

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 958**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2016 PCT/JP2016/070758**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2017 WO17010535**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2016 E 16824515 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3323811**

54 Título: **Método de producción de compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno e intermedio de dicho compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno**

30 Prioridad:

15.07.2015 JP 2015141034

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

07.11.2019

73 Titular/es:

**FUJIFILM CORPORATION (100.0%)
26-30, Nishiazabu 2-chome Minato-ku
Tokyo 106-8620, JP**

72 Inventor/es:

**NAGATO YUSUKE;
MIZUMOTO SHINSUKE;
MURAKAMI TATSUYA y
TANAKA TOMOYUKI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 729 958 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

Método de producción de compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno e intermedio de dicho compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno

5

Antecedentes de la invención**1. Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a un método para fabricar un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno, que es útil como inhibidor de tirosina quinasa 3 tipo Fms y un intermedio del compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno.

2. Descripción de la técnica relacionada

15 La tirosina quinasa 3 tipo Fms (FLT3) es una proteína que pertenece a los receptores tirosina quinasa clase III y tiene cinco motivos tipo inmunoglobulina en el dominio extracelular en el extremo N-terminal y dos dominios quinasa en el extremo C-terminal. La FLT3 se expresa en células progenitoras de médula ósea humana CD34 positivas y células progenitoras dendríticas y juega un papel importante en el crecimiento, diferenciación o similar de estas células. Además, el ligando (FL) de FLT3 es una de las citoquinas que se expresa en células del estroma y linfocitos T, afecta el desarrollo de un número de células de linaje hematopoyético y estimula el crecimiento de células madre, células progenitoras, células dendríticas y linfocitos citolíticos naturales mediante interacciones con otros factores de crecimiento.

20 FLT3 dimeriza en un caso en que FL se une a la misma y, a continuación se activa mediante autofosforilación. Como resultado, se induce la fosforilación de AKT y ERK de las trayectorias de señalización de PI3 y RAS. FLT3 juega un papel importante en el crecimiento y diferenciación de células hematopoyéticas.

25 En la médula ósea normal, la expresión de FLT3 se ve limitada a células progenitoras tempranas, pero en cáncer de sangre, la FLT3 se sobreexpresa o se ve sometida a mutación, contribuyendo, de este modo, al crecimiento maligno de cáncer mediante la activación de las trayectorias de señalización. Ejemplos de cáncer de sangre incluyen leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (LNC), leucemia indiferenciada aguda (AUL), linfoma de células grandes anaplásicas (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), leucemia de células T adultas (ATL), síndromes mielodisplásicos (SMD) y trastorno mieloproliferativos (MPD).

30 Por ejemplo, hay un informe sobre un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno, que muestra actividad inhibidora de FLT3 y resulta útil como principio farmacéutico activo de productos farmacéuticos y un método para fabricar el compuesto (documentos WO2013/157540A y WO2015/056683A).

40 Sumario de la invención

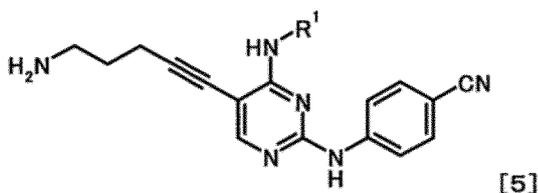
45 Existe una demanda de un método para fabricar industrialmente un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que muestre actividad inhibidora de FLT3 excelente y se usa como principio farmacéutico activo de productos farmacéuticos.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para fabricar industrialmente un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno, que muestra actividad inhibidora de FLT3 y resulta útil como principio farmacéutico activo de productos farmacéuticos y un intermedio del método.

50 En las circunstancias descritas anteriormente, los inventores de la presente invención llevaron a cabo un estudio exhaustivo. Como resultado, los inventores han obtenido conocimiento de que un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que muestra actividad inhibidora de FLT3 excelente y es útil como principio farmacéutico activo de productos farmacéuticos se puede fabricar industrialmente mediante el método de fabricación que se muestra a continuación. Además, los inventores de la presente invención han obtenido conocimiento de que un compuesto representado por la Fórmula General [14] es un intermedio útil. Basándose en el conocimiento, los inventores completaron la presente invención.

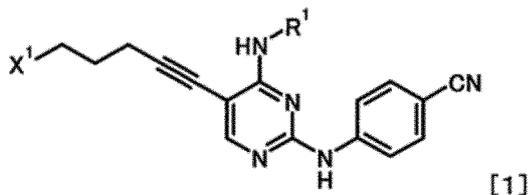
Es decir, la presente invención proporciona lo siguiente.

60 <1> Un método para fabricar un compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo

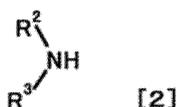


(en la fórmula, R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse), comprendiendo el método:

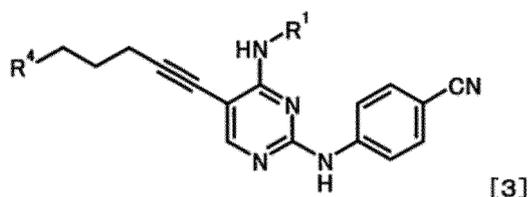
5 una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo



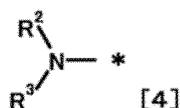
10 (en la fórmula, R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente; y X¹ representa un átomo de cloro) con un compuesto representado por la Fórmula General [2] o una sal del mismo



15 (en la fórmula, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; y R² y R³ representan un átomo ftaloilo, que puede estar sustituido, combinándose juntos) o con hexametiltetramina, fabricando, de este modo, un compuesto representado por la Fórmula General [3] o una sal del mismo

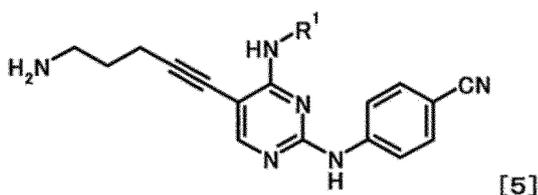


20 [en la fórmula, R⁴ un grupo representado por la Fórmula General [4]



25 (en la fórmula, * representa una posición de unión; R² tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente; R³ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente) o un grupo hexametiltetraminio; y R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente],
y a continuación, si es necesario, someter el compuesto obtenido o sal del mismo a una reacción de desprotección o a una reacción de hidrólisis.

30 <2> Un método para fabricar un compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo

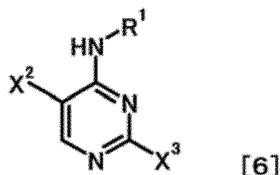


35 (en la fórmula, R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse),

comprendiendo el método:

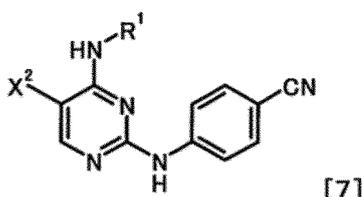
(1) etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [6] o una sal del mismo

5



(en la fórmula, R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente; X² tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente; y X³ representa un grupo saliente) con 4-aminobenzonitrilo o una sal del mismo en presencia de ácido clorhídrico, fabricando, de este modo, un clorhidrato del compuesto representado por la Fórmula General [7]

10



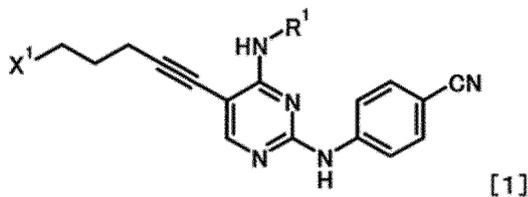
(en la fórmula, R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente; y X² representa un grupo saliente); (2) etapa de hacer reaccionar el clorhidrato del compuesto representado por la Fórmula General [7] con un compuesto representado por la Fórmula General [8]

15



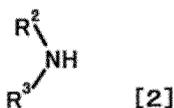
(en la fórmula, R¹ representa un átomo de cloro), fabricando, de este modo, un compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo

20



(en la fórmula, R¹ y X¹ tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente); y (3) etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo con un compuesto representado por la Fórmula General [2] o una sal del mismo

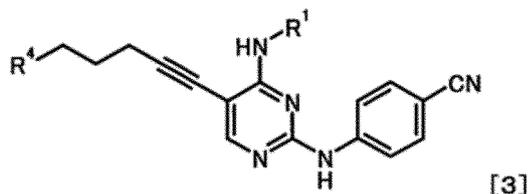
25



(en la fórmula, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; y R² y R³ representan un átomo ftaloilo, que puede estar sustituido, combinándose juntos) o con hexametilentetramina, fabricando, de este modo, un compuesto representado por la Fórmula General [3] o una sal del mismo

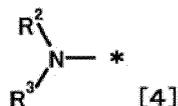
30

35



(en la fórmula, R⁴ representa un grupo representado por la Fórmula General [4] o un grupo

hexametilentetraminio; y R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente)



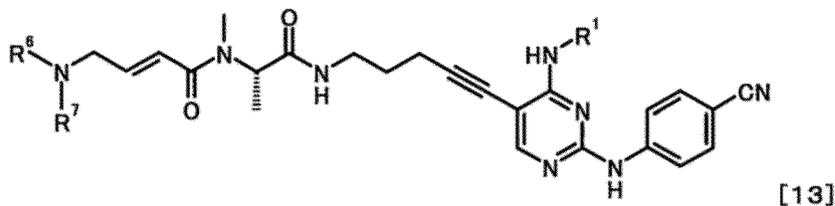
5 (en la fórmula, * representa una posición de unión; R² y R³ tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente) y, a continuación, si es necesario, someter el compuesto obtenido o sal del mismo a una reacción de desprotección o a una reacción de hidrólisis.

10 <3> El método de fabricación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R¹ es un grupo alquilo C₂₋₄.

<4> El método de fabricación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R² es un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, y R³ es un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆.

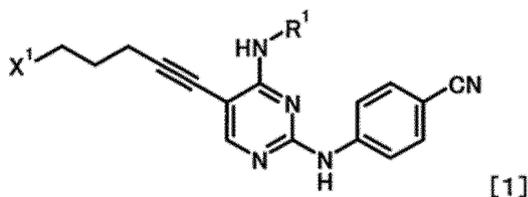
15 <5> El método de fabricación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde X² es un átomo de yodo, y X³ es un átomo de cloro.

<6> Un método para fabricar un compuesto representado por la Fórmula General [13] o una sal del mismo

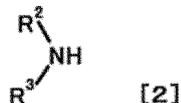


20 (en la fórmula, R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse; R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse; y R⁷ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse), comprendiendo el método:

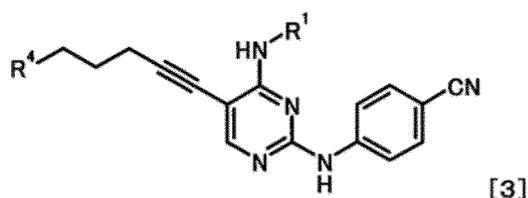
25 (1) etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo



30 (en la fórmula, R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente; y X¹ representa un átomo de cloro) con un compuesto representado por la Fórmula General [2] o una sal del mismo

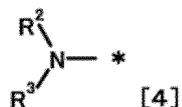


35 (en la fórmula, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; y R² y R³ representan un átomo ftaloilo, que puede estar sustituido, combinándose juntos) o con hexametilentetramina, fabricando, de este modo, un compuesto representado por la Fórmula General [3] o una sal del mismo



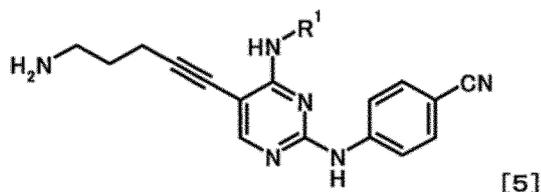
40 (en la fórmula, R⁴ representa un grupo representado por la Fórmula General [4] o un grupo

hexametilentetraminio; y R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente)



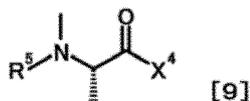
5 (en la fórmula, * representa una posición de unión; R² y R³ tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente; y R² y R³ representan un grupo ftaloilo, que puede estar sustituido, combinándose juntos) y, a continuación, si es necesario, someter el compuesto obtenido o sal del mismo a una reacción de desprotección o a una reacción de hidrólisis, para obtener un compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo

10



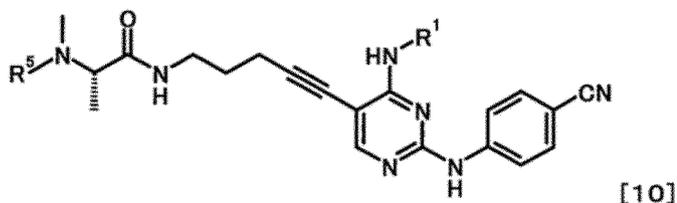
(en la fórmula, R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente);
 (2) etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo con un compuesto representado por la Fórmula General [9] o una sal del mismo

15



(en la fórmula, R⁵ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente y X⁴ representa un grupo hidroxilo o un grupo saliente), fabricando, de este modo, un compuesto representado por la Fórmula General [10] o una sal del mismo

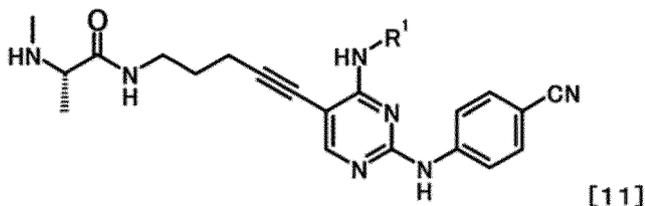
20



(en la fórmula, R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente; y R⁵ representa un grupo protector de amino);

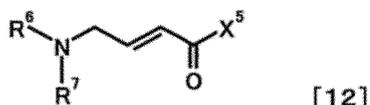
(3) etapa de someter a ensayo el compuesto representado por la Fórmula General [10] o una sal del mismo a una desprotección, fabricando, de este modo, un compuesto representado por la Fórmula General [11] o una sal del mismo

30



(en la fórmula, R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente); y
 (4) etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula General [11] o una sal del mismo con un compuesto representado por la Fórmula General [12] o una sal del mismo

35



(en la fórmula, R⁶ y R⁷ tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente; y X⁵ representa un grupo hidroxilo o un grupo saliente).

<7> El método de fabricación de acuerdo con la reivindicación 6,

en donde R¹ es un grupo alquilo C₂₋₄.

<8> El método de fabricación de acuerdo con la reivindicación 6 o 7,

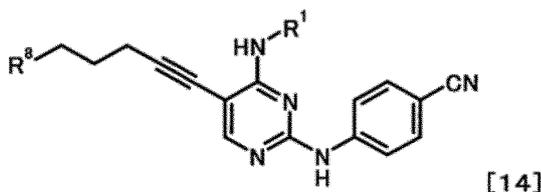
en donde R² es un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆, y

R³ es un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆.

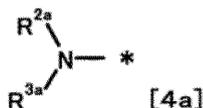
<9> El método de fabricación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde R⁶ es un grupo alquilo C₁₋₄, y

R⁷ es un grupo alquilo C₁₋₄.

<10> Un compuesto representado por la Fórmula General [14] o una sal del mismo



[en la fórmula, R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse; y R⁸ representa un átomo de cloro, un grupo representado por la Fórmula General [4a]



(en la fórmula, R^{2a} representa un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆; R^{3a} representa un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆; y * representa una posición de unión) o un grupo hexametilentetraminio].

<11> El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, o una sal del mismo,

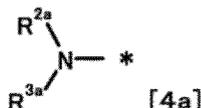
en donde R¹ es un grupo alquilo C₂₋₄, y

R⁸ es un grupo saliente.

<12> El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, o una sal del mismo,

en donde R¹ representa un grupo alquilo C₂₋₄; y

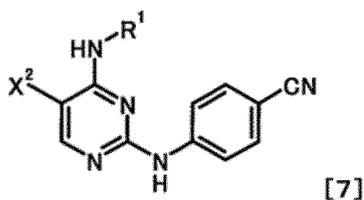
R⁸ es un grupo representado por la Fórmula General [4a]



(en la fórmula, R^{2a} representa un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆; R^{3a} representa un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆; y * representa una posición de unión).

<13> El método de fabricación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9,

comprendiendo el método adicionalmente una etapa de hacer reaccionar un clorhidrato de un compuesto representado por la Fórmula General [7]



(en la fórmula, R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente; y X² representa un grupo saliente) con un compuesto representado por la Fórmula General [8]



(en la fórmula, R¹ representa un átomo de cloro), fabricando, de este modo, el compuesto representado por la

Fórmula General [1] o una sal del mismo.

5 El método de fabricación de la presente invención es útil como método para fabricar industrialmente un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que muestre actividad inhibidora de FLT3 excelente y se usa como principio farmacéutico activo de productos farmacéuticos.

10 El compuesto de la presente invención es útil como un intermedio usado en el método para fabricar industrialmente un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que muestre actividad inhibidora de FLT3 excelente y se usa como principio farmacéutico activo de productos farmacéuticos.

10 Descripción de las realizaciones preferidas

En lo sucesivo en el presente documento, se describirá específicamente la presente invención.

15 En la presente invención, a menos que se especifique de otro modo, % significa % en masa.

En la presente invención, a menos que se especifique de otro modo, cada término tiene el siguiente significado.

20 El átomo de halógeno significa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El grupo alquilo C₁₋₆ significa un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 2-pentilo, 3-pentilo o hexilo.

25 El grupo alquilo C₁₋₄ significa un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo o *terc*-butilo.

El grupo alquilo C₂₋₄ significa un grupo etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo o *terc*-butilo.

El grupo arilo significa un grupo fenilo o naftilo.

30 El grupo alquilo ar-C₁₋₆ significa un grupo alquilo ar-C₁₋₆ tal como un grupo bencilo, difenilmetilo, tritilo, fenetilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo o naftilmetilo.

El grupo alcoxi C₁₋₆ significa un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado tal como un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi o grupo hexiloxi.

35 El grupo alcoxi-C₁₋₆ alquilo-C₁₋₆ significa un grupo alcoxi-C₁₋₆ alquilo-C₁₋₆ tal como un grupo metoximetilo o 1-etoxietilo.

El grupo alcanóilo C₂₋₆ significa un grupo alcanóilo C₂₋₆ lineal o ramificado tal como un grupo acetilo, propionilo, valerilo, isovalerilo o pivalóilo.

40 El grupo aroílo significa un grupo benzoílo o naftoílo.

El grupo carbonilo heterocíclico significa un grupo furonilo, tenoílo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo o piridinilcarbonilo.

45 El grupo acilo significa un grupo formilo, un grupo alcanóilo C₂₋₆, un grupo aroílo o un grupo carbonilo heterocíclico.

El grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ significa un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ lineal o ramificado tal como un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo o 1,1-dimetilpropoxycarbonilo.

50 El grupo alcoxycarbonilo C₃₋₆ significa un grupo alcoxycarbonilo C₃₋₆ lineal o ramificado tal como un propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo o 1,1-dimetilpropoxycarbonilo.

55 El grupo alcoxycarbonilo ar-C₁₋₆ significa un grupo alcoxycarbonilo ar-C₁₋₆ tal como un grupo benciloxycarbonilo o feniloxycarbonilo.

El grupo ariloxycarbonilo significa un grupo feniloxycarbonilo o naftiloxycarbonilo.

60 El grupo alquilamino C₁₋₆ significa un grupo alquilamino C₁₋₆ lineal o ramificado tal como un grupo metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, *sec*-butilamino, *terc*-butilamino, pentilamino o grupo hexilamino.

65 El grupo di(alquil C₁₋₆)amino significa un grupo di(alquil C₁₋₆)amino lineal o ramificado tal como un grupo dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, di(*terc*-butil)amino, dipentilamino, dihexilamino, (etil)(metil)amino o (metil)(propil)amino.

- El grupo alquilsulfonilo C_{1-6} significa un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} tal como un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo.
- 5 El grupo arilsulfonilo significa un grupo bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo o naftalenosulfonilo.
- El grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} significa un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} tal como un grupo metilsulfoniloxi o etilsulfoniloxi.
- El grupo arilsulfoniloxi significa un grupo bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi.
- 10 El grupo sililo significa un grupo trimetilsililo, trietilsililo o tributilsililo.
- El grupo saliente significa un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} o un grupo arilsulfoniloxi. El grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} y el grupo arilsulfoniloxi pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.
- 15 El grupo de sustituyentes A y el grupo de sustituyentes B significan cada uno el siguiente grupo.
- Grupo de sustituyentes A: un átomo de flúor, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede protegerse, un grupo hidroxilo que puede protegerse, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo arilo, un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alquilamino C_{1-6} , un grupo di(alquilo C_{1-6})amino y un grupo oxo.
- 20 Grupo de sustituyentes B: un átomo de flúor, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} y un grupo alcoxi C_{1-6} .
- El grupo protector de aminas incluye todos los grupos que se pueden usar como grupos protectores generales para un grupo amino y ejemplos del mismo incluyen los grupos descritos en, por ejemplo, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5ª edición, págs. 895~1193, 2014, John Wiley & Son, INC. Específicamente, Ejemplos específicos del grupo protector de amino incluyen un grupo ar-alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo C_{1-6} , un grupo alcoxicarbonilo ar- C_{1-6} , un grupo ariloxicarbonilo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo. Opcionalmente estos grupos pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.
- 25 El grupo protector de hidroxilo incluye todos los grupos que se pueden usar como grupos protectores generales para un grupo hidroxilo y ejemplos del mismo incluyen los grupos descritos en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5ª edición, págs. 17~471, 2014, John Wiley & Son, INC. Específicamente, ejemplos específicos del grupo protector de hidroxilo incluyen un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo ar-alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo C_{1-6} , un grupo alcoxicarbonilo ar- C_{1-6} , un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo arilsulfonilo, un grupo sililo, un grupo tetrahidrofuranilo y un grupo tetrahidropiranilo. Opcionalmente estos grupos pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.
- 30 El grupo protector de hidroxilo incluye todos los grupos que se pueden usar como grupos protectores generales para un grupo hidroxilo y ejemplos del mismo incluyen los grupos descritos en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5ª edición, págs. 17~471, 2014, John Wiley & Son, INC. Específicamente, ejemplos específicos del grupo protector de hidroxilo incluyen un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo ar-alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo C_{1-6} , un grupo alcoxicarbonilo ar- C_{1-6} , un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo arilsulfonilo, un grupo sililo, un grupo tetrahidrofuranilo y un grupo tetrahidropiranilo. Opcionalmente estos grupos pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.
- 35 Hidrocarburos alifáticos significan pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano o etilciclohexano.
- Hidrocarburos halogenados significan diclorometano, cloroformo o dicloroetano.
- Éteres significan dietiléter, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, anisol, éter dimetílico de etilenglicol, éter dimetílico de dietilenglicol o éter dietílico de dietilenglicol.
- 45 Alcoholes significan metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, 2-metil-2-propanol, etilenglicol, polietilenglicol o dietilenglicol.
- 50 Cetonas significan acetona, 2-butanona o 4-metil-2-pentanona.
- Ésteres significan acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo.
- Amidas significan N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona.
- 55 Nitrilos significan acetonitrilo o propionitrilo.
- Sulfóxidos significan dimetilsulfóxido o sulfolano.
- 60 Los hidrocarburos aromáticos significan benceno, tolueno o xileno.
- La base inorgánica significa hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato de potasio, fosfato tripotásico, acetato de potasio, fluoruro de cesio o carbonato de cesio.
- 65 La base orgánica significa trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno (DBU), piridina, 4-

dimetilaminopiridina o N-metilmorfolina.

5 Ejemplos de sales de los compuestos representados por las Fórmulas Generales [1], [2], [3], [5], [6], [7], [9], [10], [11], [12], [13] y [14] incluyen sales en grupos básicos generalmente conocidos tales como un grupo amino y sales en grupos ácidos tales como un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo.

10 Ejemplos de sales en grupos básicos incluyen sales con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido sulfúrico; sales con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; y sales con ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido mesitilenosulfónico, y ácido naftalenosulfónico.

15 Ejemplos de sales en grupos ácidos incluyen sales con metales alcalinos tales como sodio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio; sales de amonio; y sales con bases orgánicas que contienen nitrógeno tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, diciclohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina y N,N'-dibenciletilendiamina.

20 Entrás las sales anteriormente mencionadas, sales farmacéuticamente aceptables son sales preferentes.

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse.

25 El grupo alquilo C₁₋₆ representado por R¹ puede estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.

R¹ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆, más preferentemente un grupo alquilo C₂₋₄ e incluso más preferentemente un grupo propilo.

30 R² es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino.

R² es preferentemente un grupo protector de amino, más preferentemente un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆, incluso más preferentemente un grupo alcoxicarbonilo C₃₋₆ e incluso más preferentemente un grupo *terc*-butoxicarbonilo.

35 R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino.

R³ es preferentemente un grupo protector de amino, más preferentemente un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆, incluso más preferentemente un grupo alcoxicarbonilo C₃₋₆ e incluso más preferentemente un grupo *terc*-butoxicarbonilo.

40 R² y R³ pueden formar independientemente un grupo ftaloílo, que puede estar sustituido, combinándose juntos.

El grupo ftaloílo formado por R² y R³ combinados juntos puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.

45 Es preferente que R² y R³ formen un grupo ftaloílo combinándose entre sí.

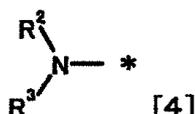
R^{2a} es un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆.

50 R^{2a} es preferentemente un grupo alcoxicarbonilo C₃₋₆ y más preferentemente un grupo *terc*-butoxicarbonilo.

R^{3a} es un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆.

R^{3a} es preferentemente un grupo alcoxicarbonilo C₃₋₆ y más preferentemente un grupo *terc*-butoxicarbonilo.

55 R⁴ es un grupo representado por la Fórmula General [4] o un grupo hexametilentetraminio.



(En la Fórmula, R², R³ y * tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente).

60 R⁴ es preferentemente un grupo representado por la Fórmula General [4].

Los grupos preferentes como R² son los mismos como se ha descrito anteriormente.

Los grupos preferentes como R³ son los mismos como se ha descrito anteriormente.

5 R⁵ es un grupo protector de amino.

R⁵ es preferentemente un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ y más preferentemente un grupo *terc*-butoxicarbonilo.

10 R⁶ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse.

El grupo alquilo C₁₋₆ representado por R⁶ puede estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.

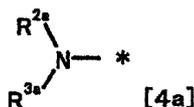
15 R⁶ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₄ e incluso más preferentemente un grupo metilo.

R⁷ es un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse.

20 El grupo alquilo C₁₋₆ representado por R⁷ puede estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.

R⁷ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₄ e incluso más preferentemente un grupo metilo.

25 R⁸ es un grupo saliente, un grupo representado por la Fórmula General [4a] o un grupo hexametilentetraminio.



(En la Fórmula, R^{2a}, R^{3a} y * tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente).

30 R⁸ es preferentemente un grupo saliente o un grupo representado por la Fórmula General [4a].

En un caso en el que R⁸ es un grupo saliente, R⁸ es preferentemente un átomo de halógeno y más preferentemente un átomo de cloro.

35 En un caso en el que R⁸ es un grupo representado por la Fórmula General [4a], R⁸ es preferentemente un grupo representado por la Fórmula General [4a] en el que R^{2a} es un grupo alcoxycarbonilo C₃₋₆ y R^{3a} es un grupo alcoxycarbonilo C₃₋₆ y más preferentemente un grupo di(*terc*-butoxicarbonilo)amino.

40 Los grupos preferentes como R^{2a} son los mismos como se ha descrito anteriormente.

Los grupos preferentes como R^{3a} son los mismos como se ha descrito anteriormente.

45 X¹ es un grupo saliente.

X¹ es preferentemente un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ que puede sustituirse con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes B o un grupo arilsulfoniloxi que puede sustituirse con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes B, más preferentemente un átomo de halógeno e incluso más preferentemente un átomo de cloro.

50 X² es un grupo saliente.

X² es preferentemente un átomo de halógeno y más preferentemente un átomo de yodo.

55 X³ es un grupo saliente.

X³ es preferentemente un átomo de halógeno y más preferentemente un átomo de cloro.

60 X⁴ es un grupo hidroxilo o un grupo saliente.

X⁴ es preferentemente un grupo hidroxilo.

En un caso en el que X⁴ es un grupo saliente, X⁴ es preferentemente un átomo de halógeno y más preferentemente

un átomo de cloro.

X⁵ es un grupo hidroxilo o un grupo saliente.

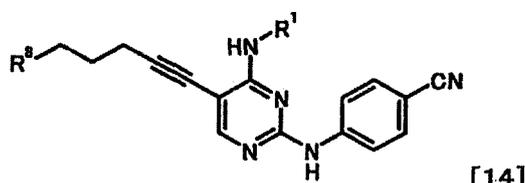
5 X⁵ es preferentemente un grupo hidroxilo.

En un caso donde X⁵ es un grupo saliente, X⁵ es preferentemente un átomo de halógeno y más preferentemente un átomo de cloro.

10 En un caso en el que el compuesto representado por la Fórmula General [14] o una sal del mismo incluye un isómero (por ejemplo, un isómero óptico, un isómero geométrico, un tautómero o similar), la presente invención incluye el isómero, un anhídrido, un solvato, un hidrato y cristales de diversas formas.

A continuación, se describirá el compuesto de la presente invención.

15 El compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula General [14] o una sal del mismo.



20 (En la fórmula, R¹ y R⁸ tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente).

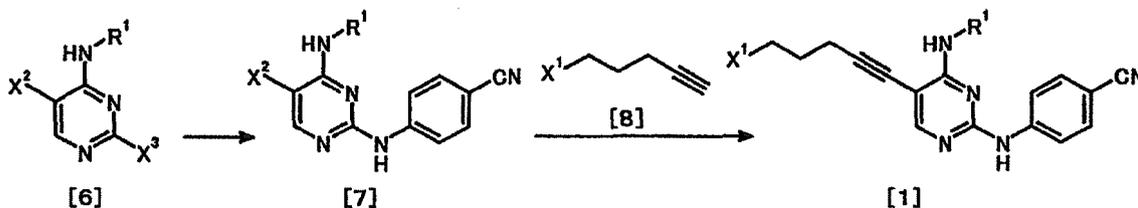
Los grupos preferentes como R¹ son los mismos como se ha descrito anteriormente.

25 Los grupos preferentes como R⁸ son los mismos como se ha descrito anteriormente.

A continuación, se describirá el método de fabricación de la presente invención.

[Método de fabricación A]

30



(En la Fórmula, R¹, X¹, X² y X³ tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente).

35 <Primera etapa>

Como el compuesto representado por la Fórmula General [6], por ejemplo, 2-cloro-5-yodo-N-propilpirimidin-4-amina o similar es conocido.

40 El compuesto representado por la Fórmula General [7] o una sal del mismo puede fabricarse haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [6] o una sal del mismo con 4-aminobenzonitrilo o una sal del mismo en presencia de un ácido.

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que el disolvente no afecte la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes pueden utilizarse mezclándose juntos.

45

Ejemplos de disolventes preferentes incluyen amidas. Entre estos, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona son preferentes y N-metilpirrolidona es más preferente.

50

La cantidad del disolvente usado no está particularmente limitada y puede ser de 1 a 500 veces (v/p) la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [6] o una sal del mismo.

Ejemplos del ácido usado en la presente reacción incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido

bromhídrico, ácido nítrico y ácido sulfúrico; ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido mesitilenosulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido alcanforsulfónico. Entre estos, ácido clorhídrico y ácido alcanforsulfónico son preferentes y ácido clorhídrico es aún más preferente.

5 La cantidad del ácido usado puede ser de 0,5 a 5 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [6] o una sal del mismo en términos molares.

10 La cantidad de 4-aminobenzonitrilo usado puede ser de 1 a 50 veces y, preferentemente, de 1 a 5 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [6] o una sal del mismo en términos molares.

Esta reacción puede realizarse durante de 30 minutos a 48 horas a una temperatura de -30 °C a 150 °C y, preferentemente a una temperatura de 0 °C a 100 °C.

15 El compuesto representado por la Fórmula General [7] está preferentemente aislado como una sal. Ejemplos de sales preferentes incluyen clorhidrato. En un caso en el que el compuesto se aísla como un clorhidrato, el compuesto representado por la Fórmula General [7] que tiene alta pureza se puede obtener mediante una operación sencilla con un alto rendimiento.

20 <Segunda etapa>

Como el compuesto representado por la Fórmula General [8], por ejemplo, 5-cloro-1-pentino o similar es conocido.

25 El compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo puede fabricarse haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [7] o una sal del mismo con el compuesto representado por la Fórmula General [8] en presencia de un catalizador de paladio, una sal de cobre y una base.

30 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que el disolvente no afecte la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes pueden utilizarse mezclándose juntos.

Ejemplos de disolventes preferentes incluyen éteres y amidas. Entre estos, tetrahidrofurano y *N,N*-dimetilformamida son más preferentes y tetrahidrofurano es incluso más preferente.

35 La cantidad del disolvente usado no está particularmente limitada y puede ser de 1 a 500 veces (v/p) la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [7] o una sal del mismo.

40 La cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [8] usado puede ser de 1 a 50 veces y, preferentemente, de 1 a 5 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [7] o una sal del mismo en términos molares.

45 Ejemplos del catalizador de paladio usado en esta reacción incluyen paladio de metal tal como paladio-carbón y negro de paladio; una sal de paladio inorgánica tal como cloruro de paladio; una sal de paladio orgánica tal como acetato de paladio; cloro(2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4', 6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)(2-(2-aminoetil)fenil)paladio (II); un complejo de paladio orgánico tal como tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladio (II), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenopaladio (II), (E)-di(μ -acetato)bis(orto-(di-orto-tolilfosfino)benzil)dipaladio (II) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0); un complejo de paladio orgánico soportado con polímero tal como bis(acetato)trifenilfosfina paladio (II) soportado con polímero y di(acetato)diciclohexilfenilfosfina paladio (II) soportado con polímero; y similares. Entre estos, es preferente un complejo de paladio orgánico.

50 La cantidad de catalizador de paladio usado puede ser de 0,0001 a 2 veces y, preferentemente, de 0,001 a 0,2 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [7] o una sal del mismo en términos molares.

55 Ejemplos de la sal de cobre usada en esta reacción incluyen cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I) y acetato de cobre (II). Entre estos, es preferente yoduro de cobre (I).

60 La cantidad de sal de cobre usada puede ser de 0,0001 a 2 veces y, preferentemente, de 0,001 a 0,5 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [7] o una sal del mismo en términos molares.

Los ejemplos de la base usada en la presente reacción incluyen bases orgánicas. Entre estos, son preferentes trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina y es más preferente trietilamina.

65 La cantidad de base usada puede ser de 0,1 a 50 veces y, preferentemente, de 1 a 10 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [7] o una sal del mismo.

Esta reacción puede realizarse durante de 30 minutos a 48 horas a una temperatura de -30 °C a 150 °C y,

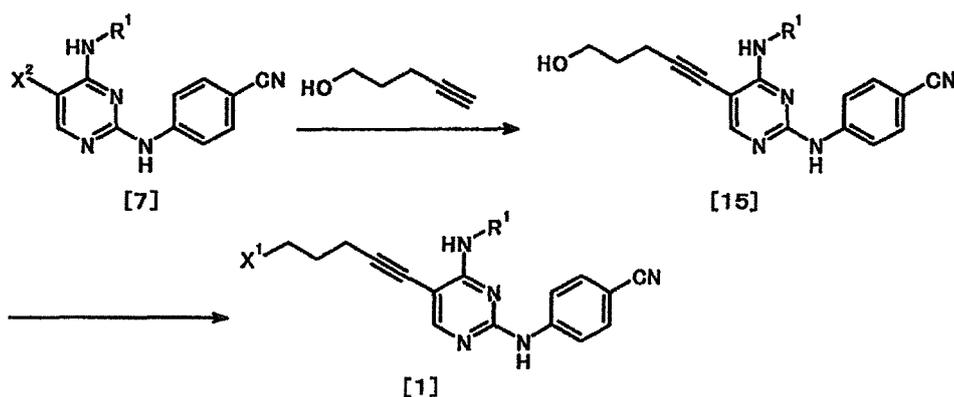
preferentemente a una temperatura de 0 °C a 100 °C.

Como esta etapa, es preferente un método de fabricación que usa 5-cloro-1-pentino.

- 5 Mediante el método de fabricación que usa 5-cloro-1-pentino, el compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo que tiene alta pureza se puede fabricar mediante una operación sencilla con un alto rendimiento.

El compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo es un compuesto estable y es fácil de manipular el compuesto.

- 10 Como el método de fabricación, el compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo a partir del compuesto representado por la Fórmula General [7] o una sal del mismo, se puede usar el siguiente método.



- 15 (En la Fórmula, R¹, X¹ y X² tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente).

- 20 El compuesto representado por la Fórmula General [15] o una sal del mismo puede fabricarse haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [7] o una sal del mismo con 4-pentyn-1-ol en presencia de un catalizador de paladio, una sal de cobre y una base.

Esta reacción se puede realizar basándose en la <Segunda etapa> del método de fabricación A.

- 25 El compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo puede fabricarse haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [15] o una sal del mismo con haluro de sulfonilo en presencia de una base.

- 30 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que el disolvente no afecte la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes pueden utilizarse mezclándose juntos.

Ejemplos de disolventes preferentes incluyen hidrocarburos halogenados, éteres y amidas. Entre estos, son más preferentes los hidrocarburos halogenados.

- 35 La cantidad del disolvente usado no está particularmente limitada y puede ser de 1 a 500 veces (v/p) la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [15] o una sal del mismo.

Los ejemplos del haluro de sulfonilo usado en esta reacción incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo y cloruro de p-toluenosulfonilo.

- 40 Ejemplos de haluro de sulfonilo preferente incluyen cloruro de metanosulfonilo y cloruro de p-toluenosulfonilo.

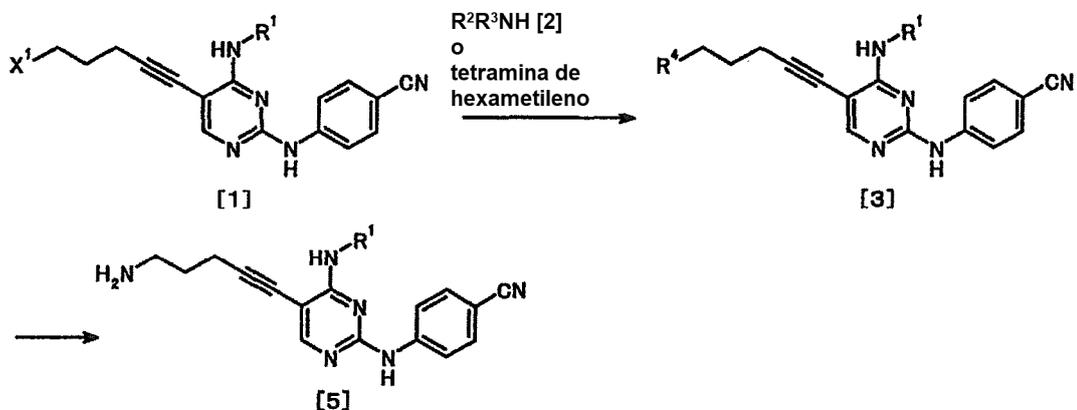
La cantidad del haluro de sulfonilo usado puede ser de 1 a 10 veces y, preferentemente, de 1 a 5 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [15] o una sal del mismo en términos molares.

- 45 Los ejemplos de la base usada en la presente reacción incluyen bases orgánicas. Entre estos, son preferentes trietilamina y N,N-diisopropiletilamina.

- 50 La cantidad de la base usada puede ser de 1 a 10 veces y, preferentemente, de 1 a 5 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [15] o una sal del mismo en términos molares.

Esta reacción puede realizarse durante de 30 minutos a 48 horas a una temperatura de -30 °C a 150 °C y, preferentemente a una temperatura de 0 °C a 100 °C.

[Método de fabricación B]



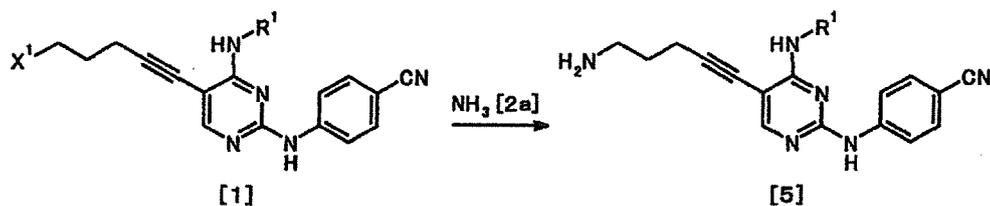
5

(En la Fórmula, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X^1 tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente).

El compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo puede fabricarse haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo con el compuesto representado por la Fórmula General [2] o unas al del mismo o con hexametenotetramina y, a continuación, si es necesario, someter el compuesto obtenido o sal del mismo a una reacción de desprotección o a una reacción de hidrólisis.

10

(1a) Método de fabricación mediante el uso de amoníaco [2a]



15

(En la fórmula, R^1 y X^1 tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente).

El compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo puede fabricarse haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo con amoníaco [2a] o una sal del mismo en presencia o ausencia de una base.

20

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que el disolvente no afecte la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, alcoholes, amidas, nitrilos, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes pueden utilizarse mezclándose juntos.

25

Ejemplos de disolventes preferentes incluyen amidas. Entre estos, es más preferente N,N-dimetilacetamida.

La cantidad del disolvente usado no está particularmente limitada y puede ser de 1 a 50 veces (v/p) la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo.

30

Ejemplos de la sal de amonio incluyen cloruro de amonio, bromuro de amonio, yoduro de amonio y carbonato de amonio. Entre estos, es preferente el yoduro de amonio.

La cantidad de amoníaco o una sal del mismo usado puede ser de 1 a 50 veces y, preferentemente, de 1 a 10 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [1] en términos molares.

35

Ejemplos de la base usada como se desea en la presente reacción incluyen bases orgánicas. Entre estos, son preferentes trietilamina y N,N-diisopropiletilamina.

40

La cantidad de la base usada puede ser de 1 a 50 veces y, preferentemente, de 1 a 10 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [1] en términos molares.

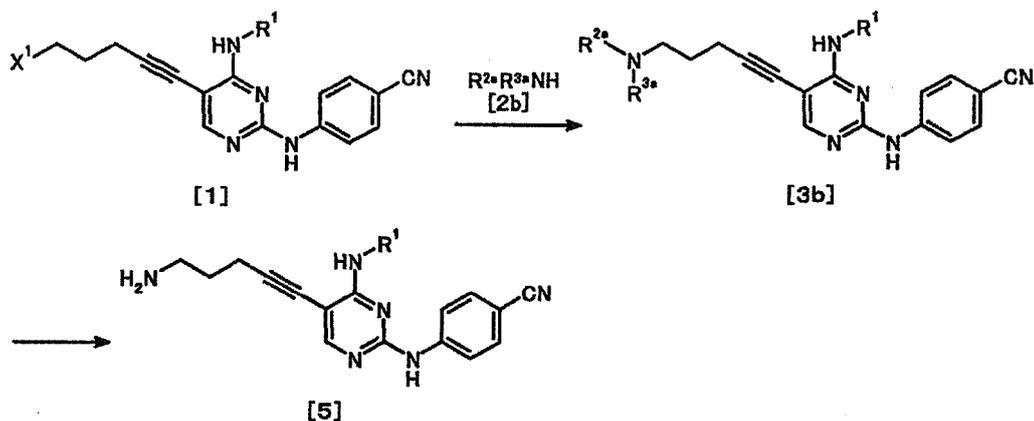
En la presente reacción, se puede añadir una sal. Ejemplos de la sal incluyen yoduro de potasio y similares.

45

La cantidad de la sal usada puede ser de 0,1 a 50 veces y, preferentemente, de 0,1 a 10 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [1] en términos molares.

5 Esta reacción puede realizarse durante de 30 minutos a 48 horas a una temperatura de -30 °C a 150 °C y, preferentemente a una temperatura de 0 °C a 100 °C.

(1b) Método de fabricación mediante el uso del compuesto representado por la Fórmula General [2b] o una sal del mismo



10

(En la Fórmula, R¹, R^{2a}, R^{3a} y X¹ tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente).

15 Como el compuesto representado por la Fórmula General [2b], por ejemplo, di(*tert*-butoxicarbonil)amina o similares es conocido.

20 El compuesto representado por la Fórmula General [3b] o una sal del mismo puede fabricarse haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo con el compuesto representado por la Fórmula General [2b] o unas al del mismo en presencia de una base.

20

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que el disolvente no afecte la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes pueden utilizarse mezclándose juntos.

25 Ejemplos de disolventes preferentes incluyen amidas. Entre estos, es más preferente N-metilpirrolidona.

La cantidad del disolvente usado no está particularmente limitada y puede ser de 1 a 50 veces (v/p) la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo.

30 La cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [2b] o una sal del mismo usado puede ser de 1 a 10 veces y, preferentemente, de 1 a 5 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo en términos molares.

35 Los ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas. Entre estos, son preferentes las bases inorgánicas y es más preferente un carbonato de potasio.

La cantidad de la base usada puede ser de 1 a 50 veces y, preferentemente, de 1 a 10 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [1] en términos molares.

40 En la presente reacción, se puede añadir una sal. Ejemplos de la sal incluyen yoduro de potasio y similares.

La cantidad de la sal usada puede ser de 0,1 a 50 veces y, preferentemente, de 0,1 a 10 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [1] en términos molares.

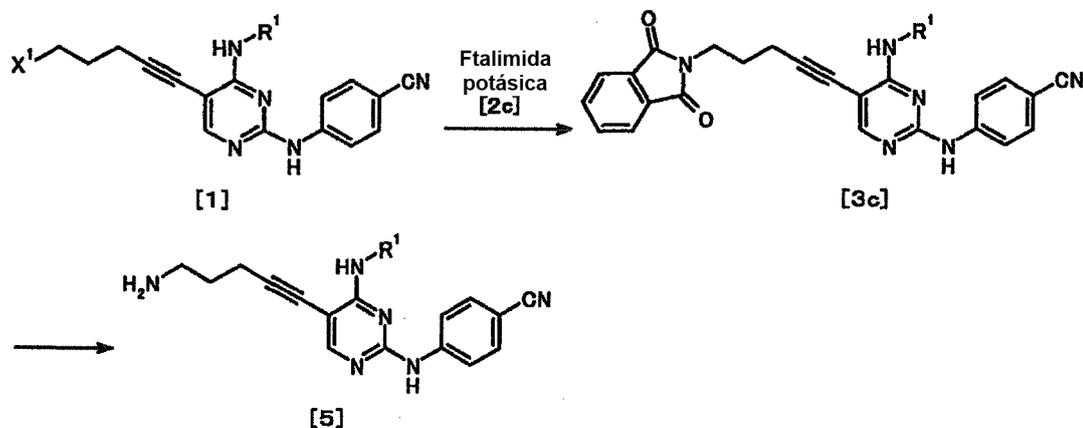
45 Esta reacción puede realizarse durante de 30 minutos a 48 horas a una temperatura de -30 °C a 150 °C y, preferentemente a una temperatura de 0 °C a 100 °C.

50 El compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo puede fabricarse sometiendo el compuesto representado por la Fórmula General [3b] o una sal del mismo a una reacción de desprotección o a una reacción de hidrólisis.

Esta reacción se puede llevar a cabo mediante el método descrito en, por ejemplo, Greene's Protective Groups in

Organic Synthesis, 5ª edición, págs. 895~1193, 2014, John Wiley & Son, INC.

(1c) Método de fabricación mediante el uso de ftalimida potásica [2c]



5

(En la fórmula, R¹ y X¹ tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente).

10 El compuesto representado por la Fórmula General [3c] o una sal del mismo puede fabricarse haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo con ftalimida potásica [2c].

15 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que el disolvente no afecte la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes pueden utilizarse mezclándose juntos.

Ejemplos de disolventes preferentes incluyen sulfóxidos. Entre estos, es más preferente dimetilsulfóxido.

20 La cantidad del disolvente usado no está particularmente limitada y puede ser de 1 a 50 veces (v/p) la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo.

La cantidad de la ftalimida potásica usada puede ser de 1 a 10 veces y, preferentemente, de 1 a 5 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo en términos molares.

25 La ftalimida potásica puede prepararse en el sistema mediante el uso de ftalimida y carbonato potásico, por ejemplo.

Es preferente que se añada una sal en esta reacción.

30 Ejemplos de la sal incluyen yoduro de sodio, yoduro de potasio y yoduro de litio. Entre estos, es preferente el yoduro de litio.

La cantidad de la sal usada puede ser de 0,1 a 50 veces y, preferentemente, de 0,1 a 10 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [1] en términos molares.

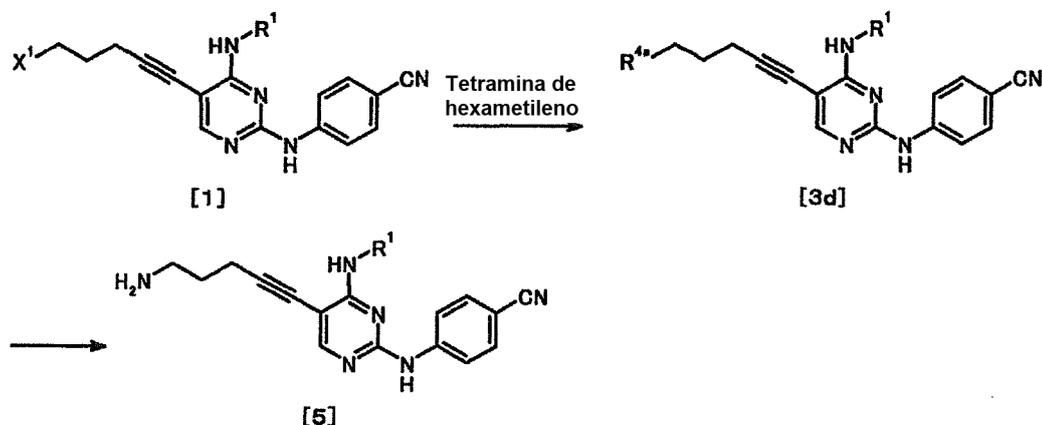
35 Esta reacción puede realizarse durante de 30 minutos a 48 horas a una temperatura de -30 °C a 150 °C y, preferentemente a una temperatura de 0 °C a 100 °C.

40 El compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo puede fabricarse sometiendo el compuesto representado por la Fórmula General [3c] o una sal del mismo a una reacción de desprotección o a una reacción de desprotección.

Esta reacción se puede llevar a cabo mediante el método descrito en, por ejemplo, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5ª edición, págs. 895~1193, 2014, John Wiley & Son, INC.

45 Específicamente, por ejemplo, se puede usar un método que usa hidrazina o etilendiamina y es preferente un método que usa etilendiamina.

(1d) Método de fabricación mediante el uso de hexametenotetramina



5 (En la fórmula, R^{4a} representa un grupo hexametenotetraminio; y R^1 y C^1 tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente).

El compuesto representado por la Fórmula General [3d] o una sal del mismo puede fabricarse haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo con hexametenotetramina.

10 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que el disolvente no afecte la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes pueden utilizarse mezclándose juntos.

15 Ejemplos de disolventes preferentes incluyen amidas.

La cantidad del disolvente usado no está particularmente limitada y puede ser de 1 a 50 veces (v/p) la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [1].

20 La cantidad de la hexametenotetramina usada puede ser de 1 a 10 veces y, preferentemente, de 1 a 5 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [1] en términos molares.

Esta reacción puede realizarse durante de 30 minutos a 48 horas a una temperatura de $-30\text{ }^\circ\text{C}$ a $150\text{ }^\circ\text{C}$ y, preferentemente a una temperatura de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $100\text{ }^\circ\text{C}$.

25 El compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo puede fabricarse sometiendo el compuesto representado por la Fórmula General [3d] o una sal del mismo a una reacción de hidrólisis mediante el uso de hidrazina y/o un ácido.

30 Esta reacción se puede llevar a cabo mediante el método descrito en Courses in Experimental Chemistry, 4ª edición, Vol. 20, págs. 284~292, 1992, MRUZEN, por ejemplo.

35 En el método de fabricación B, en un caso en el que el compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo se hace reaccionar con el compuesto representado por la Fórmula General [2], en la que al menos uno de R^2 o R^3 es un grupo protector de amino o una sal del mismo o con hexametenotetramina, el compuesto obtenido o sal del mismo se puede someter a una reacción de desprotección o a una reacción de hidrólisis.

40 Como método de fabricación B, son preferentes el método de fabricación (1a), método de fabricación (1b) y método de fabricación (1c); El método de fabricación (1b) es más preferente; el método de fabricación (1b) que usa el compuesto representado por la Fórmula General [2b], en la que R^{2a} es un grupo alcóxicarbonilo C_{3-6} y R^{3a} es un grupo alcóxicarbonilo C_{3-6} o una sal del mismo es más preferente; y el método de fabricación (1b) que usa di(*tert*-butoxicarbonil)amina es particularmente preferente.

45 En un caso en el que se usa di(*tert*-butoxicarbonil)amina, el compuesto representado por la Fórmula General [3b] o una sal del mismo que tiene alta pureza se puede fabricar mediante una operación sencilla con un alto rendimiento. Además, el tiempo de reacción puede acortarse y la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura inferior.

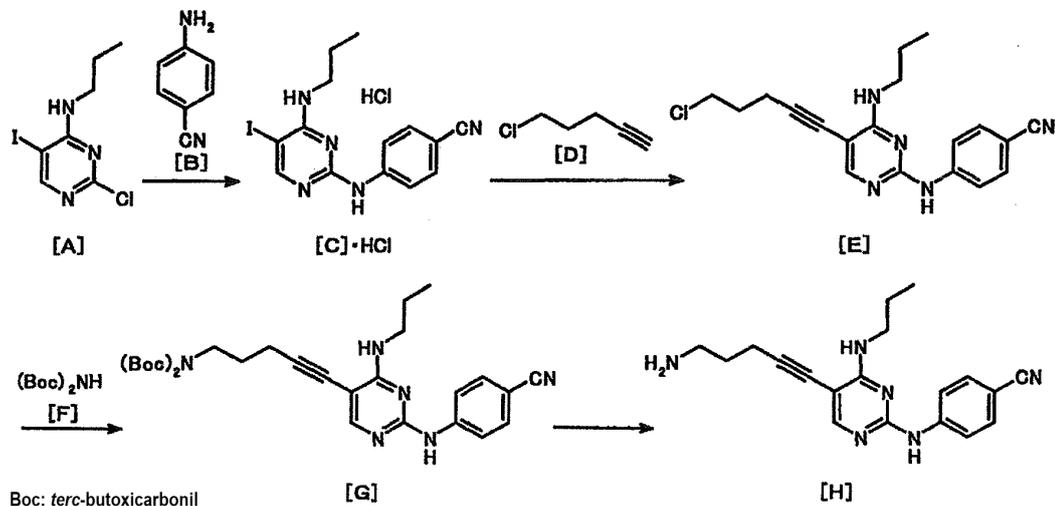
El compuesto representado por la Fórmula General [3b] o sal del mismo tiene una alta densidad aparente y es fácil de manipular el compuesto o la sal del mismo.

50 Además, en un caso en el que se usa el compuesto representado por la Fórmula General [3b] o una sal del mismo, el

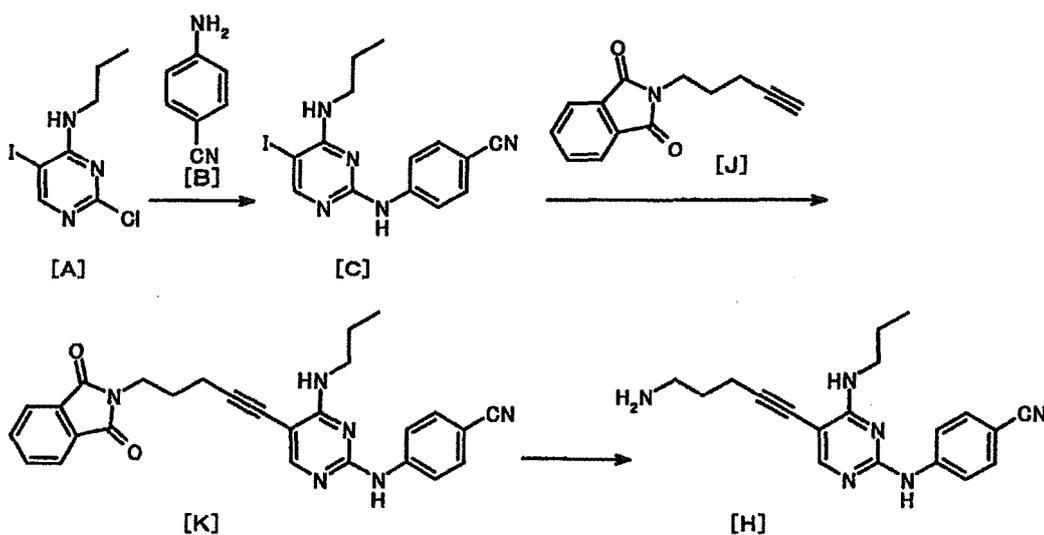
compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo que tiene alta pureza se puede fabricar mediante una operación sencilla con un alto rendimiento.

Se mostrará a continuación un ejemplo del método de fabricación de la presente invención.

5



El método de fabricación mostrados a continuación se describe en el documento WO2015/056683A.



10

El clorhidrato del compuesto de la presente invención representado por la Fórmula [C] es un compuesto novedoso.

15 El clorhidrato del compuesto representado por la Fórmula [C] se obtuvo con un rendimiento del 75 % y una pureza del 99 % sin la necesidad de recristalización. Por el contrario, el método de fabricación que se describe en el documento WO2015/056683A requería recristalización y tuvo un rendimiento del 40 %.

El método de fabricación de la presente invención es mejor que el método de fabricación que se describe en el documento WO2015/056683A.

20

El clorhidrato del compuesto representado por la Fórmula [C] es un compuesto útil.

El compuesto de la presente invención representado por la Fórmula [E] es un compuesto novedoso.

25 Mediante el uso del compuesto representado por la Fórmula [D] en lugar del compuesto representado por la Fórmula [J], la cantidad del catalizador de paladio en el yoduro de cobre (I) usado se redujo en gran medida. Como resultado, la cantidad de un metal que permanecía en el compuesto representado por la Fórmula [E] se redujo significativamente.

30 El compuesto representado por la Fórmula [D] es más barato que el compuesto representado por la Fórmula [J] y se obtiene fácilmente.

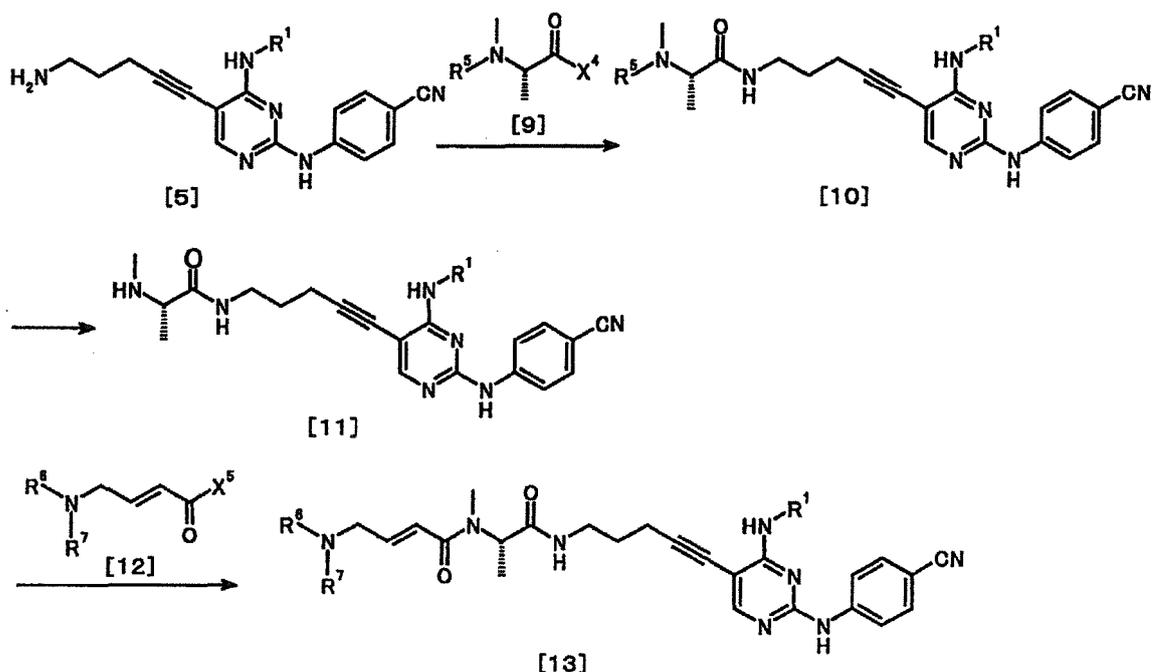
El método de fabricación de la presente invención es mejor que el método de fabricación que se describe en el documento WO2015/056683A.

5 El método de fabricación que usa el compuesto representado por la Fórmula [D] es útil.

El compuesto representado por la Fórmula [E] y el compuesto representado por la Fórmula [G] son compuestos útiles.

[Método de fabricación C]

10



(En la Fórmula, R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , X^4 y X^5 tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente)

15 <Primera etapa>

(1a) Caso en el que X^4 es un grupo hidroxilo

20 Como el compuesto representado por la Fórmula General [9], por ejemplo, se conoce N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metil-L-alanina.

El compuesto representado por la Fórmula General [10] o una sal del mismo puede fabricarse haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo con el compuesto representado por la Fórmula General [9] o unas al del mismo en presencia de un agente de condensación o un haluro de ácido y una base.

25 Esta reacción se puede llevar a cabo mediante los métodos descritos en, por ejemplo, *Chemical Reviews*, Vol. 97, pág. 2243, 1997, *Chemical Synthesis of Natural Product Peptides: Coupling Methods for the Incorporation of Noncoded Amino Acids into Peptides or Tetrahedron*, 2004, Vol. 60, pág. 2447, *Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis*.

30 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que el disolvente no afecte la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes pueden utilizarse mezclándose juntos.

35 Ejemplos de disolventes preferentes incluyen amidas. Entre estos, es más preferente N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona.

La cantidad del disolvente usado no está particularmente limitada y puede ser de 1 a 500 veces (v/p) la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo.

40 Los ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas.

Los ejemplos de bases preferentes incluyen bases orgánicas. Entre estos, trietilamina, N,N-diisopropiletamina y 4-

metilmorfolina son más preferentes y N,N-diisopropiletilamina y 4-metilmorfolina son incluso más preferentes.

La cantidad de la base usada puede ser de 1 a 50 veces y, preferentemente, de 1 a 10 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo en términos molares.

5 Ejemplos del agente de condensación usado en la presente reacción incluyen carbodiimidas tales como N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), N,N'-di-(*tert*-butil)carbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N-(*tert*-butil)-N'-etilcarbodiimida (BEC), N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida (CMC) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC); imidazolios tales como 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) (CDT); azidas de ácido tales como azida de difenilfosforilo; cianuros de ácido tales como cianuro de dietilfosforilo; 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina; y uronios tales como hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-bis(tetrametilen)uronio (HBPuU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-bis(pentametilen)uronio (HBPipU), hexafluorofosfato de O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HCTU), hexafluorofosfato de O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HDBTU), hexafluorofosfato de O-(2-oxo-1(2 H)piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de O-((etoxicarbonil)cianometileneamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HOTU), tetrafluoroborato de O-((etoxicarbonil)cianometileneamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(N-succinimidil)uronio (HSTU), tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(N-succinimidil)uronio (TSTU) 20 hexafluorofosfato de dipirrolidino(N-succinimidiloxi)carbenio (HSPyU) y tetrafluoroborato de S-(1-oxido-2-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTT).

Ejemplos de agentes de condensación preferentes incluyen carbodiimidas y, entre estas, EDC es más preferente.

25 La cantidad del agente de condensación usado puede ser de 1 a 50 veces y, preferentemente, de 1 a 5 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo en términos molares.

En un caso donde se usan carbodiimidas como agente de condensación, es preferente añadir aditivos.

30 Los ejemplos de los aditivos incluyen 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOBT), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) y etil(hidroxiimino)cianoacetato. Entre estos, HOBT y etil(hidroxiimino)cianoacetato son preferentes.

La cantidad de los aditivos usados puede ser de 0,01 a 10 veces y, preferentemente, de 0,1 a 1 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo en términos molares.

35 Los ejemplos del haluro de ácido usado en la presente reacción incluyen haluros de ácido carboxílico tales como cloruro de acetilo y trifluoroacetilo; haluros de ácido sulfónico tales como cloruro de metanosulfonilo y cloruro de tosilo; y ésteres de ácido clorofórmico tales como cloroformiato de etilo y cloroformiato de isobutilo.

40 La cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [9] o una sal del mismo usado no está particularmente limitada y puede ser de 1 a 10 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo en términos molares.

45 Esta reacción puede realizarse durante de 30 minutos a 48 horas a una temperatura de -30 °C a 150 °C y, preferentemente a una temperatura de 0 °C a 100 °C.

(1b) Caso en el que X⁴ es un grupo saliente

50 El compuesto representado por la Fórmula General [10] o una sal del mismo puede fabricarse haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo con el compuesto representado por la Fórmula General [9] en presencia de una base.

55 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre que el disolvente no afecte la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, amidas, nitrilos e hidrocarburos aromáticos. Estos disolventes pueden utilizarse mezclándose juntos.

La cantidad del disolvente usado no está particularmente limitada y puede ser de 1 a 500 veces (v/p) la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo.

60 Los ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas.

La cantidad de la base usada puede ser de 1 a 50 veces y, preferentemente, de 1 a 5 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo en términos molares.

65 La cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [9] o una sal del mismo usado no está particularmente limitada y puede ser de 1 a 10 veces la cantidad del compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del

mismo en términos molares.

Esta reacción puede realizarse durante de 30 minutos a 48 horas a una temperatura de -30 °C a 150 °C y, preferentemente a una temperatura de 0 °C a 100 °C.

5 Como primera etapa, el método de fabricación (1a) es preferente y un método de fabricación que usa N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metil-L-alanina es más preferente.

<Segunda etapa>

10 El compuesto representado por la Fórmula General [11] o una sal del mismo puede fabricarse desprotegiendo el compuesto representado por la Fórmula General [10] o una sal del mismo.

15 Esta reacción se puede llevar a cabo mediante el método descrito en, por ejemplo, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5ª edición, págs. 895~1193, 2014, John Wiley & Son, INC.

<Tercera etapa>

20 El compuesto representado por la Fórmula General [13] o una sal del mismo puede fabricarse haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [11] o una sal del mismo con el compuesto representado por la Fórmula General [12] o unas al del mismo en presencia de una base y un agente de condensación o un haluro de ácido.

25 Esta reacción se puede realizar basándose en la <Primera etapa> del método de fabricación C.

En un caso en el que los compuestos usados en los métodos de fabricación anteriormente mencionados incluyen un solvato, un hidrato y cristales de diversas formas, también se pueden usar estos solvato, hidrato y cristales de diversas formas.

30 Entre los compuestos usados en los métodos de fabricación anteriormente mencionados, por ejemplo, para el compuesto contiene un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo y similares, estos grupos puede protegerse de antemano con grupos protectores generales y después de la reacción, estos grupos protectores puede desprotegerse mediante un método convencionalmente conocido.

35 Los compuestos obtenidos mediante los métodos de fabricación anteriormente mencionados pueden inducirse para convertirse en otros compuestos sometiéndose a una reacción convencionalmente conocida tal como condensación, suma, oxidación, reducción, transición, sustitución, halogenación, deshidratación o hidrólisis o combinando estas reacciones de forma adecuada, por ejemplo.

40 Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá basándose en ejemplos de referencia y ejemplos, pero la presente invención se limita a los mismos.

45 Como soporte en la cromatografía en columna sobre gel de sílice, se usó SILICA GEL 60 (esférica) (KANTO KAGAKU).

La relación de mezcla en un eluyente es la relación de volumen.

50 Se midió el espectro de RMN-¹H usando JNM-AL400 (JEOL Ltd.) mediante el uso de tetrametilsilano como estándar interno.

El espectro MS se midió usando LCMS-2020 (Shimadzu Corporation).

Los significados de las siguientes abreviaturas se muestran a continuación.

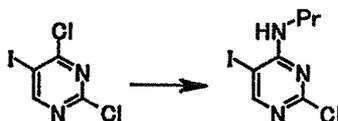
55 Boc: *tert*-butoxicarbonilo

Ms: metilsulfonilo

Pr: propilo

Ejemplo de referencia 1

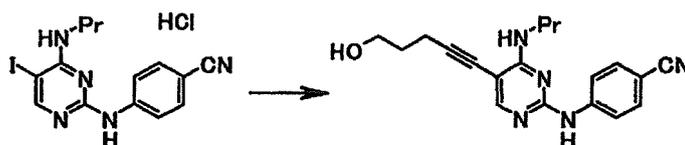
60



Mientras que se enfriaba sobre hielo, se añadieron 3,55 ml de propilamina a 83 ml de solución de tetrahidrofurano que contenía 5,77 g de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina sintetizada según el método descrito en el documento WO2008/155140A1 y 7,86 ml de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y la capa acuosa se extrajo usando acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se mezclaron juntos, se lavaron secuencialmente con 1,0 mol/l de solución de ácido clorhídrico acuosa, agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, obteniendo, de este modo, 6,44 g de 2-cloro-5-yodo-N-propilpirimidin-4-amina en forma de aceite.

MS m/z (M+H): 298,3

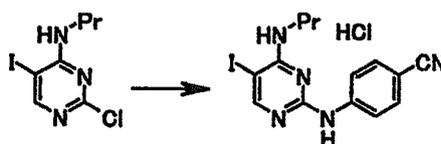
Ejemplo de referencia 2



En atmósfera de nitrógeno, 11,0 g de trietilamina, 0,17 g de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y 0,23 g de yoduro de cobre (I) se añadieron a 35 ml de una suspensión de tetrahidrofurano que contenía 5,00 g de clorhidrato de N²-(4-cianofenil)-5-yodo-N⁴-propilpirimidina-2,4-diamina, 1,32 g de 4-pentil-1-ol se añadieron a la misma a una temperatura de 40 °C a 45 °C y la mezcla se agitó durante 4 horas y 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a 30 °C y se añadieron a la misma 25 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio al 15 %. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio al 15 %. A continuación, se añadieron 0,25 g de N-acetil-L-cisteína a la misma y la mezcla se agitó durante 30 minutos a una temperatura de 20 °C a 30 °C. Se añadieron 7,5 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de metanol a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos a una temperatura de 20 °C a 30 °C. Se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos a una temperatura de 20 °C a 30 °C y, a continuación, se agitó durante 1 hora a una temperatura de 0 °C a 10 °C. El contenido sólido se recogió mediante filtración, obteniendo, de este modo, 3,06 g de 4-((5-hidroxi-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo como un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,00 (1 H, s), 7,75 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,57 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (1 H, s a), 5,69 (2 H, t, J = 5,2 Hz), 3,84 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 3,50-3,42 (2 H, m), 2,62 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 1,93-1,84 (2 H, m), 1,75-1,64 (2 H, m), 1,02 (3 H, t, J = 7,6 Hz).

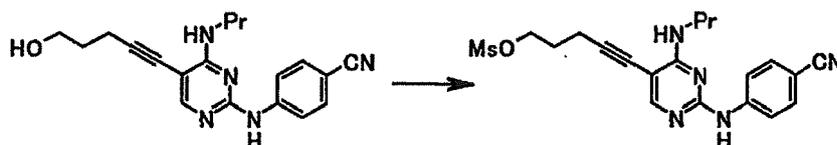
Ejemplo 1



A temperatura ambiente, se añadieron 49,6 g de 4-aminobenzonitrilo y 36 ml de ácido clorhídrico a 125 ml de una solución de N-metilpirrolidona que contenía 31,3 g de 2-cloro-5-yodo-N-propilpirimidin-4-amina, y la mezcla se agitó durante 5 horas a una temperatura de 50 °C a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 30 °C, se añadieron, a continuación 250 ml de metanol y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 30 °C. Se añadieron 250 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 1 hora a 28 °C. El contenido sólido se recogió mediante filtración, obteniendo, de este modo, 32,9 g de N²-(4-cianofenil)-5-yodo-N⁴-propilpirimidina-2,4-diamina como un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (DMSO₆) δ: 10,28 (1 H, s a), 8,25 (1 H, s), 7,87 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,76 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (1 H, s a), 3,38 (2 H, dd, J = 6,0, 14,3 Hz), 1,65-1,53 (2 H, m), 0,90 (3 H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 2

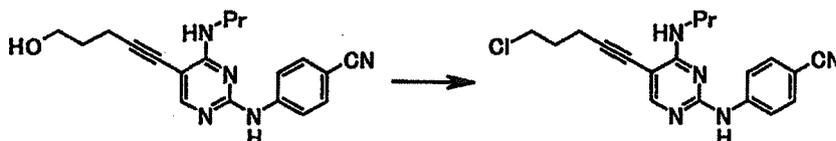


A 10 °C, se añadieron 0,23 g de trietilamina y 0,20 g de cloruro de metanosulfonilo a 5,0 ml de suspensión de cloroformo que contenía 0,50 g de 4-((5-hidroxi-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo y la mezcla se agitó durante 3 horas a una temperatura de 0 °C a 10 °C. Se añadieron 0,06 g de trietilamina y 0,05 g de cloruro de metanosulfonilo a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 3 horas a una temperatura de 0 °C a 10 °C. Se

añadieron 0,06 g de trietilamina y 0,05 g de cloruro de metanosulfonilo a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 1 hora a una temperatura de 0 °C a 10 °C. Se añadieron agua y cloroformo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, obteniendo, de este modo, 0,62 g de sulfonato de (5-(2-(4-cianoanilino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)metano como un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,98 (1 H, s), 7,76 (2 H, d, J = 9,2 Hz), 7,57 (2 H, d, J = 9,2 Hz), 7,54 (1 H, s a), 5,86 (2 H, t, J = 5,2 Hz), 4,44 (2 H, t, J = 5,6 Hz), 3,51-3,42 (2 H, m), 3,06 (3 H, s), 2,68 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 2,08-2,00 (2 H, m), 1,74-1,65 (2 H, m), 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz).

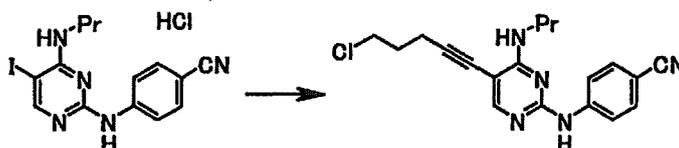
10 Ejemplo 3



Se añadieron 0,53 g de cloruro de tionilo a 5,0 ml de suspensión de tolueno que contenía 0,50 g de 4-((5-(5-hidroxi-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo y la mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y, a continuación se añadieron a la misma tetrahidrofurano y un 5 % de solución de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se fraccionó y secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, obteniendo, de este modo, 0,47 g de 4-((5-(5-cloro-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo como un sólido de color marrón amarillento.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,01 (1 H, s), 7,75 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 7,57 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 7,25 (1 H, s a), 5,58 (2 H, t, J = 5,4 Hz), 3,72 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,52-3,42 (2 H, m), 2,70 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 2,12-2,03 (2 H, m), 1,76-1,65 (2 H, m), 1,02 (3 H, t, J = 7,4 Hz).

25 Ejemplo 4

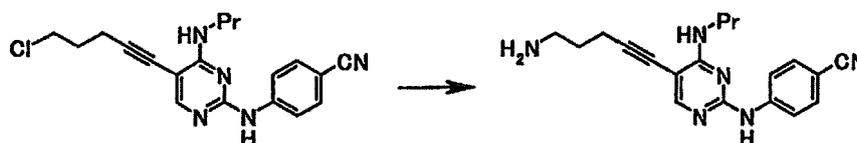


En atmósfera de nitrógeno, 132 g de trietilamina, 2,0 g de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y 2,8 g de yoduro de cobre (I) se añadieron a 480 ml de una suspensión de tetrahidrofurano que contenía 60,0 g de clorhidrato de N²-(4-cianofenil)-5-yodo-N⁴-propilpirimidina-2,4-diamina, se le añadieron 19,3 g de 5-cloro-1-pentino a 30 °C, y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se añadieron a la misma 30 ml de tributilfosfina y la mezcla se agitó durante 2 horas a una temperatura de 20 °C a 30 °C. Se añadieron 300 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio al 15 % a la mezcla de reacción. La capa orgánica se fraccionó y se lavó dos veces con 300 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio al 15 %. A continuación, se añadieron a la misma 600 ml de metanol y la mezcla se agitó durante 1 hora a una temperatura de 20 °C a 30 °C. Se añadieron 300 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos a una temperatura de 20 °C a 30 °C y, a continuación, se agitó durante 1 hora a una temperatura de 0 °C a 10 °C. El contenido sólido se recogió mediante filtración, obteniendo, de este modo, 45,8 g de 4-((5-(5-cloro-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo como un sólido de color amarillo pálido.

Como resultado de medir la cantidad de metales residuales, se confirmó que la cantidad de paladio fue igual o inferior a 50 ppm y la cantidad de cobre fue igual o inferior a 50 ppm.

RMN ¹H (DMSO₆) δ: 9,80 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,96 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (1 H, t, J = 6,5 Hz), 3,77 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 3,43-3,35 (2 H, m), 2,62 (2 H, t, J = 7,1 Hz), 2,07-1,98 (2 H, m), 1,67-1,54 (2 H, m), 0,92 (3 H, t, J = 7,5 Hz).

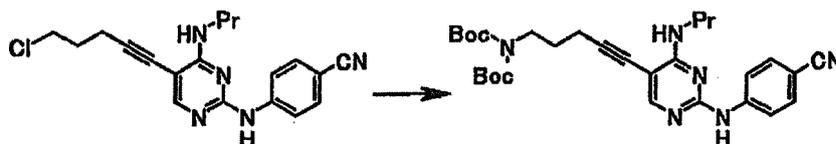
50 Ejemplo 5



Se añadieron 2,5 ml de N,N-diisopropiletilamina y 2,05 g de yoduro de amonio a 5,0 ml de una suspensión de N,N-diisopropiletilamina que contenía 0,50 g de 4-((5-(5-cloro-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo y la mezcla se agitó durante 27 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a

continuación, se añadieron a la misma 20 ml de acetato de etilo y 40 ml de agua. El contenido sólido se recogió mediante filtración, se añadieron 20 ml de 2-butanona y 20 ml de agua a la misma y se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25 % de modo que el pH de la misma se ajustó y se volvió en 13,5. La capa orgánica se fraccionó y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 5/1→3/1→2/1) obteniendo, de este modo, 0,11 g de 4-((5-(5-amino-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo como un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO₆) δ: 9,78 (1 H, s), 7,97 (1 H, s), 7,96 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,68 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,09-6,99 (1 H, m), 3,42-3,27 (2 H, m), 2,67 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 2,54-2,47 (2 H, m), 1,72-1,54 (4 H, m), 0,92 (3 H, t, J = 7,4 Hz).

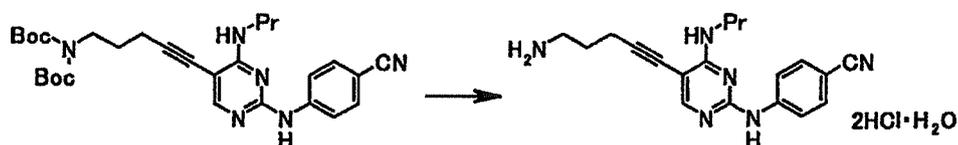
10 Ejemplo 6



135 ml de una suspensión de N-metil-2-pirrolidona que contenía 45,0 g de 4-((5-(5-cloro-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo, 41,4 g de di(*tert*-butoxycarbonyl)amina y 70,3 g de carbonato de potasio se agitaron durante 6 horas y 15 minutos a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se dejó reposar durante la noche. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C y se añadieron a la misma 315 ml de 2-butanona y 180 ml de agua. La capa orgánica se fraccionó, se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y, a continuación, se enfrió a 40 °C, seguido por agitación durante 2 horas a una temperatura de 35 °C a 40 °C. La mezcla de reacción de enfrió a 25 °C, 315 ml de una solución de metanol acuoso al 50 % se añadió, a continuación, a la misma y la mezcla se agitó durante 3 horas y 30 minutos a una temperatura de 15 °C a 25 °C. El contenido sólido se recogió mediante filtración, obteniendo de este modo 63,5 g de *tert*-butil-N-(*tert*-butoxycarbonyl)-N-(5-(2-(4-cianoanilino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)carbamato.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 9,80 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,96 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,68 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 6,94 (1 H, t, J = 6,0 Hz), 3,65 (2 H, t, J = 7,1 Hz), 3,45-3,36 (2 H, m), 2,49-2,44 (2 H, m), 1,83-1,73 (2 H, m), 1,67-1,56 (2 H, m), 1,45 (18H, s), 0,92 (3 H, t, J = 7,3 Hz).

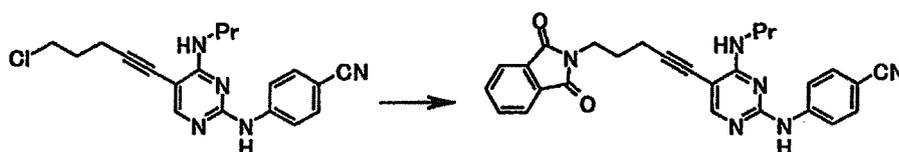
Ejemplo 7



A una temperatura de 40 °C a 45 °C, se añadieron 540 ml de una solución de 2-butanona que contenía 60,0 g de *tert*-butil-N-(*tert*-butoxycarbonyl)-N-(5-(2-(4-cianoanilino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)carbamato a una solución mezclada de 111 g de un 37 % de ácido clorhídrico, 240 ml de acetonitrilo y 300 ml de agua. Se añadieron 60 ml de 2-butanona a la mezcla obtenida y, a continuación, la mezcla se agitó durante 6 horas a la misma temperatura y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se añadieron a la misma 180 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25 %. La capa orgánica se fraccionó y lavó secuencialmente con 30 ml de agua y 60 ml de acetonitrilo a 60 °C y se añadieron a la misma 33,2 g de ácido clorhídrico al 37 %, seguido por agitación durante 2 horas a una temperatura de 55 °C a 65 °C. Se añadieron 300 ml de 2-butanona a la mezcla de reacción y, a continuación, la mezcla se agitó durante 2 horas a una temperatura de 0 °C a 10 °C. El contenido sólido se recogió mediante filtración, obteniendo, de este modo, 43,9 g de monohidrato de diclorhidrato de 4-((5-(5-amino-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,64 (1 H, s a), 8,10 (1 H, s), 8,03 (3 H, s a), 7,89 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,79 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 3,42 (2 H, dd, J = 6,6, 14,4 Hz), 2,97-2,85 (2 H, m), 2,62 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 1,92-1,77 (2 H, m), 1,67-1,54 (2 H, m), 0,92 (3 H, t, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 8



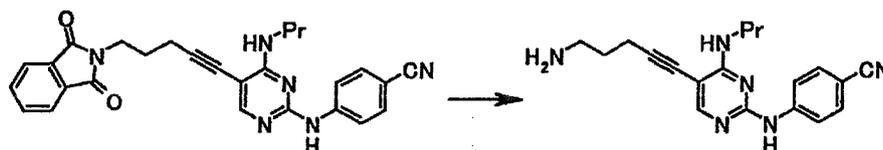
Una suspensión de 1,00 g de 4-((5-(5-cloro-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo, 6 ml de dimetilsulfóxido, 0,68 g de ftalimida potásica y 0,38 g yoduro de litio se agitaron durante 19 horas a 40 °C. A la misma

temperatura, 10 ml de una solución acuosa de 2-propanol al 50 % se añadió a la misma y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El contenido sólido se recogió mediante filtración, obteniendo, de este modo, 1,12 g de 4-((5-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo como un sólido de color amarillo pálido.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,79 (1 H, s), 7,96 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,89-7,84 (2 H, m), 7,84-7,79 (2 H, m), 7,77 (1 H, s), 7,68 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (3 H, t, J = 6,0 Hz), 3,75 (3 H, t, J = 6,6 Hz), 3,45-3,25 (2 H, m), 2,55-2,46 (2 H, m), 1,96-1,85 (2 H, m), 1,68-1,56 (2 H, m), 0,93 (3 H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 9

10



2,5 ml de una solución de etilendiamina que contenía 0,50 g de 4-((5-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo se agitaron durante 3 horas a una temperatura de 80 °C a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadieron 0,2 ml de agua y la mezcla se agitó durante 4 horas a la misma temperatura. Se añadieron 10 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El contenido sólido se recogió mediante filtración, obteniendo, de este modo, 0,31 g de 4-((5-(5-amino-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo como un sólido de color amarillo pálido.

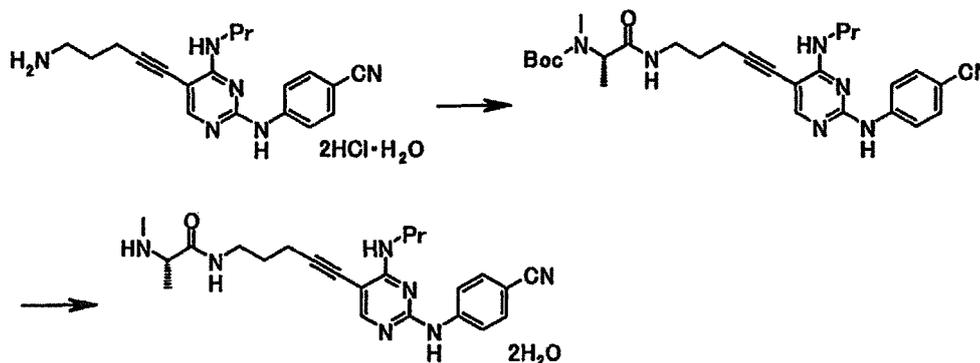
15

MS m/z (M-H): 333

20

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,78 (1 H, s), 8,00-7,93 (3 H, m), 7,71-7,65 (2 H, m), 7,11-6,99 (1 H, m), 3,55-3,15 (2 H, m), 3,09 (1 H, dd, J = 6,6, 12,2 Hz), 2,66 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 2,53-2,43 (2 H, m), 1,70-1,54 (4 H, m), 0,92 (3 H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 10



25

40,0 g de monohidrato de diclorhidrato de 4-((5-(5-amino-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo, 22,9 g de N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metil-L-alanina, 2,88 g monohidratado de 1-hidroxibenzotriazol y 21,6 g de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida se añadieron secuencialmente a 160 ml de una solución de N-metil-2-pirrolidona que contenía 43,8 g de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante 7 horas y 30 minutos a una temperatura de 20 °C a 30 °C. Se añadieron 200 ml de 2-metiltetrahidrofurano a la mezcla de reacción y, a continuación, se añadieron secuencialmente a la misma 200 ml de una solución de cloruro de sodio acuoso al 10 % y 43,4 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25 %. La capa orgánica se fraccionó, se añadieron a la misma 200 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y, a continuación, se añadieron a la misma 28,0 ml de ácido acético. La capa orgánica se fraccionó y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio al 10 %.

30

35

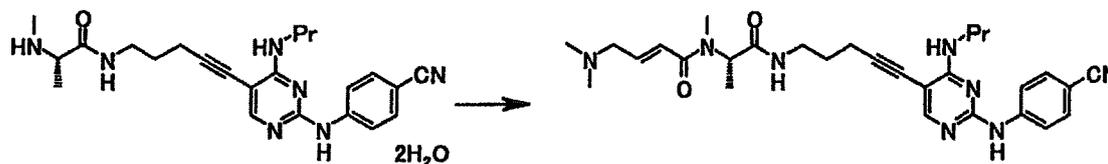
Se añadieron 80 ml de agua a la capa orgánica obtenida, se le añadieron, a continuación, 74,1 g de ácido clorhídrico al 37 % a 40 °C y la mezcla se agitó durante 4 horas y 30 minutos a la misma temperatura. Se añadieron 280 ml de agua a la mezcla de reacción, la mezcla se enfrió a 30 °C y, a continuación, se añadieron a la misma 116 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25 %. La mezcla se agitó durante 1 hora a una temperatura de 20 °C a 30 °C, a continuación, se enfrió a 10 °C y se agitó durante 5 horas a la misma temperatura. El contenido sólido se recogió mediante filtración, obteniendo, de este modo, 41,1 g de dihidrato de (S)-N-(5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentil-1-il)-2-(metilamino)propanamida como un sólido de color amarillo pálido.

40

45

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,78 (1 H, s), 8,00-7,94 (3 H, m), 7,92 (1 H, t, J = 6,0 Hz), 7,68 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (1 H, t, J = 5,6 Hz), 3,45-3,37 (2 H, m), 3,29-3,23 (2 H, m), 2,98-2,88 (1 H, m), 2,45 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,20 (3 H, s), 1,89 (1 H, s a), 1,74-1,55 (4 H, m), 1,11 (3 H, d, J = 6,8 Hz), 0,92 (3 H, t, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 11



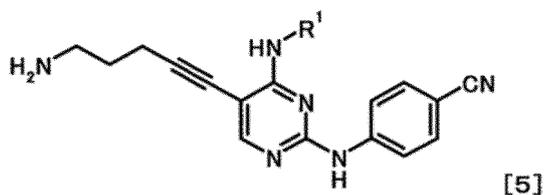
- 5 25,3 g de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, se añadieron secuencialmente 18,7 g de etil(hidroxiimino)cianoacetato y 40,0 g de 4-metilmorfolina a 200 ml de N,N-dimetilacetamida y, a continuación, la mezcla se enfrió a 10 °C. Se añadieron a la mezcla 40,0 g de dihidrato de (S)-N-(5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentil-1-il)-2-(metilamino)propanamida y 21,8 g de clorhidrato de ácido 4-dimetilaminocrotónico y la mezcla se agitó durante 5 horas y 45 minutos a una temperatura de 10 °C a 15 °C. Se
- 10 añadieron 400 ml de 4-metil-2-pentanona a la mezcla de reacción y, a continuación, se añadieron a la misma 400 ml de una solución acuosa de cloruro de sodio al 15 %. La mezcla de reacción se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente, 48 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25 % se añadió, a continuación, a la misma y la mezcla se agitó durante 20 minutos a una temperatura de 30 °C a 40 °C. La capa orgánica se fraccionó y lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio al 10 %. se añadieron secuencialmente 400 ml de agua y 17,2 ml
- 15 de ácido acético a la capa orgánica obtenida. La capa acuosa se fraccionó, se añadió a la misma 400 ml de metanol y la mezcla se enfrió a 30 °C. Después, se añadieron a la misma 35,1 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio al 25 % y la mezcla se agitó durante 2 horas a una temperatura de 20 °C a 30 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se agitó durante 2 horas a una temperatura de 0 °C a 10 °C. El contenido sólido se recogió mediante filtración, obteniendo, de este modo, 43,1 g de dihidrato de (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentil-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida como un sólido de color amarillo pálido.
- 20

El método de fabricación de la presente invención es útil como método para fabricar industrialmente un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que muestre actividad inhibidora de FLT3 excelente y se usa como principio farmacéutico activo de productos farmacéuticos. El compuesto de la presente invención es útil como un intermedio

25 usado en el método para fabricar industrialmente un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que muestre actividad inhibidora de FLT3 excelente y se usa como principio farmacéutico activo de productos farmacéuticos.

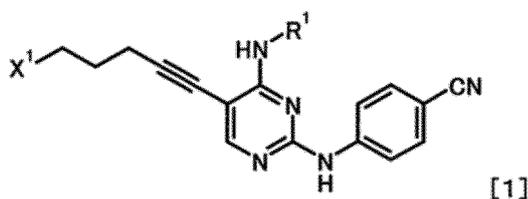
REIVINDICACIONES

1. Un método para fabricar un compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo

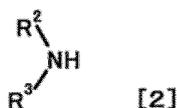


(en la fórmula, R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse),
comprendiendo el método:

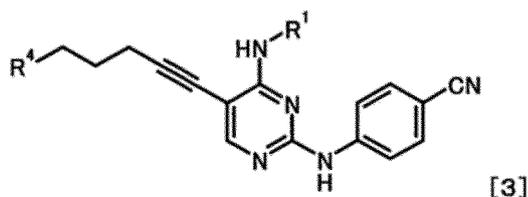
10 una etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo



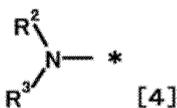
15 (en la fórmula, R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente; y X¹ representa un átomo de cloro)
con un compuesto representado por la Fórmula General [2] o una sal del mismo



20 (en la fórmula, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; y R² y R³ representan un átomo ftaloilo, que puede estar sustituido, combinándose juntos) o con hexametilentetramina, fabricando, de este modo, un compuesto representado por la Fórmula General [3] o una sal del mismo



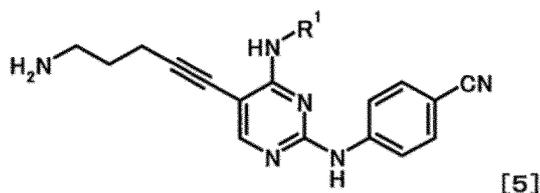
[en la fórmula, R⁴ un grupo representado por la Fórmula General [4]



30 (en la fórmula, * representa una posición de unión; R² tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente; R³ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente) o un grupo hexametilentetraminio; y R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente],
y a continuación, si es necesario, someter el compuesto obtenido o una sal del mismo a una reacción de desprotección o a una reacción de hidrólisis.

35

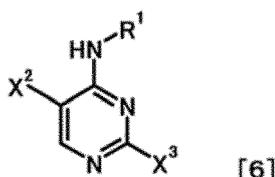
2. Un método para fabricar un compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo



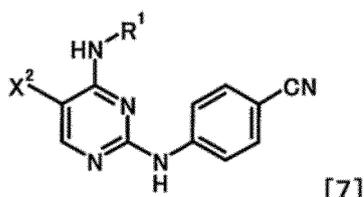
(en la fórmula, R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse),
comprendiendo el método:

5

(1) etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [6] o una sal del mismo



10 (en la fórmula, R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente; X² representa un grupo saliente; y X³ representa un grupo saliente) con 4-aminobenzonitrilo o una sal del mismo en presencia de ácido clorhídrico, fabricando, de este modo, un clorhidrato de un compuesto representado por la Fórmula General [7]



15

(en la fórmula, R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente; y X² tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente);

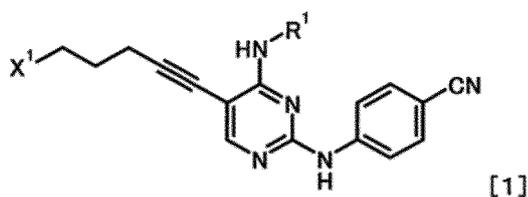
(2) etapa de hacer reaccionar el clorhidrato del compuesto representado por la Fórmula General [7] con un compuesto representado por la Fórmula General [8]

20



(en la fórmula, R¹ representa un átomo de cloro), fabricando, de este modo, un compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo

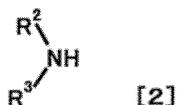
25



(en la fórmula, R¹ y X¹ tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente); y

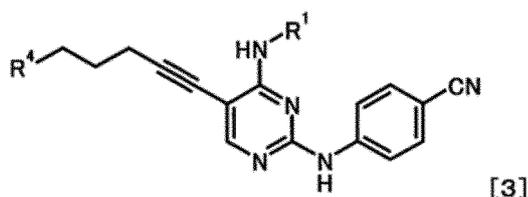
30

(3) etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo con un compuesto representado por la Fórmula General [2] o una sal del mismo



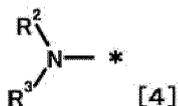
35

(en la fórmula, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; y R² y R³ representan un átomo ftaloilo, que puede estar sustituido, combinándose juntos) o con hexametilentetramina, fabricando, de este modo, un compuesto representado por la Fórmula General [3] o una sal del mismo



(en la fórmula, R⁴ representa un grupo representado por la Fórmula General [4] o un grupo hexametilentetraminio; y R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente)

5



(en la fórmula, * representa una posición de unión; R² y R³ tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente),

10

y a continuación, si es necesario, someter el compuesto obtenido o sal del mismo a una reacción de desprotección o a una reacción de hidrólisis.

3. El método de fabricación de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde R¹ es un grupo alquilo C₂₋₄.

15

4. El método de fabricación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

en donde R² es un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆, y R³ es un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆.

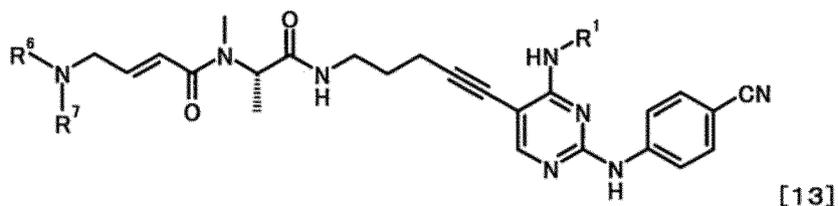
20

5. El método de fabricación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4,

en donde X² es un átomo de yodo, y X³ es un átomo de cloro.

25

6. Un método para fabricar un compuesto representado por la Fórmula General [13] o una sal del mismo

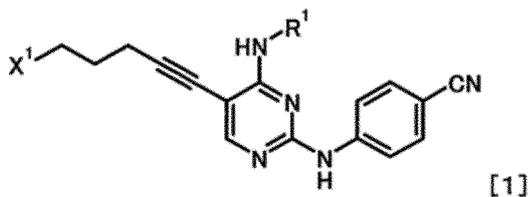


30

(en la fórmula, R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse; R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse; y R⁷ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse), comprendiendo el método:

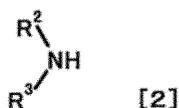
(1) etapa de hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo

35

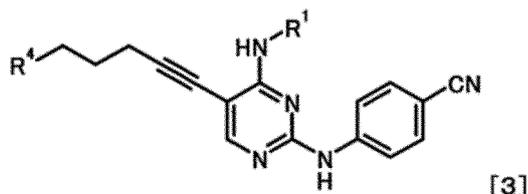


(en la fórmula, R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente; y X¹ representa un átomo de cloro) con un compuesto representado por la Fórmula General [2] o una sal del mismo

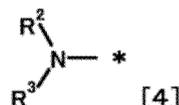
40



5 (en la fórmula, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; y R² y R³ representan un átomo ftaloilo, que puede estar sustituido, combinándose juntos) o con hexametilentetramina, fabricando, de este modo, un compuesto representado por la Fórmula General [3] o una sal del mismo

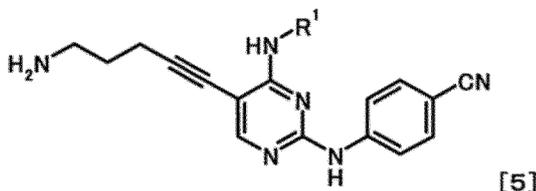


10 (en la fórmula, R⁴ representa un grupo representado por la Fórmula General [4] o un grupo hexametilentetraminio; y R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente)

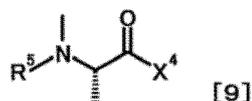


15 (en la fórmula, * representa una posición de unión; R² y R³ tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente; y R² y R³ representan un grupo ftaloilo, que puede estar sustituido, combinándose juntos) y, a continuación, si es necesario, someter el compuesto obtenido o sal del mismo a una reacción de desprotección o a una reacción de hidrólisis, para obtener un compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo

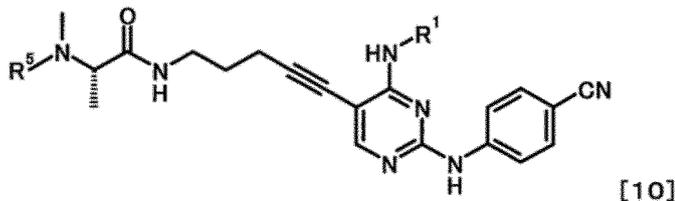
20



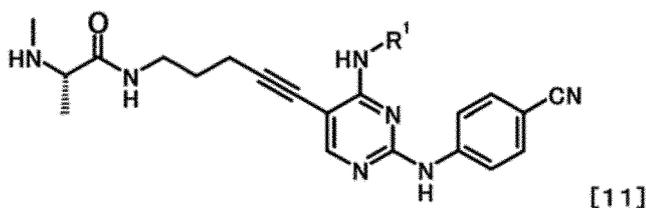
25 (en la fórmula, R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente);
(2) etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula General [5] o una sal del mismo con un compuesto representado por la Fórmula General [9] o una sal del mismo



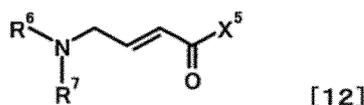
30 (en la fórmula, R⁵ representa un grupo protector de amino y X⁴ representa un grupo hidroxilo o un grupo saliente), fabricando, de este modo, un compuesto representado por la Fórmula General [10] o una sal del mismo



35 (en la fórmula, R¹ y R⁵ tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente);
(3) etapa de someter a desprotección al compuesto representado por la Fórmula General [10] o a una sal del mismo, fabricando, de este modo, un compuesto representado por la Fórmula General [11] o una sal del mismo

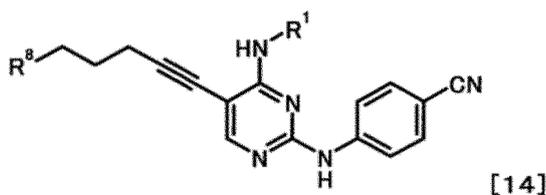


- 5 (en la fórmula, R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente); y
 (4) etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula General [11] o una sal del mismo con un compuesto representado por la Fórmula General [12] o una sal del mismo

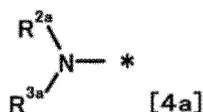


- 10 (en la fórmula, R⁶ y R⁷ tienen la misma definición que se ha descrito anteriormente; y X⁵ representa un grupo hidroxilo o un grupo saliente).

7. El método de fabricación de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R¹ es un grupo alquilo C₂₋₄.
- 15 8. El método de fabricación de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, en donde R² es un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆, y R³ es un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆.
- 20 9. El método de fabricación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde R⁶ es un grupo alquilo C₁₋₄, y R⁷ es un grupo alquilo C₁₋₄.
- 25 10. Un compuesto representado por la Fórmula General [14] o una sal del mismo



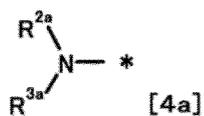
- 30 [en la fórmula, R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede sustituirse; y R⁸ representa un átomo de cloro, un grupo representado por la Fórmula General [4a]



- 35 (en la fórmula, R^{2a} representa un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆; R^{3a} representa un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆; y * representa una posición de unión) o un grupo hexametilentetraminio].

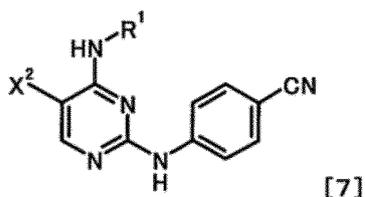
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, o una sal del mismo, en donde R¹ es un grupo alquilo C₂₋₄, y R⁸ es un átomo de cloro.
- 40

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, o una sal del mismo, en donde R¹ representa un grupo alquilo C₂₋₄; y R⁸ es un grupo representado por la Fórmula General [4a]
- 45



(en la fórmula, R^{2a} representa un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆; R^{3a} representa un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆; y * representa una posición de unión).

- 5 13. El método de fabricación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, comprendiendo el método adicionalmente una etapa de hacer reaccionar un clorhidrato de un compuesto representado por la Fórmula General [7]



(en la fórmula, R¹ tiene la misma definición que se ha descrito anteriormente; y X² representa un grupo saliente) con un compuesto representado por la Fórmula General [8]



(en la fórmula, X¹ representa un átomo de cloro), fabricando, de este modo, el compuesto representado por la Fórmula General [1] o una sal del mismo.