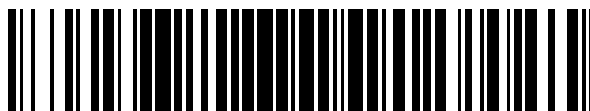


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 771**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 211/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06779900 .7**
96 Fecha de presentación: **17.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1913000**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.04.2008**

54 Título: **Derivados de pirrolo [2,3-d]pirimidina, sus intermedios y síntesis**

30 Prioridad:
29.07.2005 US 704011 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.03.2012

73 Titular/es:
**PFIZER PRODUCTS INC.
EASTERN POINT ROAD
GROTON, CT 06340, US**

72 Inventor/es:
**RUGGERI, Sally Gut;
HAWKINS, Joel Michael;
MAKOWSKI, Teresa Margaret;
RUTHERFORD, Jennifer Lea y
URBAN, Frank John**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 377 771 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrolo [2,3-d]pirimidina, sus intermedios y síntesis

La presente invención se refiere a procedimientos de síntesis de compuestos pirrolo [2,3-d]pirimidina y los intermedios útiles en su síntesis.

5 **Antecedentes**

Los compuestos pirrolo [2,3-d]pirimidina son potentes inhibidores de las proteína cinasas tales como la enzima Janus Cinasa 3 (JAK 3) y por lo tanto son útiles para el tratamiento de una amplia diversidad de trastornos inmunológicos. Tales trastornos incluyen pero no se limitan a lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes de tipo 1 y complicaciones de diabetes, cáncer, asma, dermatitis atópica, trastornos de tiroides autoinmunes, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer y leucemia. Los compuestos son también útiles en el tratamiento y prevención de rechazo de trasplante de órganos crónico o agudo (aloinjertos y xenoinjertos).

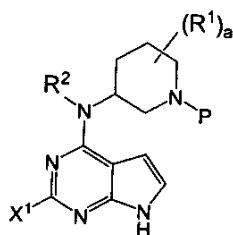
Los compuestos específicos de pirrolo[2,3-d]pirimidina, sus procedimientos de uso, y su síntesis e intermedios se han descrito previamente en la patente de Estados Unidos N.º: 6.627.754, documentos WO 02096909, WO 03048162 y la solicitud de Estados Unidos publicada 2004/0102627A1 de cesión común al cesionario de la presente invención. La patente de Estados Unidos N.º: 6.627.754 describe el compuesto 3-{4-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino}-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo y su sal citrato correspondiente como inhibidores útiles de las proteína cinasas (tales como la enzima JAK3) y como tales son útiles para la terapia como agentes inmunosupresores para trasplantes de órganos, xenotrasplante, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes de tipo 1 y las complicación de diabetes, cáncer, dermatitis atópica, trastornos de tiroides autoinmunes, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia y otras indicaciones donde sería deseable la supresión inmune. La solicitud publicada de Estados Unidos 2004/0102627A1 describe la síntesis de un intermedio, sal clorhidrato de cis-(1-bencil-4-metilpiperidin-3-il)metil-amina, que es útil en la síntesis de 3-((3R,4R)-4-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino)-piperidin- 1-il)-3-oxo-propionitrilo y su correspondiente sal citrato.

25 **Sumario de la invención**

La síntesis previa de los compuestos de pirrolopirimidina descritos anteriormente y específicamente 3-((3R, 4R)-4-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 4-il)-amino)-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo han sufrido todos de pobres rendimientos y tiempos de reacción lentos para el acoplamiento de 4-cloro pirrolopirimidina con nucleófilos, específicamente con (3R, 4R)-(1-bencil- 4-metil-piperidina-3-il)-metilamina y sus sales. Se ha encontrado sorprendentemente que la introducción de un grupo activador retirable en el núcleo de pirrolopirimidina con un grupo saliente en la posición 4 mejora marcadamente los rendimientos y los tiempos de reacción con objeto de hacer reacciones con nucleófilos específicamente (3R, 4R)-(1-bencil-4-metil-piperidina-3-il)-metilamina y sus sales. La síntesis de un intermedio clave útil en la implementación de un aspecto de la secuencia de síntesis anteriormente mencionada, 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, se ha descrito previamente (Saxena, S. K., y cols., J. Med. Chem., 31, 1501, 1988; rendimiento reseñado de 26,5 %; documento WO 04021979; rendimiento reseñado del 41 %). Sin embargo, la síntesis descrita en la bibliografía producía rendimientos bajos del producto deseado. Ahora sorprendentemente se ha encontrado que controlando cuidadosamente las cantidades de oxocloruro de fósforo y la base trialkilamina usados para reaccionar con el material de partida, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diol, se pueden obtener rendimientos mejorados significativamente del producto deseado.

Intentos anteriores en la hidrogenación asimétrica de sales de piridinio sin auxiliares quirales unidos (Glorius, F., y cols., Angew. Chem. Int. Ed., 43, 2859, 2004 y las referencias citadas en este documento; véase también Legault, C. Y. y cols., J. Am. Chem. Soc. 127, 8966, 2005) típicamente han dado como resultado la formación de piperidina pero con un pobre exceso enantiomérico (e.e.). Sorprendentemente se ha encontrado que la hidrogenación asimétrica de sales de piridinio N-bencilo adecuadamente sustituido o N- bencilo sustituido o tetrahidropiridinas N-bencilo adecuadamente sustituidas o N-bencilo sustituidas con ciertos catalizadores de hidrogenación asimétrica produce derivados de piperidina enantioméricamente enriquecidos útiles en la síntesis de los compuestos de pirrolopirimidina descritos anteriormente y específicamente 3-((3R, 4R)-4-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo. La Publicación de Resumen de Patente Japonesa N.º: 07010877 revela una reacción de una 2-alkilamino-4-halopirrolopirimidina con una amina en condiciones alcalinas.

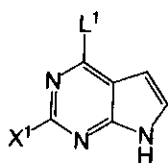
50 Como se expresa y describe ampliamente en esta memoria descriptiva, esta invención, en un aspecto se refiere a los procedimientos de preparación de un compuesto de la fórmula IVa.



IVa

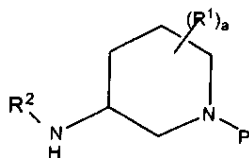
que comprende la etapa de:

acoplar un compuesto activado de pirrolopirimidina de la fórmula IIa



IIa

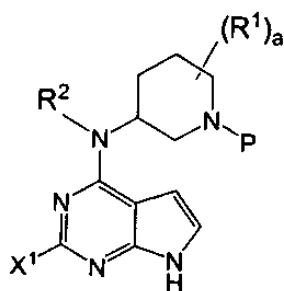
- 5 en la que L^1 es un grupo saliente, preferentemente cloro, bromo, yodo, o fluoro, lo más preferentemente cloro y X^1 es un grupo activador, preferentemente cloro, bromo, yodo, fluoro, CO_2R' , $COCO_2R'$, SO_2Ar , y $COAr$ donde Ar es un grupo aromático (C_3-C_{12}) que opcionalmente incluye 1 a 6 heteroátomos elegidos de O, NR' y S opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo (C_1-C_6), halógeno, nitro, y ciano; donde R' se elige entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_6) y bencilo; lo más preferentemente X^1 es cloro; con una amina de la fórmula
- 10 IIIa, o una sal de la misma;



IIIa

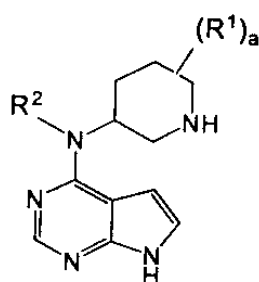
- 15 en la que R^1 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6); a es un número entero entre 0 y 4; R^2 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6); y P es un grupo protector de nitrógeno, preferentemente bencilo; en presencia de una base, preferentemente una base alcalina o trialkilamina, más preferentemente, carbonato de potasio o carbonato de sodio, lo más preferentemente carbonato de potasio, produciendo un producto acoplado de fórmula IVa.

En otra realización la etapa anterior comprende además la etapa de; retirar el grupo activador, preferentemente cloro, y grupo protector de nitrógeno, preferentemente bencilo, de un compuesto de fórmula IVa



IVa

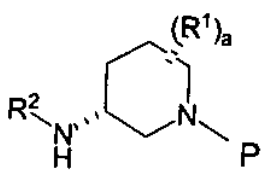
secuencialmente, en cualquier orden, o en un solo recipiente de reacción, produciendo un compuesto de fórmula V



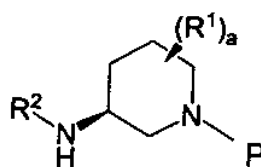
V

5 En una realización adicional la retirada del grupo activador cuando el grupo activador es cloro y grupo protector cuando el grupo protector es lábil a hidrogenolisis, preferentemente bencilo o bencilo sustituido, se lleva a cabo en un solo recipiente de reacción en presencia de hidrógeno o de una fuente de hidrógeno y un catalizador, preferentemente hidróxido de paladio, paladio sobre carbono y platino sobre carbono, lo más preferentemente hidróxido de paladio.

10 En una realización adicional la amina de la fórmula IIIa o una sal de la misma es IIIb o IIIc o una mezcla racémica o enriquecida enantioméricamente de la misma.

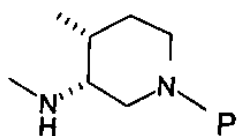


IIIb

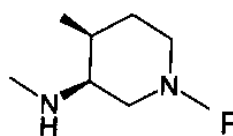


IIIc

En una realización adicional la amina de la fórmula IIIa o una sal de la misma es IIId o IIIe o una mezcla racémica o enriquecida enantioméricamente de las mismas.

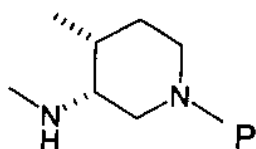


III d



III e

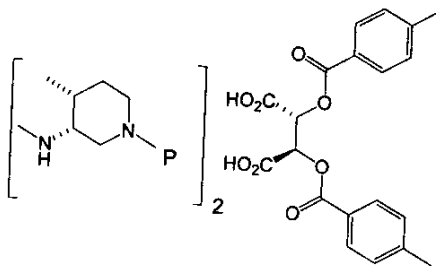
En una realización adicional la amina de la fórmula IIIa o una sal de la misma tiene la fórmula III d que tiene la configuración 3R, 4R.



III d

5

En una realización adicional la sal de amina de la fórmula III d que tiene la configuración 3R, 4R tiene la fórmula III f

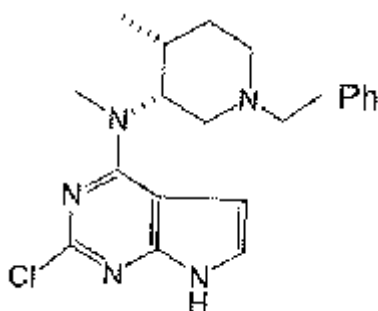


III f

10

En una realización adicional P en las fórmulas III b-f es un grupo protector lábil a hidrogenolisis, preferentemente bencilo o bencilo sustituido.

En una realización adicional el compuesto de la fórmula IV a tiene la fórmula IV b-1

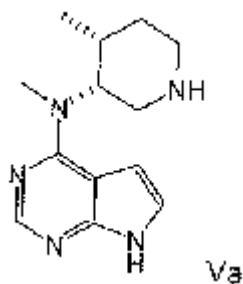


IV b-1

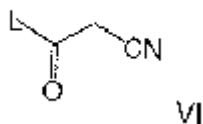
15

En una realización adicional la retirada del grupo activador cloro y el grupo protector N-bencilo de un compuesto de la fórmula IV b-1 se realiza en un solo recipiente de reacción en la presencia de hidrógeno o una fuente de hidrógeno, y un catalizador de hidrogenación, preferentemente hidróxido de paladio, paladio sobre carbono o platino sobre carbono, lo más preferentemente hidróxido de paladio, produciendo un compuesto de fórmula Va.

20



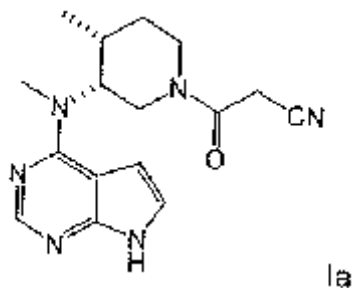
En una realización adicional el compuesto de fórmula Va se acila con un agente acilante de la fórmula VI



5

en la que L es un grupo saliente elegido del grupo que consiste en $-\text{OCOR}^3$, OR^3 , halógeno, hidroxilo, succinimidilo, sulfonatos tales como tosilo y mesilo; en los que R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; preferentemente L es $-\text{OCOR}^3$, en la que R^3 es t-butilo; opcionalmente en presencia de una base, proporcionando un compuesto de fórmula Ia.

10



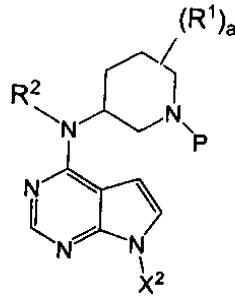
15

Los reactivos de acoplamiento adicionales y las condiciones para la formación de amida entre derivados de ácidos carboxílicos activados y no activados y aminas que son adecuados para la etapa de acilación anterior se pueden encontrar en Benz, G Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost Ed., Volumen 6, capítulo 2.3, tablas 1-7.

En realización adicional se hace reaccionar un compuesto de la fórmula Ia con ácido cítrico para proporcionar la sal de ácido cítrico correspondiente.

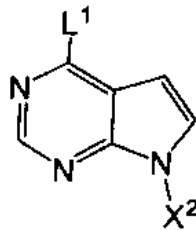
Una realización adicional de la presente invención es un procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula IVb

20



IVb

que comprende la etapa de acoplar un compuesto activado de pirrolopirimidina de fórmula IIb

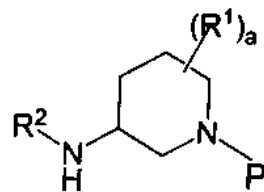


IIb

5

en la que L¹ es un grupo saliente, preferentemente cloro, yodo, bromo y fluoro, lo más preferentemente cloro y X² es un grupo activador, preferentemente bencilo, SO₂Ar, CO₂R' y COAr; Ar es un grupo aromático C₃-C₁₂ que incluye opcionalmente 1 a 6 heteroátomos elegidos de O, NR' y S, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo (C₁-C₆), halógeno, nitro y ciano; donde R' se elige entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆) y bencilo; preferentemente X² es un grupo tosilo (grupo p-tolueno sulfonilo; -SO₂C₆H₄CH₃); con una amina de fórmula IIIa, o una sal de la misma,

10



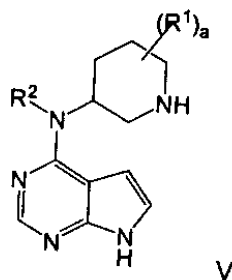
IIIa

15

en la que R¹ es alquilo (C₁-C₆); a es un número entero entre 0 y 4; R² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); y P es un grupo protector de nitrógeno, preferentemente bencilo; en presencia de una base, preferentemente una base alcalina o trialkilamina, más preferentemente, carbonato de potasio o carbonato de sodio, lo más preferentemente carbonato de potasio, produciendo un producto acoplado de fórmula IVb.

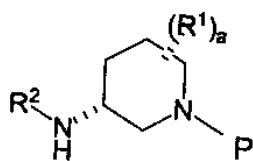
20

En una realización adicional, cuando X² es un grupo tosilo, el grupo tosilo y grupo protector de nitrógeno se retiran de un compuesto de fórmula IVb secuencialmente en cualquier orden o en un solo recipiente de reacción produciendo un compuesto de fórmula V

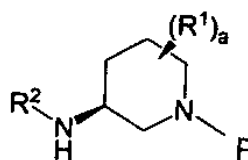


En una realización adicional el grupo tosilo se retira mediante una base alcalina acuosa, preferentemente hidróxido sódico acuoso.

5 En una realización adicional la amina de la fórmula IIIa o una sal de la misma es la fórmula IIIb o IIIc o una mezcla racémica o enantiomérica de las mismas.

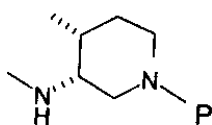


IIIb

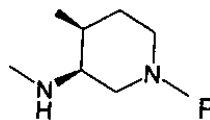


IIIc

En una realización adicional la amina de fórmula IIIa o una sal de la misma es IIId o IIIe o las mezclas de las mismas

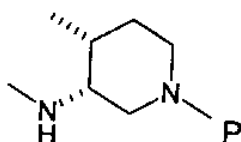


IIIld



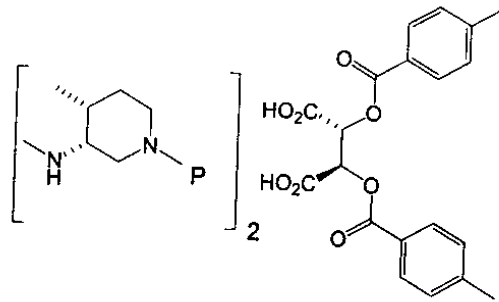
IIIle

10 En una realización adicional la amina de fórmula IIIa o una sal de la misma tiene la fórmula IIIld que tiene la configuración 3R, 4R.



IIIld

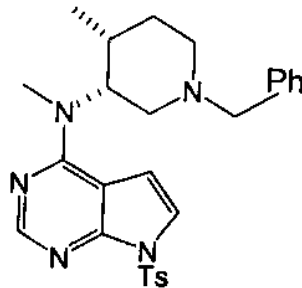
En una realización adicional la sal de amina de fórmula IIIld que tiene la configuración 3R, 4R tiene la fórmula IIIf



III f

En una realización adicional P en las fórmulas IIIb-f es un grupo protector lábil a hidrogenolisis, preferentemente bencilo.

En una realización adicional el compuesto de la fórmula IVb tiene la fórmula IVc

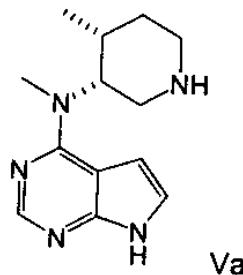


IVc

5

En una realización adicional la retirada del grupo tosilo y el grupo bencilo de la fórmula IVc se lleva a cabo mediante una base alcalina acuosa para retirar el grupo tosilo y mediante hidrógeno o una fuente de hidrógeno y un catalizador preferentemente hidróxido de paladio, paladio sobre carbono, platino sobre carbono, lo más preferentemente hidróxido de paladio, opcionalmente en presencia de un ácido, preferentemente ácido acético, para retirar el grupo bencilo, produciendo el compuesto de fórmula Va

10



Va

La retirada del grupo tosilo y grupo bencilo se puede llevar a cabo en cualquier orden.

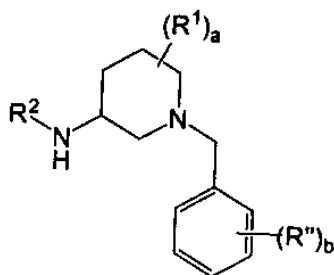
En todavía en otra realización de la presente invención está un procedimiento para la síntesis de 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina que comprende las etapas de:

- 15 a) hacer reaccionar 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diol con oxiclورو de fósforo en un disolvente aromático, preferentemente tolueno, para formar una primera solución a una primera temperatura, preferentemente desde entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 50 °C, lo más preferentemente aproximadamente 25 °C;
- b) incrementar dicha primera temperatura de la primera solución hasta una segunda temperatura, preferentemente entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 100 °C, lo más preferentemente
- 20 aproximadamente 75 °C;
- c) añadir a dicha primera solución a la segunda temperatura una base de amina terciaria preferentemente diisopropiletilamina, formando una segunda solución a la segunda temperatura e;
- d) incrementar dicha segunda temperatura de la segunda solución a una tercera temperatura,

preferentemente entre aproximadamente 75 °C y aproximadamente 125 °C, lo más preferentemente aproximadamente 105 °C, durante un primer intervalo de tiempo preferentemente entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas, lo más preferentemente aproximadamente 16 horas;

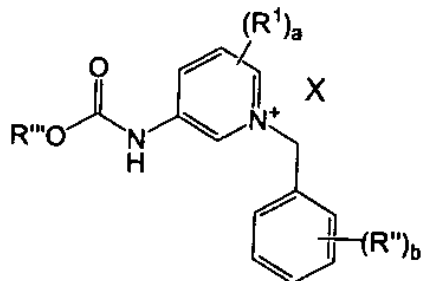
- 5 en el que el oxiclورو de fósforo está presente en entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 6 equivalentes y la base de amina terciaria, preferentemente diisopropiletilamina, está presente en entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 8,0 equivalentes; ambos con relación al 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2,4-diol de partida. Preferentemente el oxiclورو de fósforo está presente en entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 3 equivalentes y la base de amina terciaria está presente en entre aproximadamente 1,1 y aproximadamente 2 equivalentes. Lo más preferentemente el oxiclورو de fósforo está presente en aproximadamente 3,0 equivalentes y la base de amina terciaria está presente en aproximadamente 2,0 equivalentes.
- 10

En una realización adicional se proporciona un procedimiento de producir piperidinas enriquecidas enantioméricamente de la fórmula Xc;



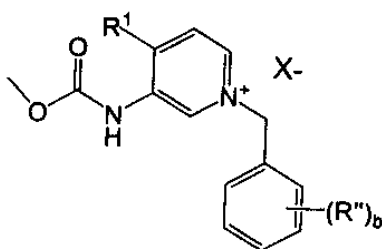
- 15 en la que R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); a es un número entero desde 0 hasta 4; R² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); y R'' se elige del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) y grupos CF₃; b es un número entero desde 0 hasta 4; que comprende las etapas de:

- a) hidrogenar asimétricamente una sal de bencilpiridinio de la fórmula Xd

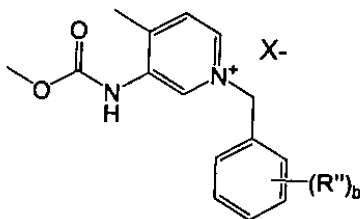


- 20 en la que X- se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo, fluoro, yodo, triflato, tosilato o -BF₄, preferentemente bromo, R''' es alquilo (C₁-C₆); con un catalizador de rodio, iridio o rutenio preferentemente trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) y se proporciona un ligando fosfina quiral preferentemente (R)-(-)-1-((S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-t-butilfosfina; (R)-(-)-1-((S)-2-(diclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-t-butilfosfina o (R)-(-)-1-((S)-2-di-(p-trifluorometil fenil)fosfino)ferrocenil]etil-di-t-butilfosfina en presencia de hidrógeno o de una fuente de hidrógeno.

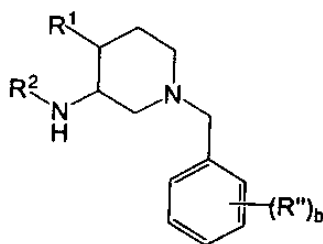
- 25 Se prefiere adicionalmente donde la sal de bencilpiridinio tiene la fórmula Xe



Se prefiere adicionalmente donde la sal de bencilpiridinio tiene la fórmula Xf

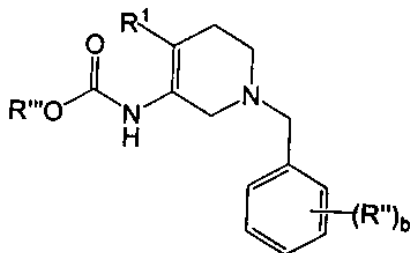


En una realización adicional se proporciona un procedimiento de producción de piperidinas enriquecidas enantioméricamente de la fórmula Xg



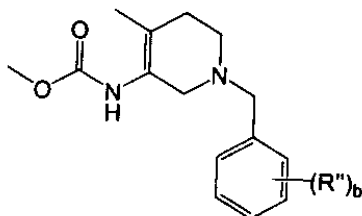
- 5 en la que R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); R² es alquilo (C₁-C₆); y R'' se elige entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) y grupos CF₃; b es un número entero desde 0 a 4; que comprende la etapa de:

a) hidrogenar asimétricamente una tetrahidropiridina de la fórmula Xh



- 10 en la que R''' es alquilo (C₁-C₆); con un catalizador de rodio, iridio o rutenio preferentemente trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) y un ligando fosfina quiral preferentemente (R)-(-)-1-((S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-t-butilfosfina; (R)-(-)-1-((S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-t-butilfosfina o (R)-(-)-1-((S)-2-di-(p-trifluorometilfenil)fosfino)ferrocenil]etil-di-t-butilfosfina en presencia de hidrógeno o una fuente de hidrógeno.

Se prefiere adicionalmente donde la tetrahidropiridina tiene la fórmula Xi:



- 15 La presente invención se puede entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones ejemplares de la invención y los ejemplos incluidos en ella.

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que se definirán por tener los siguientes significados:

- 20 El término "alquilo" incluye radicales hidrocarburo C₁-C₂₀ monovalentes y saturados que tienen restos lineales o ramificados de los mismos. Los ejemplos de tales grupos incluyen pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo.

El término “alcoxi” incluye grupos O-alquilo en los que alquilo es como se define anteriormente. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi y ciclopentoxi.

El término “halo” o “halógeno” incluye fluoro, cloro, bromo, o yodo.

- 5 El término “alqueniilo” incluye radicales hidrocarburo monovalentes lineales o ramificados que contienen un doble enlace. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a etenilo, propeniilo, buteniilo, isobuteniilo, ciclopenteniilo y ciclohexeniilo.

El término “alquiniilo” incluye radicales hidrocarburo monovalentes lineales o ramificados que contienen un triple enlace. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a etiniilo, propiniilo, y butiniilo.

- 10 El término “acilo” se refiere a un resto -C(O)-.

El término “grupo protector de nitrógeno” o “grupo protector de amino”, como se usa en esta memoria descriptiva se entenderá por la persona experta que incluye aquellos mencionados en “Protective Groups in Organic Synthesis” 2ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wutz, Wiley Interscience (1991) en particular los indexados en las páginas 218-222 de esa referencia. Los ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen pero no se limitan a bencilo, carbobenciloxi, t-butoxicarbonilo (BOC), 9-fluorenil-metilenoxicarbonilo y aliloxicarbonilo.

- 15 El término “grupo saliente” como se usa en esta memoria descriptiva representa un grupo que puede ser desplazado por nucleófilos. Los ejemplos de grupo salientes incluyen pero no se limitan a restos halógeno, mesiloxi, tosiloxi y anhídrido de ácidos carbónicos tales como t-butoxi-carboniloxi.

- 20 El término “grupo activador” se refiere a cualquier grupo sobre restos de pirrolopirimidina de la presente invención que potencia su reactividad hacia reacciones del tipo de adición-eliminación con nucleófilos. Los grupos activadores son típicamente grupos que aceptan electrones tales como halógenos, por ejemplo cloro, sulfonatos por ejemplo tosيلات, mesilatos y similares, ésteres, carbonatos, carbamatos, y derivados de acilo. También se incluyen derivados de bencilo.

- 25 El término “ácidos” se toma para significar ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos inorgánicos incluyen pero no se limitan a clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico. Los ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a ácidos tartárico, acético, metano-sulfónico, trifluoroacético, cítrico, maleico, láctico, fumárico, benzoico, succínico, metanosulfónico, oxálico y p-toluenosulfónico.

- 30 El término “bases” se toma para significar bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas incluyen pero no se limitan a carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de litio, hidruro de potasio, hidruro de sodio, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio. Las bases orgánicas incluyen pero no se limitan a alcóxidos metálicos, complejos de metal-alquilo, piridina, alquilaminas, dialquilaminas y trialquilaminas. Los ejemplos de alquil, dialquil y trialquilaminas incluyen pero no se limitan a metilamina, dimetilamina, trietilamina y diisopropiletilamina. También se incluyen aminas cíclicas tales como DBU. Los ejemplos de alcóxidos metálicos incluyen pero no se limitan a metóxido de sodio, metóxido de potasio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio y etóxido de sodio. Los complejos de metal alquilo incluyen pero no se limitan a reactivos de alquil-litio tales como n-butil-litio, véase butil-litio y t-butil-litio. También se incluyen en esta definición reactivos de Grignard tales como bromuro de fenil-magnesio y bromuro de etil-magnesio.

- 40 Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del compuesto anteriormente mencionado de la fórmula la que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato, [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

- 45 El término “amina terciaria” se refiere a trialquilaminas C1-C8. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a trietilamina, diisopropiletilamina, y trimetilamina. También se incluye en esta definición piridina.

El término “aproximadamente” como se usa en esta memoria descriptiva significa más o menos 10 % para cada una de las unidades numéricas.

- 50 El término “exceso enantiomérico” (e.e.) como se usa en esta memoria descriptiva significa el exceso de uno de los dos enantiómeros sobre el otro, en general como un porcentaje. Por lo tanto un exceso enantiomérico del 90 % corresponde a la presencia del 95 % de un enantiómero y el 5 % del otro en la mezcla en cuestión.

El término “enriquecido enantioméricamente” significa que un enantiómero está presente en exceso con relación al otro. Es decir que un enantiómero representa más que 50 % de la mezcla. También se incluyen en esta definición enantiómeros individuales (es decir, 100 % de e.e).

El término bencilo sustituido se refiere a un grupo bencilo sustituido sobre el anillo fenilo con uno o más grupos elegidos de alquilo C₁-C₆, -CF₃, OMe, NO₂ y CN.

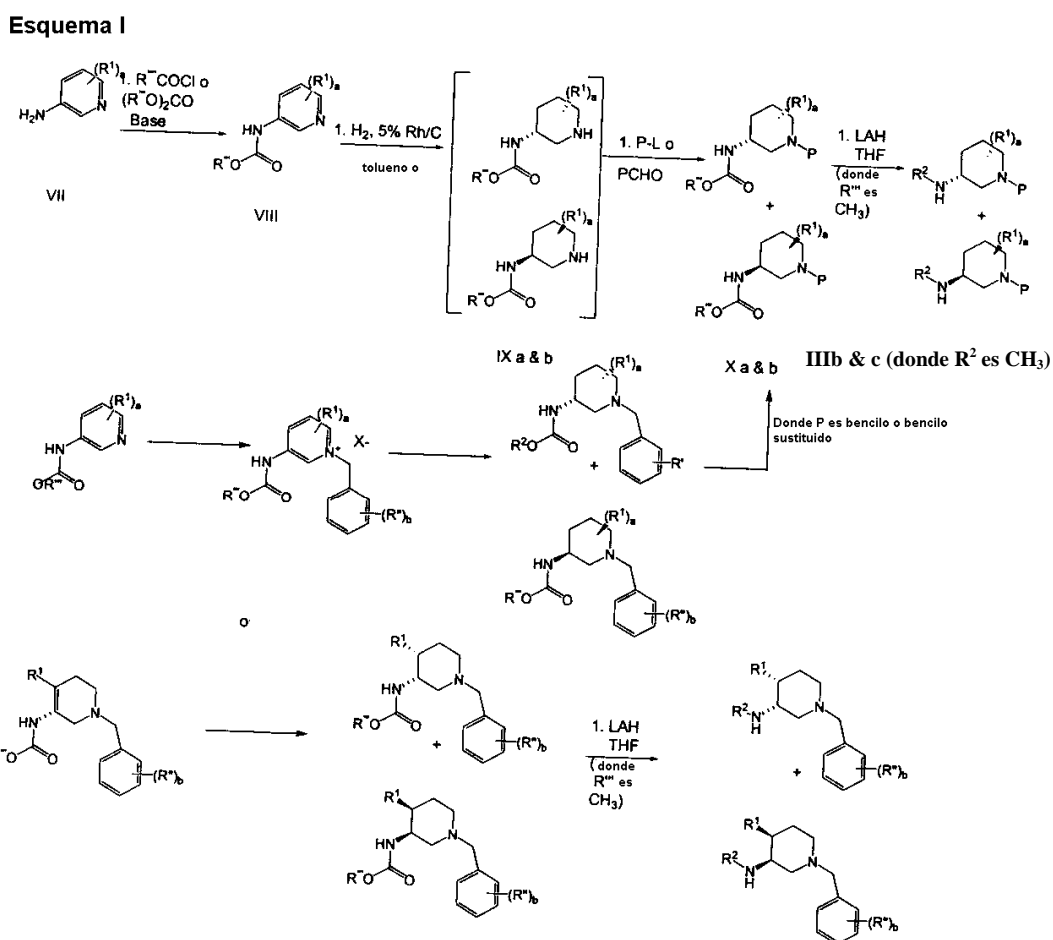
El término "psi" se refiere a libras por pulgada cuadrada.

5 El término arilo (C₃-C₁₂) opcionalmente sustituido con 1 a 6 heteroátomos incluye pero no se limita a fenilo, naftilo, piridilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzotiofeno, indol y similares.

El término "fuente de hidrógeno" se refiere a cualquier fuente de hidrógeno que se pueda generar *in situ*. En el caso de hidrogenación de transferencia de fase, se pueden usar ácido fórmico y sales del mismo tales como formiato de amonio, formiatos de metales alcalinos y similares como fuentes de hidrógeno.

Descripción detallada de la invención

10 Los siguientes esquemas de reacción ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. Salvo que se indique de otra manera todos los grupos R, grupos L, X¹, X² y P en los esquemas de reacción y la descripción que sigue son como se han definido anteriormente.



15 Se puede hacer reaccionar una 3-aminopiridina adecuadamente sustituida de fórmula VII con un carbonato de dialquilo o alquilcloroformiato obteniendo VIII. VIII se puede después reducir en presencia de hidrógeno preferentemente bajo una atmósfera de hidrógeno presurizada, preferentemente entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80 psi (aproximadamente 480-550 kPa) y rodio al 5 % sobre carbono o rodio sobre alúmina en presencia de un ácido, preferentemente ácido acético, a una temperatura elevada de entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 150 °C, preferentemente 70-80 °C, para proporcionar los carbamatos de cis-piperidinilo IXa y b.

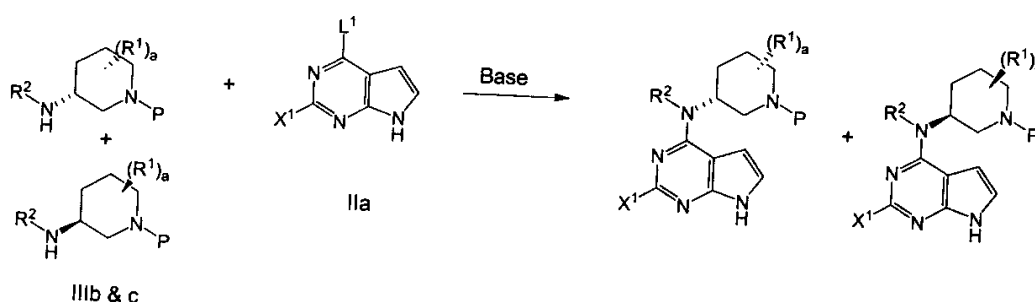
20 El nitrógeno de piperidinilo se puede después proteger haciendo reaccionar IXa y b con un reactivo protector adecuado para proporcionar Xa y b (véase Protective Groups in Organic Synthesis" 2ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wutz, Wiley Interscience (1991) para ejemplos). Por ejemplo un reactivo tal como P-L, donde P es el grupo protector y L es un grupo saliente se puede hacer reaccionar en presencia de una base tal como carbonato de sodio o potasio, con el nitrógeno de piperidinilo de IXa y b para proporcionar el carbamato de cis piperidinilo Xa y b

25 protegido en N. Como alternativa el aldehído PCHO donde P es el grupo protector, se puede hacer reaccionar en

- condiciones de hidrogenación con el nitrógeno de piperidinilo. Las condiciones de reacción se pueden determinar por alguien de habilidad normal en la técnica dependiendo del grupo protector empleado. El grupo carbamato de Xa y b se puede después reducir usando un agente reductor adecuado, por ejemplo, hidruro de litio aluminio, en un disolvente etéreo tal como THF, a una temperatura reducida de entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 70 °C, típicamente 70 °C, para proporcionar IIIb y c (donde R² es metilo). Como alternativa el grupo carbamato de Xa y b se puede escindir mediante hidrólisis y la amina libre resultante se puede después hacer reaccionar con diversos agentes alquilantes, por ejemplo R²-L donde L es un grupo saliente, en un disolvente polar aprótico tal como dimetilformamida (DMF), opcionalmente en presencia de una base tal como una base de trialkilamina, para proporcionar los intermedios IIIb y c.
- 10 Como alternativa una sal de bencilo o de bencilo sustituido piridinio de la fórmula VIIIa donde X es cloro, bromo, fluoro, yodo, triflato, tosilato o -BF₄, preferentemente bromo; y donde R'' se elige independientemente para cada posición capaz de sustitución de grupos hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o CF₃ o un derivado de tetrahidropiridina adecuadamente sustituido donde R'' es como se ha establecido anteriormente, se puede someter a las condiciones de hidrogenación asimétrica tales como con un catalizador de rodio, iridio o rutenio y un ligando de fosfina quiral, incluyendo ligandos de monofosfina y bisfosfina. Los ejemplos de ligando de fosfina quiral apropiados se pueden encontrar en Chem Rev 2003, 103, 3029. Los catalizadores preferidos son aquellos formados a partir de trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) y un ligando de tipo Josiphos quiral. Estos ligandos preferidos se pueden comprar comercialmente de Solvias (Basilea, Suiza). Los reactivos y condiciones preferidos para realizar la transformación son trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) y (R)-(-)-1-((S)-2-(difenil, dicitclohexil o di-(p- trifluorometilfenil)fosfino)ferrocenil]etil di-t-butilfosfinas en presencia de una atmósfera de hidrógeno presurizada, preferentemente entre aproximadamente 50 y aproximadamente 200 psi (aproximadamente 340-1400 kPa), en un disolvente, preferentemente una mezcla de THF y etanol, a una temperatura elevada preferentemente entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 70 °C; dando como resultado la piperidina Xa enriquecida enantioméricamente (por ejemplo 50-70 % de e.e. de Xa sobre Xb). La Xa enriquecida así producida se podría seguir procesando en y posteriormente usarse en la etapa de resolución quiral *infra* o se puede usar para acoplar directamente a la pirrolopirimidina activada después de la formación de IIIb y C (es decir, la formación de IIIb enriquecida enantioméricamente).

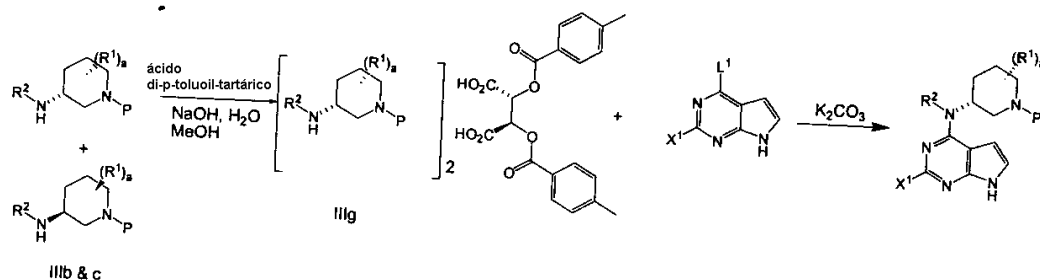
- Las mezclas de 3 aminopiperidinas (IIIa) cis y trans R¹ sustituidas se pueden sintetizar a partir de N-protegidas-piperidin-3-onas adecuadamente sustituidas, preparadas mediante los procedimientos de Torio, M. A. y Damia, G.; Tetrahedron, Vol. 26; p. 55-59 (1970) Y Grieco, y cols., Journal of The American Chemical Society, Vol 107: p. 1768 (1985). Ambas referencias pueden modificarse usando metanol al 5 % como co-disolvente, mediante reacción con R²-NH₂ ácido acético, y triacetoxiborohidruro de sodio de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 de la solicitud publicada de Estados Unidos 2004/0053947. Las piperidinas de la fórmula IIIa se pueden usar en cualquiera de los acoplamientos posteriores con pirrolopirimidinas activadas para producir productos acoplados como mezclas de todos los diastereómeros posibles.

Esquema II



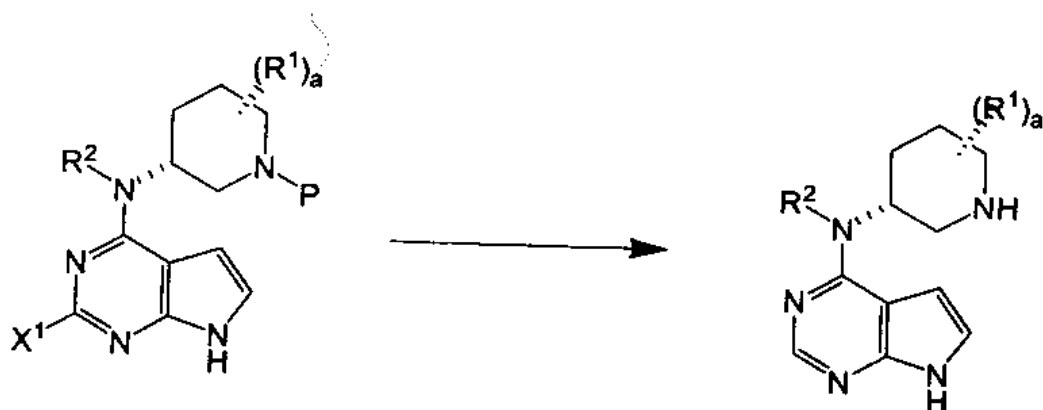
- Las 3-amino piperidinas cis N-protegidas IIIb y c después se pueden acoplar con la pirrolopirimidina activada de fórmula IIa en presencia de una base tal como carbonato de potasio o sodio en un disolvente polar o mezcla de disolventes polares tales como agua o agua y acetonitrilo o DMSO (dimetilsulfóxido), a una temperatura elevada de entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 150 °C, preferentemente 100 °C, para proporcionar el producto acoplado IVa.

Esquema III



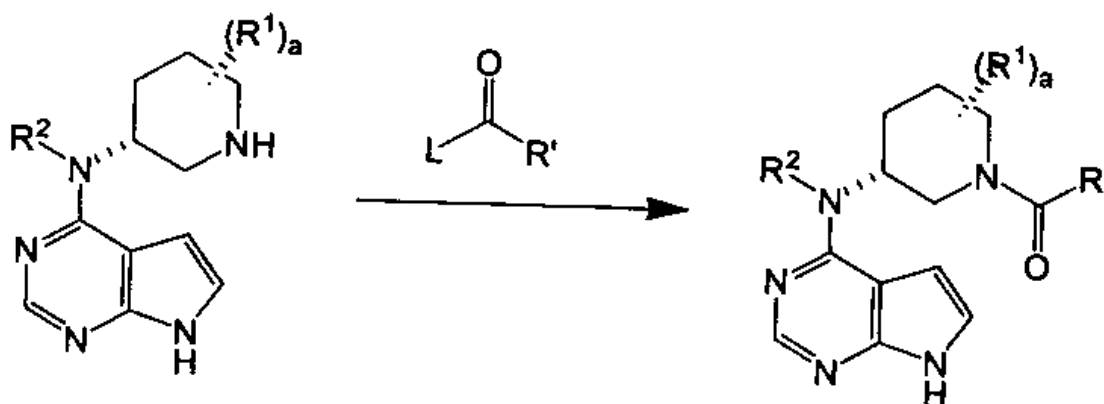
Como alternativa IIIb y c se pueden primero resolver con un enantiómero de ácido di-p-toluoil tartárico, preferentemente el enantiómero L, o mediante otros ácidos quirales y la sal de amina diastereomérica individual resultante se hace reaccionar directamente o primero formando la amina libre enantiómera individual a partir de la sal de amina mediante reacción con base acuosa tal como hidróxido sódico acuoso, con la pirrolopirimidina IIa activada en presencia de una base en un disolvente o mezcla de disolventes polares tales como agua o agua y acetonitrilo o DMSO, a una temperatura elevada de entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 150 °C, preferentemente 100 °C, produciendo IVa en forma de un enantiómero individual. (Para los procedimientos de resolución alternativos véase Jacques, J. y cols., "Enantiomers, Racemates and Resolutions", Wiley, Nueva York, 1981).

Esquema IV



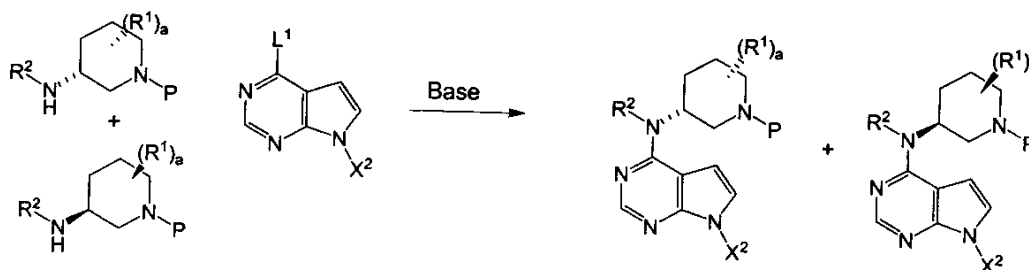
El compuesto IVa o bien como un enantiómero individual o bien como una mezcla de enantiómeros se somete después a condiciones de desprotección apropiadas para el grupo protector de nitrógeno particular empleado. Típicamente estas condiciones de desprotección también retirarán el grupo activador para formar un compuesto de fórmula V. Por ejemplo, cuando P es un grupo lábil a hidrogenolisis y X¹ es cloro el grupo protector y el grupo activador se pueden retirar mediante hidrógeno o una fuente de hidrógeno en presencia de un catalizador. Preferentemente las condiciones que se pueden emplear son hidrógeno presurizado, típicamente 50 psi aproximadamente 340 kPa y un catalizador de hidrogenación tal como Pd(OH)₂, en un disolvente polar tal como agua opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido acético o HCl. Como alternativa bien el grupo protector o bien el grupo activador se puede retirar primero usando un conjunto de condiciones seguido de la retirada del grupo restante según un segundo conjunto de condiciones.

Esquema V



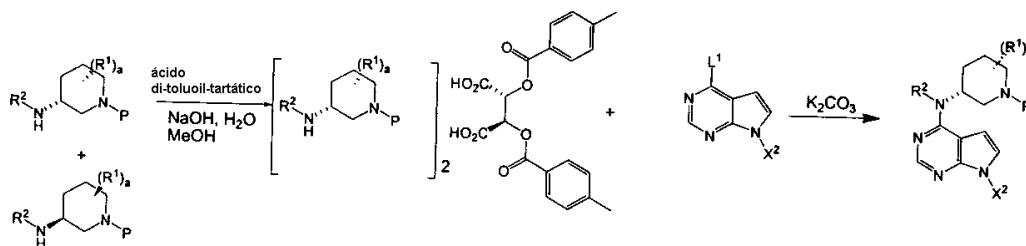
5 El nitrógeno de piperidinilo del compuesto de fórmula V se puede acilar usando un agente acilante de la fórmula VII y L es un grupo saliente, opcionalmente en presencia de una base tal como una base de trialkilamina, en un disolvente polar prótico o aprótico tal como cloruro de metileno produciendo un compuesto de fórmula VII. El compuesto de fórmula VII se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable mediante la acción de de un ácido orgánico tal como cítrico, clorhídrico y similares. Opcionalmente la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula VII se puede recrystalizar a partir de un disolvente orgánico o de las mezclas de disolventes orgánicos.

Esquema VI



15 Como alternativa una pirrolopirimidina activada de la formula IIb se puede acoplar a la 3-aminopiperidina N-protégida en cis IIIb y c, producida de acuerdo con los procedimientos descritos en el esquema 1, en la presencia de una base en un disolvente polar o mezcla de disolventes polares tales como agua o agua y acetonitrilo a una temperatura elevada de entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 150 °C, preferentemente 100 °C, produciendo el producto acoplado IVb como una mezcla de enantiómeros.

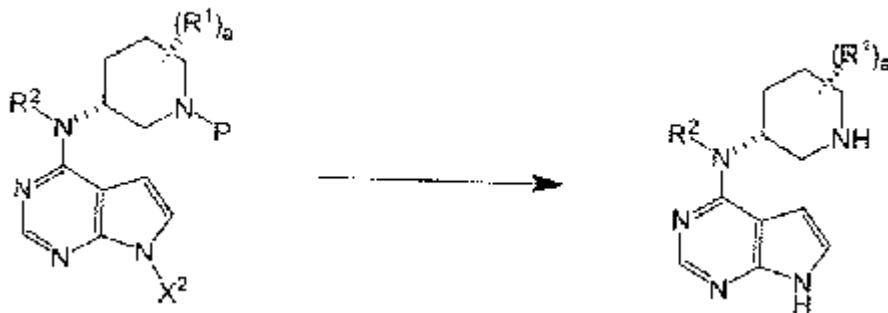
Esquema VII



20 Como alternativa IIIb y c, producidos de acuerdo con los procedimientos descritos en el esquema 1, se pueden primero resolver con un enantiómero de ácido di-p-toluoil tartárico, preferentemente el enantiómero L, o mediante otros ácidos quirales usando técnicas de resolución convencionales, es decir cristalización de una sal de

diastereómero individual y la sal de amina diastereomérica individual resultante se hace reaccionar directamente o primero formando la amina libre enantiómera individual a partir de la sal de amina mediante reacción con base acuosa tal como hidróxido sódico acuoso, con la pirrolopirimidina activada IIb, en presencia de una base tal como carbonato de sodio o de potasio, en un disolvente polar o en una mezcla de disolventes polares tal como agua o agua y metanol a una temperatura elevada de entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 150 °C, preferentemente 100 °C, para proporcionar IVb como un enantiómero individual. (Para los procedimientos de resolución alternativos véase Jacques, J. y cols., "Enantiomers, Racemates and Resolutions", Wiley, Nueva York, 1981).

Esquema VIII



El producto acoplado IVb se somete después a condiciones de desprotección apropiadas para el grupo protector de nitrógeno particular y las condiciones para retirar el grupo activador tosilo. Cuando el grupo protector es un grupo lábil a hidrogenolisis se pueden emplear condiciones de hidrogenación tal como hidrógeno presurizado a 10-100 psi (aproximadamente 70-700 kPa) y un catalizador de hidrogenación tal como Pd(OH)₂ en un disolvente polar o mezcla de disolventes polares tal como una mezcla de alcohol isopropílico y agua opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido acético o clorhídrico, para retirar el grupo protector de nitrógeno seguido de una base alcalina, por ejemplo, tal como hidróxido sódico acuoso para retirar el grupo activador cuando el grupo activador es tosilo, produciendo un compuesto de fórmula V. Cuando tanto el grupo activador y el grupo protector son lábiles a hidrogenolisis ambos se pueden retirar mediante condiciones de hidrogenación en un único recipiente de reacción. Como alternativa se puede retirar primero bien el grupo protector o bien el grupo activador usando un conjunto de condiciones seguido de la retirada del grupo restante según un segundo conjunto de condiciones.

El compuesto de fórmula V así producido se puede adicionalmente hacer reaccionar como se ha descrito previamente.

Experimental

25 Ejemplo 1

Preparación de -(3R, 4R)-(1-bencil-4-metil-piperidina-3-il)-metilamina enriquecida mediante hidrogenación asimétrica

Etapa A. Preparación de bromuro de 1-bencil-3-metoxicarbonilamino-4-metil-piridinio. A un matraz de 500 ml limpio, seco, purgado con nitrógeno se añadieron éster metílico del ácido (4-metil-piridin-3-il)-carbámico (25,0 g, 150 mmoles), tolueno (250 ml) y bromuro de bencilo (28,3 g, 165 mmoles). La reacción se calentó hasta 110 °C durante al menos 20 horas. Después de enfriar a entre 20-25 °C la reacción se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con tolueno (100 ml). Después de secar al vacío durante al menos 12 horas entre 40-50 °C con una ligera purga de nitrógeno se aisló bromuro del éster metílico del ácido (1-bencil-4-metil-piridin-3-il)-carbámico (48,6 g, 144 mmoles) con un 96,1 % de rendimiento (con una pureza mayor del 95 % por RMN).

A un recipiente de reacción de tamaño adecuado se añadieron bromuro de 1-bencil-3-metoxicarbonilamino-4-metil-piridinio (150 mg, 0,446 mmoles), trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (11 mg, 0,0223 mmoles disponible de Strem Chemical Co. Newburyport, Massachusetts) y (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-t-butilfosfina (32 mg, 0,033 mmoles -disponible de Solvas, Basilea, Suiza). Los sólidos se purgaron con nitrógeno (5 x a 90 psi (620 kPa)) después se añadieron THF desgasificado (2ml) y etanol desgasificado (1 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno (5 x a 90 psi) (620 kPa) seguido de hidrógeno (1 x a 210 psi (aproximadamente 1450 kPa)). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C después se presurizó con hidrógeno a 200 psi (aproximadamente 1400 kPa). Después de 48 horas, la mezcla se enfrió hasta 30 °C y se purgó con nitrógeno (5 x a 90 psi (aproximadamente 620 kPa)). Se retiró una alícuota para análisis por GCMS.

Preparación de la muestra: se diluye una alícuota de 100 µl de la mezcla de reacción en 1 ml de MeOH. Añadir 10 µl de trietilamina. Mezclar. Retirar por filtración los precipitados. Analizar sobre CGEM (columna de Cyclosil B, gradiente de temperaturas 140-240 °C, 2 grados por minuto) análisis de CGEM; producto cis al 84 %, 68 % de e.e.,

producto trans al 2 %, subproducto de desbencilación al 4 %, intermedio alqueno al 3 %).

Como alternativa, también se puede usar HPLC quiral para análisis. Los análisis se realizaron sobre sistema Agilent 1100. Condiciones de HPLC: columna analítica Daicel Chiralcel OJ 4,6 mm x 250 mm, etanol al 5 % / hexanos, flujo 1 ml/min, 210 nm, 20 minutos de desarrollo.

5 Ejemplo 2

Preparación de éster metílico del ácido (1-bencil-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-carbámico. Se añadió cloruro de bencilo (2,1 ml, 18,3 mmoles) a una suspensión de éster metílico del ácido (4-metil-piridin-3-il)-carbámico (3,16 g, 19,0 mmoles) en tolueno (15 ml) a 80 °C. Se produjo una mezcla de reacción homogénea después de 10 minutos y después los sólidos se precipitaron después de 30 minutos. La suspensión se agitó a 80 °C durante 16 horas después de enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y se lavaron con tolueno. Después de secar, el producto se aisló en forma de un sólido de color gris (4,17 g, 78 %).

A la mezcla de reacción de cloruro de 1-bencil-3-metoxicarbonilamino-4-metilpiridinio (4,0 g, 13,0 mmoles) en EtOH (etanol) (20 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,645 g, 17,0 mmoles). Se observó desprendimiento de gas y la reacción fue exotérmica. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se desactivó con H₂O (10 ml), se filtró a través de Celite y el lecho de Celite se lavó con EtOH (2 x 10 ml). El volumen del disolvente se redujo al vacío. La mezcla resultante se basificó hasta pH 9 con hidróxido de sodio 1 N después se extrajo con MTBE (metil t-butil éter) (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (10 ml), se secaron (sulfato de sodio), y se concentraron hasta un aceite de color amarillo (2,44 g, 72 %).

Ejemplo 3

Preparación de (3R, 4R)-(1-bencil-4-metil-piperidina-3-il)-metilamina enriquecida mediante la hidrogenación asimétrica de éster metílico del ácido (1-bencil-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-carbámico.

Al recipiente de reacción se añadió éster metílico del ácido (1-bencil-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-carbámico (150 mg, 0,577 mmoles), trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (93 mg, 0,0288 mmoles - disponible de Strem Chemical Co. Newburyport, Massachusetts) y (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-t-butilfosfina (32 mg, 0,033 mmoles - disponible de Solvias, Basilea, Suiza). Los sólidos se purgaron con nitrógeno (5 x a 90 psi (aproximadamente 620 kPa)) después se añadieron THF desgasificado (2 ml) y etanol desgasificado (1 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno (5 x a 90 psi (aproximadamente 620 kPa)) seguido de hidrógeno (1 x a 210 psi (aproximadamente 1450 kPa)). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C después se presurizó con hidrógeno a 200 psi (1379,0 kPa). Después de 48 horas, la mezcla se enfrió hasta 30 °C y se purgó con nitrógeno (5 x 90 psi (aproximadamente 620 kPa)). Se retiró una alícuota para análisis por GCMS. Análisis de CGEM: producto cis al 97 %, 66 % de e.e., producto trans al 2 %. El mismo análisis por CGEM o HPLC quiral como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 4

Síntesis de 3-[(3R, 4R)-4-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo

Preparación de ácido bis-(3R, 4R)-(1-bencil-4-metil-piperidina-3-il)-metilamina di-p-toluoil-L-tartárico.

A un matraz de 250 ml limpio, seco, purgado con nitrógeno se cargaron bisclorhidrato de cis-(1-bencil-4-metil-piperidina-3-il)-metilamina racémico (20,0 g, 68,7 mmoles), ácido di-p-toluoil-L-tartárico (L-DPTT) (15,9 g, 41,2 mmoles) y metanol (100 ml). Se añadió una solución de hidróxido sódico (5,5 g, 137,3 mmoles en agua (100 ml)) a la reacción a una velocidad manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. La reacción se calentó hasta entre 70-80 °C y se mantuvo a esta temperatura durante al menos 60 minutos. La reacción se enfrió hasta 5-15 °C durante al menos 4 horas y se mantuvo a esta temperatura durante al menos 12 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron con una mezcla 1:1 de MeOH:agua (60 ml). La torta húmeda se devolvió al matraz de 250 ml y se cargaron metanol (100 ml) y agua (100 ml). La reacción se calentó hasta entre 70-80 °C y se mantuvo a esta temperatura durante al menos 120 minutos. La reacción se enfrió hasta 5-15 °C durante al menos 4 horas y se mantuvo a esta temperatura durante al menos 12 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron con una mezcla 1:1 de MeOH:agua (60 ml). La torta húmeda se muestreó determinando la pureza (99,4 % de e.e.) para asegurar que no era necesario volver a hacerla pulpa. Después de secar a vacío a 40-50 °C durante al menos 24 horas con un ligero purgado de nitrógeno, se aisló el compuesto del título (11,9 g, 28,9 mmoles) con un 42,1 % de rendimiento (98,6 % de exceso enantiomérico, 0,63 % de isómero trans mediante CG (columna de Cyclosil B de 30 m x 0,25 mm de D.I.; temperatura de entrada 250; 2,0 ml/min de caudal; 15 minutos de desarrollo; procedimiento isotérmico de 160 °C).

Ejemplo 5

Preparación de N-[(3R, 4R)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-il]-2-cloro-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Fórmula IVb):

A un matraz de 500 ml limpio, seco, purgado con nitrógeno se cargaron 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina,

5 preparada como se describe más adelante, (20,0 g, 0,106 moles), bis-(3R, 4R)-(1-bencil-4-metilpiperidina-3-il)-metilamina de ácido di-p-toluoil-L-tartárico (20 g, 0,106 moles), carbonato de potasio (44,6 g, 0,319 moles) y agua (200 ml). El reactor se calentó hasta 95-105 °C durante un mínimo de 10 horas después se enfrió hasta 20-30 °C y se mantuvo durante un mínimo de 3 horas. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración, se lavaron con agua (60 ml) y se secaron a 50 °C proporcionando 39,5 g (100 %) del compuesto del título.

10 Análisis calculado para C₂₀H₂₄ClN₅: C, 64,94; H, 6,54, N, 18,93. Encontrado: C, 64,78; H, 6,65; N, 18,83. RMN de ¹H (400 MHz, d₆-acetona): δ 10,80 (s a, 1H), 7,36 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,13 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,66 (s a, 1H), 5,15 (s a, 1H), 3,69 (s a, 3H), 3,54 (AB_c, J = 13,3 Hz, 1H), 3,50 (AB_c, J = 13,3 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 12,0, 5,4 Hz, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,77 (s a, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,29 (s a, 1H), 2,16 (s a, 1H), 1,75-1,69 (m, 2H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3H). RMN de ¹³C (400 MHz, d₆-DMSO, mezcla de isómeros): δ 158,0, 152,5, 151,8, 138,3, 129,1, 128,6, 128,1, 127,6, 126,8, 121,0, 102,3, 100,8, 62,5, 54,6, 53,1, 50,8, 35,3, 32,0, 30,9, 15,3.

Ejemplo 6

Preparación de metil-[(3R, 4R)-4-metilpiperidin-3-il]-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amina

15 A un reactor de hidrogenación de 500 ml limpio, seco, purgado con nitrógeno se cargaron Pd(OH)₂ al 20 % en peso/C (hidróxido de paladio sobre carbono) (5,0 g, humedecido con agua al 50 %), agua (200 ml) y N-[(3R, 4R)-1-bencil-4-metilpiperidin-3-il]-2-cloro-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (50,0 g, 0,135 moles). El reactor se purgó tres veces a 50 psi (aproximadamente 340 kPa) con nitrógeno y tres veces a 50 psi (aproximadamente 340 kPa) con hidrógeno. Una vez se completó el purgado, el reactor se calentó hasta 70-75 °C y se sometió a presión a 50 psi (aproximadamente 340 kPa) con hidrógeno a través de una alimentación continua. La captación de hidrógeno se controló hasta que no hubo consumo de hidrógeno durante un mínimo de 1 hora. El reactor se enfrió hasta 20-30 °C y se purgó tres veces a 50 psi (aproximadamente 340 kPa) con nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite humedecida con agua y se transfirió a un reactor de 500 ml limpio, seco, purgado con nitrógeno para procesamiento posterior.

25 Ejemplo 7

Preparación de 4-cloro-7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

30 A un reactor limpio, seco, purgado con nitrógeno se cargaron acetona (87,5 ml), cloruro de p-toluenosulfonilo (17,1 g, 0,09 moles) y 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (25,0 g, 0,16 moles). El reactor se enfrió hasta -5,0 y 5,0 °C y se añadió hidróxido sódico 2,5 M (78,1 ml) a una velocidad manteniendo la temperatura por debajo de 5,0 °C. El reactor se calentó a entre 20-30 °C y se agitó durante un mínimo de 5 horas. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración y se lavaron con acetona/agua (1:1, 25 ml cada uno). Después de secar durante un mínimo de 12 horas a vacío a 40-50 °C con ligera purga de nitrógeno, se aislaron 44,9 g (90,1 %) del compuesto del título.

35 P. de f. 140,2-147,7 °C. Análisis calculado para C₁₃H₁₀ClN₃O₂S: C, 50,73; H, 3,28, N, 13,65. Encontrado: C, 50,50; H, 3,06; N, 13,63. RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,79 (s, 1H), 8,09 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H). RMN de ¹³C (400 MHz, d₆-DMSO): δ 153,2, 152,7, 151,2, 147,2, 134,3, 131,0, 129,3, 128,5, 119,9, 103,9, 21,8.

Ejemplo 8

Preparación de [(3R, 4R)-1-bencil-4-metil-piperidin-3-il]-metil-[7-(4-metil-bencenosulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amina

40 A un reactor limpio, seco, purgado con nitrógeno se cargaron 4-cloro-7-(4-metil-bencenosulfonil)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina (25,12 g, 0,082 moles), bis-(3R, 4R)-(1-bencil-4-metil-piperidina-3-il)-metilamina de ácido di-p-toluoil-L-tartárico (40,31 g, 0,041 moles), carbonato de potasio (34,2 g, 0,245 moles), y agua (125,6 ml). La mezcla se calentó hasta 95-105 °C durante un mínimo de 10 horas, después se enfrió hasta 45-55 °C. Se cargó acetonitrilo (25 ml) y la suspensión se mantuvo a 45-55 °C durante un mínimo de 1 hora. La mezcla se enfrió después hasta 20-30 °C y se agitó durante un mínimo de 5 horas. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración y se lavaron con agua (50 ml). Después de secar, se aislaron 32,8 g (82,9 %) del compuesto del título.

50 P. de f. 181,7-184,4 °C. Análisis calculado para C₂₇H₃₁N₅O₂S: C, 66,231; H, 6,38, N, 14,3. Encontrado: C, 66,04; H, 6,47; N, 14,44. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,34 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,30-7,29 (m, 6H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,67-6,66 (m, 1H), 5,14 (s a, 1H), 3,56-3,44 (m, 5H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,73 (s a, 1H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s a, 1H), 2,12 (s a, 1H), 1,74 (s a, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 0,90 (d, J = 7,0 Hz, 3H). RMN de ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 158,2, 152,9, 152,1, 145,5, 138,7, 135,4, 129,9, 129,1, 128,5, 128,4, 127,3, 120,8, 106,6, 104,9, 63,7, 55,5 (b) 53,0 (b), 51,8 (a), 35,9 (a), 32,8, 31,4, 21,7, 15,9 (a).

Ejemplo 9

Preparación de [(3R, 4R)-1-bencil-4-metil-piperidin-3-il]-metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amina:

A un reactor limpio, purgado con nitrógeno se cargaron solución de hidróxido sódico al 50 % (210 ml) y (1-bencil-4-metil-piperidin-3-il)-metil-[7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina (30,0 g, 0,061 moles). La mezcla se calentó hasta 95-105 °C durante un mínimo de 5 horas después se enfrió hasta 70-90 °C y se añadió agua (300 ml). La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente durante un mínimo de 1,5 horas y se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se aislaron los sólidos mediante filtración y se lavaron con agua (120,0 ml) obteniendo 25,2 g del compuesto del título, humedecido con agua.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,05 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 5H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,06 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,08 (s a, 1H), 3,58-3,52 (m, 5H), 2,85 (dd, J = 11,2, 7,0 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 11,2, 3,7 Hz, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H), 0,98 (d, J = 7,0 Hz, 3H). RMN de ^{13}C (400 MHz, d_6 -DMSO, mezcla de isómeros): δ 166,8, 164,4, 158,6, 155,1, 138,4, 137,9, 137,8, 136,6, 135,5, 135,3, 112,7, 110,0, 72,4, 64,3 (b), 62,4 (b), 60,3 (b), 44,5, 41,8, 40,9, 30,5, 24,8.

Ejemplo 10

Preparación de metil-[(3R, 4R)-4-metil-piperidin-3-il]-(7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)amina:

A un reactor de hidrogenación de 2 litros limpio, seco, purgado con nitrógeno se cargaron $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 % en peso/C (24,0 g, humedecido con agua al 50 %), agua (160 ml), isopropanol (640 ml), (1-bencil-4-metil-piperidin-3-il)-metil-[7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il]-amina (160,0 g, 0,48 moles), y ácido acético (28,65 g, 0,48 moles). El reactor se purgó tres veces a 50 psi (aproximadamente 340 kPa) con nitrógeno y tres veces a 50 psi (aproximadamente 340 kPa) con hidrógeno. Una vez que se completó la purga, el reactor se calentó hasta 45-55 °C y se presurizó hasta 50 psi (aproximadamente 340 kPa) con hidrógeno a través de una alimentación continua. La captación de hidrógeno se controló hasta que no hubo consumo de hidrógeno durante 1 hora. El reactor se enfrió hasta 20-30 °C y se purgó tres veces a 50 psi (aproximadamente 340 kPa) con nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite húmeda y el filtrado se envió hasta un recipiente limpio, seco, purgado con nitrógeno. Se cargó una solución de hidróxido sódico (39,33 g) en agua (290 ml) y la mezcla se agitó durante un mínimo de 1 hora después se calentó hasta 75-90 °C. Se retiró el isopropanol mediante destilación. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20-30 °C y se añadió 2-metiltetrahidrofurano (1,6 l). La fase acuosa se retiró por drenaje y el 2-metiltetrahidrofurano se desplazó con tolueno (9,6 l). La destilación se continuó hasta que el volumen final fue de 800 ml. La suspensión se enfrió a 20-30 °C y se mantuvo durante un mínimo de 7 horas. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración y se lavaron con tolueno (480 ml). Después de secar a vacío entre 40-50 °C durante un mínimo de 24 horas con una ligera purga de nitrógeno se aislaron 102,3 g (87,3 %) del compuesto del título.

P. de f. 158,6-159,8 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 11,38 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,89-4,87 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,27 (dd, J = 12,0, 9,3 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 12,0, 3,9 Hz, 1H), 2,94 (td, J = 12,6, 3,1 Hz, 1H), 2,84 (dt, J = 12,6, 4,3 Hz, 1H), 2,51-2,48 (m, 1H), 2,12 (s a, 2H), 1,89 (ddt, J = 13,7, 10,6, 4Hz, 1H), 1,62 (dc, J = 13,7, 4 Hz, 1H), 1,07 (d, J = 7,3 Hz, 3H). RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ 157,9, 152,0, 151,0, 120,0, 103,0, 102,5, 56,3, 46,2, 42,4, 34,7, 33,4, 32,4, 14,3.

Ejemplo 11

Preparación de 3-[(3R, 4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4- il)amino]-piperidin-1-il]-3-oxo-propionitrilo:

A un reactor de 1,0 litros limpio, seco, purgado con nitrógeno se cargaron metil-(4-metil-piperidin-3-il)-(7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)-amina (32,0 g, 0,130 moles), tolueno (160 ml), cianoacetato de etilo (88,53 g, 0,783 moles) y trietilamina (26,4 gramos, 0,261 moles). La reacción se calentó hasta 100 °C y se mantuvo durante 24 horas. La reacción se lavó con agua (160 ml). La fase orgánica se concentró a un volumen de 10 ml y se añadió agua (20 ml). El tolueno residual se retiró mediante destilación y la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió acetona (224 ml) seguida de ácido cítrico (27,57 g, 0,144 moles) en agua (76 ml). La suspensión resultante se agitó durante 7 horas. Se aislaron los sólidos mediante filtración, se lavaron con acetona (96 ml) y se secaron a vacío produciendo 42,85 g (65,3 %) del compuesto del título.

Ejemplo 12

Preparación alternativa de 3-[(3R, 4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)amino]-piperidin-1-il]-3-oxo-propionitrilo mediante cloruro de ácido.

A un reactor limpio, seco, purgado con nitrógeno se cargaron ácido cianoacético (2,30 g, 27,0 mmoles), cloruro de metileno (20 ml), cloruro de oxalilo (3,36 g, 26,5 mmoles) y DMF (1 gota). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante un mínimo de 40 minutos. Después la reacción se enfrió hasta -15 ° a -10 °C y se mantuvo. A un reactor separado seco, purgado con nitrógeno se añadieron metil-(4-metil-piperidin-3-il)-(7H- pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)-amina (1,3 g, 5,3 mmoles), DMF (7 ml) y trietilamina (5,5 g, 54,0 mmoles). La reacción se agitó hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. Después la mezcla se añadió lentamente al cloruro de ácido manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La reacción se dejó agitar a -10 a 5 °C durante 30 minutos y después se calentó a temperatura ambiente, después se mantuvo durante un mínimo de 1 hora. Se cargó acetato de etilo (30 ml) y la solución se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 30 ml). Los volátiles se retiraron por destilación y el residuo se disolvió en acetona (27 ml) y agua (5 ml). Se añadió ácido cítrico (1,02 g, 5,3 mmoles) y los sólidos resultantes se

agitaron durante un mínimo de 12 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron con acetona (3 ml) y agua (5 ml), después se secaron a vacío proporcionando 2,0 g (74 %) del compuesto del título.

Ejemplo 13

5 Preparación de sal citrato de 3-((3R, 4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo:

A un reactor de 500 ml limpio, seco, purgado con nitrógeno se cargaron metil-(4-metil-piperidin-3-il)-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina (25,0 g, 0,102 moles) y cloruro de metileno (250 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un mínimo de 2,5 horas. Un reactor limpio, seco, purgado con nitrógeno, de 1 l se cargó con ácido cianoacético (18,2 g, 0,214 moles), cloruro de metileno (375 ml), y trietilamina (30,1 ml, 0,214 moles). La mezcla se
10 enfrió hasta -15,0-5,0 °C durante una hora y se añadió cloruro de trimetilacetilo (25,6 ml, 0,204 moles) a una velocidad manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. La reacción se mantuvo durante un mínimo de 2,5 horas, después la solución de la amina se añadió a una velocidad que mantuvo la temperatura por debajo de 0 °C. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se añadió hidróxido sódico 1 M (125 ml). La fase orgánica se lavó con agua (125 ml). Se desplazó la solución de cloruro de metilano con acetona
15 hasta que se hubo logrado un volumen de 500 ml y una temperatura de 55-65 °C. Se cargó agua (75 ml) a la mezcla mientras se mantenía la temperatura a 55-65 °C. Se cargó una solución de ácido cítrico (20,76 g, 0,107 moles) en agua (25,0) y la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. El reactor se agitó durante un mínimo de 5 horas y después los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración y se lavaron con acetona (2 x 75 ml), que se envió al filtro. La sal se cargó en un reactor de 1 litro, limpio, seco, purgado con nitrógeno con etanol 28 (190 ml) y agua (190
20 ml). La suspensión se calentó hasta 75-85 °C durante un mínimo de 4 horas. La mezcla se enfrió hasta 20-30 °C y se agitó durante 4 horas adicionales. Se aislaron los sólidos por filtración y se lavaron con etanol 28 (190 ml). Después de secar en una estufa de vacío a 50 °C con una ligera purga de nitrógeno, se aislaron 34,6 g (67,3 %) del compuesto del título.

25 RMN de ¹H (500 MHz, d₆-DMSO): δ 8,14 (s, 1H), 7,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,96 (c, J = 6,0 Hz, 1H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,80 (Ab_c, J = 15,6 Hz, 2H), 2,71 (Ab_c, J = 15,6 Hz, 2H), 2,52-2,50 (m, 1H), 2,45-2,41 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

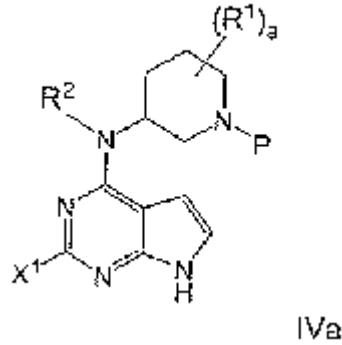
Ejemplo 14

Preparación de 2,4-dicloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina:

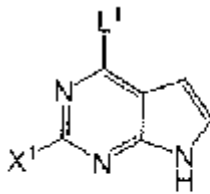
30 Se equipó un reactor con 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diol (10,0 g, 66,2 mmoles) y tolueno (30 ml) con agitación. Se añadió oxicloruro de fósforo (18,5 ml, 198,5 mmoles) y el reactor se calentó hasta 70 °C. Se añadió diisopropiletilamina (23,0 m, 132,3 mmoles) durante 2,5 horas controlando la exotermia. Después de la finalización de la adición de base, el reactor se calentó hasta 106 °C y se agitó a esa temperatura durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se añadió lentamente a un matraz que contenía agua (230 ml) y acetato de etilo (120 ml) a temperatura ambiente, después se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. Después de la filtración a
35 través de Celite, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml). Se añadió Darco KBB (1,24 g) a los extractos orgánicos, después se filtraron a través de Celite y se secaron sobre sulfato de sodio (10,0 g). La solución se concentró a vacío obteniéndose el compuesto del título (52 % de rendimiento).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de un compuesto de la fórmula IVa



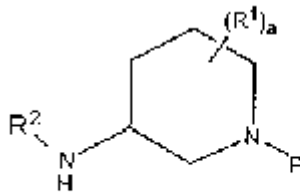
que comprende acoplar un compuesto activado de pirrolopirimidina de la fórmula IIa



5

IIa

en la que L¹ es un grupo saliente y X¹ es una retirada de electrones de grupo activador de retirada de electrones, con una amina de la fórmula IIIa, o una sal de la misma;



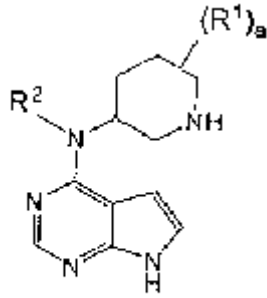
IIIa

10

en la que R¹ es alquilo (C₁-C₆); a es un número entero entre 0 y 4; R² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) y P es un grupo protector de nitrógeno; en presencia de una base para proporcionar un producto acoplado de fórmula IVa.

15

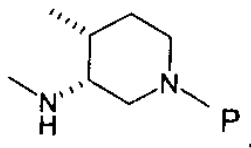
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente la retirada del grupo activador y del grupo protector de nitrógeno de un compuesto de fórmula IVa así formado; secuencialmente, en cualquier orden, produciendo un compuesto de fórmula V seleccionado de cloro, bromo, yodo y fluoro seleccionado de cloro, bromo, yodo, fluoro, CO₂R', COCO₂R', SO₂Ar y COAr donde Ar es un grupo aromático (C₃-C₁₂), que incluye opcionalmente 1 a 6 heteroátomos elegidos de O, NR' y S opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo (C₁-C₈), halógeno, nitro y ciano; donde R' se elige del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆) y bencilo



V

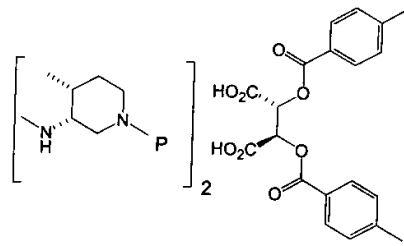
en la que R^1 , a, y R^2 son como se han definido anteriormente y el uso de las condiciones de desprotección es apropiado para el grupo protector de nitrógeno en particular empleado.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L^1 es cloro.
- 5 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X^1 es cloro.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha base se elige entre el grupo que consiste en una base alcalina y una base de trialquilamina.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha base es carbonato de potasio.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que P es un grupo protector lábil a hidrogenólisis.
- 10 8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que P es bencilo.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que X^1 es cloro y P es bencilo.
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la retirada del grupo activador de tipo cloro y grupo protector de tipo bencilo se realiza en presencia de hidrógeno o una fuente de hidrógeno, y un catalizador.
- 15 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho catalizador se elige entre el grupo que consiste en hidróxido de paladio, paladio sobre carbono y platino sobre carbono.
12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la amina, o la sal de la misma, de fórmula IIIa es un compuesto de fórmula IIIe o una sal del mismo



IIIe

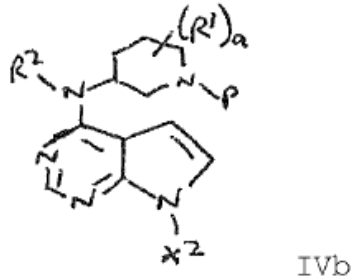
- 20 13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12 en el que dicha amina de fórmula IIIe es una sal de amina de la fórmula IIIf



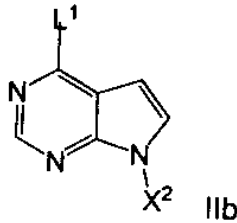
IIIf

14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13 en el que P es bencilo.

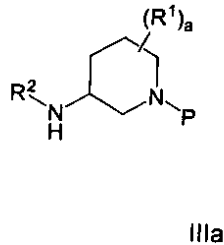
15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X^1 es cloro.
 16. Un procedimiento de elaborar un compuesto de la fórmula IVb



que comprende acoplar un compuesto de pirrolopirimidina activado de fórmula IIb

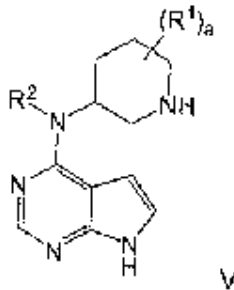


- 5 en la que L^1 y X^2 son como se definen en la reivindicación 1; en la que L^1 y X^2 con una amina de fórmula IIIa, o una sal de la misma,



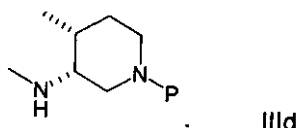
- 10 en la que R^1 es alquilo (C_1-C_6); a es un número entero entre 0 y 4; R^2 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6); y P es un grupo protector de nitrógeno; en presencia de una base.

17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16 que comprende además la retirada del grupo activador y el grupo protector de nitrógeno de un compuesto de fórmula IVb secuencialmente, en cualquier orden, para producir un compuesto de fórmula V

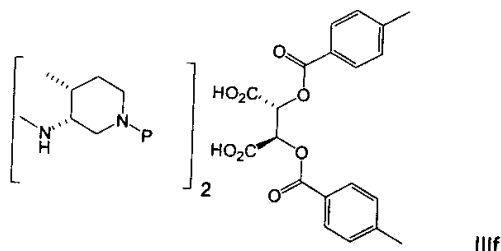


- 15 en la que R^1 , R^2 , y a son como se han definido anteriormente.
 18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que dicha base se elige entre el grupo que consiste en bases alcalinas y bases de trialquilamina.

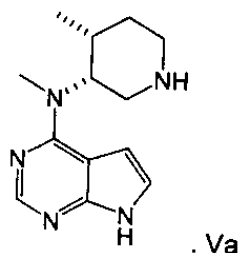
19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que dicha base es carbonato de potasio.
20. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que L^1 es cloro.
21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el grupo activador X^2 es un grupo tosilo y se retira mediante una base alcalina.
- 5 22. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21, en el que dicha base alcalina es hidróxido sódico.
23. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la amina de la fórmula IIIa o una sal de la misma tiene la fórmula IIId o una sal de la misma.



- 10 24. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23 en el que dicha amina de la fórmula III d es una sal de amina de fórmula III f



25. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 23 ó 24, en el que P es bencilo.
26. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el grupo activador X^2 es un grupo tosilo y se retira mediante una base alcalina y el grupo protector de nitrógeno P es un grupo bencilo y se retira en presencia de hidrógeno o de una fuente de hidrógeno, un catalizador, y opcionalmente en presencia de un ácido produciendo un compuesto de fórmula Va
- 15



27. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 25, en el que dicho catalizador se selecciona entre el grupo que consiste en hidróxido de paladio, paladio sobre carbono y platino sobre carbono.
- 20 28. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, en el que dicho catalizador es hidróxido de paladio.
29. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicho ácido es ácido acético.
30. Un compuesto de fórmula

