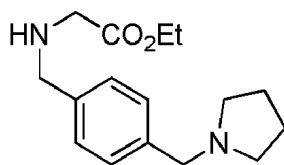
20



25

trietilamina, tetrahidrofurano y el compuesto de Fórmula IIIa que tiene la estructura:

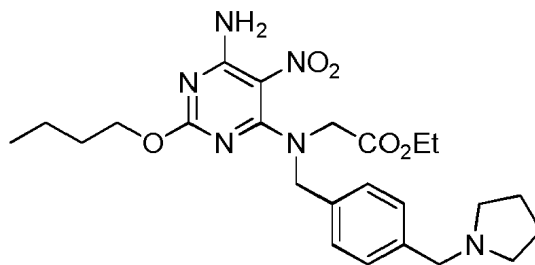
30



35

bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IVa que tiene la estructura:

40



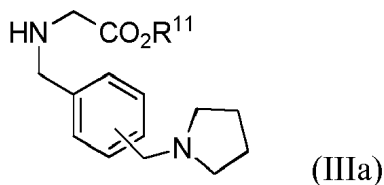
45

y
(b) formar la segunda mezcla de la reacción que comprende el compuesto de Fórmula IVa, níquel Raney, hidrógeno y etanol, bajo condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula Ia.

50

15. Un método para preparar un compuesto de Fórmula IIIa:

55

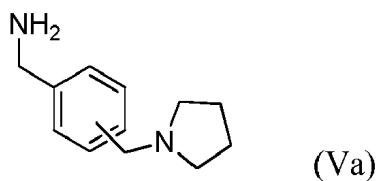


60

que comprende formar una primera mezcla de la reacción que comprende OHC-CO₂R¹¹, un agente reductor, y un compuesto de Fórmula Va:

65

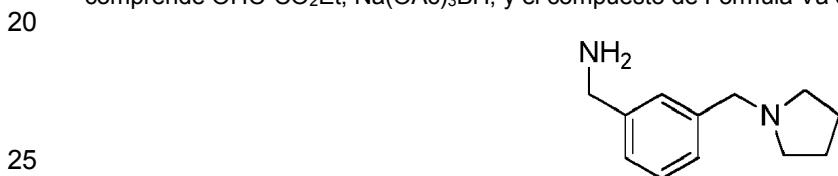
5



10 bajo condiciones adecuadas para formar un compuesto de fórmula IIIa, en el que R^{11} es alquilo C_1-C_6 .

15 **16.** El método de la reivindicación 15, en el que el agente reductor se selecciona del grupo que consiste de $Na(OAc)_3BH$, $NaBH_3CN$, $NaBH_4$, Zn/HCl , y BH_3 -piridina, preferiblemente en el que el agente reductor es $Na(OAc)_3BH$.

20 **17.** El método de la reivindicación 15, en donde el método comprende formar la primera mezcla de la reacción que comprende $OHC-CO_2Et$, $Na(OAc)_3BH$, y el compuesto de Fórmula Va que tiene la estructura:



25

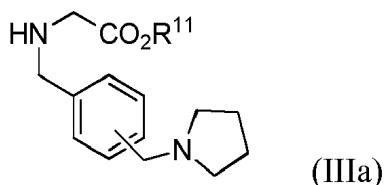
bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IIIa que tiene la estructura:



35

18. Un método para preparar un compuesto de Fórmula IIIa:

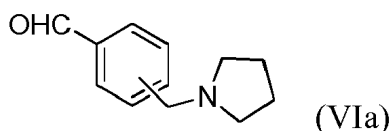
40



45 que comprende

(a) formar una primera mezcla de la reacción que comprende $H_2N-CH_2-CO_2R^{11}$, una base no nucleófila y un compuesto de Fórmula VIa:

50



55

bajo condiciones adecuadas para formar un compuesto intermedio, y (b) formar una segunda mezcla de la reacción que comprende el compuesto intermedio y un agente reductor, bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IIIa,

60 en el que R^{11} es alquilo C_1-C_6 .

65 **19.** El método de la reivindicación 18, en el que la base no nucleófila se selecciona del grupo que consiste de trietilamina, diisopropiletamina, N,N-dietilanilina, piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina, y quinuclidina; y

el agente reductor se selecciona del grupo que consiste de $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, NaBH_3CN , NaBH_4 , Zn/HCl , y BH_3 -piridina; preferiblemente en el que:
la base no nucleófila es trietilamina; y el agente reductor es $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$.

5 **20.** El método de la reivindicación 18, en el que la primera mezcla de la reacción comprende además una sal de sulfato seleccionada del grupo que consiste de sulfato de sodio y sulfato de magnesio.

21. El método de la reivindicación 18, en el que el método comprende

10 (a) formar la primera mezcla de la reacción que comprende $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$, NEt_3 , MgSO_4 , y el compuesto de Fórmula VIa que tiene la estructura:



bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto intermedio; y

20 (b) formar la segunda mezcla de la reacción que comprende el compuesto intermedio, $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, y ácido acético, bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula IIIa que tiene la estructura:



30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

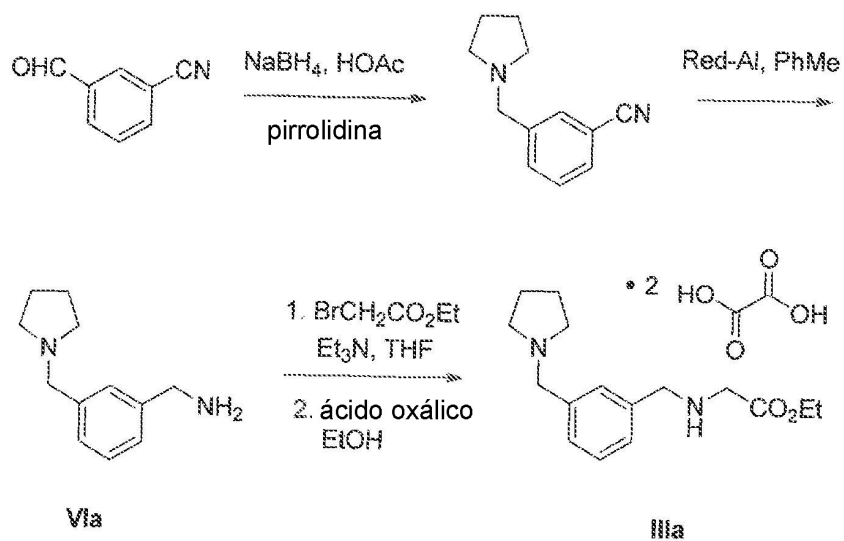


Figura 2

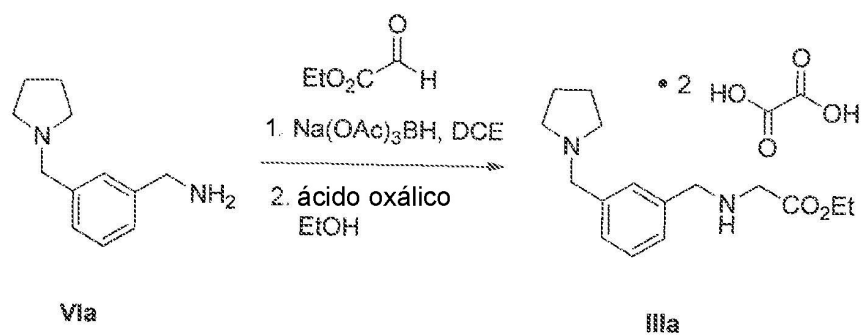


Figura 3

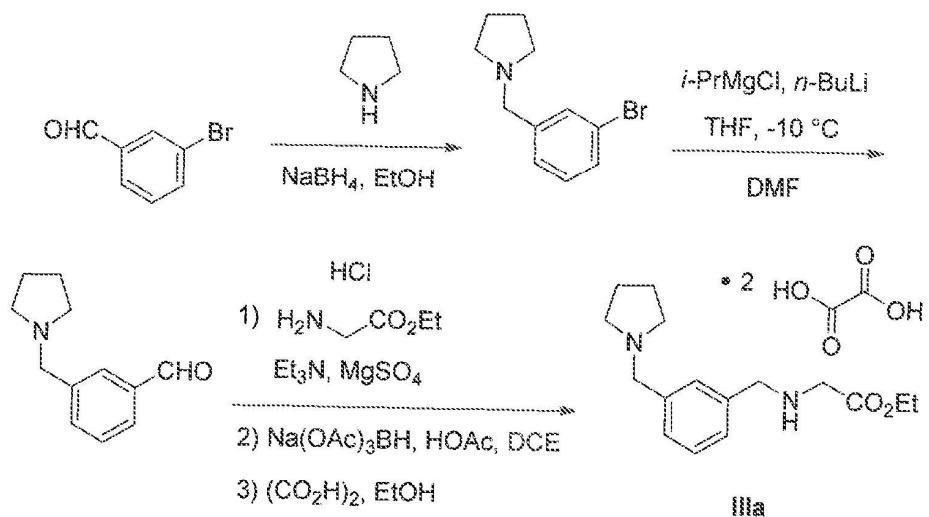


Figura 4

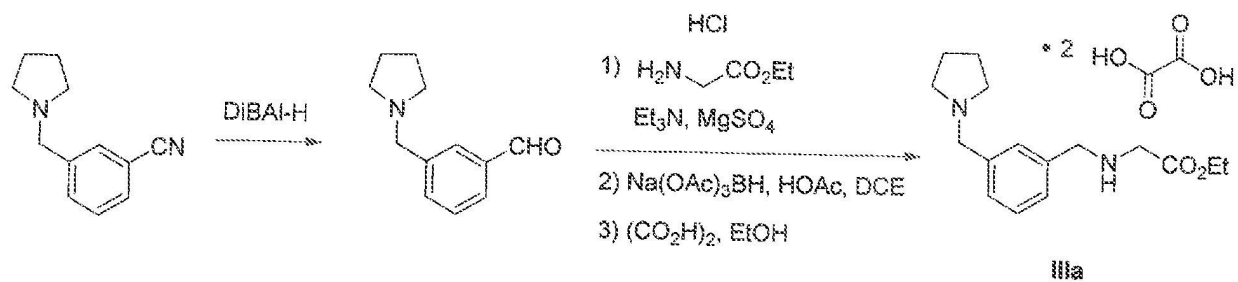


Figura 5

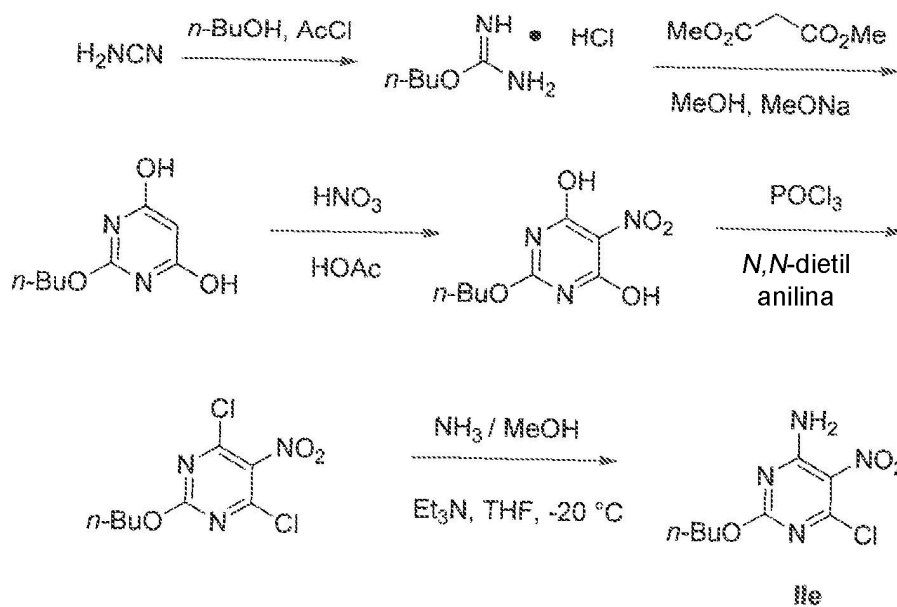


Figura 6

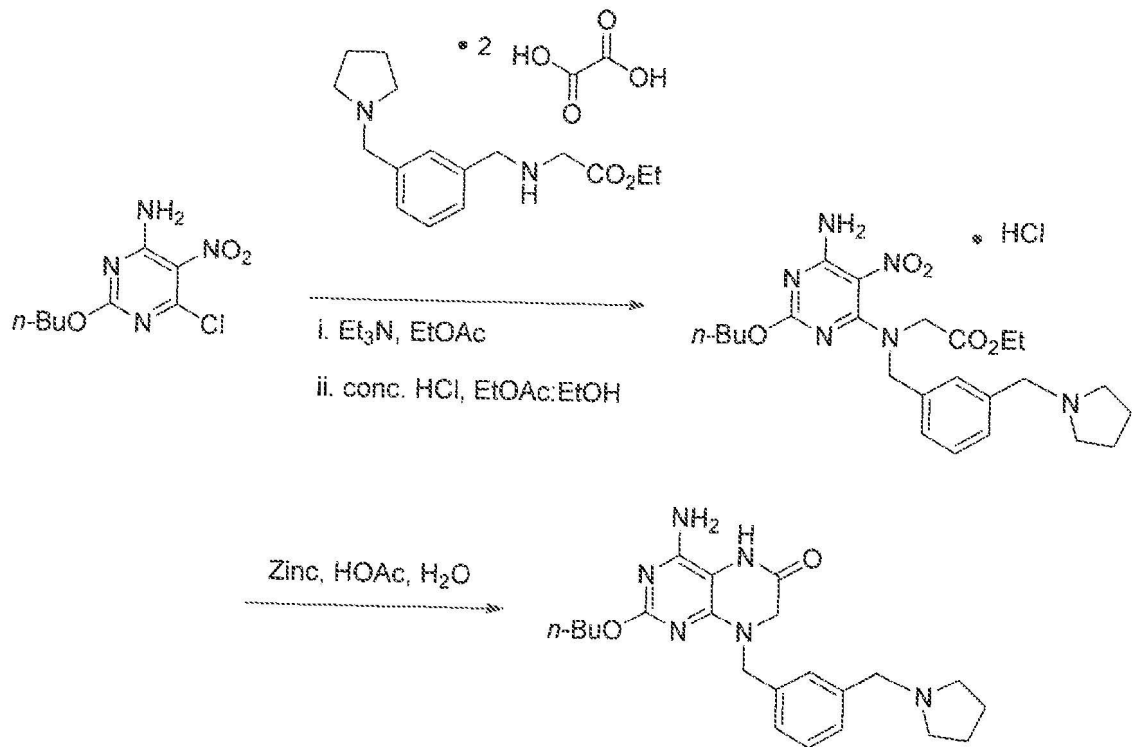


Figura 7

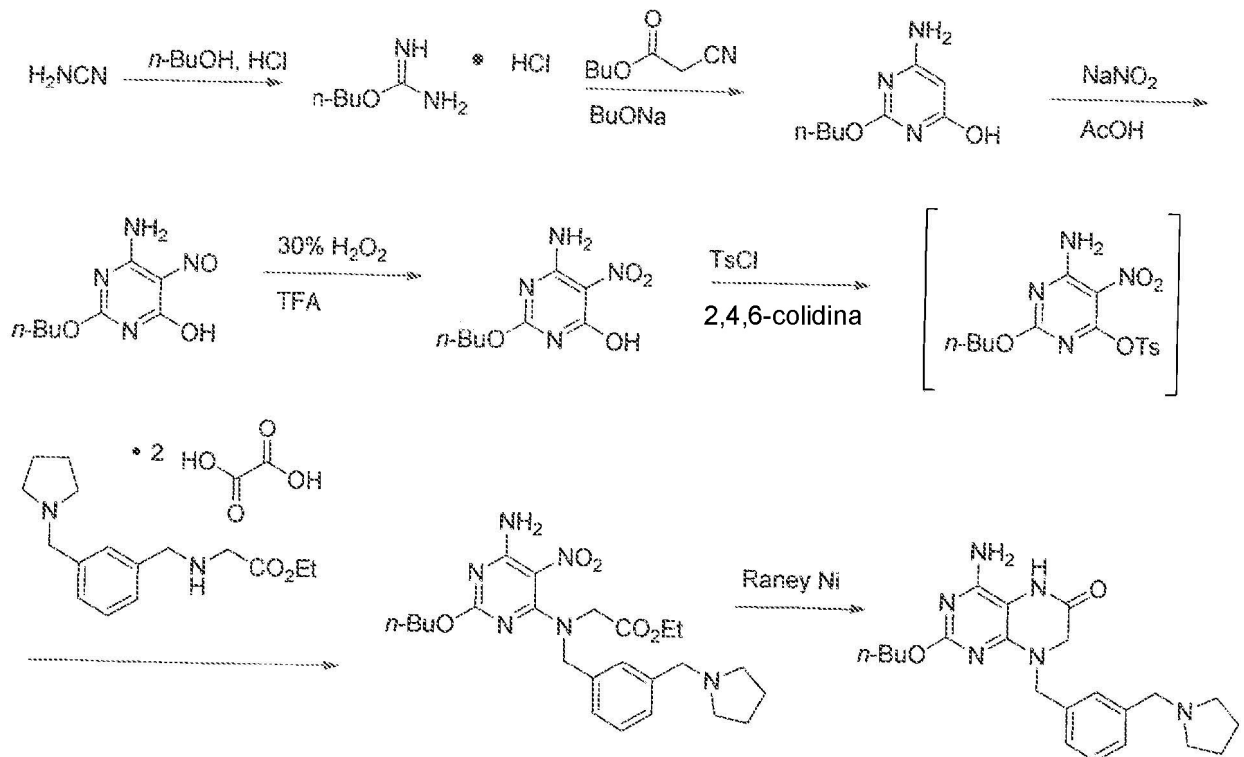


Figura 8

