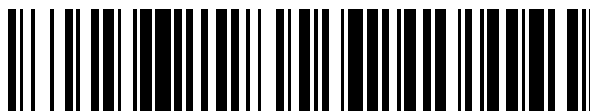


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 543**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2014 PCT/US2014/021130**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14138368**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2014 E 14760540 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 2964229**

54 Título: **Benzoimidazol-2-ilpirimidinas moduladores del receptor de histamina H4**

30 Prioridad:

06.03.2013 US 201361773706 P

11.03.2013 US 201361776260 P

14.03.2013 US 201361784909 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
13.07.2020

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse , BE

72 Inventor/es:

HICKEY, MAGALI, B.;
HORNS, STEFAN;
LOCHNER, SUSANNE y
CONZA, MATTEO

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 773 543 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

Benzoimidazol-2-ilpirimidinas moduladores del receptor de histamina H₄

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a ciertas benzoimidazol-2-ilpirimidinas como se define en las reivindicaciones adjuntas, composiciones farmacéuticas que las contienen, y al uso de las mismas para el tratamiento de estados de enfermedad, trastornos, y afecciones mediadas por actividad del receptor de histamina H₄.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El receptor de histamina H₄ (H₄R) es uno de los receptores identificados para la histamina (para revisiones, véase: Fung-Leung, W.-P., et al, Curr Opin Invest Drugs 2004, 5 (ii), 1174-1183; de Esch, IJP, et al., Trends Pharmacol. Sci. 2005, 26 (9), 462-469). El receptor se encuentra en la médula ósea y el bazo y se expresa en eosinófilos, basófilos, mastocitos (Liu, C., et al., Mol. Pharmacol. 2001, 59 (3), 420-426; Morse, KL, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 296 (3), 1058-1066; Hofstra, CL, y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 305 (3), 1212-1221; Lippert, U., et al., J. Invest. Dermatol. 2004, 123 (1), 116-123; Voehringer, D., et al., Immunity 2004, 20 (3), 267-277), CD8⁺ células T (Gantner, F., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303 (1), 300-307), células dendríticas y células sinoviales humanas de pacientes con artritis reumatoide (Ikawa, Y., et al., Biol. Pharm. Bull. 2005, 28 (10), 2016-2018). Sin embargo, la expresión en neutrófilos y monocitos es menos bien definida (Ling, P., et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 142 (1), 161-171). La expresión del receptor está controlada al menos en parte por diversos estímulos inflamatorios (Coge, F., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001, 284 (2), 301-309; Morse, et al., 2001), apoyando así que la activación del receptor H₄ influye en las respuestas inflamatorias. Debido a su expresión preferencial en células inmunocompetentes, el receptor H₄ está estrechamente relacionado con las funciones reguladoras de la histamina durante la respuesta inmune.

[0003] Una actividad biológica de la histamina en el contexto de la inmunología y enfermedades autoinmunes está estrechamente relacionada con la respuesta alérgica y sus efectos perjudiciales, tales como la inflamación. Los eventos que provocan la respuesta inflamatoria incluyen estimulación física (incluyendo trauma), estimulación química, infección e invasión por un cuerpo extraño. La respuesta inflamatoria se caracteriza por dolor, aumento de la temperatura, enrojecimiento, hinchazón, función reducida o una combinación de estos.

[0004] La desgranulación de los mastocitos (exocitosis) libera histamina y conduce a una respuesta inflamatoria que puede caracterizarse inicialmente por una reacción de ronchas y erupciones moduladas con histamina. Una amplia variedad de estímulos inmunológicos (p. ej., alérgenos o anticuerpos) y estímulos no inmunológicos (p. ej., químicos) pueden provocar la activación, el reclutamiento y la desgranulación de los mastocitos. La activación de los mastocitos inicia respuestas inflamatorias alérgicas, que a su vez provocan el reclutamiento de otras células efectoras que contribuyen aún más a la respuesta inflamatoria. Se ha demostrado que la histamina induce la quimiotaxis de los mastocitos de ratón (Hofstra, et al., 2003). La quimiotaxis no se produce usando mastocitos derivados de ratones knockout del receptor H₄. Además, la respuesta está bloqueada por un antagonista específico de H₄, pero no por antagonistas de los receptores H₁, H₂ o H₃ (Hofstra, et al., 2003; Thurmond, RL, y otros, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 309 (1), 404-413). La migración in vivo de los mastocitos a la histamina también se ha investigado y demostrado ser dependiente del receptor H₄ (Thurmond, et al., 2004). La migración de los mastocitos puede desempeñar un papel en la rinitis alérgica y la alergia cuando se encuentran aumentos en el número de mastocitos (Kirby, JG, et al., Am. Rev. Respir. Dis. 1987, 136 (2), 379-383; Crimi, E., y col., Am. Rev. Respir. Dis. 1991, 144 (6), 1282-1286; Amin, K., y col., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000, 162 (6), 2295-2301; Gauvreau, GM, et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000, 161 (5), 1473-1478; Kassel, O., et al., Clin. Exp. Allergy 2001, 31 (9), 1432-1440). Además, se sabe que en respuesta a los alérgenos hay una redistribución de los mastocitos al revestimiento epitelial de la mucosa nasal (Fokkens, WJ, et al., Clin. Exp. Allergy 1992, 22 (7), 701-710; Slater, A., et al., J. Laryngol. Otol. 1996, 110, 929-933). Estos resultados muestran que la respuesta quimiotáctica de los mastocitos está mediada por receptores de histamina H₄.

[0005] Se ha demostrado que los eosinófilos pueden realizar quimiotaxis hacia la histamina (O'Reilly, M., et al, J. Recept Signal. Transduction 2002, 22 (1-4), 431-448; Buckland, KF, et al., Br. J. Pharmacol. 2003, 140 (6), 1117-1127; Ling et al., 2004). Utilizando ligandos selectivos de H₄, se ha demostrado que la quimiotaxis de eosinófilos inducida por histamina está mediada por el receptor H₄ (Buckland, et al., 2003; Ling et al., 2004). La expresión de la superficie celular de las moléculas de adhesión CD11b/CD18 (LFA-1) y CD54 (ICAM-1) en los eosinófilos aumenta después del tratamiento con histamina (Ling, et al., 2004). Este aumento está bloqueado por los antagonistas del receptor H₄ pero no por los antagonistas del receptor H₁, H₂ o H₃.

[0006] El H₄R también juega un papel en las células dendríticas y las células T. En las células dendríticas derivadas de monocitos humanos, la estimulación con H₄R suprime la producción de IL-12p70 e impulsa la quimiotaxis mediada por histamina (Gutzmer, R., et al., J. Immunol. 2005, 174 (9), 5224-5232). También se ha informado un papel para el receptor H₄ en las células T CD8⁺. Gantner, et al. (2002) mostraron que tanto los receptores H₄ como H₂ controlan la liberación de IL-16 inducida por histamina de las células T CD8⁺ humanas. IL-16 se encuentra en el líquido

broncoalveolar de asmáticos con alérgenos o histamina (Mashikian, VM, et al., J. Allergy Clin. Immunol. 1998, 101 (6, Parte 1), 786-792; Krug, N., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000, 162 (1), 105-111) y se considera importante en la migración de células CD4⁺. La actividad del receptor en estos tipos de células indica un papel importante en las respuestas inmunes adaptativas, como las activas en las enfermedades autoinmunes.

[0007] Los antagonistas del receptor H₄ in vivo pudieron bloquear la neutrofilia en modelos de peritonitis o pleuresía inducidos por zimosan (Takeshita, K., et al., J Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 307 (3), 1072-1078; Thurmond, R., et al., 2004). Además, los antagonistas del receptor H₄ tienen actividad en un modelo de colitis ampliamente utilizado y bien caracterizado (Varga, C., et al., Eur. J. Pharmacol. 2005, 522 (1-3), 130-138). Estos resultados respaldan la conclusión de que los antagonistas de los receptores H₄ tienen la capacidad de ser antiinflamatorios in vivo.

[0008] Otro papel fisiológico de la histamina es como un mediador de picazón y antagonistas de receptores H₁ no son completamente eficaces en la clínica. Recientemente, el receptor H₄ también se ha implicado en el rascado inducido por histamina en ratones (Bell, JK, et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 142 (2), 374-380). Los efectos de la histamina podrían ser bloqueados por los antagonistas de H₄. Estos resultados apoyan la hipótesis de que el receptor H₄ está involucrado en la picazón inducida por histamina y que, por lo tanto, los antagonistas del receptor H₄ tendrán efectos positivos en el tratamiento del prurito.

[0009] La modulación de los receptores H₄ controla la liberación de mediadores inflamatorios e inhibe el reclutamiento de leucocitos, proporcionando así la capacidad de prevenir y/o tratar enfermedades y afecciones mediadas por H₄, incluidos los efectos nocivos de respuestas alérgicas tales como inflamación. Los compuestos según la presente invención tienen propiedades del receptor de moduladores H₄. Los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen propiedades inhibitorias del reclutamiento de leucocitos. Los compuestos según la presente invención tienen propiedades antiinflamatorias.

[0010] Los ejemplos de los libros de texto sobre el tema de la inflamación incluyen: Gallin, JI; Snyderman, R., Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 3^a ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, 1999; Stvrtnova, V., et al., Inflammation and Fever. Pathophysiology Principles of Diseases (Textbook for Medical Students); Academic Press: Nueva York, 1995; Cecil; et al. Textbook Of Medicine, 18^a ed.; WB Saunders Co., 1988; y el Stedman's Medical Dictionary.

[0011] Antecedentes y material de revisión sobre la inflamación y condiciones relacionadas con la inflamación se pueden encontrar en artículos tales como los siguientes: Nathan, C., Nature 2002, 420 (6917), 846-852; Tracey, KJ, Nature 2002, 420 (6917), 853-859; Coussens, LM, et al., Nature 2002, 420 (6917), 860-867; Libby, P., Nature 2002, 420, 868-874; Benoist, C., et al., Nature 2002, 420 (6917), 875-878; Weiner, HL, et al., Nature 2002, 420 (6917), 879-884; Cohen, J., Nature 2002, 420 (6917), 885-891; Steinberg, D., Nature Med. 2002, 8(11), 1211-1217.

[0012] Por lo tanto, moduladores del receptor de histamina H₄ de molécula pequeña de acuerdo con esta invención controlan la liberación de mediadores inflamatorios y el reclutamiento de leucocitos de inhibición, y puede ser útil en el tratamiento de la inflamación de diversas etiologías, incluyendo las siguientes condiciones y enfermedades: trastornos inflamatorios, alérgicos trastornos, trastornos dermatológicos, enfermedades autoinmunes, trastornos linfáticos, prurito y trastornos de inmunodeficiencia. Las enfermedades, trastornos y afecciones médicas que están mediadas por la actividad del receptor de histamina H₄ incluyen las mencionadas en este documento.

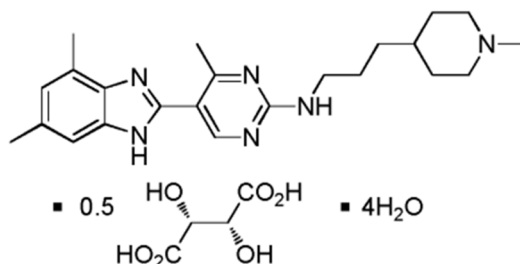
[0013] Los moduladores de receptores de histamina H₄ se han descrito en, por ejemplo: Patente de Estados Unidos 7,432,378; Patente de Estados Unidos 7,507,737; Patente de Estados Unidos 8,343,989; Sol. de Pub. de Pat. 2009/0137608; Sol. de Pat. 13/676,595 (patente de EE.UU. 8,598,189); Patente de Estados Unidos 8,309,720; Sol. de Pat. 13/663,233; y la Sol. de Pub. de Pat. de EE.UU. 2011/0076324. Los moduladores del receptor de histamina H₄ también se han descrito, por ejemplo, en la Sol. de Pub. de Pat. de EE.UU. 2010/0029942; Sol. de Pub. de Pat. 2012/0184740; Sol. de Pub. de Pat. 2012/0178932 y WO2010/002777. Sin embargo, todavía sigue habiendo una necesidad para la receptores de moduladores de histamina H₄ con propiedades farmacéuticas deseables.

[0014] En cuanto a las formas específicas de tales moduladores, ingredientes farmacéuticos activos que son inicialmente en forma de base libre se convierten a menudo en sus formas de sal para mejorar algunas de sus propiedades farmacéuticas. Típicamente, hay una pluralidad de sales que pueden prepararse a partir de un compuesto suficientemente básico, como es el caso de los compuestos descritos en esta solicitud. En cuanto a las sales específicas, un solvato específico del mismo, si lo hay, y de tal, el grado específico de solvatación que conducirá a una cierta mejora deseada de las propiedades farmacéuticas, a menudo son impredecibles. Esto se ha reconocido, por ejemplo, en el documento WO2012/060590, que establece, entre otras cosas, que "no existe una tendencia general, por ejemplo, a preferir el hidrato al anhidrato o viceversa, para la mejora de las propiedades farmacéuticas, incluida la estabilidad del fármaco, propiedades higroscópicas, etc.", y que la optimización de las propiedades farmacéuticas se realizará caso por caso. Las propiedades farmacéuticas físicas, como la higroscopicidad, la cristalinidad, el punto de fusión, la solubilidad, la velocidad de disolución y la capacidad de segregación de impurezas, pueden presentar desafíos de previsibilidad. Además, identificar una forma específica de un compuesto farmacéutico activo que presente de manera óptima tales propiedades para formulaciones deseables del mismo compuesto puede ser, en algunos casos, difícil de lograr. Debido a estas limitaciones en lo que un experto en la materia podría esperar

con respecto a tales propiedades, y el papel que desempeñan en ciertos aspectos de la industria farmacéutica, aún existe la necesidad de encontrar formas específicas de ciertos compuestos farmacéuticos con propiedades mejoradas, como las que se enumeran anteriormente de manera ilustrativa. El documento US 2012/184740 A1 describe "derivados de benzoimidazol-2-ilpirimidina útiles como moduladores del receptor de histamina H₄ y procesos para la preparación de tales compuestos".

SUMARIO DE LA INVENCION

[0015] Esta invención se refiere a un hemitartrato hidratado benzoimidazol-2-ilpirimidina como se muestra por la siguiente fórmula estructural y a los usos de la misma.



[0016] En este documento se describen un fumarato y un fosfato de la misma benzoimidazol-2-ilpirimidina.

[0017] En un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden cada una una cantidad eficaz del compuesto de la invención.

[0018] En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto o composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones adjuntas para uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece o es diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o afección médica mediada por la actividad del receptor de histamina H₄, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del compuesto o composición farmacéutica. En ciertas realizaciones preferidas de la invención, la enfermedad, trastorno o afección médica es la inflamación. La inflamación en este documento se refiere a la respuesta que se desarrolla como consecuencia de la liberación de histamina, que a su vez es causada por al menos un estímulo. Ejemplos de tales estímulos son los estímulos inmunológicos y los estímulos no inmunológicos.

[0019] En el presente documento se describe un método para modular la actividad del receptor de histamina H₄, que comprende exponer un receptor de histamina H₄ a una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos anteriores.

[0020] En otro aspecto, la descripción está dirigida a la fabricación, incluyendo la purificación de los compuestos anteriores.

[0021] Adicionales formas de realización, características y ventajas de la invención serán evidentes de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

[0022]

Figura 1. Perfil de difracción de rayos X en polvo (XRD) del Compuesto 2,2

Figura 2. Comparación de los perfiles de segregación de impurezas para los Compuestos 2 y 3 (véase también el Ejemplo 5)

Figura 3. Comparación de los perfiles de segregación de impurezas para los Compuestos 2,1 y 3 (Véase también el Ejemplo 7)

Figura 4. Perfil XRD del Compuesto 3

Figura 5. Comparación de los perfiles de segregación de impurezas para los Compuestos 2 y 4 (Véase también el Ejemplo 9)

Figura 6. Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) del Compuesto 2,1

Figura 7. DSC y TGA del Compuesto 3

Figura 8. DSC y TGA del Compuesto 2,2

Figura 9. Perfiles de XRD de los Compuestos 2,1,2,2 y 3

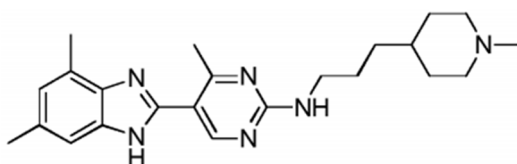
5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0023] A menos que cualificado específicamente en casos particulares de uso, el término "alquilo bajo" o "bajo alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena ramificada lineal que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), N-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que a la luz de la habilidad ordinaria en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en el presente documento se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores. "C₁₋₄ alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena.

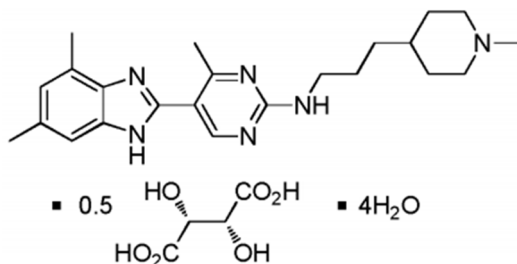
[0024] Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas como formas así como marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl y ¹²⁵I, respectivamente. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ¹⁴C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ²H o ³H), técnicas de detección o formación de imágenes [como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía calculada de emisión de fotones individuales (SPECT)] que incluye ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ¹⁸F o ¹¹C puede ser particularmente preferido para estudios de PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio (es decir, ²H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente.

[0025] Cuando se hace referencia a cualquier fórmula dada aquí, la selección de un resto particular de una lista de especies posibles para una variable especificada no pretende definir la misma elección de la especie para la variable que aparece en otra parte. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez en la misma fórmula, la elección de la especie de una lista específica es independiente de la elección de la especie para la misma variable en otra parte de la fórmula, a menos que se indique lo contrario.

[0026] El Compuesto 2 tiene actividad moduladora del receptor H₄ como se describe en, por ejemplo Patente de Estados Unidos 7,507,737, Patente de EE.UU. 8,343,989, Sol. de Publ. de EE.UU. US2009/0137608 y Sol. de EE.UU. 13/676,595 (patente de EE.UU. 8,598,189):



2



3

[0027] Se ha descubierto en el contexto de esta invención que el hemitartrato de tetra-hidrato del Compuesto 2, se hace referencia en la presente memoria como Compuesto 3, tiene propiedades farmacéuticas físicas mejoradas deseables, que lo convierten en una entidad química aún más adecuada para la prevención o el tratamiento de afecciones médicas, enfermedades o trastornos mediados por la actividad del receptor H₄. Las impurezas en los productos farmacéuticos son productos químicos no deseados que permanecen con los ingredientes farmacéuticos activos después de su síntesis, se desarrollan durante la formulación o cuando los ingredientes farmacéuticos activos, ya sean formulados como medicamentos o no, se envejecen a medicamentos. El control de las impurezas farmacéuticas es un tema importante para la industria farmacéutica. Se ha descubierto que el compuesto 3 tiene propiedades de segregación de impurezas que le confieren propiedades farmacéuticas físicas mejoradas porque su síntesis permite la eliminación más eficiente de impurezas y/o la eliminación de impurezas a un exento tal que de otro modo requeriría procesos de purificación más laboriosos.

[0028] El Compuesto 3 se puede administrar para tratar la inflamación. La inflamación puede estar asociada con diversas enfermedades, trastornos o afecciones, como trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedades autoinmunes, trastornos linfáticos y trastornos de inmunodeficiencia, incluidas las afecciones y enfermedades más específicas que se detallan a continuación. Con respecto al inicio y la evolución de la inflamación, las enfermedades inflamatorias o las enfermedades o afecciones mediadas por la inflamación incluyen, entre otras, inflamación aguda, inflamación alérgica e inflamación crónica.

[0029] Tipos ilustrativos de inflamación tratable con un agente modulador de receptor de histamina H₄ de acuerdo con la invención incluyen inflamación debida a o asociada con una cualquiera de una pluralidad de condiciones, tales como alergia, asma, asma eosinofílica, ojo seco, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo colitis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, prurito, picazón de la piel, dermatitis atópica, urticaria, inflamación ocular, conjuntivitis, pólipos nasales, rinitis alérgica, picazón nasal, infecciones parasitarias o fúngicas (p. ej., piojos, sarna, picazón de nadador, tiña inguinal, pie de atleta), hidradenitis supurativa, malignidad, como linfoma (p. ej., enfermedad de Hodgkin), ictericia, policitemia, queratodermia palmoplantar punteada, enfermedad tiroidea/hiperparatiroidismo, diabetes, varicela, anemia ferropénica, enfermedades psiquiátricas, picazón inducida por medicamentos (p. ej., alergias, fotodermatitis, morfina, opiáceos, cloroquina); colestasis picor relacionado con el embarazo (p. ej., colestasis obstétrica, pápulas de urticaria pruriginosa y placas de embarazo, penfigoide gestacional); xerosis (también conocida como piel seca), quemaduras solares, caspa, costras/cicatrices, picaduras de insectos, hiedra venenosa/roble, hemorroides, dermatitis de contacto, picazón asociada con la vejez, picazón asociada con diálisis, esclerodermia, enfermedades tiroideas autoinmunes, inmunomediado (también conocido como tipo 1) diabetes mellitus y lupus, que se caracterizan por una inflamación excesiva o prolongada en algún paso de la enfermedad. Otras enfermedades autoinmunes que conducen a la inflamación incluyen la miastenia gravis, las neuropatías autoinmunes, como Guillain-Barré, la uveítis autoinmune, la anemia hemolítica autoinmune, la anemia perniciosa, la trombocitopenia autoinmune, la arteritis temporal, el síndrome antifosfolípido, las vasculitis, como la enfermedad de la granulomatosis de Wegener, la enfermedad de Begener, Beul, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitiligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis y orquitis autoinmunes, enfermedad autoinmune de la glándula suprarrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, como espondilitis anquilosante, síndrome de Sjogren y síndrome de prurito.

[0030] El prurito incluye que es un síntoma de enfermedades alérgicas cutáneas (tales como dermatitis atópica y urticaria) y otros trastornos metabólicos (tales como insuficiencia renal crónica, colestasis hepática, y diabetes mellitus).

[0031] El Compuesto 3 también se puede administrar para tratar trastornos del estado de ánimo (que incluyen, pero no se limitan a, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento y trastorno bipolar resistente al tratamiento), trastornos de ansiedad (que incluyen pero no se limitan a trastorno de ansiedad generalizada), fobia social y trastorno de estrés postraumático).

[0032] El Compuesto 3 también puede administrarse con un agonista β de acción prolongada, que actúa de manera sinérgica para mejorar las funciones pulmonares y el asma en el tratamiento del asma.

[0033] En otra realización, el Compuesto 3 se administra a la alergia a tratar, asma, enfermedades autoinmunes, o prurito.

[0034] El término "tratar" o "tratado" como se usa aquí, pretende hacer referencia a la administración del Compuesto 3 a un sujeto con el fin de efectuar un beneficio terapéutico o profiláctico a través de la modulación de la actividad del receptor de histamina H₄. El tratamiento incluye revertir, mejorar, aliviar, inhibir el progreso de, disminuir la gravedad o prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno o afección mediada por la modulación de la actividad del receptor de histamina H₄. El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, como un ser humano. Los "moduladores" incluyen tanto inhibidores como activadores, donde los "inhibidores" se refieren a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan negativamente la expresión o actividad del receptor de histamina H₄, y los "activadores" son compuestos que aumentan, activan, facilitan, sensibilizan, o regulan al alza la expresión o actividad del receptor de histamina H₄.

[0035] En usos de acuerdo con la invención, una cantidad eficaz de al menos el Compuesto 3 se administra a un sujeto que sufre de o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o condición. Una "cantidad efectiva" significa una cantidad o dosis suficiente para lograr generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designada. Las cantidades o dosis efectivas del Compuesto 3 pueden determinarse mediante métodos rutinarios tales como modelado, estudios de aumento de dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores rutinarios, por ejemplo, el modo o vía de administración o administración del fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los medicamentos, y el juicio del médico tratante. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de equivalente de base libre por kg de peso corporal del sujeto por día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 7 mg/kg/día, lo más preferiblemente de aproximadamente 0,04 a 1,4 mg/kg/día, en unidades de dosificación individuales o divididas (por ejemplo, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación oral adecuada de base libre equivalente es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 300 mg/día, o preferiblemente de aproximadamente 1 a 50 mg/día, más preferiblemente de aproximadamente 3 a 30 mg/día. día, lo más preferiblemente una dosis de 3 mg/día o 10 mg/día o 30 mg/día.

[0036] Una vez que se ha producido la mejora de la enfermedad, trastorno, o afección del paciente, la dosis se puede ajustar para el tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, a un nivel en donde se mantenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas.

[0037] Además, el Compuesto 3 se puede utilizar en combinación con compuestos activos adicionales en el tratamiento de las condiciones anteriores. Los compuestos adicionales pueden coadministrarse por separado con el Compuesto 3 o incluirse con dicho agente como ingrediente activo adicional en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En una realización ilustrativa, los compuestos activos adicionales son aquellos que se sabe o se descubre que son efectivos en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediadas por la actividad del receptor de histamina H₄, como otro modulador del receptor de histamina H₄ o un compuesto activo contra otro objetivo asociado con la condición, trastorno o enfermedad particular. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, al incluir en la combinación un compuesto que potencia la efectividad de un agente de acuerdo con la invención), disminuir uno o más efectos secundarios o disminuir la dosis requerida del agente de acuerdo con la invención.

[0038] Cuando se hace referencia a modular el receptor diana, una "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para afectar a la actividad de tal receptor. La medición de la actividad del receptor diana puede realizarse mediante métodos analíticos de rutina. La modulación del receptor diana es útil en una variedad de entornos, incluidos los ensayos.

[0039] El Compuesto 3 se usa, solo o en combinación con uno o más de otros ingredientes activos, para formular composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende una cantidad eficaz de al menos el Compuesto 3. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es parte de algunas realizaciones de composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención.

[0040] Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que no es tóxica, pero es biológicamente tolerable, o de otra manera biológicamente adecuada para la administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o de otra manera se usa como un vehículo, portador o diluyente para facilitar la administración de un agente farmacéutico y que sea compatible con el mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

[0041] Formas de suministro de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de Compuesto 3 pueden prepararse usando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de composición conocidas o que se convierten en disponibles para los expertos en la técnica. Las composiciones pueden administrarse en los usos inventivos por una ruta de suministro adecuada, por ejemplo, vía oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o por inhalación.

[0042] La preparación puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, bolsitas, grageas, polvos, gránulos, pastillas, polvos para su reconstitución, preparaciones líquidas, o supositorios. Preferiblemente, las composiciones se formulan para infusión intravenosa, administración tópica o administración oral.

[0043] Para la administración oral, el Compuesto 3 de la invención puede proporcionarse en la forma de comprimidos o cápsulas, o como una solución, emulsión, o suspensión. Para preparar las composiciones orales, el Compuesto 3 puede formularse para producir una cantidad de dosificación de base libre equivalente de, por ejemplo, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 mg/kg

al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg al día, más preferiblemente 3 mg/día, 10 mg/día o 30 mg/día.

[0044] Las tabletas orales pueden incluir el agente y cualesquiera otros ingredientes activos mezclados con excipientes aceptables compatibles farmacéuticamente tales como diluyentes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Las cargas inertes adecuadas incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Los ejemplos de excipientes orales líquidos incluyen etanol, glicerol, agua y similares. El almidón, la polivinilpirrolidona (PVP), el almidón glicolato de sodio, la celulosa microcristalina y el ácido alginico son ejemplos de agentes desintegrantes. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicérido o diestearato de glicérido para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o pueden recubrirse con un recubrimiento entérico.

[0045] En algunas realizaciones de la invención, los comprimidos están en la forma de comprimidos revestidos, y que contienen el Compuesto 3 en tabletas con un relleno/aglutinante, que en algunas realizaciones es la celulosa microcristalina silicificada o dióxido de silicio coloidal en cantidades que varían de aproximadamente 65,5 mg/tableta a aproximadamente 190,4 mg/tableta, una carga que en algunas realizaciones es manitol en cantidades que varían de aproximadamente 21,0 mg/tableta a aproximadamente 63 mg/tableta, un deslizante, que en algunas realizaciones es sílice coloidal anhidra en cantidades que varían de aproximadamente 0,3 mg/tableta a aproximadamente 0,9 mg/tableta, un lubricante que en algunas realizaciones es estearato de magnesio en cantidades que varían de aproximadamente 1,5 mg/tableta a aproximadamente 4,5 mg/tableta, y un agente de recubrimiento de película, que en algunas realizaciones es opadry white II 85F18422 en cantidades que varían de aproximadamente 3,0 mg/tableta a aproximadamente 9,0 mg/tableta. Las cantidades del Compuesto 3 en las realizaciones de tales tabletas son 4,124 mg, 13,747 mg y 41,241 mg, o cantidades que corresponden a cantidades equivalentes de base libre de 3 mg, 10 mg y 30 mg.

[0046] Las cápsulas para la administración oral incluyen cápsulas de gelatina duras y blandas. Para preparar cápsulas de gelatina duras, el ingrediente activo puede mezclarse con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con agua, un aceite tal como aceite de maní o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

[0047] Los líquidos para administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o pueden liofilizarse o presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, metilo o propilo p-hidroxibenzoato o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes.

[0048] El Compuesto 3 también puede administrarse por vías no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, incluyendo rutas intravenosas, intramusculares, intraperitoneales o subcutáneas, el Compuesto 3 puede proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Dichas formas pueden presentarse en forma de dosis unitarias tales como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas de dosis múltiples tales como viales de los cuales puede ser la dosis apropiada retirada, o en forma sólida o preconcentrada que puede usarse para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas varían de aproximadamente 1 a 1000 µg/kg/minuto de agente, mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que varía de varios minutos a varios días.

[0049] Para la administración tópica, el Compuesto 3 se puede mezclar con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de fármaco a vehículo. Otro modo de administrar el Compuesto 3 puede utilizar una formulación de parche para afectar el suministro transdérmico.

[0050] La administración del Compuesto 3 de acuerdo con esta invención puede hacerse por inhalación, por vía nasal u oral, por ejemplo, en una formulación de pulverización que también contiene un vehículo adecuado.

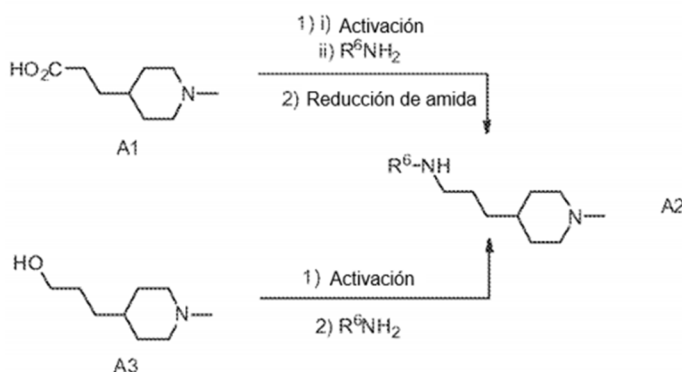
[0051] Se prevé que los compuestos 4 y 5 también se pueden administrar como compuestos 3, 2,1 y 2,2 de acuerdo con métodos descritos en este documento.

[0052] Los ejemplos de entidades químicas útiles en la invención se describirán ahora mediante referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que siguen.

Los expertos en la materia reconocerán que, para obtener los diversos compuestos de la presente memoria, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente para que los sustituyentes deseados en última instancia se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección, según corresponda, para producir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado.

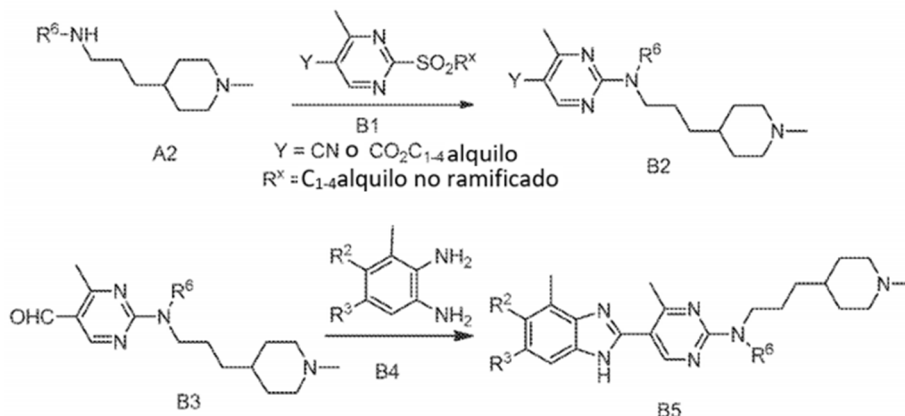
[0053] En los Esquemas representados a continuación, una persona de experiencia ordinaria en la técnica reconocerá que R^6 puede ser H o un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como un grupo terc-butoxicarbonilo (Boc), y cuyo grupo protector se sustituye más tarde en la síntesis.

ESQUEMA A



[0054] Con referencia al Esquema A, las aminas A2 están disponibles comercialmente o se preparan a partir de ácidos A1 o alcoholes A3. El acoplamiento de los ácidos A1 con aminas R^6NH_2 , en presencia de agentes activadores como diciclohexilo-carbodiimida, EDC/HOBt o carbonilo diimidazol, en un disolvente como DMF o THF, proporciona las amidas correspondientes (no mostradas). Alternativamente, los ácidos A1 se activan a sus correspondientes cloruros de ácido y reaccionan con aminas R^6NH_2 en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un solvente tal como DCM o THF. Las amidas resultantes se reducen a aminas A2 mediante un agente reductor adecuado como $LiAlH_4$, en un disolvente como THF. Los alcoholes A3 se activan utilizando métodos generales para formar, por ejemplo, haluros de alquilo o tosilatos de alquilo. El desplazamiento con R^6NH_2 en presencia de una base adecuada como NaH, NaOH, trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente como DCM o THF, proporciona aminas A2. Alternativamente, las aminas A2 se preparan a partir de alcoholes A3 por reacción con ftalimida o un sustituto de amino adecuado en condiciones de Mitsunobu. Cuando se usa ftalimida, la amina libre se revela a través del tratamiento con hidrazina.

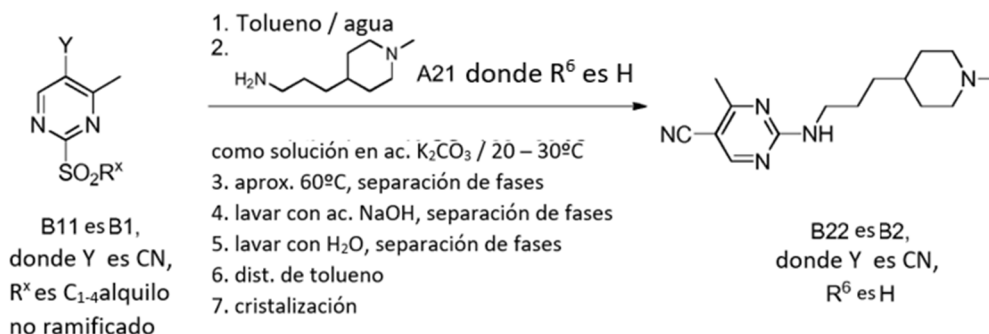
ESQUEMA B



[0055] Haciendo referencia al Esquema B, las aminas A2 se hacen reaccionar con las pirimidinas B1, que están disponibles comercialmente o se preparan por oxidación de pirimidinas alquilsulfanilo disponibles comerciales, o por otros métodos generales, en un disolvente tal como piridina, DMF, MeOH o EtOH, o una mezcla de los mismos, a temperaturas entre aproximadamente la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o en un tubo sellado a temperaturas de hasta aproximadamente 120°C. En B4 y B5, R^2 puede ser H o F y R^3 puede ser CH_3 o H. Las 2-aminopirimidinas B2 se convierten en aldehídos B3 por reducción del sustituyente Y con un agente reductor adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio. Cuando Y es un grupo éster, la reducción produce aldehídos B3 o

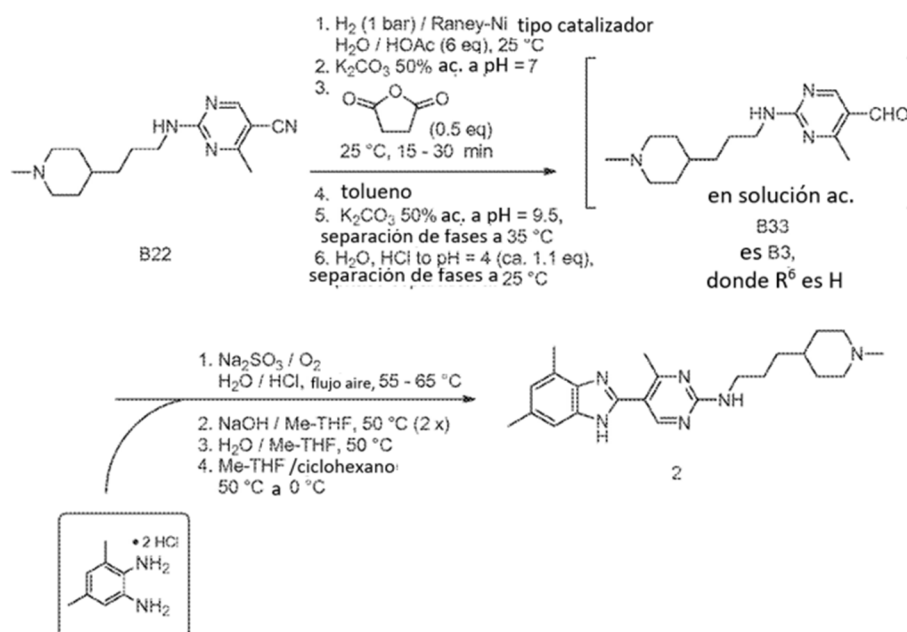
los alcoholes correspondientes (no mostrados). Cuando se produce un alcohol, la oxidación usando un agente oxidante adecuado como MnO_2 , periodinano de Dess-Martin o condiciones de Swern, proporciona aldehídos B3. Condensación de aldehídos B3 con diaminas B4 adecuadamente sustituidas, en presencia de un agente deshidratante como NaHS_2O_5 , en un disolvente como DMF, MeOH o EtOH, o una mezcla de los mismos, a temperaturas entre aproximadamente la temperatura ambiente y La temperatura de reflujo del disolvente produce compuestos de Fórmula B5.

ESQUEMA B.1



[0056] Además de metodologías sintéticas para la preparación de compuesto B22 como se describe en el Esquema B, otras metodologías se han descrito en, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente estadounidense US2010/0004450, la patente US 8,309,720. Para fines ilustrativos, véanse los ejemplos 7, 10, 12, 16, 24 y 25 en dicha publicación. Un procedimiento alternativo para la preparación de B22, emplea los compuestos A21 y B11 en un sistema solvente bifásico como tolueno y agua junto con una base como K_2CO_3 con calentamiento a una temperatura de aproximadamente 60-65°C como se muestra en el esquema B.1. En una realización de esta reacción, el compuesto A21 en una solución acuosa de 10% K_2CO_3 se añade a una solución de B11 en un disolvente tal como tolueno. La mezcla de reacción de A21 y B11 se calienta a una temperatura entre 60°C y 65°C. En una etapa posterior, después de calentar durante aproximadamente 20 minutos a una temperatura entre 60-65°C, la porción acuosa se retira, se agrega una solución de 1N $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$ y se calienta a temperatura entre 60-65°C durante aproximadamente 10 minutos. La solución de $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$ se retira y se agrega agua y se calienta a una temperatura entre 60-65°C durante aproximadamente 10 minutos. En un paso posterior, la solución de agua se elimina y el disolvente orgánico restante se elimina por destilación. El compuesto B22 se purifica opcionalmente por recristalización en un disolvente tal como tolueno.

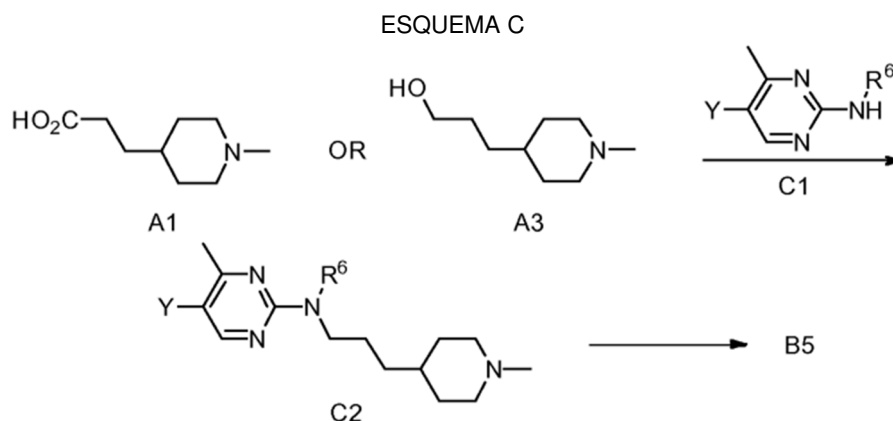
Esquema B,2



[0057] Un procedimiento alternativo para realizar el Esquema B se describe en el Esquema B.2. El Compuesto B33 de acuerdo con este esquema no está aislado. La metodología según este esquema emplea el Compuesto B22, un

catalizador que es un sólido de grano fino compuesto principalmente de níquel derivado de una aleación de níquel-aluminio, como el níquel Raney, y gas hidrógeno en un solvente como el ácido acético acuoso a una temperatura entre 20-40°C. Las realizaciones de esta metodología usan cantidades subestequiométricas de dicho catalizador. Esta es una característica ventajosa, ya que la presencia de una cantidad estequiométrica de catalizador no es una característica determinante en esta metodología. Muchos procesos que usan el mismo catalizador dependen de su presencia en cantidades estequiométricas de dicho catalizador. Otra característica de esta metodología es el uso de anhídrido succínico, que permite una eliminación sustancial de impurezas I1. El Compuesto B22 se reduce por hidrogenación con un catalizador como se indicó anteriormente. Cuando dicha hidrogenación es completa, como se juzga por no ser menos de aproximadamente el 3% de Compuesto B22 restante, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se neutralizó a pH = 7 con una solución acuosa K₂CO₃ (50% p/p). Posteriormente, se agrega anhídrido succínico, y se agrega un solvente orgánico, como tolueno por ejemplo. Se forma así un medio biofásico orgánico-acuoso. En una realización alternativa prevista que también conduciría a un medio orgánico-acuoso bifásico, el anhídrido succínico se disuelve en un disolvente orgánico, que luego se agrega al medio acuoso. Tal anhídrido derivatiza una impureza. En un paso posterior, el pH de la solución se ajusta a aproximadamente 9,5 con una base apropiada. En algunas realizaciones tal ajuste de pH se realizó con una solución acuosa K₂CO₃ (50% p/p) seguido de calentamiento a una temperatura de aproximadamente 35°C durante aproximadamente 15-30 minutos. La separación por fases de la capa orgánica se realiza después. La porción orgánica de la mezcla de reacción se recoge, la porción acuosa se vuelve a extraer opcionalmente con un disolvente tal como tolueno, y la porción orgánica resultante de la segunda extracción, cuando se realiza dicha segunda extracción, se combina con la primera porción orgánica. En una etapa posterior, la porción orgánica se enfría a una temperatura entre 15-25°C y el pH se ajusta a aproximadamente 3,5-4 con un ácido apropiado. En algunas realizaciones, dicho ajuste de pH se realizó mediante la adición de una solución acuosa de HCl al 8%. En una etapa posterior, las porciones orgánicas y acuosas se separan, y la porción acuosa contiene el Compuesto B33.

[0058] En un recipiente separado, sulfito de sodio, 1,2-diamino-3,5-dimetylbenzene dihidrocloruro y el agua se agitan a temperatura ambiente. Se agrega ácido clorhídrico y la reacción se calienta a 50°C en 20 minutos. El flujo de aire circula a través de la solución. El Compuesto B33 en solución acuosa, se agrega a este medio durante 1,5 h para formar una mezcla de reacción que contiene el producto de reacción del Compuesto B33 y el diamino-dimetilbenceno. La mezcla de reacción es calentada a una temperatura de aproximadamente 55 - 60°C durante aproximadamente 1-2,5 h. En una etapa posterior, los sólidos se filtran y se agrega 2-metiltetrahidrofurano al filtrado. En un paso posterior, se agrega NaOH al 30% (aq) para ajustar el pH a aproximadamente 9,5-11,5. La mezcla de reacción se calienta a 45-50°C durante 15 min. Posteriormente se realiza una serie de pasos de extracción. La capa acuosa se retira y se desecha, y se agrega agua y NaOH al 30% (ac) a la capa orgánica, formando así un medio bifásico, que se calienta a 45-50°C durante 5-15 min. La capa acuosa de este medio bifásico se retira y se desecha, y se agrega agua a la capa orgánica restante, formando así otro medio bifásico, que luego se calienta a 45-50°C durante 5-15 min. La capa acuosa de dicho medio se retira y se desecha, y se agrega ciclohexano y la capa orgánica, que se calienta a 45-50°C, y luego se obtiene el Compuesto 2 sólido enfriando dicha capa orgánica a 0-5°C, fuera del que se cristaliza el compuesto 2 y se aísla por filtración.



[0059] Con referencia al Esquema C, los ácidos A1 o los alcoholes A3 se pueden acoplar con 2-aminopirimidinas C1 usando los métodos descritos en el Esquema A para formar amidas (no mostradas) y aminas C2. Las amidas y los compuestos C2 se procesan como se describe en el Esquema B para proporcionar compuestos de Fórmula B5.

[0060] Métodos sintéticos adicionales se describen en las patentes US 7,507,737 y 8,309,720. Métodos sintéticos adicionales se describen en la Sol. de Pub. de Pat. de EE.UU. 2010/0029942.

[0061] Métodos sintéticos adicionales pueden ser diseñados a partir de la descripción proporcionada en la Pub. de Sol. de Pat. de EE.UU. 2005/0070550 (Patente de Estados Unidos 7,432,378). Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente aspectos de la invención y diversas realizaciones preferidas.

[0062] En la obtención de los compuestos descritos en los ejemplos a continuación y los datos analíticos

correspondientes, los siguientes protocolos experimentales y analíticos fueron seguidos a menos que se indique lo contrario.

[0063] A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (ta). Cuando las soluciones se "secaron", se secan generalmente sobre un agente secante tal como Na_2SO_4 o MgSO_4 . Cuando las mezclas, soluciones y extractos se "concentraron", típicamente se concentraron en un evaporador rotativo a presión reducida.

[0064] Cromatografía en capa fina se realizó utilizando gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ 2,5 cm x 7,5 cm, 250 μm o 5,0 cm x 10,0 cm, 250 μm placas de gel de sílice pre-recubiertas.

[0065] La cromatografía en columna flash de fase normal (FCC) se realizó sobre gel de sílice (SiO_2) eluyendo con 2 M NH_3 en MeOH/DCM, a menos que se indique lo contrario.

[0066] Los espectros de masas (EM) se obtuvieron en una serie Agilent 1100 MSD usando ionización por electrospray (ESI) en modo positivo a menos que se indique lo contrario. La masa calculada corresponde a la masa exacta.

[0067] Se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) en espectrómetros Bruker modelo DRX. El formato de los datos de ^1H RMN a continuación es: desplazamiento químico en ppm campo abajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

[0068] Caracterizaciones de difracción de rayos X en polvo de los compuestos en el presente documento ejemplificadas se realizaron mediante el uso de una variedad de fuentes y difractómetros de rayos X como se indica a continuación.

[0069] Perfiles de difracción de rayos X en polvo y los datos asociados de compuesto de 2,2, que se muestran en la figura 1, y cuyo datos se presentan en las Tablas 2 y 2,1, se realizaron en un APD 2000 Diffraktometer (G.N.R. s.r.l., Agrate Conturbia, Italia) equipado con un contador de centelleo Nal. Las muestras se escanearon de 3° a $40^\circ 2\theta$ con un tamaño de paso de $0,01^\circ$ y un tiempo por paso de 5 segundos. El voltaje y la corriente del tubo fueron de 40 kV y 30 mA, respectivamente. Las muestras se colocaron en soportes de aluminio de fondo cero.

[0070] Mediciones de difracción de rayos X de polvo sincrotrón y los datos asociados del Compuesto 3, que se muestran en la figura 4 y cuyos datos se presentan en las Tablas 5, 6, 6,1, 6,2 y 6,3, se realizaron en Materials Science beam line of the Swiss Light Source (SLS) en el Paul Scherrer Institute (PSI) en Villigen (Suiza). Las muestras se midieron en capilares de vidrio giratorios con un diámetro de 1,0 mm a $T = 295\text{K}$. La longitud de onda de la radiación utilizada para el experimento se determinó a partir de una medición y refinamiento de polvo de silicio: $\lambda = (1,000180 \pm 0,000051) \text{ \AA}$, energía = $(12,395773 \pm 0,000627) \text{ keV}$, 2θ offset = $(+0,001474 \pm 0,000032)^\circ$; detector: micro tira; control de temperatura: criojet; Se utilizó un sistema de robot para montar los capilares. Los perfiles de polvo registrados fueron pre-procesados en la PSI y transforman entonces a la $\text{CuK}\alpha$ escala de longitud de onda ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$).

[0071] En cuanto a la Fig. 9, los perfiles de difracción de rayos X de polvo mostrados en la misma se obtuvieron utilizando un difractómetro de rayos X equipado con una fuente de cobre (Cu/K un 1,54056 $\text{\AA}$). Ejemplos de tales difractómetros incluyen el difractómetro de rayos X Discover Bruker AXS D8 y el difractómetro de rayos X rápido Rigaku D/Max. El difractómetro de rayos X Bruker AXS D8 Discover está equipado con GADDS™ (Sistema de detección de difracción de área general), un detector de área Bruker AXS HI-STAR a una distancia de 15,05 cm según la calibración del sistema, etapa x-y-z automatizada y colimador de 0,5 mm. La muestra se compacta en forma de gránulos y se monta en la etapa x-y-z. Se adquiere un difractograma (software de control: GADDS™ para WNT v4,1,14, © Bruker AXS, 1997-2003) en condiciones ambientales con una configuración de potencia de 40 kV y 40 mA en modo de reflexión mientras la muestra permanece estacionaria. El tiempo de exposición es típicamente de 5 minutos. El difractograma obtenido se somete a un procedimiento de reasignación espacial para dar cuenta de la distorsión geométrica del acerico del detector de área, luego se integra a lo largo de χ de $-118,8$ a $-61,8^\circ$ y 2θ de $2,1$ a 37° a un tamaño de paso de $0,02^\circ$ con normalización establecida en normalizar bin. Además de usar software de Jade, patrones de difracción obtenidos en la máquina Bruker se ven usando software de EVA (Software de análisis: Diffract Plus EVA, versión 9,0, © Bruker AXS, 2003). El difractómetro de rayos X rápido Rigaku D/Max está equipado con una etapa manual x-y y un colimador de 0,3 mm. La muestra se carga en un tubo capilar de vidrio rico en boro de 0,3 mm (Charles Supper Company, 15 Tech Circle, Natick, MA 01760-1024) seccionando un extremo del tubo y golpeando el extremo abierto y seccionado en un lecho de muestra. El capilar cargado se monta en un soporte que se aseguró en la etapa x-y. Se adquiere un difractograma en condiciones ambientales con un ajuste de potencia de 46 kV a 40 mA en modo de reflexión, mientras oscila alrededor del eje omega de 0 a 5° a $1^\circ/\text{seg}$ y gira alrededor del eje phi a $2^\circ/\text{seg}$. (Software de control: RINT Rapid Control Software, Rigaku Rapid/XRD, versión 1,0,0, © Rigaku Co., 1999). El tiempo de exposición es típicamente de 5 minutos. El difractograma obtenido se integra en 2θ de 2 a 40 grados y χ (1 segmento) de 0 a 360° a un tamaño de paso de $0,02^\circ$ utilizando la utilidad *cylint* en el software de visualización *RINT* Rapid provisto con el instrumento (software de análisis: Software de visualización RINT Rapid, versión 1,18, © Rigaku Co., 1999). El valor de recuento oscuro se establece en 8 según la calibración del sistema; la normalización se establece en promedio; el desplazamiento omega se establece en 180° ; y no se utilizan compensaciones de χ o phi para la integración. Los patrones de difracción se visualizan utilizando el software Jade,

que se utiliza para eliminar el fondo de los patrones y para asignar posiciones máximas (software de análisis: Jade, versión 5,0 y 6,0, © Materials Data, Inc., 1995-2004).

[0072] Los experimentos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizaron de la siguiente manera: se pesó una parte alícuota de una muestra en una bandeja de muestra de aluminio (parte de bandeja nº 900793,901; parte de tapa nº 900794,901; TA Instruments, 109 Lukens Drive, New Castle, DE 19720), que fue sellada por engarzado. La bandeja de muestra se cargó en el aparato (calorímetro de exploración diferencial Q1000, TA Instruments, 109 Lukens Drive, New Castle, DE 19720). Se obtuvo un termograma calentando individualmente la muestra a una velocidad de 10°C/min desde $T_{\min}$ (típicamente temperatura ambiente) hasta $T_{\max}$ (típicamente 300°C) usando una bandeja hermética de aluminio vacía como referencia. El software de control para los experimentos DSC y TGA fue Advantage for QW-Series, versión 1,0,0,78, Thermal Advantage Release 2,0, © TA Instruments -Water LLC, 2001. Nitrógeno seco (nitrógeno comprimido, grado 4,8, gases BOC, 575 Mountain Avenue, Murray Hill, NJ 07974-2082) se utilizó como muestra de gas de purga y se ajustó a una velocidad de flujo de 50 ml/min. Las transiciones térmicas se vieron y analizaron usando el software de análisis provisto con el instrumento (Software de análisis: Universal Analysis 2000 para Windows 95/95/2000/NT, versión 3,1E; Build 3,1,0,40, © TA instruments - Water LLC, 1991 - 2001).

[0073] Los experimentos de análisis termogravimétrico (TGA) se ejecutaron de la siguiente manera: se transfirió una parte alícuota de la muestra a un recipiente de muestra de platino (pieza de referencia nº 952019,906; TA Instruments, 109 Lukens Drive, New Castle, DE 19720). La bandeja se colocó en la plataforma de carga y luego se cargó automáticamente en el aparato (Q500 Thermogravimetric Analyzer, TA Instruments, 109 Lukens Drive, New Castle, DE 19720) utilizando el software de control. Los termogramas se obtuvieron calentando individualmente la muestra a 10°C/min desde $T_{\min}$ (típicamente temperatura ambiente) hasta $T_{\max}$ (típicamente 300°C) bajo flujo de nitrógeno seco, con un caudal de purga de muestra de 60 mL/min y una velocidad de flujo de purga de equilibrio de 40 ml/min. Las transiciones térmicas (p. ej., cambios de peso) se vieron y analizaron utilizando el software de análisis provisto con el instrumento (Software de análisis: Universal Analysis 2000 para Windows 95/95/2000/NT, versión 3,1E; Build 3,1,0,40, © TA instruments - Water LLC, 1991 - 2001).

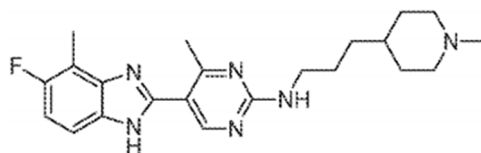
[0074] Los nombres químicos se generaron utilizando ChemDraw (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

[0075] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que, ya sea que el término "acerca de" se use explícitamente o no, cada cantidad dada en este documento debe referirse al valor dado real, y también a la aproximación a dicho valor dado que se deduciría razonablemente basado en la habilidad ordinaria en la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

[0076] Siempre que se da un rendimiento como porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la cual se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse bajo las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones de reactivos que se dan como porcentajes se refieren a relaciones de masa, a menos que se indique de manera diferente.

Ejemplo 1. [5-(5-Fluoro-4-metilo-1H-benzoimidazol-2-ilo)-4-metilo-pirimidina-2-ilo]-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilo]-amina.

[0077]



1

[0078] Paso A; Éster etílico del ácido 4-metilo-2-etilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico. Una mezcla de acetoacetato de etilo (6,37 ml, 50,0 mmol), dimetilformamida dimetilacetal (8,94 g, 75,0 mmol) y ácido catalítico *p*-toluenosulfónico se calentó a 100°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 50 ml de *N,N*-dimetilformamida (DMF) y se añadió bromhidrato de 2-etilisotiourea (9,10 g, 50,0 mmol). Después de calentar a 100°C durante 18 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar un residuo crudo, que se purificó por FCC (EtOAc/hexanos) para dar 7,1 g (61%) de un sólido. ^1H RMN (CDCl_3): 8,97-8,91 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 2H), 3,24 a 3,15 (m, 2H), 2,81-2,72 (m, 3H), 1,47-1,35 (m, 6H).

[0079] Paso B; Éster etílico del ácido 2-etanosulfonilo-4-metilo-pirimidina-5-carboxílico. A una solución a 0°C de éster etílico del ácido 4-metilo-2-etilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico (3 g, 13,3 mmol) en 50 ml de diclorometano (DCM) se le añadió peróxido de hidrógeno y urea (5,20 g, 55,7 mmol) seguido por anhídrido trifluoroacético (7,39 ml, 53,1 mmol)

gota a gota. La solución se calentó a t_a durante 2 h antes de inactivar con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (ac) (20 ml) y extraer con DCM (100 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 1,50 g de un sólido naranja que se usó inmediatamente en el siguiente paso sin purificación. ^1H RMN (CDCl_3): 9,28 (s, 1H), 4,47 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,60 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,47-1,42 (m, 6H).

[0080] Paso C; Éster etílico del ácido 4-metilo-2-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilamino]-pirimidina-5-carboxílico. Una mezcla de éster etílico del ácido 4-metilo-2-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilamino]-pirimidina-5-carboxílico (0,30 g, 1,18 mmol) y 3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilamina (0,18 mg, 1,10 mmol) en el EtOH (3 ml) se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 6 h. La mezcla se concentró y se purificó por FCC para dar 200 mg (53%). ^1H RMN (CDCl_3): 8,88-8,72 (m, 1H), 5,60-5,44 (m, 1H), 4,31 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,52-3,39 (m, 2H), 2,91-2,77 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 4H), 1,41-1,20 (m, 8H).

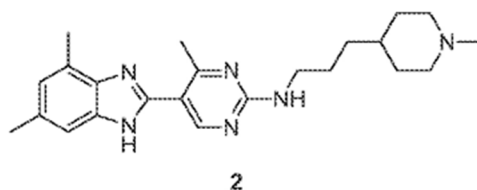
[0081] Paso D; {4-Metilo-2-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilamino]-pirimidina-5-ilo}-metanol. A una solución a 0°C de éster etílico del ácido 4-metilo-2-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilamino]-pirimidina-5-carboxílico (0,20 g, 0,63 mmol) en THF (6 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M en hexanos; 1,25 ml, 1,25 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con 1 MH_2SO_4 (2ml). La mezcla se neutralizó con solución saturada de $\text{NaHCCX}_{3(\text{ac})}$, y se diluyó con MeOH (2ml), CHCl_3 (10 ml) y solución sat. ac. tartrato de sodio y potasio (10 ml). La mezcla se agitó vigorosamente hasta que las capas se separaron. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el producto bruto (138 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (CDCl_3): 8,07 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 2,88-2,74 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,72-1,53 (m, 4H), 1,35-1,16 (m, 5H).

[0082] Paso E; [5-(5-fluoro-4-metilo-1H-benzimidazol-2-ilo)-pirimidina-2-ilo]-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilo]-amina. A una mezcla de 4-metilo-2-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilamino]-pirimidina-5-ilo}-metanol (0,14 g, 0,49 mmol) en tolueno (3 ml) se agregó MnO_2 (0,22 g, 2,48 mmol). Después de 30 minutos a 70°C , la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró y se disolvió inmediatamente en DMF. Una porción de esta solución (correspondiente a 0,05 g, 0,17 mmol de 4-metilo-2-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilamino]-pirimidina-5-carbaldehído) se trató con 4-fluoro-3-metilo-benceno-1,2-diamina (1,1 equiv.) y $\text{Na}_2\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (1,25 equiv.) a 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título. MS: masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_6$, 396,24; m/z encontrado, 397,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD): 8,62 (s, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,0, 3,9$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 10,3, 8,8$ Hz, 1H), 3,60 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,66 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,26-2,17 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,55-1,36 (m, 5H).

[0083] En algunas realizaciones, el Compuesto 2, que se muestra en el Ejemplo 2, se sintetizó de forma análoga a los procedimientos descritos en el Ejemplo 1.

Ejemplo 2. [5-(4,6-dimetilo-1H-benzimidazol-2-ilo)-4-metilo-pirimidina-2-ilo]-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilo]-amina.

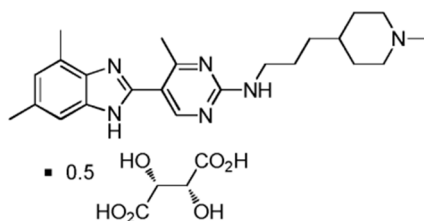
[0084]



[0085] MS: masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6$, 392,27; m/z encontrado, 393,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD): 8,43 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 5H).

Ejemplo 3 Preparación de 5-(4,6-dimetilo-1H-benzimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)-propilo]-2-pirimidinamina 2,3-dihidroxiutanedioate (1:0,5), polimorfo A, Compuesto 2,1

[0086]



2.1

[0087] La preparación de 4-metilo-2-((3-(1-metilpiperidina-4-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo se describió en los Esquemas 1, 2, 3 y 4 y los ejemplos 7, 10, 12, 16, 24 y 25 en la Patente de Estados Unidos 8,309,720.

[0088] Un procedimiento alternativo para la preparación de 4-metilo-2-((3-(1-metilpiperidina-4-ilo)propilo)amino)pirimidina 5-carbonitrilo utilizado en la preparación del compuesto 2,1 es como sigue. A una solución de 4-metilo-2-(metilsulfonilo)pirimidina-5-carbonitrilo (21,64 g, 109,7 mmol) en tolueno (260 g) se le añadió 3-(1-metilpiperidina-4-ilo)propano-1-amina (14,30 g, 91,5 mmol) en K_2CO_3 al 10% (ac.) (110,2 g, 100 mL). La reacción se calentó a 60-65°C durante 20 minutos. A continuación, la capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se añadió 1 M NaOH (110,1 g). La mezcla se volvió a calentar a 65°C, se agitó durante 10 minutos y se eliminó la capa acuosa. A la capa orgánica, se añadió agua (110,8 g) y la solución se volvió a calentar a 65°C durante 10 minutos. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se concentró a presión reducida. Luego se cristalizó 4-metilo-2-((3-(1-metilpiperidina-4-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo a partir de una solución de tolueno (aproximadamente 65 g) a una temperatura de aproximadamente 65°C a proporcionar 21,20 g de 4-metilo-2-((3-(1-metilpiperidina-4-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.

PASO A:

[0089] Un reactor revestido de vidrio de 100 L se cargó con 4-metilo-2-((3-(1-metilpiperidina-4-ilo)propilo)amino)pirimidina 5-carbonitrilo (5,41 kg, 19,8 mol) y tolueno (47,13 kg). La suspensión resultante se agitó y se enfrió a aproximadamente 0 a -5°C. A continuación, se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M (DIBAL-H) en tolueno (40,55 kg, 47,33 mol), mediante presión de nitrógeno, mientras se mantenía la temperatura de reacción interna a <2°C. Después de completar la adición, la solución de reacción resultante se calentó a aproximadamente 5-10°C y la reacción se monitorizó para su finalización por HPLC. Luego se añadió acetato de etilo frío (4,89 kg) durante 30 minutos y la mezcla resultante se agitó durante 15-20 minutos. La mezcla resultante (que contiene 4-metilo-2-((3-(1-metilpiperidina-4-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbaldehído) se transfirió a un receptor de vidrio de 100 l y se enjuagó con tolueno (1,00 kg).

[0090] Un procedimiento alternativo para preparar 4-metilo-2-((3-(1-metilpiperidina-4-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbaldehído es el siguiente. 4-metilo-2-((3-(1-metilpiperidina-4-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbonitrilo ("compuesto 1-E-2") se disolvió en ácido acético (1,32 kg por kg de compuesto 1-E-2). Un catalizador que es un sólido de grano fino compuesto principalmente de níquel derivado de una aleación de níquel-aluminio, como el níquel Raney, tipo 3202, (55% p/p de suspensión en agua, 0,29 g por g de compuesto 1-E-2) se añadió y la reacción se colocó bajo una atmósfera de H_2 , ($p(H_2) = 1$ a 1,3 bar) at = 25°C. Cuando la reacción se completó según lo juzgado, ya que no quedaba más de aproximadamente el 3% del compuesto 1-E-2, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se neutralizó a pH = 7 con solución acuosa de carbonato de potasio (50% p/p). Se añadió anhídrido succínico (0,185 g por g de la cantidad inicial del compuesto 1-E-2). Se añadió tolueno (4,5 g por g de la cantidad inicial del compuesto 1-E-2) y se añadió carbonato potásico acuoso adicional al 50% para ajustar el pH de la solución a pH > 9, en algunas realizaciones a pH = 9,5. Las capas en dicho medio orgánico-acuoso bifásico se separaron y la capa acuosa se lavó una vez con tolueno (0,5 g por g de la cantidad inicial del compuesto 1-E-2). Las capas orgánicas unidas se extrajeron luego con una solución acuosa a un pH igual o inferior a aproximadamente 4, en algunas realizaciones a un pH de aproximadamente 3,5. En algunas realizaciones, dicha solución era una solución acuosa de HCl al 8% (1,01 g por g de la cantidad inicial del compuesto 1-E-2). Esta fase acuosa, que contiene 4-metilo-2-((3-(1-metilpiperidina-4-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbaldehído, se utilizó sin más elaboración en el siguiente paso A-1. La solución de carbaldehído así preparada podría ser utilizada en etapas adicionales para preparar compuestos de acuerdo con esta invención, tales como los compuestos 2, 2,1 y 3.

[0091] PASO A-1. En algunas realizaciones, en un recipiente separado, sulfito de sodio (1,2 equivalentes (eq) en relación con la cantidad inicial del compuesto 1-E-2), diclorhidrato de 1,2-diamino-3,5-dimetilbenceno (1,2 equivalentes (eq) en relación con la cantidad inicial del compuesto 1-E-2) y el agua (5,74 g por g de la cantidad inicial del compuesto 1-E-2) se agitaron a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico (37%, 0,24 g por g de la cantidad inicial del compuesto 1-E-2) y la reacción se calentó a 50°C en 20 minutos y se hizo circular el flujo de aire a través de la solución. El Compuesto B33 en solución acuosa, preparado por ejemplo como se indicó anteriormente, se añadió a esta mezcla de reacción durante 1,5 h. La reacción se calentó a una temperatura de aproximadamente 55-60°C durante aproximadamente 1-2,5 h. En una etapa posterior, los sólidos se separaron por filtración y se añadió al filtrado 2-metiltetrahidrofurano (7,18 g por g de la cantidad inicial del compuesto 1-E-2). En una etapa posterior, se añadió NaOH

al 30% (ac) (1,1-1,2 g por g de la cantidad inicial del compuesto 1-E-2) para ajustar el pH a aproximadamente 9,5-11,5. La mezcla de reacción se calentó a 45-50°C durante 15 min. Se eliminó la capa acuosa y se vertió agua (0,65 g por g de la cantidad inicial del compuesto 1-E-2) y NaOH al 30% (ac) (0,18 g por g de la cantidad inicial del compuesto 1-E-2) añadido a la capa orgánica, que se calentó a 45-50°C durante 5-15 min. La capa acuosa en el medio bifásico resultante se retiró y se desechó, y se añadió agua (0,62 g por g de la cantidad inicial del compuesto 1-E-2) a la capa orgánica formando así otro medio bifásico, que fue calentado a 45-50°C durante 5-15 min. La capa acuosa de dicho medio bifásico se retiró y se desechó, se añadió ciclohexano a la capa orgánica, que se calentó a 45-50°C, y se obtuvo el Compuesto 2 sólido enfriándolo a 0-5°C, cristalizando el compuesto 2 fuera de él, y aislarlo por filtración.

PASO B:

[0092] Se añadió una solución fría de agua/ácido sulfúrico (27,05 kg/2,26 kg) a cada uno, un reactor Hastelloy de 100 L y un reactor revestido con vidrio de 100 L. Las soluciones acidas acuosas resultantes se agitaron y se enfriaron a aproximadamente 2-5°C. Manteniendo la temperatura <30°C en todo momento, se añadió el 50% (en volumen) de la mezcla preparada en el PASO A anterior a cada solución acuosa de ácido sulfúrico. Se comprobó el pH de la suspensión resultante (pH diana de 4-5) y se agitó a aproximadamente 20-25°C durante aproximadamente 1,5-2 h. Las suspensiones se enfriaron luego a aproximadamente 10-15°C y el pH de las suspensiones se ajustó a pH ~ 11-12, mediante la adición de hidróxido de sodio 6N (16,12 kg, 81,42 mol), durante 20 min. Las mezclas resultantes se agitaron luego durante 15-20 minutos adicionales, luego se detuvo la agitación y se dejó que se separaran las fases.

[0093] Las fases orgánicas se eliminan de la parte superior de cada reactor a través de vacío y combinado. Luego, la fase acuosa y las fases de aceite medio se drenaron a través de la válvula inferior de cada reactor y se descartaron. La fase orgánica combinada se concentró a ~ 40°C para producir un sólido. Este sólido se transfirió a bandejas de secado y se secó (60 Torr, 30-35°C) durante la noche para producir 4-metilo-2-((3-(1-metilpiperidina-4-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbaldehído sólido.

PASO C:

[0094] En un reactor revestido de vidrio de 100 L, metabisulfito de sodio (Na₂S₂O₅) (1,96 kg, 9,79 mol) se disolvió en agua purificada (54,63 kg), seguido de la adición de 3,5-dimetilo-1,2-bencendiamina-2HCl (2,07 kg, 9,86 mol) y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 20-25°C para efectuar la solución. A continuación, se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,65 kg, 16,79 mol), seguido de la adición de 4-metilo-2-((3-(1-metilpiperidina-4-ilo)propilo)amino)pirimidina-5-carbaldehído, preparado como en el PASO B anterior (2,74 kg, 9,79 mol) y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 23-27°C para efectuar la solución. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 57-62°C y se monitorizó para su finalización por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20-25°C y luego se añadió la mitad del volumen (~30 l), mediante una bomba dosificadora, a un sistema de reactor de vidrio con agitación de 50 l que contenía una solución de carbonato de potasio (3,9 kg, 28,2 mol) disuelto en agua purificada (15 kg), dando como resultado la formación de un precipitado. El producto precipitado se agitó durante ~ 1 h y luego se dejó sedimentar. El sobrenadante transparente (~ 20 L) se eliminó de la parte superior del sistema del reactor de 50 L y se añadió agua purificada (~ 20 kg). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, se filtró, se lavó con agua (13 kg) y se secó a 35-40°C al vacío para producir [5-(4,6-dimetilo-1H-benzoimidazol-2-ilo)-4-metilo-pirimidina-2-ilo]-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilo]-amina sólido, compuesto 2. MS: [M+H]⁺ = 393, ¹H RMN (600 MHz, metanol-d₆) δ, 1,38-1,43 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 2H), 1,53-1,61 (br m, 1H), 1,64-1,71 (m, 2H), 1,90-1,96 (br m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,78-2,86 (br m, 2H), 3,15-3,36 (m, 2H), 3,36-3,47 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 6,90 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 8,44 (br s, 1H).

PASO D: Preparación de hemi-tartrato de [5-(4,6-dimetilo-1H-benzoimidazol-2-ilo)-4-metilo-pirimidina-2-ilo]-[3-(1-metilpiperidina-4-ilo)-propilo]-amina.

[0095] En un reactor Hastelloy de 100 L, [5-(4,6-dimetilo-1H-benzoimidazol-2-ilo)-4-metilo-pirimidina-2-ilo]-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilo]-amina, preparada como se indicó anteriormente (6,58 kg, 15,56 mol) se disolvió en un medio que contiene al menos un alcohol con bajo contenido de alquilo, que en una realización era etanol desnaturalizado (31,00 kg), aproximadamente 48-52°C, siendo etanol desnaturalizado 95:5 (relación de volumen) mezcla de etanol:2-propanol.

Después de agitar durante 15 minutos, la solución turbia resultante se enfrió a aproximadamente 25-30°C. Se añadió sulfato de magnesio (0,60 kg) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos adicionales. El sulfato de magnesio se filtró sobre CELITE® (0,30 kg) y la solución transparente resultante (valoración de Karl Fischer, contenido de agua medido = 0,22%) se transfirió a un reactor limpio con revestimiento de vidrio de 100 l y se calentó a aproximadamente 48-52°C. Una solución de ácido L-(+)-tartárico (1,16 kg, 7,73 mol) en un medio que contiene al menos un alcohol con bajo contenido de alquilo, que en una realización fue etanol desnaturalizado (10,0 kg) se cargó en el reactor durante 20 minutos. La mezcla de alcohol de sal de hemitartrato resultante se calentó a aproximadamente 70-75°C y luego se envejeció durante 1 h. La suspensión amarilla resultante se enfrió a aproximadamente 0-5°C durante un período de 2 horas y luego se envejeció durante 20 minutos. El producto (como precipitado) se filtró, se lavó con etanol desnaturalizado frío (5,20 kg), luego se secó a aproximadamente 75-80°C al vacío para producir el [5-(4,6-dimetilo-1H-benzoimidazol-2-ilo)-4-metilo-pirimidina-2-ilo]-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilo]-amina, como su correspondiente sal sólida de hemi-tartrato, compuesto 2,1. Debido a que se realiza más de una cristalización de

acuerdo con esta invención, la cristalización mencionada anteriormente para el compuesto 2,1 a veces se denomina primera cristalización. Cuando se acompaña el término cristalización a lo largo de esta especificación, los términos ordinales se usan con fines de referencia, y el uso de un cierto término ordinal no implica necesariamente que las operaciones correspondientes caracterizadas por los términos ordinales anteriores también se deban realizar necesariamente.

PASO E: Recristalización

[0096] Método E-S. En un reactor Hastelloy de 100 L, el hemi-tartrato de [5-(4,6-dimetilo-1*H*-benzoimidazol-2-ilo)-4-metilpirimidina-2-ilo]-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilo]-amina, compuesto 2,1, preparado como en el PASO D anterior (5,19 kg, 11,10 mol) se disolvió en un medio que contiene alcohol con bajo contenido de alcohol, que en una realización era un disolvente hidroalcohólico, que en una realización fue una mezcla de etanol desnaturalizado (32,40 kg) y agua (2,62 kg) a aproximadamente 75-78°C. La solución resultante se enfrió a aproximadamente 50-55°C y se filtró el pulido (para eliminar cualquier partícula extraña) en un reactor limpio con revestimiento de vidrio de 100 L, seguido de un enjuague con etanol desnaturalizado (4,15 kg). Se añadió un disolvente que contenía al menos un alcohol con bajo contenido de alquilo, que en una realización era etanol desnaturalizado (25,62 kg) y la solución resultante se agitó y calentó a aproximadamente 78-80°C para destilar atmosféricamente 51 L del disolvente. La solución resultante se enfrió a aproximadamente 55-60°C y se añadió disolvente adicional que contenía al menos un alcohol con bajo contenido de alquilo, que en una realización era etanol desnaturalizado (27,63 kg), seguido de calentamiento a aproximadamente 78-80°C para destilar atmosféricamente 27 L del disolvente. La solución resultante se enfrió luego a aproximadamente 50-55°C, se sembró con semillas del compuesto 2,1 (2,0 g, 4,3 mmoles), luego se enfrió adicionalmente a aproximadamente 18-22°C y luego se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró, se lavó con etanol desnaturalizado (5,00 kg) y se secó a aproximadamente 75-80°C bajo vacío para producir el sólido hemi-tartrato de [5-(4,6-dimetilo-1*H*-benzoimidazol-2-ilo)-4-metilo-pirimidina-2-ilo]-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilo]-amina (compuesto 2,1); punto de fusión 179°C.

[0097] Método E-T. Un procedimiento alternativo para la recristalización del compuesto 2,1; hemi-tartrato de [5-(4,6-dimetilo-1*H*-benzoimidazol-2-ilo)-4-metilo-pirimidina-2-ilo]-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilo]-amina: Se cargó un reactor de 500 ml con [5-(4,6-dimetilo-1*H*-benzoimidazol-2-ilo)-4-metilo-pirimidina-2-ilo]-[3-(1-hemi-tartrato de metilo-piperidina-4-ilo)-propilo]-amina (24,0 g, 25,7 mmol) y un medio que contiene alcohol con bajo contenido en alquilo, que en una realización era un medio que contenía al menos un alcohol con bajo contenido en alquilo, que en una realización era un alcohol, que en una realización era metanol (63,0 g). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 15 minutos, hasta que se observó que todos los sólidos se disolvían. Luego se añadió un medio que contiene alcohol con bajo contenido de alcohol, que en una realización era un medio que contenía al menos un alcohol con bajo contenido de alquilo, que en una realización era etanol desnaturalizado (105,0 g) y la solución resultante se filtró (a 50°C) para eliminar las partículas restantes. El filtrado se calentó brevemente a reflujo, luego se enfrió a aprox. 60°C, antes de sembrar con cristales del compuesto 2,1. La mezcla resultante se sometió al siguiente perfil de temperatura para cristalización: 1 h a 60°C, enfriamiento a 40°C durante 2 h, calentamiento a 50°C durante 1 h, enfriamiento a 30°C durante 2 h, calentamiento a 40°C durante 1 h, enfriamiento a 20°C durante 2 h, calentamiento a 30°C durante 1 h, enfriamiento a 10°C durante 2 h, calentamiento a 20°C durante 1 h, luego enfriar a 0°C durante 2 h. La suspensión resultante se mantuvo a 0°C durante 7 h, luego el precipitado sólido resultante se aisló por filtración con succión, se lavó con etanol desnaturalizado (3 x 30,0 g) y se secó al vacío a 40°C para producir el Compuesto, 2,1 como un blanco sólido cristalino. La Figura 6 muestra los perfiles de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) del Compuesto 2,1.

[0098] Debido a que más de una cristalización se lleva a cabo de acuerdo con esta invención, la recristalización referida anteriormente para el Compuesto 2,1 a veces se denomina una segunda cristalización. Ya sea recristalizado según el método E-S o E-T, el ¹H RMN de una muestra de hemi-tartrato anhidro de [5-(4,6-dimetilo-1*H*-benzoimidazol-2-ilo)-4-metilpirimidina-2-ilo]-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilo]-amina, Compuesto 2,1: ¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ, 8,44 (br, s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 4,35 (s, 1 H), 3,35-3,48 (m, 4 H), 2,76-2,89 (o, m, ²H), 2,75 (s, 3H), 2,54 (s, ³H), 2,53 (s, ³H), 2,42 (s, ³H), 1,88-1,99 (br, m, ²H), 1,34-1,75 (m, o, 7 H).

[0099] El Compuesto 2,1 tiene una solubilidad acuosa a temperatura ambiente de aproximadamente 1,1 g/ml. Este compuesto es higroscópico. Se convierte en el Compuesto 3 a una humedad relativa superior al 70%, y forma el Compuesto 3 de tetrahidrato en solución acuosa.

[0100] Las realizaciones del Compuesto 2,1 obtenidas como se describe en este Ejemplo 3 tenían una pureza igual o aproximadamente 98,95%. La recristalización produjo realizaciones del mismo compuesto con una pureza igual o aproximadamente 99,23%. Los cambios de pureza tras la recristalización del Compuesto 2,1 se muestran en la Tabla 1. Las impurezas I1 - I11 y A1 - A19 mencionadas en varias de las Tablas presentadas aquí se caracterizan en la Tabla 9 y sus estructuras químicas asociadas en el Ejemplo 11, y también en las Tablas 1 y 7.

Tabla 1

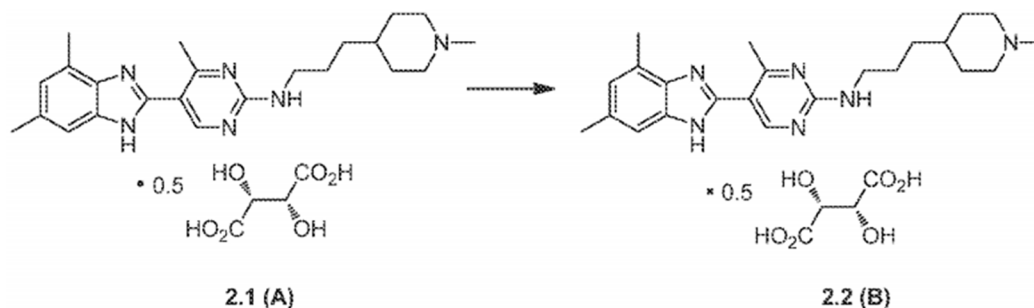
Impureza	m/z [M+H] ⁺	Tiempo de retención relativo (RRT)	Impurezas promedio (%) del Compuesto 2,1 antes de la recristalización	Impurezas promedio (%) del Compuesto 2,1 después de la recristalización
I1 o A1	278	0,32	n/A	nd
A2	276	0,48	0,01	nd
I3 o A3	277	0,73	nd	nd
A4	395	0,81	0,03	nd
I5 o A5	653	0,86	0,24	0,154
A6	unk	0,87	nd	0,01
A7	274/733	0,89	0,09	0,06
A8a y A8b	653/unk	0,91	0,11	0,02
I8 o A9	505	0,93	0,02	0,02
A10	unk	0,95	0,03	0,01
A11	unk	0,97	0,02	0,01.
A12	unk	0,98	0,02	0,02
Compuesto 2,1	393	1,00	98,95	99,23
A13	unk	1,03	nd	0,01
I7 o A14	407	1,04	0,18	0,23
A15	unk	1,048	nd	nd
A16	unk	1,057	nd	0,01
A17	unk	1,064	0,01	0,03
A18a y A18b	512/409	1,07	0,08	0,04
A19	unk	1,08	0,03	0,01
A20	unk	1,10	0,06	0,04
A21	unk	1,14	0,04	nd
A22	847	1,17	0,05	0,02

Abreviaturas utilizadas en la tabla inmediatamente anterior: nd = no detectado, unk = desconocido, na = no analizado

[0101] Como se muestra en la Figura 6, la forma anhidra 2,1 muestra una pérdida de peso inicial de 0,3% hasta 170°C de la humedad de la superficie, y posteriormente la pérdida de peso estequiométrica apropiada (0,5 mol) de ácido tartárico (~ 15%, 16,05% teórico). El punto de fusión es una endoterma bastante aguda con un pico máximo a 184°C.

Ejemplo 4: Ejemplos 4-1 y 4-2. Preparación de 5-(4,6-dimetilo-1H-bencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)-propilo]-2-pirimidinamina 2,3-dihidroxiбутanodioato (1:0,5), polimorfo B, Compuesto 2,2, del Compuesto 2,1.

[0102]



[0103] Ejemplo 4-1. En un tubo de vidrio de 10 ml equipado con una barra de agitación magnética, 5-(4,6-dimetilo-1H-bencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)propilo]-2-pirimidinamina 2,3-dihidroxiбутanodioato (1:0,5), el compuesto 2,1 (1 g) se disolvió en agua (10 ml) a temperatura ambiente (22°C). La solución transparente amarillenta se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se enfrió a 2,5°C durante 2 horas, antes de aislar el producto por filtración y se secó al vacío durante la noche a 55°C para producir 0,9 g de compuesto 2,2 (contenido de agua 4,9%).

Ejemplo 4-2. En otras realizaciones, el Compuesto 2,2 se preparó como sigue. En un tubo de vidrio de 10 ml equipado con una barra de agitación magnética, 5-(4,6-dimetilo-1H-bencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-

piperidinilo)propilo]-2-pirimidinamina 2,3-dihidroxiutanodioato (1:0,5), el Compuesto 2,1 (0,5 g) se disolvió en una mezcla de agua (4,5 ml) y 2-propanol (0,5 ml) a 50°C. La solución transparente amarillenta se enfrió a 10°C en 2 horas, lo que condujo a la cristalización de un sólido blanco. La suspensión espesa resultante se mantiene a 10°C durante la noche, luego se aísla el producto por filtración y se seca al vacío durante 21 h para producir 0,43 g de compuesto 2,2.

[0104] La difracción de rayos X en polvo (XRD) de una realización del compuesto 2,2, Ejemplo 4,2, se muestra en la Figura 1, y las listas de pico de XRD se muestran en las Tablas 2 y 2.1. La Figura 8 muestra los perfiles de calorimetría diferencial de barrido (DCS) y análisis termogravimétrico (TGA) del Compuesto 2,2.

Tabla 2

Lista de picos XRD para una realización del compuesto 2,2 con una intensidad relativa de al menos 9%			
Posición [°2θ]	espacio d [Å]	Intensidad (recuentos)	Intensidad relativa (%)
6,96	12,69	186	11,1
7,67	11,52	586	34,8
8,26	10,70	291	17,3
8,63	10,24	256	15,2
9,91	8,92	413	24,6
11,34	7,80	153	9,1
12,09	7,31	344	20,5
13,66	6,48	1682	100,0
14,73	6,01	579	34,4
16,85	5,26	677	40,2
18,21	4,87	385	22,9
19,24	4,61	279	16,6
20,89	4,25	417	24,8
23,25	3,82	1378	81,9
23,98	3,71	611	36,3
25,04	3,55	296	17,6
26,25	3,39	318	18,9

Tabla 2.1

Lista de picos XRD para una realización del compuesto 2,2 con una intensidad relativa de al menos 20%			
Posición [°2θ]	Espacio d [Å]	Intensidad (recuentos)	Intensidad relativa (%)
7,67	11,52	586	34,8
9,91	8,92	413	24,6
12,09	7,31	344	20,5
13,66	6,48	1682	100,0
14,73	6,01	579	34,4
16,85	5,26	677	40,2
18,21	4,87	385	22,9
20,89	4,25	417	24,8
23,25	3,82	1378	81,9
23,98	3,71	611	36,3

[0105] El compuesto 2,2 es físicamente estable solo cuando se almacena en un vial herméticamente cerrado en condiciones ambientales. Absorbe el agua fácilmente y se convierte en el Compuesto 3 cuando se expone a la atmósfera.

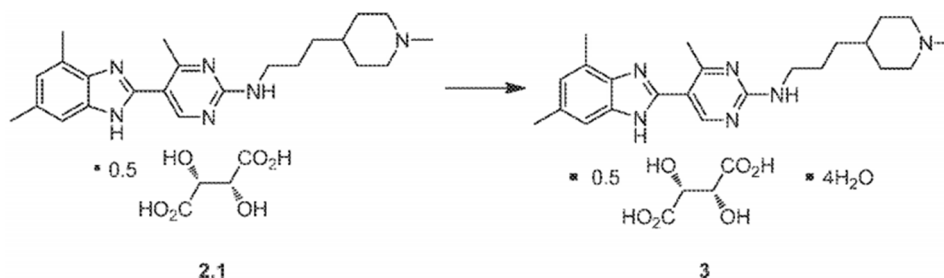
[0106] Cuando se intentó la purificación por recristalización del Compuesto 2,1 usando condiciones alternativas, tales como usando agua: 2-propanol (90:10, relación en peso) y secado a *vacío* durante la noche a 55°C, se esperaba el Compuesto 2,1, pero en su lugar se obtuvo el Compuesto 2,2. En otro proceso de recristalización alternativo usando agua y luego aislamiento por filtración y secado al vacío durante 21 h, también se obtuvo el Compuesto 2,2 en lugar del Compuesto 2,1 esperado. En contraste, la recristalización del Compuesto 3 no presenta esta generación de polimorfismo, pero genera una forma caracterizada individualmente del mismo Compuesto.

Ejemplo 5. Preparación de 5-(4,8-dimetilo-1H-bencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)-propilo]-2-pirimidinamina tetrahidrato de 2,3-dihidroxiutanodioato (1:0,5:4), Compuesto 3, de la base libre Compuesto 2.

[0111] En un tubo de vidrio con barra de agitación magnética, 5-(4,6-dimetilo-1H-bencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)propilo]-2-pirimidinamina 2,3-dihidroxiбутanodioato (1:0,5)), el Compuesto 2,1 (crudo) se disolvió en agua a 60°C. La solución se enfrió a temperatura ambiente, luego se agitó durante la noche. Se formó una suspensión amarillenta. Después de enfriar la mezcla de reacción a 2,5°C durante 1,5 h, el sólido se aisló por filtración y se lavó con agua para proporcionar 5-(4,6-dimetilo-1H-bencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)propilo]-2-pirimidinamina 2,3-dihidroxiбутanodioato hidrato (1:0,5:4), Compuesto 3.S.

Ejemplo 7. Preparación de 5-(4,6-dimetilo-1H-bencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)propilo]-2-pirimidinamina hidrato de 2,3-dihidroxiбутanodioato (1:0,5:4), Compuesto 3, del hemitartrato anhidro, Compuesto 2,1.

[0112]



[0113] Un reactor de vidrio con camisa se cargó con 5-(4,6-dimetilo-1H-bencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)propilo]-2-pirimidinamina 2,3-dihidroxiбутanodioato (1:0,5), Compuesto 2,1 (60,0 g, 121,9 mmol) y agua (280,0 g) a 20°C. El sólido se disolvió calentando la mezcla de reacción a $\approx$ 58°C. La solución amarilla clara resultante se filtró (filtración de pulido) y el filtro se lavó con agua (20,0 g). El filtrado se enfrió a $\approx$ 40°C y se sembró con 5-(4,6-dimetilo-1H-bencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)propilo]-2-pirimidinamina 2,3-dihidroxiбутanodioato hidrato (1:0,5:4), Compuesto 3.S (0,01 g). La suspensión delgada se agitó a $\approx$ 35 - 40°C durante 1 h, luego se enfrió paso a paso a 5°C, dando como resultado la cristalización del producto. Debido a que más de una cristalización se lleva a cabo de acuerdo con esta invención, la cristalización se hace referencia anteriormente para el Compuesto 3 a veces denominada tercera cristalización. A veces se lo denomina segunda cristalización si el Compuesto 2,1 solo se ha cristalizado una vez. La suspensión blanca se mantuvo a $\approx$ 5°C durante 4 h, antes de aislar el producto por centrifugación. La torta del producto se lavó con agua (104,0 g). El sólido se secó al vacío (200 - 300 mbar) a 20 - 30°C durante 28 h con una purga de gas para producir el compuesto del título 3 (95% de rendimiento). Este compuesto tiene una solubilidad acuosa de aproximadamente 4,1 mg/ml a temperatura ambiente. Es estable en condiciones ambientales, pero se convierte en el Compuesto 2,2 tras la deshidratación por calentamiento o en baja humedad relativa. El perfil de difracción de rayos X en polvo (XRD) de una realización del Compuesto 3 se muestra en la Figura 4, y las listas de picos de XRD se muestran en las Tablas 5, 6 y 6,1-6,3. La Figura 9 muestra los perfiles XRD para los Compuestos 2,1, 2,2 y 3. La Tabla 4 y la Figura 3 muestran los perfiles de impurezas para los compuestos 2,1 y 3, de acuerdo con este ejemplo, que, como se observó con respecto al Compuesto 2, que el perfil de impurezas del Compuesto 3 se reduce significativamente con respecto al Compuesto 2,1. Las realizaciones del Compuesto 3 obtenidas como se describe en este Ejemplo 7 tenían una pureza igual o aproximadamente 99,86%. El Compuesto 3 presenta características de química de desarrollo ventajosas: la síntesis del Compuesto 3 proporciona un rendimiento alto y reproducible (aproximadamente 95%, en comparación con aproximadamente 85% para el Compuesto 2,1); se sintetiza mediante una metodología simple que no requiere destilación azeotrópica o exposición a largos tiempos de agitación y calentamiento en presencia de MeOH/EtOH, lo que podría conducir a la formación de productos secundarios; presenta una pureza alta y reproducible, incluida la eliminación de ciertas impurezas amino; y la cristalización se puede hacer en agua como solvente, sin necesidad de incinerar las aguas madres, lo que conduce a un ahorro de costos en la química verde.

Tabla 4

Perfiles de impurezas de los Compuestos 2,1 y 3 (Ejemplo 7)		
Compuesto 2,1	Compuesto 2,1	Compuesto 3
Impureza 11 (I11)	0,98	0
Impureza 1 (I1)	0	0
Impureza 2 (I2)	0,07	0
Impureza 3 (I3)	0,29	0
Impureza 4 (I4)	0	0
Impureza 5 (I5)	0,03	0
Impureza 6 (I6)	0,29	0
Impureza 7 (I7)	0,67	0,18
Impureza 8 (I8)	0,06	0,02

Tabla 5

Lista de picos XRD para una realización del Compuesto 3 (Ejemplo 7) para picos con intensidades relativas >5%			
Posición [°2 θ]	espacio d [Å]	Intensidad (cuenta)	Intensidad relativa (%)
6,909	12,79	19018	20,7
6,963	12,70	13509	14,7
8,692	10,17	92032	100,0
11,957	7,40	5763	6,3
12,107	7,31	51083	55,5
12,419	7,13	6894	7,5
13,956	6,35	5038	5,5
14,463	6,12	6922	7,5
15,355	5,77	6205	6,7
15,393	5,76	5573	6,1
15,755	5,62	4416	4,8
16,304	5,44	15526	16,9
16,350	5,42	14203	15,4
17,051	5,20	6303	6,8
17,442	5,08	5085	5,5
18,445	4,81	7903	8,6
18,540	4,79	5021	5,5
19,265	4,61	23648	25,7
19,861	4,47	10731	11,7
19,906	4,46	10331	11,2
21,628	4,11	10197	11,1
21,734	4,09	79383	86,3
22,514	3,95	8529	9,3
23,115	3,85	4787	5,2
23,963	3,71	11967	13,0
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2
25,124	3,54	12475	13,6
26,434	3,37	8095	8,8
27,012	3,30	13716	14,9
30,257	2,95	5159	5,6
30,297	2,95	6434	7,0
30,449	2,94	7306	7,9

Tabla 6

Lista de picos XRD para una realización del Compuesto 3 (Ejemplo 7) para picos con intensidades relativas >10%			
Posición [$^{\circ}2\theta$]	espacio d [$\text{\AA}$]	Intensidad (cuenta)	Intensidad relativa (%)
6,909	12,79	19018	20,7
6,963	12,70	13509	14,7
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
16,304	5,44	15526	16,9
16,350	5,42	14203	15,4
19,265	4,61	23648	25,7
19,861	4,47	10731	11,7
19,906	4,46	10331	11,2
21,628	4,11	10197	11,1
21,734	4,09	79383	86,3
23,963	3,71	11967	13,0
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2
25,124	3,54	12475	13,6
27,012	3,30	13716	14,9

Tabla 6.1

Lista de picos XRD para una realización del Compuesto 3 (Ejemplo 7) para picos con intensidades relativas >50%				
Posición [$^{\circ}2\theta$]	espacio d [$\text{\AA}$]	Intensidad (cuenta)	Intensidad relativa (%)	
8,692	10,17	92032	100,0	
12,107	7,31	51083	55,5	
21,734	4,09	79383	86,3	
24,352	3,66	48026	52,2	

Tabla 6.2

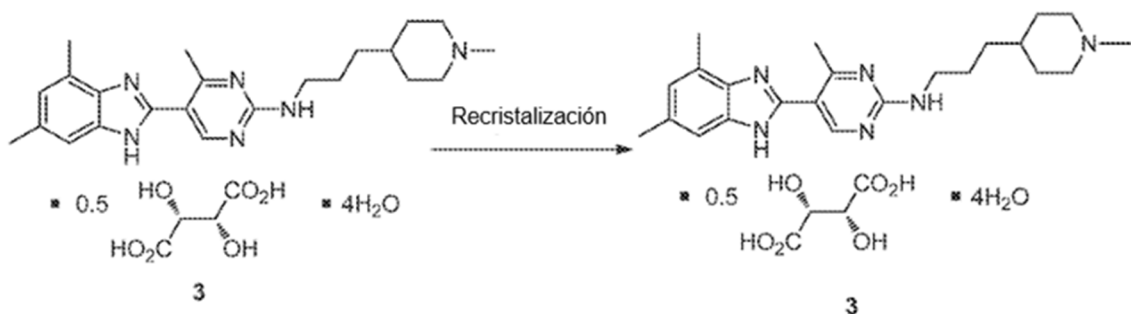
Lista de picos XRD para una realización del Compuesto 3 (Ejemplo 7) para picos con intensidades relativas >20%				
Posición [$^{\circ}2\theta$]	espacio d [$\text{\AA}$]	Intensidad (cuenta)	Intensidad relativa (%)	
6,909	12,79	19018	20,7	
8,692	10,17	92032	100,0	
12,107	7,31	51083	55,5	
19,265	4,61	23648	25,7	
21,734	4,09	79383	86,3	
24,052	3,70	28743	31,2	
24,352	3,66	48026	52,2	

Tabla 6.3

Lista de picos XRD para una realización del Compuesto 3 (Ejemplo 7) para picos con intensidades relativas de al menos 13%				
	Posición [$^{\circ}2\theta$]	espacio d [$\text{\AA}$]	Intensidad (cuenta)	Intensidad relativa (%)
	6,909	12,79	19018	20,7
	6,963	12,70	13509	14,7
	8,692	10,17	92032	100,0
	12,107	7,31	51083	55,5
	16,304	5,44	15526	16,9
	16,350	5,42	14203	15,4
	19,265	4,61	23648	25,7
	21,734	4,09	79383	86,3
	23,963	3,71	11967	13,0
	24,052	3,70	28743	31,2
	24,352	3,66	48026	52,2
	25,124	3,54	12475	13,6
	27,012	3,30	13716	14,9

Ejemplo 8. Recristalización de 5-(4,6-dimetilo-1H-bencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)propilo]-2-pirimidinamina 2,3-dihidroxi-butanodioato hidrato (1:0,5:4), Compuesto 3

[0114]



[0115] En un reactor de vidrio de 500 ml equipado con una sonda de temperatura y agitador mecánico, 5-(4,6-dimetilo-1Hbencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)propilo]-2-pirimidinamina 2,3-dihidroxi-butanodioato hidrato (1:0,5:4), Compuesto 3 (Ejemplo 5) (72,0 g, 133,4 mmol) se suspendió en agua (400,0 g) a 15-25°C. La suspensión blanca se calentó luego a 60°C en aprox. 30 min para disolver el sólido por completo. A la solución amarillenta resultante se le añadió una suspensión de cristales de siembra (0,36 g, 5-(4,6-dimetilo-1H-bencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)propilo]-2-pirimidinamina 2,3-dihidroxi-butanodioato hidrato (1:0,5:4), Compuesto 3.S, en 2 ml de agua, agitado a 20-25°C durante 1 h). La suspensión delgada se mantuvo a 40°C durante aproximadamente 1 h, luego se enfrió gradualmente a 5°C dentro de un mínimo de 9 h. Se mantuvo a 5°C durante la noche, antes de aislar el producto por centrifugación. Debido a que se realiza más de una cristalización de acuerdo con esta invención, la recristalización mencionada anteriormente para el Compuesto 3 a veces se denomina cuarta cristalización. A veces se le conoce como una tercera cristalización cuando el Compuesto 2,1 solo se ha cristalizado una vez. La torta del producto se lavó con agua (99,0 g). El producto húmedo se secó a temperatura ambiente/presión ambiente durante 5 días para producir el compuesto del título 3 (rendimiento del 97%), se recristalizó. Después de la recristalización de acuerdo con este Ejemplo 8, el Compuesto 3, que en el paso de precristalización tenía una pureza del 99,86%, tenía una pureza igual o aproximadamente 99,90%. Los cambios de pureza tras la recristalización del Compuesto 3 se muestran en la Tabla 7.

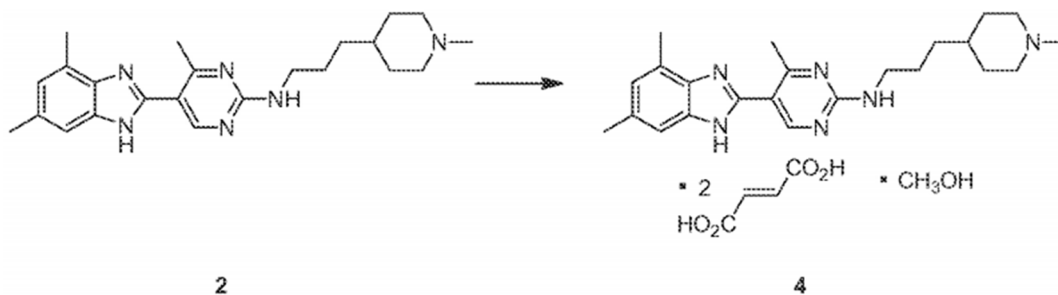
Tabla 7

Impureza	m/z [M+H] ⁺	Tiempo de retención relativo (RRT)	Impurezas promedio (%) en el Compuesto 3 antes de la recristalización	Impurezas promedio (%) en el Compuesto 3 después de la recristalización
I1	278	0,32	n. d.	n. d.
A2	276	0,48	n. d.	n. d.
I3	277	0,73	n. d.	n. d.
A4	395	0,81	n. d.	n. d.
I5	653	0,86	0,02	n. d.
A6	unk	0,87	n. d.	n. d.
A7	274/733	0,89	n. d.	n. d.
A8a y A8b	653/unk	0,91	n. d.	n. d.
I8	505	0,93	n. d.	n. d.
A10	unk	0,95	n. d.	n. d.
A11	unk	0,97	n. d.	n. d.
A12	unk	0,98	n. d.	n. d.
Compuesto 3	393	1,00	99,86	99,90
A13	unk	1,03	n. d.	n. d.
I7	407	1,04	0,06	0,05
A15	unk	1,048	n. d.	n. d.
A16	unk	1,057	n. d.	n. d.
A17	unk	1,064	n. d.	n. d.
A18a y A18b	512/409	1,07	n. d.	0,02
A19	unk	1,08	n. d.	n. d.
A20	unk	1,10	n. d.	n. d.
A21	unk	1,14	0,04	0,04
A22	847	1,17	n. d.	n. d.

Abreviaturas utilizadas en la tabla inmediatamente anterior: nd = no detectado, unk = desconocido, na = no analizado

Ejemplo 9. Preparación de 5-(4,6-dimetilo-1H-bencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)-propilo]-2-pirimidinamina fumarato metanolato (1:2:1), Compuesto 4.

[0116]



[0117] A un matraz Erlenmeyer de 500 ml que contenía 10,012 g (0,0255 mol) de 5-(4,6-dimetilo-1H-bencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)propilo]-2-pirimidinamina, Compuesto 2, se añadió 6,2155 g de ácido fumárico (2,1 equivalentes) y una barra agitadora. A esa mezcla sólida, se añadieron aproximadamente 300 ml de MeOH: EtOAc caliente 1:1 (relación en peso) mientras se calentaba y se agitaba. El término "solvente caliente" se usa aquí para que dicho solvente se caliente en base a dicho punto de ebullición del solvente. En algunas realizaciones, se usó MeOH: EtOAc caliente a una temperatura de aproximadamente 50°C a 60°C. Se puede agregar solvente adicional hasta que todos los sólidos estén completamente disueltos. La mezcla de la solución se dejó calentar a temperatura de ebullición durante otros 10 minutos para dar una solución amarilla homogénea. La mezcla de reacción se retiró de la placa calefactora y se dejó enfriar a temperatura ambiente (ta) en la mesa de trabajo. El precipitado se formó como grupos en el fondo del matraz después de 2 días. 13,0702 g de 5-(4,6-dimetilo-1H-bencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)-propilo]-2-pirimidinamina fumarato de metanolato (1:2: 1), Compuesto 4, como un cristalino sólido amarillo claro se recogió por filtro de vacío. Los perfiles de DRX confirmaron el patrón único de la sal de fumarato deseada y de acuerdo con el análisis de gases de IR-off, este material es un solvato de metanol de la sal de fumarato (pérdida de peso del 4,1%).

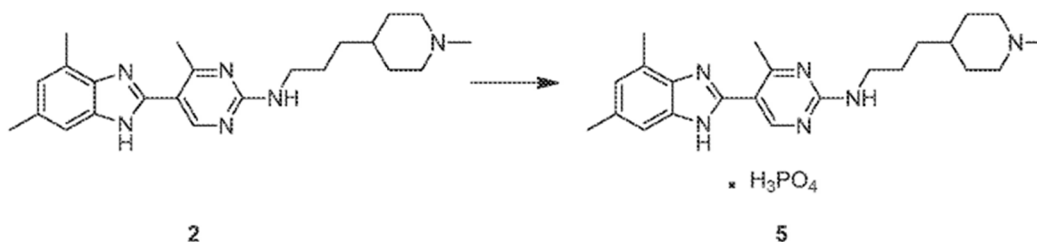
[0118] En contraste con las observaciones hechas en los Ejemplos 5 y 7, las realizaciones de Compuesto 4 obtenidas como se describe en este Ejemplo 9 tenía perfiles de impureza que no presentan una mejora general con respecto al Compuesto 2. Además, los ensayos de realizaciones de esta sal de fumarato indicaron composiciones variables que incluyen mezclas de mono y di-fumarato. Además, el ácido fumárico presenta una solubilidad comparativamente menor en disolventes que típicamente son preferibles para la formación de sal.

Tabla 8

Perfil de impurezas de los compuestos 2 y 4 (Ejemplo 9)		
	Compuesto 2	Compuesto 4
Impureza 1 (I1)	0,03	0
Impureza 2 (I2)	0	0,03
Impureza 3 (I3)	0,04	0
Impureza 4 (I4)	0,18	0,22
Impureza 5 (I5)	0,37	0,18
Impureza 6 (I6)	0,07	0,02
Impureza 7 (I7)	0,17	0,16
Impureza 8 (I8)	0,15	0,07
Impureza 9 (I9)	0,08	0
Impureza 10 (I10)	0,09	0,16

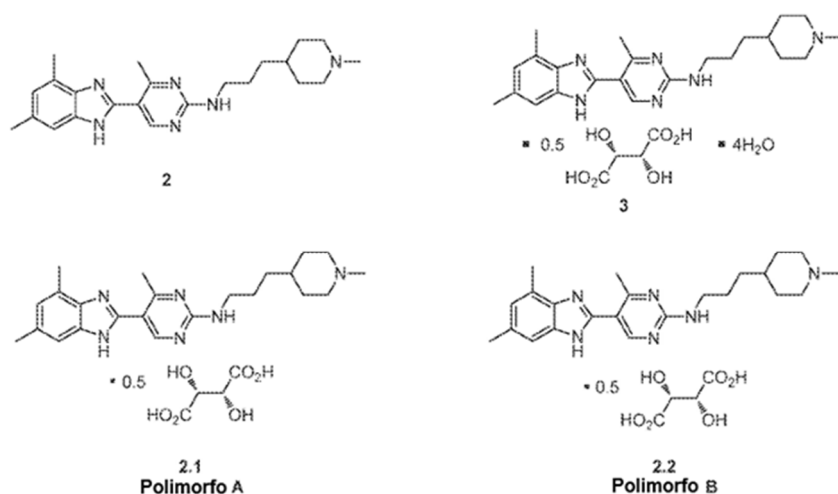
Ejemplo 10. Preparación de 5-(4,6-dimetilo-1H-bencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)-propilo]-2-fosfato de pirimidinamina (1:1), Compuesto 5

[0119]



[0120] A un matraz Erlenmeyer de 50 ml que contenía 500,32 mg (1,275 mmol) de 5-(4,6-dimetilo-1H-bencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)propilo]-2-pirimidinamina), el Compuesto 2 y una barra de agitación, se añadió aproximadamente 20 mL de solvente caliente 50:50 MeOH: EtOH. En algunas realizaciones, se usó MeOH: EtOH caliente a una temperatura de aproximadamente 50°C a 60°C. Se obtuvo una solución amarilla clara. La solución se llevó a temperatura de ebullición en una placa caliente con agitación, y se añadieron gota a gota 96 µl de ácido fosfórico (85% en agua, 1,1 equivalentes). La mezcla de reacción se volvió turbia a medida que se añadió el ácido, pero cambió rápidamente a una solución amarilla transparente a medida que se agitó. La mezcla de reacción se dejó calentar en la placa caliente a baja temperatura durante otros 10 minutos antes de retirarla y se dejó enfriar a temperatura ambiente en el banco. El matraz se dejó a temperatura ambiente durante la noche para permitir que precipitaran los cristales. Para este experimento, se añadió una pequeña espátula de la sal de fosfato a la mezcla de reacción tal como se sembró y se dejó abierta a temperatura ambiente durante la noche para formar cristales. Se forman agujas cristalinas muy finas en el fondo del matraz después de 2 días. 531,3 mg (85% de rendimiento) del 5-8 (4,6-dimetilo-1H-bencimidazol-2-ilo)-4-metilo-N-[3-(1-metilo-4-piperidinilo)-propilo]-2-pirimidinamina fosfato (1:1), el compuesto 5 se recogió por filtro de vacío. La precipitación ocurrirá a temperatura ambiente después de 2 días o más sin siembra, pero forma una capa de aceite en el fondo del matraz si se deja a temperatura fría (5°C). Se observaron pérdidas significativas en las aguas madres en algunas formas de realización. Además, esta sal de fosfato tendió a formar un aceite pegajoso en las paredes del reactor, lo que hace que sea más difícil de manejar que cualquiera de los Compuestos 2,1 y 3. Los Perfiles XRD confirmaron el patrón de la sal de fosfato deseada. En cuanto a la pureza, esta sal de fosfato no mostró una mejor capacidad de segregación de impurezas con respecto a la del Compuesto 2,1.

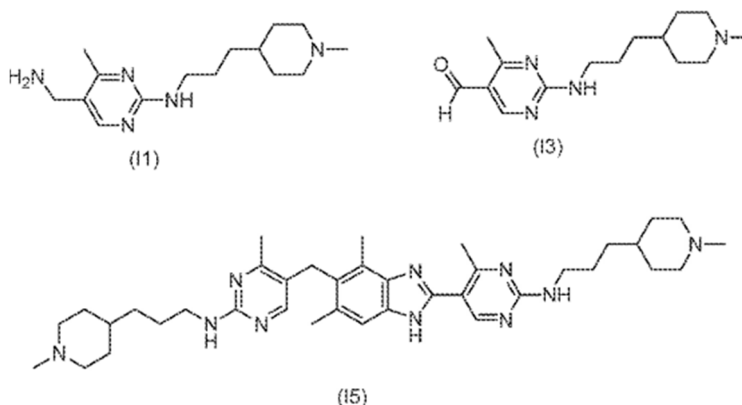
[0121] Los Ejemplos 2-5 y 7 describen metodologías sintéticas de acuerdo con esta invención para compuestos tales como los siguientes compuestos:



Además de las características de segregación de impurezas de varios de tales compuestos como se indica en los Ejemplos anteriores, también se observa que las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto 2 son generalmente preferibles para uso farmacéutico para formulaciones del propio compuesto de base libre 2. Además, el Compuesto 3 se presenta como una forma bien caracterizada que generalmente es preferible a las sales anhidras, como los Compuestos 2,1 y 2,2, que se presentan en más de una forma (como los polimorfos A y B, respectivamente). Cuando el Compuesto 3 se preparó a partir del Compuesto 2 de base libre (Ejemplo 5) o del Compuesto 2,1 de hemitartrato anhidro (Ejemplo 7), se descubrió que el Compuesto 3 era altamente puro con aproximadamente un 99,86% de pureza. Una recristalización adicional mejoró su pureza a aproximadamente el 99,90%, y no se encontraron otras formas de sal en dicha recristalización. Debido a que no se detectó la conversión del Compuesto 3 en otras formas, este compuesto proporciona la posibilidad ventajosa de llevar a cabo con él el desarrollo de formulación a base acuosa, como el trabajo de granulación en húmedo. Mientras que en este documento se describe una recristalización del Compuesto 2,1, véase el Ejemplo 3, paso E, las propiedades de segregación de impurezas del Compuesto 3 son tales que su síntesis en los altos grados de pureza ejemplificados en el presente no tiene que depender de una recristalización de dicho Compuesto 2,1, que se presenta en los ejemplos anteriores con fines ilustrativos.

Ejemplo 11. Algunas fórmulas y caracterizaciones estructurales de impurezas.

[0122]



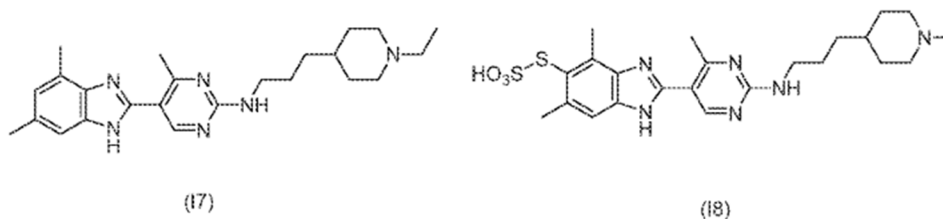


Tabla 9

Designación de impureza	Caracterización
I1	Peso molecular 277, Compuesto de estructura I1
I2	Peso molecular 394.
I3	Peso molecular 276, Compuesto de estructura I3
I4	Peso molecular 652.
I5	Peso molecular 652, Compuesto de estructura I5
I6	Peso molecular 732.
I7	Peso molecular 406, Compuesto de estructura I7
I8	Peso molecular 504, Compuesto de estructura I8
I9	El tiempo de retención relativo es 1,07.
I10	El tiempo de retención relativo es 1,37.
I11	El peso molecular estimado es 277

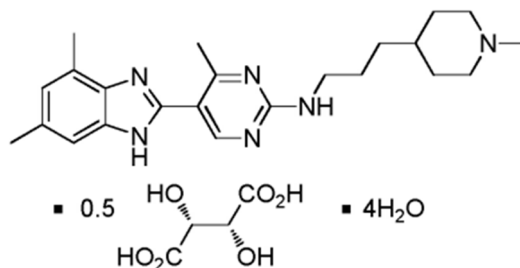
[0123] Cuando el material al que se hace referencia en este documento se caracteriza por decir que cualquier contenido de impureza dado es "0", o que tal impureza dada es no detectado, típicamente abreviado como "n.d." o "nd", entonces dicho material también se conoce como "sustancialmente libre de" cualquier impureza dada.

[0124] Las impurezas se analizaron de acuerdo con la cromatografía estándar líquida de alto rendimiento (HPLC) con detección por espectrometría de masas (EM) o la espectroscopia ultra-violeta (UV), la búsqueda de una o más de la masa de la impureza, tiempo de retención relativo, y la cantidad (como porcentaje de área relativa), y se proporcionan aquí mediante el uso de la notación que es típica en tales metodologías estándar. Para una revisión ilustrativa de la misma, véase, por ejemplo, S. Levin, "High Performance Liquid Chromatography (HPLC) in the pharmaceutical analysis", Medtechnia (febrero de 2010), (que describe los modos de HPLC, la teoría de HPLC, el papel de HPLC en análisis de fármacos y separaciones especializadas de HPLC; disponible, por ejemplo, en http://www.forumsci.co.il/HPLC/WEBPharm_Review/HPLC_pharma_Modes-RP.html).

[0125] Las cantidades de impurezas informadas en este documento se determinaron a un nivel inferior al nivel permitido en los estándares de esta industria. Por ejemplo, en una validación del método de análisis de impurezas del Compuesto 2, se encontró una desviación estándar relativa de no más del 4% (es decir, si la cantidad de impurezas y en este caso fuera 0,05%, una desviación estándar relativa de no más de 4% significaría que y sería $0,05 \pm 0,002\%$).

REIVINDICACIONES

1. Un tetrahidrato de hemitartrato de [5-(4,6-dimetilo-1H-benzimidazol-2-ilo)-4-metilo-pirimidina-2-ilo]-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilo]-amina de fórmula:



2. Un tetrahidrato de hemitartrato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el perfil de difracción de rayos X de dicho tetrahidrato de hemitartrato comprende los siguientes picos:

Posición [°2θ]	espacio d [Å]	Intensidad (recuentos)	Intensidad relativa (%)
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
21,734	4,09	79383	86,3
24,352	3,66	48026	52,2

3. Un tetrahidrato de hemitartrato de acuerdo con reivindicación 1, en donde el perfil de difracción de rayos X de dicho tetrahidrato de hemitartrato comprende los siguientes picos:

Posición [°2θ]	espacio d [Å]	Intensidad (recuentos)	Intensidad relativa (%)
6,909	12,79	19018	20,7
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
19,265	4,61	23648	25,7
21,734	4,09	79383	86,3
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2

4. Un tetrahidrato de hemitartrato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el perfil de difracción de rayos X de dicho tetrahidrato de hemitartrato comprende los siguientes picos:

Posición [°2θ]	espacio d [Å]	Intensidad (recuentos)	Intensidad relativa (%)
6,909	12,79	19018	20,7
6,963	12,70	13509	14,7
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
16,304	5,44	15526	16,9
16,350	5,42	14203	15,4
19,265	4,61	23648	25,7
21,734	4,09	79383	86,3
23,963	3,71	11967	13,0
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2
25,124	3,54	12475	13,6
27,012	3,30	13716	14,9

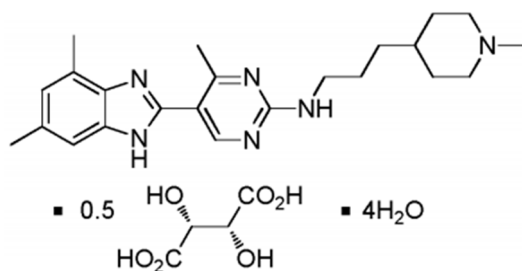
5. Un tetrahidrato de hemitartrato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el perfil de difracción de rayos X de dicho tetrahidrato de hemitartrato comprende los siguientes picos:

Posición [°2θ]	espacio d [Å]	Intensidad (recuentos)	Intensidad relativa (%)
6,909	12,79	19018	20,7
6,963	12,70	13509	14,7
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
16,304	5,44	15526	16,9
16,350	5,42	14203	15,4
19,265	4,61	23648	25,7
19,861	4,47	10731	11,7
19,906	4,46	10331	11,2
21,628	4,11	10197	11,1
21,734	4,09	79383	86,3
23,963	3,71	11967	13,0
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2
25,124	3,54	12475	13,6
27,012	3,30	13716	14,9

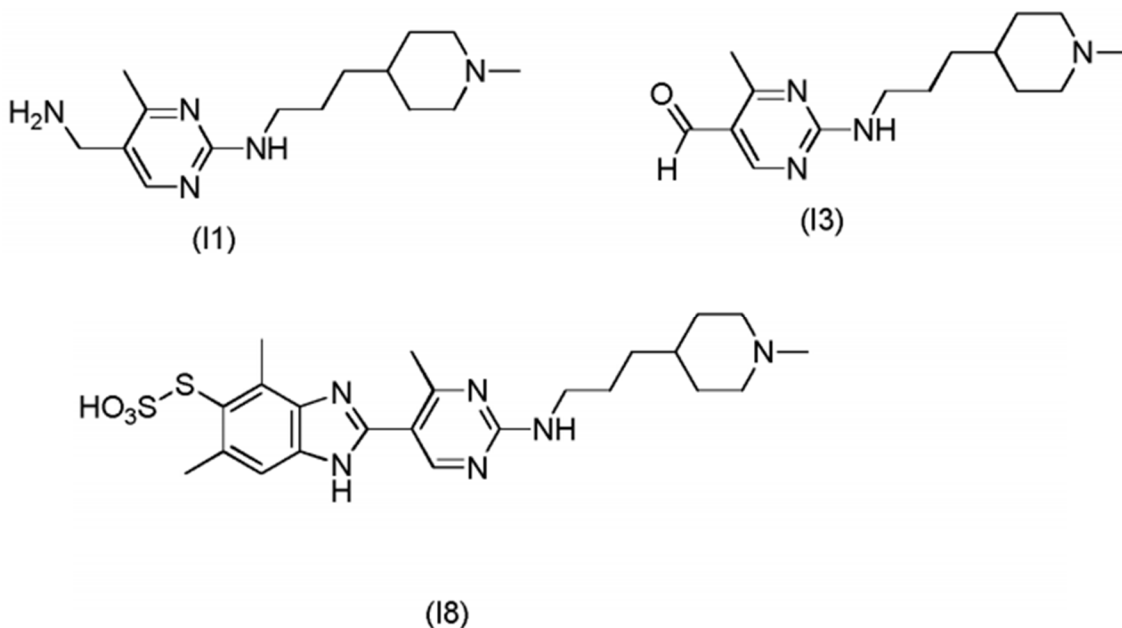
6. Un tetrahidrato de hemitartrato de acuerdo con reivindicación 1, en donde el perfil de difracción de rayos X de dicho tetrahidrato de hemitartrato comprende los siguientes picos:

Posición [°2θ]	espacio d [Å]	Intensidad (recuentos)	Intensidad relativa (%)
6,909	12,79	19018	20,7
6,963	12,70	13509	14,7
8,692	10,17	92032	100,0
11,957	7,40	5763	6,3
12,107	7,31	51083	55,5
12,419	7,13	6894	7,5
13,956	6,35	5038	5,5
14,463	6,12	6922	7,5
15,355	5,77	6205	6,7
15,393	5,76	5573	6,1
15,755	5,62	4416	4,8
16,304	5,44	15526	16,9
16,350	5,42	14203	15,4
17,051	5,20	6303	6,8
17,442	5,08	5085	5,5
18,445	4,81	7903	8,6
18,540	4,79	5021	5,5
19,265	4,61	23648	25,7
19,861	4,47	10731	11,7
19,906	4,46	10331	11,2
21,628	4,11	10197	11,1
21,734	4,09	79383	86,3
22,514	3,95	8529	9,3
23,115	3,85	4787	5,2
23,963	3,71	11967	13,0
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2
25,124	3,54	12475	13,6
26,434	3,37	8095	8,8
27,012	3,30	13716	14,9
30,257	2,95	5159	5,6
30,297	2,95	6434	7,0
30,449	2,94	7306	7,9

7. Un tetrahidrato de hemitartrato de [5-(4,6-dimetilo-1H-benzimidazol-2-ilo)-4-metilo-pirimidina-2-ilo]-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilo]-amina de fórmula:

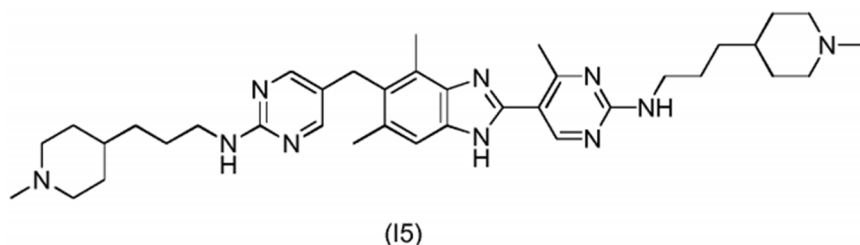


en donde dicho tetrahidrato de hemitartrato está sustancialmente libre de al menos impurezas I1, I3 e I8 de fórmulas:

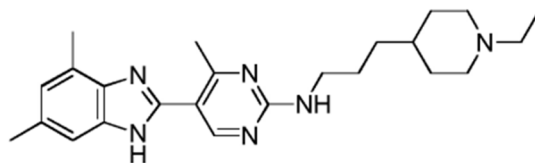


en donde el término "sustancialmente libre" significa que la impureza no puede detectarse usando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección por espectrometría de masas (EM) o espectroscopía ultra-violeta (UV), que encuentra una o más de la masa de la impureza, el tiempo de retención relativo y la cantidad (como porcentaje de área relativa).

8. Un tetrahidrato de hemitartrato de [5-(4,6-dimetilo-1H-benzimidazol-2-ilo)-4-metilo-pirimidina-2-ilo]-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilo]-amina según la reivindicación 7, en donde dicho tetrahidrato de hemitartrato está además sustancialmente libre de al menos impurezas I5 de fórmula:

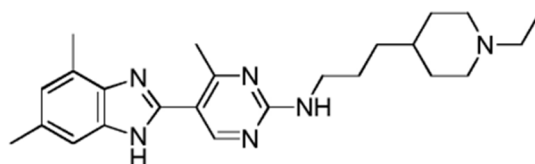


9. Un tetrahidrato de hemitartrato de [5-(4,6-dimetilo-1H-benzimidazol-2-ilo)-4-metilo-pirimidina-2-ilo]-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilo]-amina según la reivindicación 8, en donde dicho tetrahidrato de hemitartrato no contiene más de aproximadamente 0,2% de impureza. I7 de fórmula:



(I7)

10. Un tetrahidrato de hemitartrato de [5-(4,6-dimetilo-1H-benzimidazol-2-ilo)-4-metilo-pirimidina-2-ilo]-[3-(1-metilo-piperidina-4-ilo)-propilo]-amina de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho tetrahidrato de hemitartrato no contiene más de aproximadamente 0,06% de impureza I7 de fórmula:



(I7)

11. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por la actividad del receptor de histamina H₄, que comprende una cantidad efectiva de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 7 a 10, en donde la enfermedad, trastorno o afección médica es inflamación,

o en donde la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste en: trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedad autoinmune, trastornos linfáticos y trastornos de inmunodeficiencia,

o en donde la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona de: alergia, asma, enfermedades autoinmunes y prurito,

o en donde dicha enfermedad inflamatoria intestinal es uno de colitis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

o en donde la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona entre: alergia, asma, asma eosinofílica, ojo seco, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino, psoriasis, prurito, picazón en la piel, dermatitis atópica, urticaria, inflamación ocular, conjuntivitis, pólipos nasales, al rinitis lergica, picor nasal, infecciones parasitarias o fúngicas, hidradenitis supurativa, neoplasia maligna, como linfoma, ictericia, policitemia, queratodermia palmoplantar punteada, enfermedad tiroidea/hiperparatiroidismo, diabetes, varicela, anemia ferropénica, enfermedades psiquiátricas, picazón inducida por medicamentos; colestasis picazón relacionada con el embarazo, xerosis, quemaduras solares, caspa, costra/cicatrices, picaduras de insectos, hiedra venenosa, roble venenoso, hemorroides, dermatitis de contacto, picazón asociada con la edad, picazón asociada con diálisis, esclerodermia, enfermedades tiroideas autoinmunes, diabetes mellitus inmunomediada, lupus, miastenia gravis, neuropatías autoinmunes, uveítis autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, hepatitis autoinmune, circuloimmune, hepatitis autoinmune, circuloimmune, cirugía, enfermedad autoinmune ooforitis y orquitis, enfermedad autoinmune de la glándula suprarrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatía, síndrome de Sjogren y prurito.

12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso en terapia.

13. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece o se le diagnostica una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad del receptor de histamina H₄, en donde el método comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1, en donde la enfermedad, trastorno o afección médica es inflamación,

o en donde la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste en: trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedades autoinmunes, trastornos linfáticos y trastornos de inmunodeficiencia,

o en donde la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona entre: alergia, asma, enfermedades autoinmunes y prurito,

o en donde dicha enfermedad inflamatoria intestinal es una de colitis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa,

o en donde la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona de: alergia, asma, asma eosinofílica, ojo seco, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias intestinales, psoriasis, prurito, picazón en la piel, dermatitis atópica, urticaria, inflamación ocular, conjuntivitis, pólipos nasales, rinitis alérgica, picazón nasal, infecciones parasitarias o fúngicas, hidradenitis supurativa, neoplasia maligna, como linfoma, ictericia, policitemia, queratodermia palmoplantar punteada, enfermedad tiroidea/hiperparatiroidismo, diabetes, varicela, anemia ferropénica, enfermedades psiquiátricas, picazón inducida por medicamentos; colestasis picazón relacionada con el embarazo, xerosis, quemaduras solares, caspa, costra/cicatrices, picaduras de insectos, hiedra venenosa, roble venenoso, hemorroides, dermatitis de contacto, picazón asociada con la edad, picazón asociada con diálisis, esclerodermia, enfermedades tiroideas autoinmunes, diabetes mellitus inmunomediada, lupus, miastenia gravis, neuropatías autoinmunes, uveítis autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, hepatitis autoinmune, circuloimmune, hepatitis autoinmune, circuloimmune, cirugía, enfermedad autoinmune ooforitis y orquitis, enfermedad autoinmune de la glándula suprarrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatía, síndrome de Sjogren y prurito.

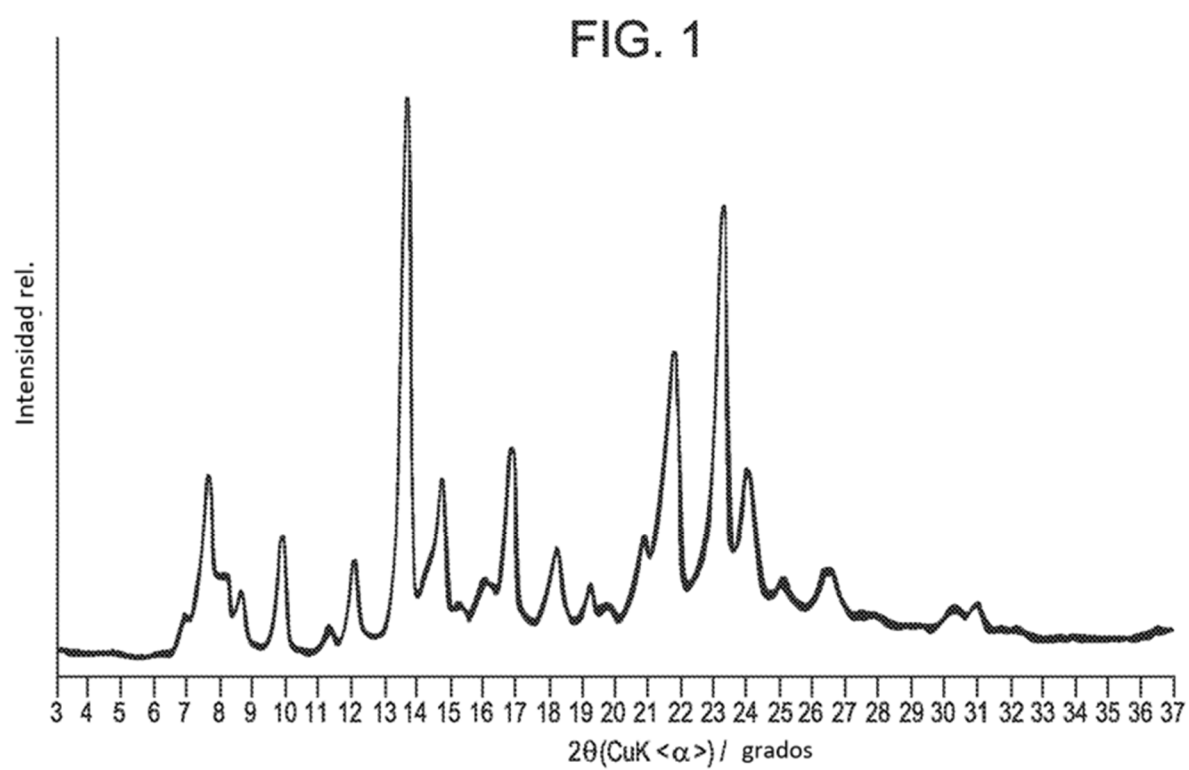


FIG. 2

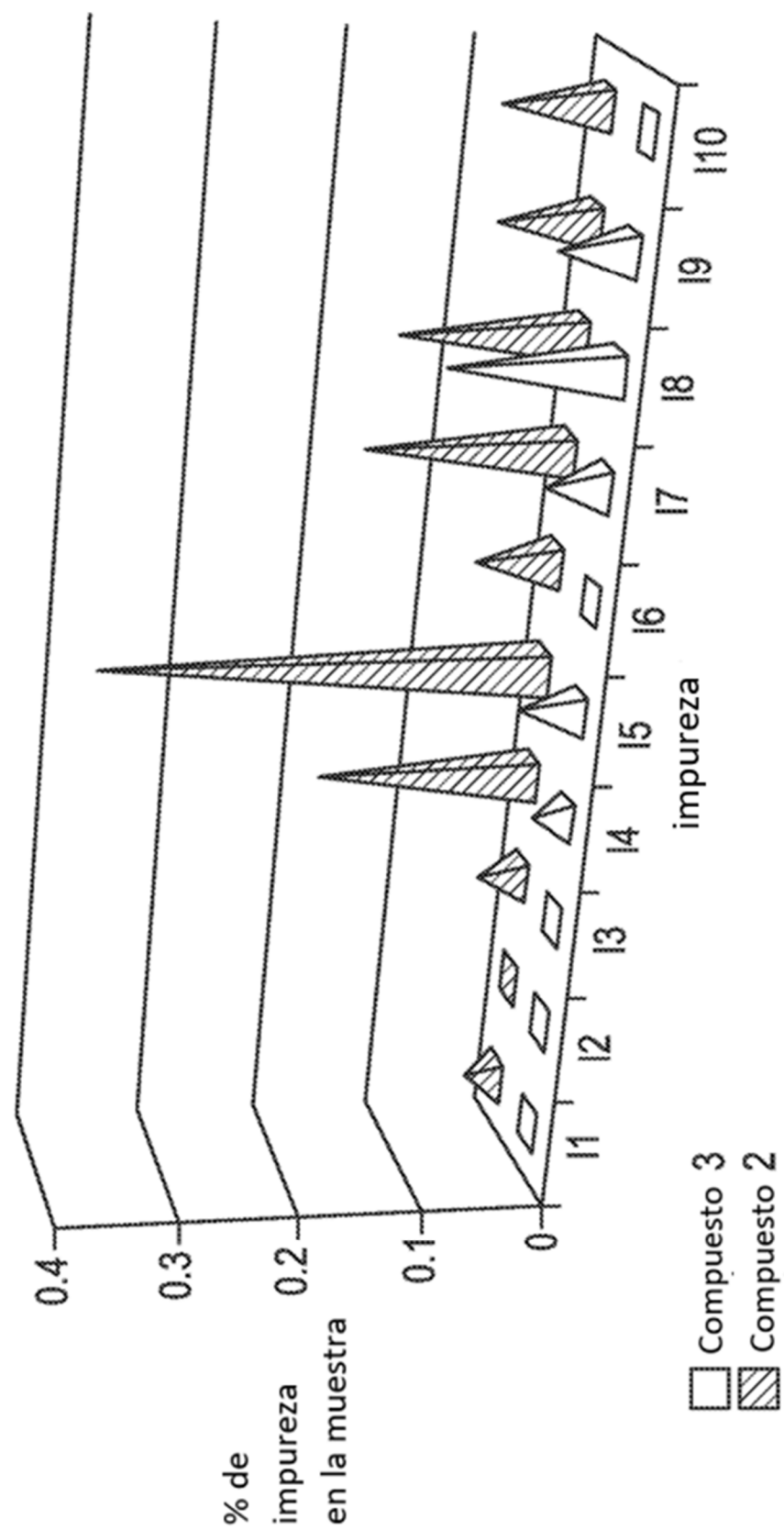
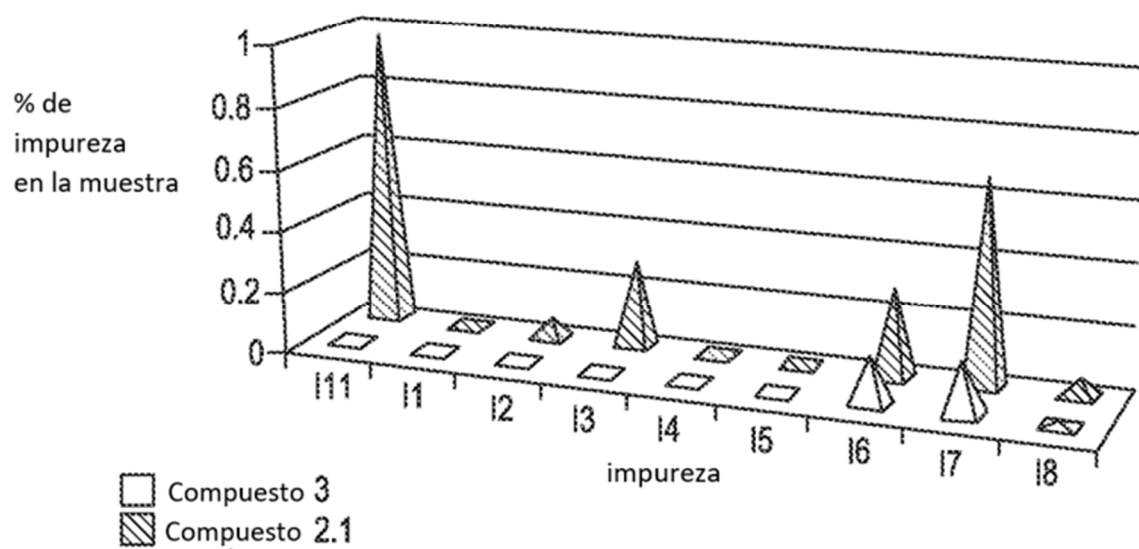


FIG. 3



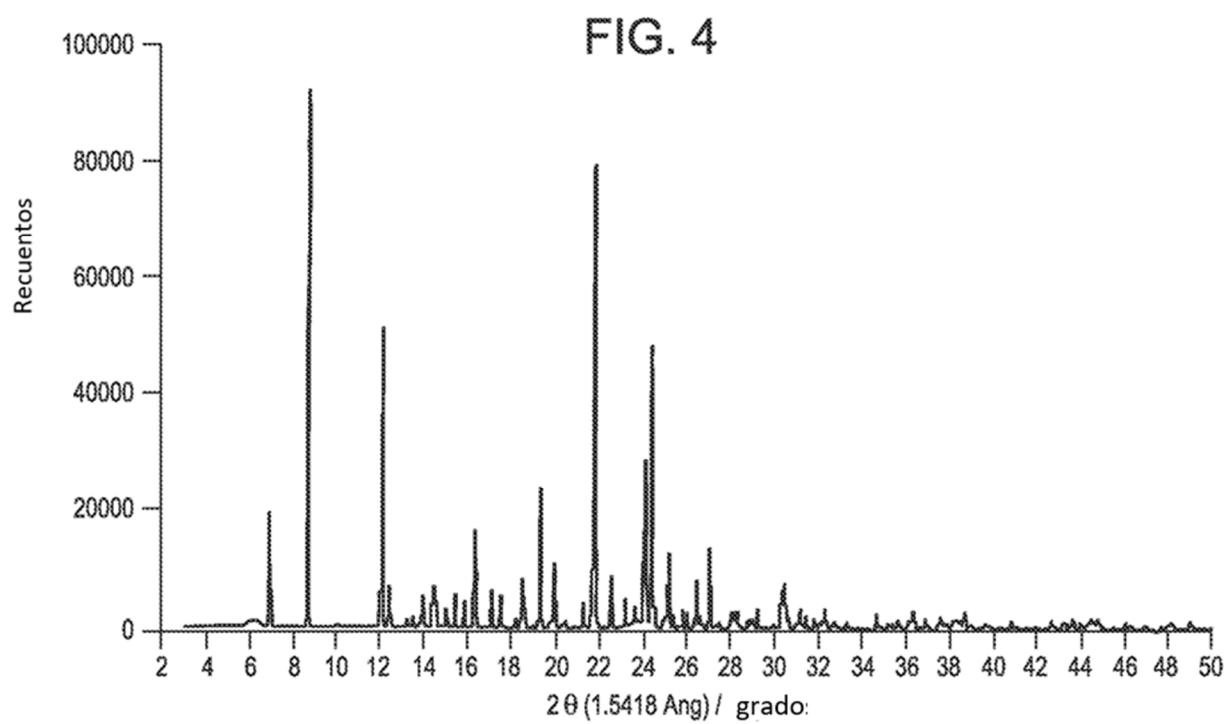


FIG. 5

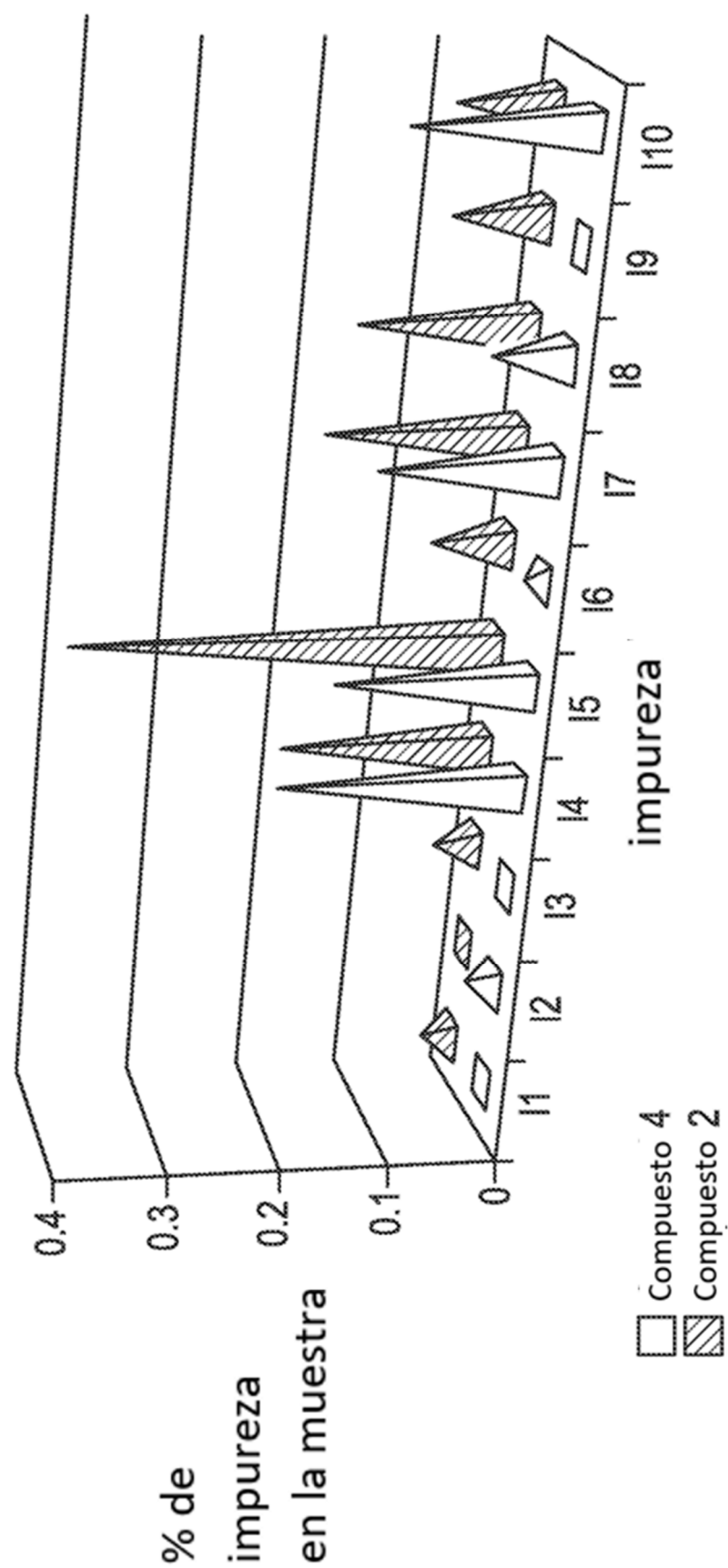


FIG. 6

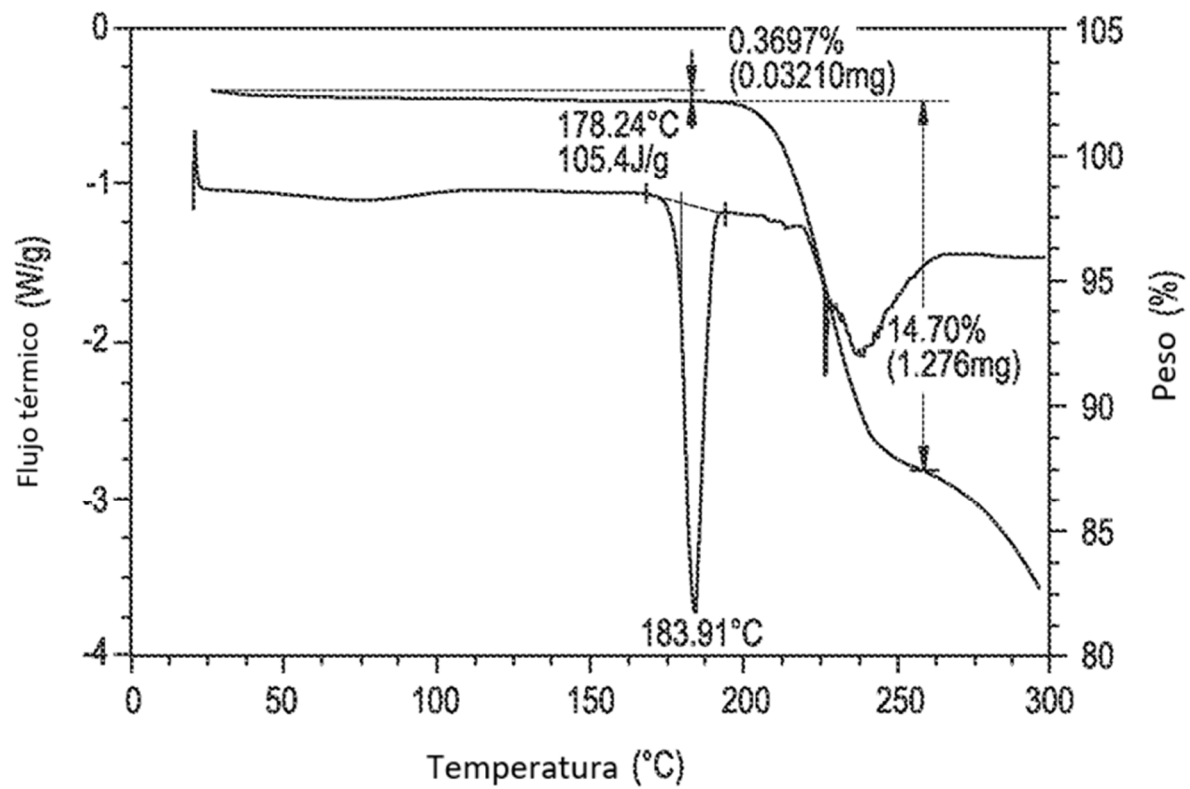


FIG. 7

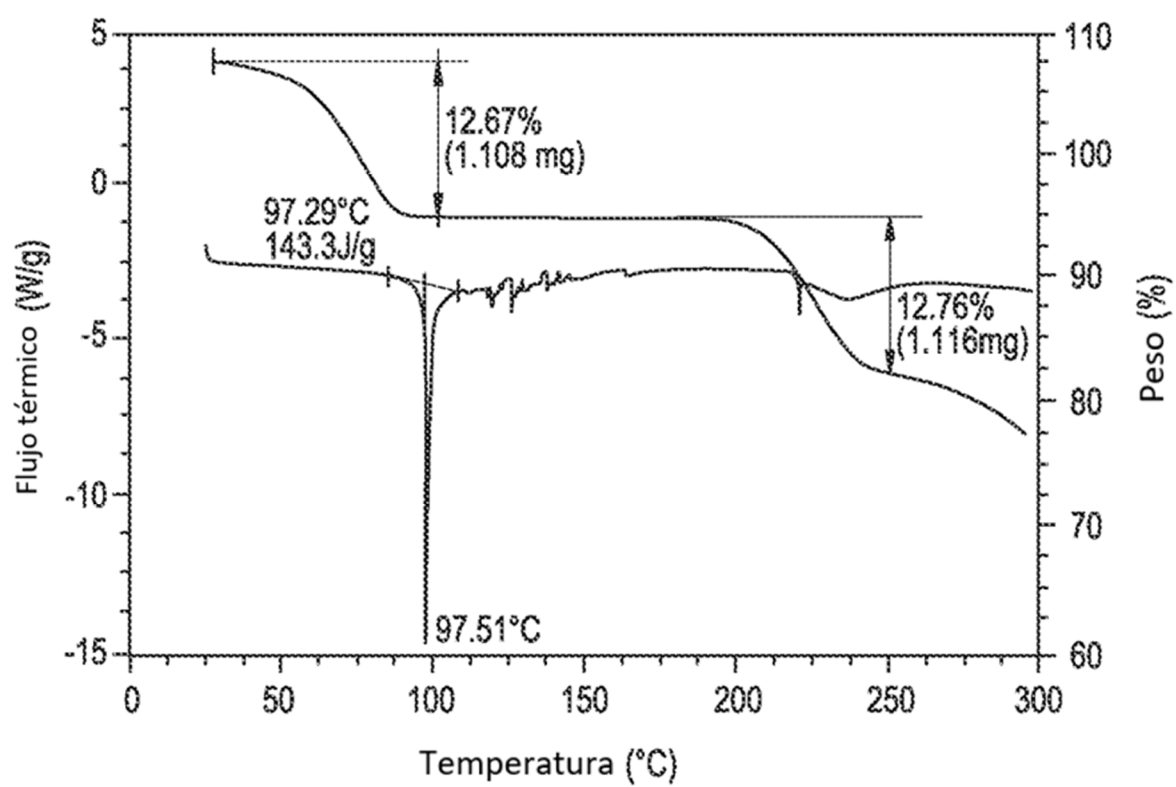


FIG. 8

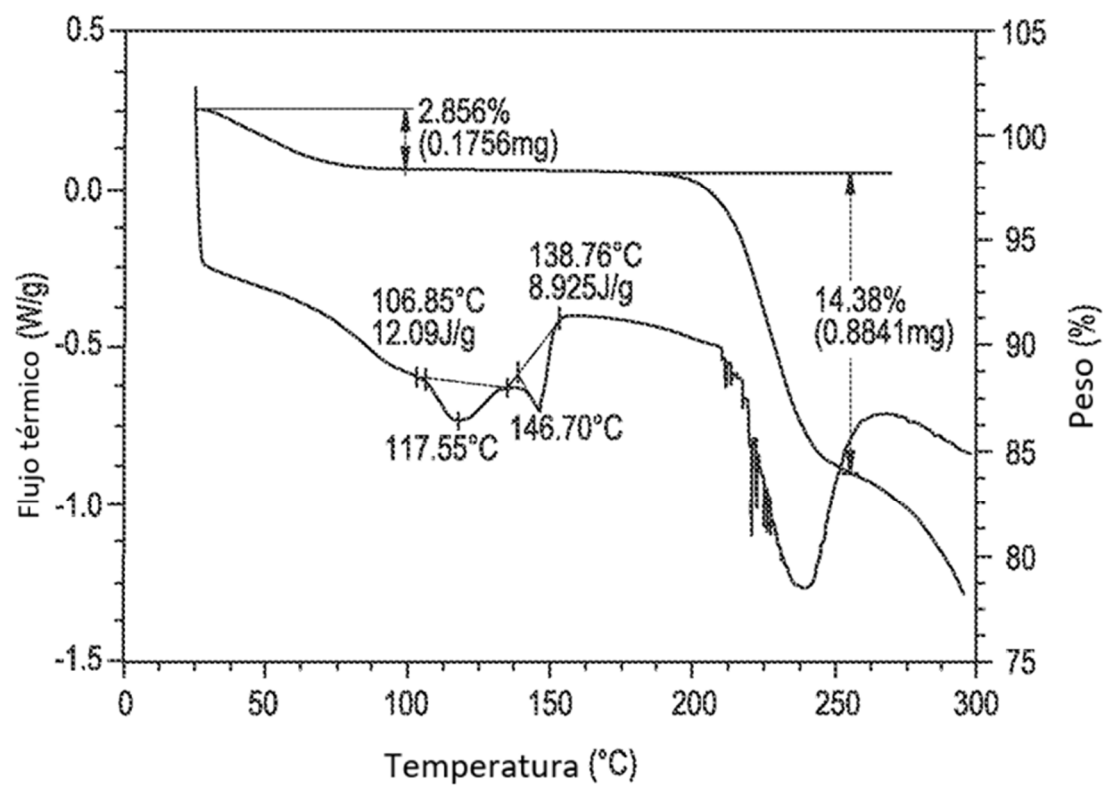


FIG. 9

