

QF



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-000461-00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:00:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

11-461

54. TÍTULO: PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE
PIRIMIDINA SUSTITUIDOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 31/497**

71. SOLICITANTE **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

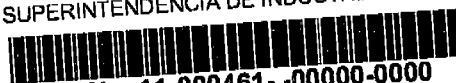
DOMICILIO **Beerse, Bélgica.**

74. APODERADO **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**

22. BOGOTÁ, D.C.

RES-
30-01-2011

Completado 80 folios
09-01-2011



No. 11-000461- -00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:00:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA**
N.V.

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución : Bélgica

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **DILIA MARIA RODRIGUEZ**
D'ALEMAN

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882

T.P. 20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/049027 Fecha 29 de junio de 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/002774 A1 Fecha 07 de enero de 2010

6 **TÍTULO (54)** PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA SUSTITUIDOS.

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/497

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen
Estados Unidos de América

(32) Fecha

30 de junio de 2008

(31) Número de Solicitud

61/076,752

9 Comprobante de pago No. 10-104,811 // 10-111,277 // 10-111,403 // 10-101,050 // 10-101,094

//10-111,266 // 10-111,333 Fecha 09/12/2010 // 27 /12/ 2010 // 29/11/2010

☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud

☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona

☐ Poderes si fuere el caso

☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante

☐ Declaraciones

☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA

☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.

☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas

☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico

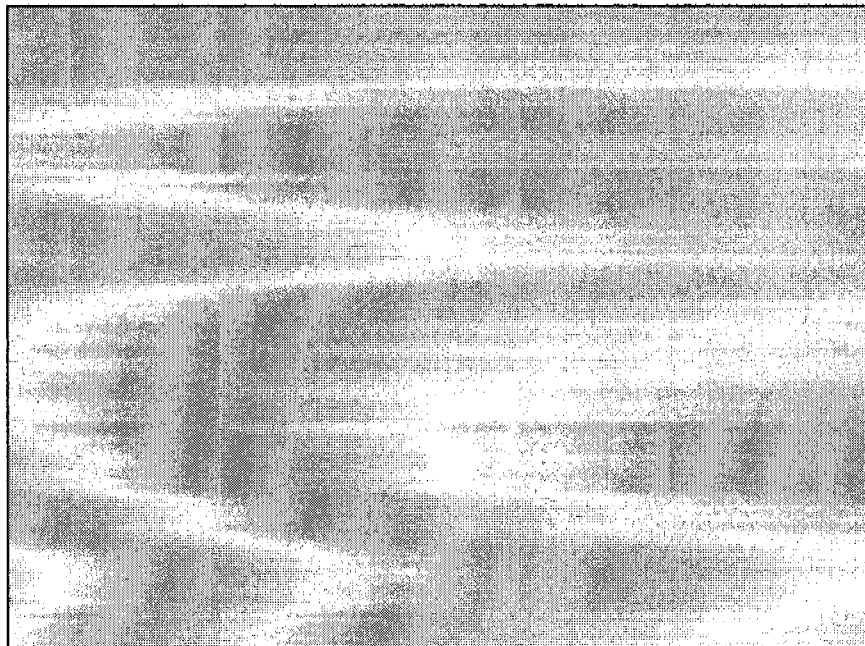
☐ Arte final 12 X 12 .

☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

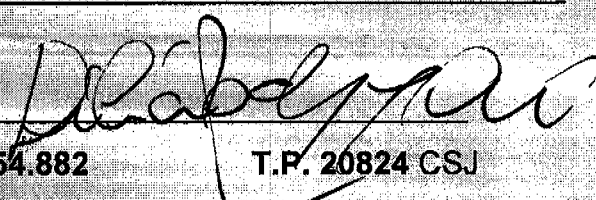
☐ Otros: Inventores Nombrados bajo la Regla 4.17

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: 

C.C. 41.654.882

T.P. 20824 CSJ

ANEXO
INVENTORES

- 1.) **CESCO-CANCIAN, Sergio**
(4108 Shannon, Bethlehem, Pennsylvania 18020, Estados Unidos de América);
- 2.) **CHEN, Hongfeng**
(5521 Limeric Circle, #33, Wilmington, Delaware 19808, Estados Unidos de América);
- 3.) **GRIMM, Jeffrey, S.**
(64 Country Squire Way, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos de América);
- 4.) **MANI, Neelakandha, S.**
(13109 Russet Leaf Lane, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
- 5.) **MAPES, Christopher, M.**
(8255 Pasadena Avenue, La Mesa, California 91941, Estados Unidos de América);
- 6.) **PALMER, David, C.**
(605 Covered Bridge Lane, Doylestown, Pennsylvania 18901, Estados Unidos de América);
- 7.) **PIPPEL, Daniel, J.**
(13106 Caminito Mar Villa, Del Mar, California 92014, Estados Unidos de América);
- 8.) **SORGI, Kirk, L.**
(2543 Red Gate Drive, Doylestown, Pennsylvania 18902, Estados Unidos de América);
- 9.) **XIAO, Tong**
(202 West Locust Avenue, Edison, New Jersey 08820, Estados Unidos de América);

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-000461- -00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:00:47

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Trib. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 148

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 104,811
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	343200094	07/12/2010	37,075,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	470,000.00
TOTAL :			470,000.00

SON: CUATROCIENTOS SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

P-2797

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800174099-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-000461- -00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:00:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 111,277
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	042754397	411713805	27/12/2010	21,130,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 900174088-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 111,403
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-000461- -00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:00:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	VAL. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	411713805	27/12/2010	21,136,660.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	90005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
	TOTAL :	1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

5

AL-44222-224

Fecha: 2011-01-04 15:00:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146

[illegible]

0094 : VERIFIED ON 06 JUL 2000

ACQUISITION	FILE NO.	PAGE	INDEX	NO. OF	COPIES	ST. NO.
-------------	----------	------	-------	--------	--------	---------

NAME	IDENTIFIER	CONCEPT	TYPE	CONCEPT
...	...	...	...	...

44	INICIACION DE LICENCIAS Y SERVICIO	550,000.00
	TOTAL :	500,000.00

2025 RELEASE UNDER E.O. 14176

22. *Staphylococcus aureus* =

PR-90 DE C/P POLIDORO AL EXPERIENTE AG.

0-2797

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-000461- -00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:00:47

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 146

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 101,094

FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353180914	26/11/2010	85,235,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CADA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176088-7

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 111,266
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-000461-00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:00:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411713905	27/12/2010	21,150,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
	93 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	155,000.00
	TOTAL :	155,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174099-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 111,333
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-000461- -00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:00:47

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 146

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754327	011713905	27/12/2010	21,130,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10,000.00
		TOTAL :	10,000.00

SON: DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

21

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
AMANDA LIN HAYNES
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
AMANDA LIN HAYNES, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF JUNE 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A367051
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

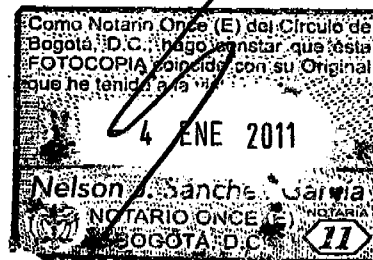


Certificate Number: 1146991910

Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "R. David Rousseau", written over a horizontal line.



10

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 · Fax: (57 1) 6350824 · Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de JANSSEN
PHARMACEUTICA NV

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en Turnhout-
seweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía
No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO
RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp.
36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden
en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad,
autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo,
Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o
cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de
Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de
utilidad, discos industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres
y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovacio-
nes, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y
licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera
de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y
know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o
licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas,
transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración,
reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad,
protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos
industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos
derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia
desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias,
acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en
juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y
de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en
contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados
quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en
árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y
renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir
los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para
recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales,
sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned PETER L HERRIDGE

legal representative(s) of de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

an organization existing under the laws of BELGIUM

and in present execution of its business activity, domiciled Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse, Belgium.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and
CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No.
40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their
appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or
juridical person, specially before those Administrative, Administrative-
Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters
concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial
Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties;
Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as
their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and
licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as
protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating
authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes
of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or
legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of
licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived
from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions
resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages
actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or
Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police
actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to:
conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take
possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted
in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive
notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this
Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at NEW BRUNSWICK, NJ USA

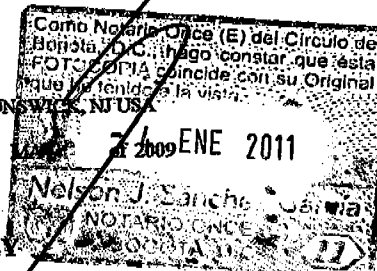
on this 27TH

day of

ENE 2011

Signature / signature

PETER L HERRIDGE, POWER OF ATTORNEY



CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____

firmó de su puño

y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de

de la persona jurídica de de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. La citada persona jurídica con sede en Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

AMANDA LIN HAYNES
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 10/22/2013

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____

firmó en su presencia

el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 27 day of MAY, 2009
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. PETER L. HERRIDGE
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in NEW BRUNSWICK, NJ USA set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of POWER OF ATTORNEY

of the juridical JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. The mentioned juridical person with place of Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.


Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at _____

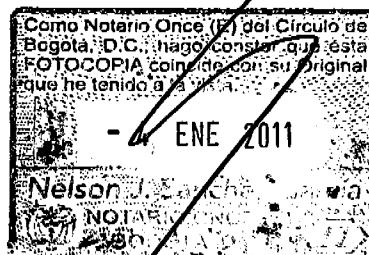
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-367051 de 24 de junio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a un documento de poder y una certificación notarial en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace su traducción), otorgado a la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA NV., domiciliada en Beerse, Bélgica

Documento de poder firmado el 27 de mayo de 2009 por Peter L. Herridge, con poder de Abogado.

Sello notarial: Amanda Lin Haynes, Notario Público de Nueva Jersey, comisión termina el 10/28/2013.

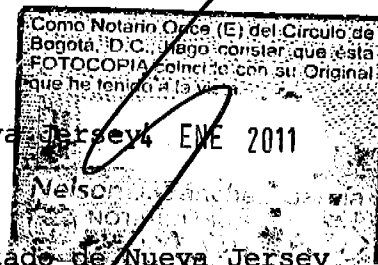
APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por AMANDA LIN HAYNES
3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de AMANDA LIN HAYNES, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 24 de junio de 2009
7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey
8. Certificado No. A367051
9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

13

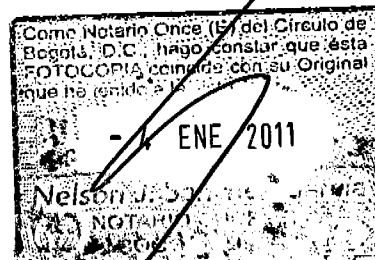
10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1146991910

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor J. Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



14

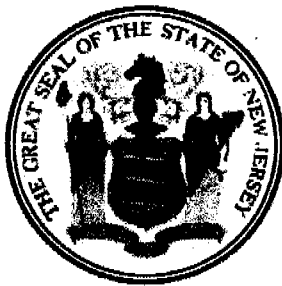
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

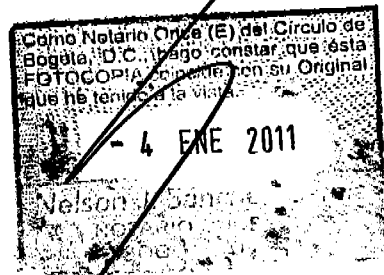
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
GERALDINE A BAILEY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
GERALDINE A BAILEY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JULY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A368604
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



[Handwritten signature]



Certificate Number: 1148251010

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

15

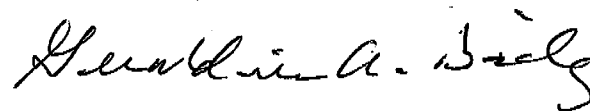
CERTIFICATION

I certify that Peter L. Herridge, Power of Attorney of Janssen Pharmaceutica NV, a corporation existing, duly organized and complying with its corporate purposes in conformity with the laws of Belgium, whose home office is located in Beerse, Belgium. I further certify that said individual is duly authorized to sign any and all instruments in his capacity as officer of the company and that the purposes for which are within the scope of the objects or activities of said corporation.



Sworn to and subscribed
before me this

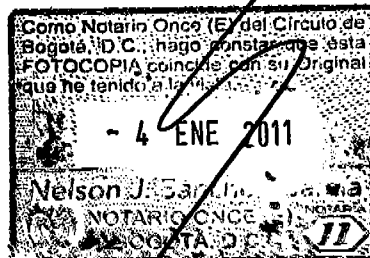
18th day of July, 2009



GERALDINE A. BAILEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 1/14/2014

Esta certificación notarial debe ser llenada en su totalidad y legalizarse por
Apostilla

This notarial certification must be filled in completely and be legalized by Apostille



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-368604 de 13 de julio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a una certificación notarial relacionada con la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA., domiciliada en Beerse, Bélgica.

CERTIFICACIÓN

Yo certifico que Peter L. Herridge, con Poder de Abogado de Janssen Pharmaceutica NV, una sociedad existente, debidamente constituida y cumpliendo con sus objetos corporativos de acuerdo con las leyes de Bélgica, cuya casa matriz está localizada en Beerse, Bélgica. Además certifico que dicho individuo está debidamente autorizado para firmar cualquier y todos los instrumentos en su capacidad como funcionario de la sociedad y que los propósitos para los cuales están dentro del espectro de los objetivos o actividades de dicha sociedad.

Firmado: Firma ilegible

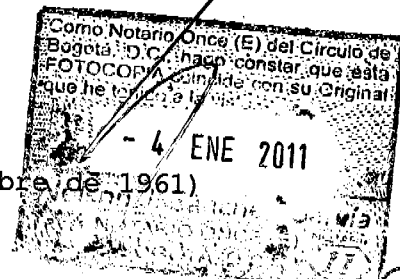
Sello: Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de julio de 2009.

Firmado: Geraldine A. Bailey, notario público de Nueva Jersey, comisión termina 1/14/2014.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

2. Este documento público ha sido firmado por GERLADINE A. BAILEY

3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey

4. Lleva el sello/estampilla de GERLADINE A. BAILEY, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey

6. El 13 de julio de 2009

7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey

8. Certificado No. A368604

9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey

10. Firma: Firma ilegible

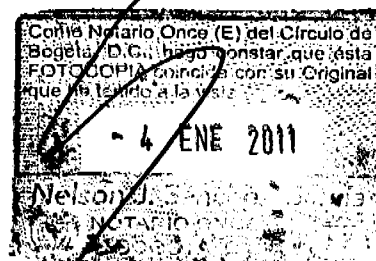
Número de certificado: 1148251010

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

Monder
JIMENA ESCOBAR
Traductor Intérprete Oficial
Resolución No. 072011

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
010434
JIMENA ESCOBAR
780450-6 A 10 27



RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a los procesos para la preparación de derivados de pirimidina sustituidos, útiles como productos intermedios en la síntesis de los moduladores del receptor H₄ de histamina, y los productos
5 intermedios en la síntesis del modulador de H₄.

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA

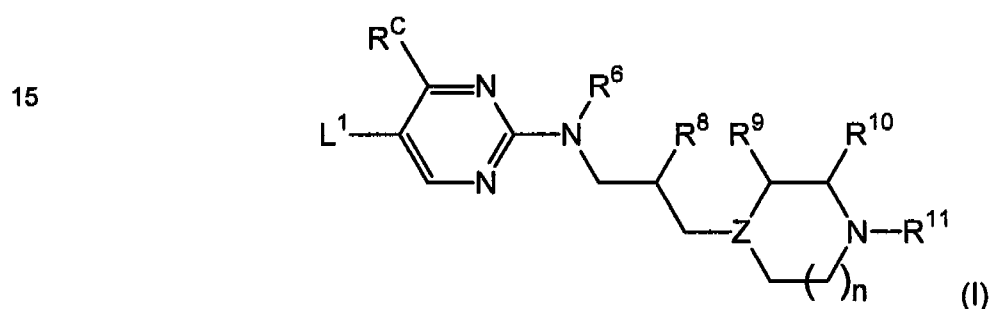
SUSTITUIDOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se dirige a procesos nuevos para la preparación de derivados de pirimidina sustituidos, útiles como productos intermedios en la síntesis de los moduladores del receptor H₄ de histamina, y nuevos productos intermedios en la síntesis del modulador de H₄.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

10 La presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de compuestos de Fórmula (I)



20 en donde

L¹ es CN;

R^c se selecciona del grupo que consiste de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CF₃, ciclopropilo, y ciclobutilo;

20

R^6 es hidrógeno;

R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de

C_{1-4} ;

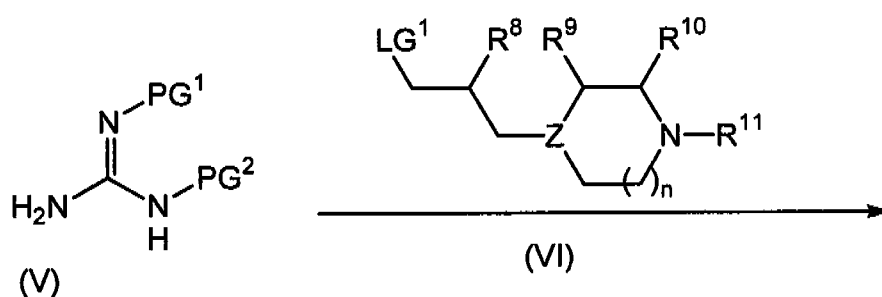
Z se selecciona del grupo que consiste de N y CH;

5 n es 1 ó 2;

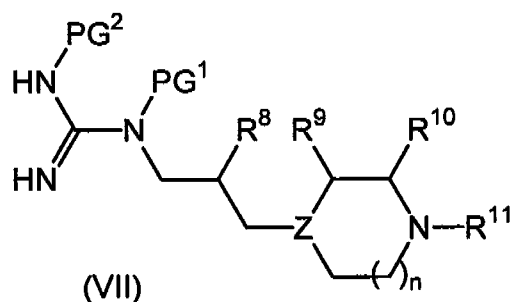
R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos; que comprenden

10



15

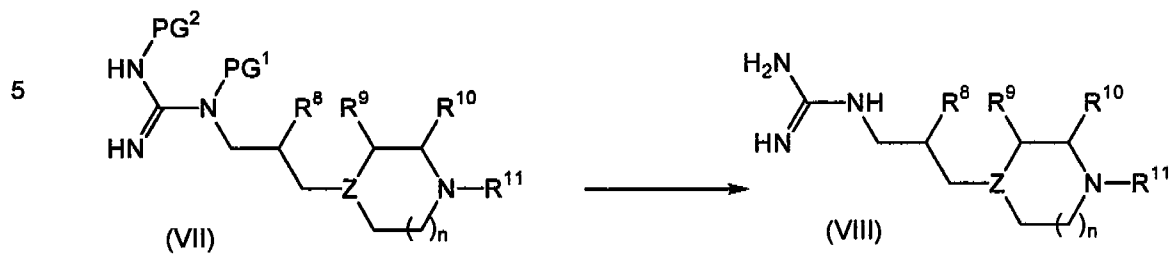


20

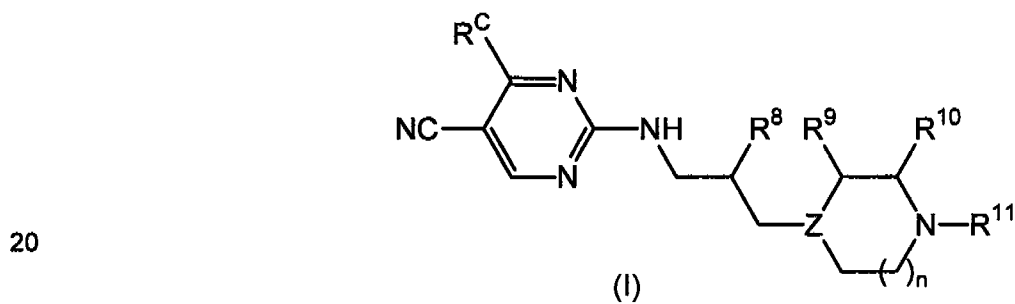
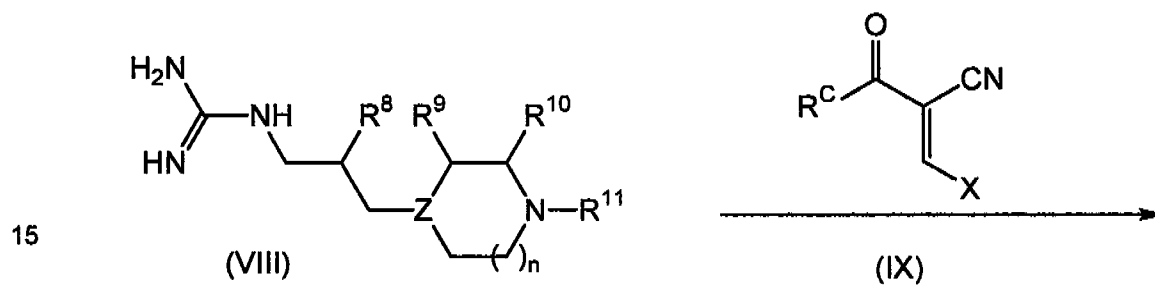
reaccionar un compuesto de la Fórmula (V), en donde PG^1 y PG^2 son cada uno independientemente un grupo de protección del nitrógeno, con un compuesto de la Fórmula (VI), en donde LG^1 es un grupo de salida, en un primer

21

solvente orgánico; y cuando LG^1 es $-\text{OH}$, en presencia de un sistema de agentes de acoplamiento; para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (VII);



desproteger el compuesto con la Fórmula (VII), para producir el
10 compuesto correspondiente con la Fórmula (VIII); y

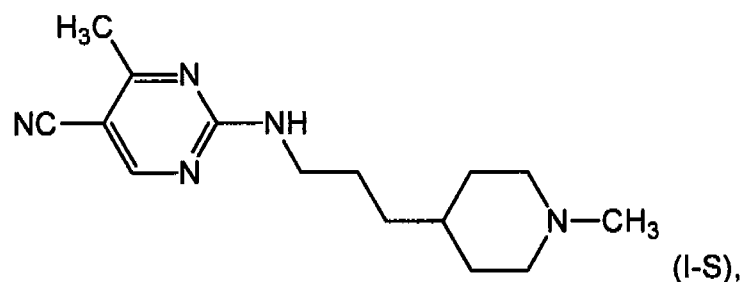


22

reaccionar, en un segundo solvente orgánico, el compuesto de la
 Fórmula (VIII) con un compuesto de la Fórmula (IX), para producir el
 compuesto correspondiente de la Fórmula (I), en donde X se selecciona del
 grupo que consiste de $-N(R^{20})_2$ y $-OR^{21}$; en donde los grupos R^{20} pueden ser
 5 los mismos o diferentes entre sí, así dicho cada R^{20} se selecciona,
 independientemente, del otro R^{20} y dicha selección se hace del grupo que
 consiste de los sustituyentes de alquilo de C_{1-4} (puesto de modo conciso, cada
 R^{20} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de alquilo de
 C_{1-4}); alternatively los dos grupos R^{20} se toman juntos con el átomo de
 10 nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura anular saturada
 seleccionada del grupo que consiste de piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo; y
 en donde R^{21} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} y bencilo.

En una modalidad, la presente invención está dirigida a un
 proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I-S)

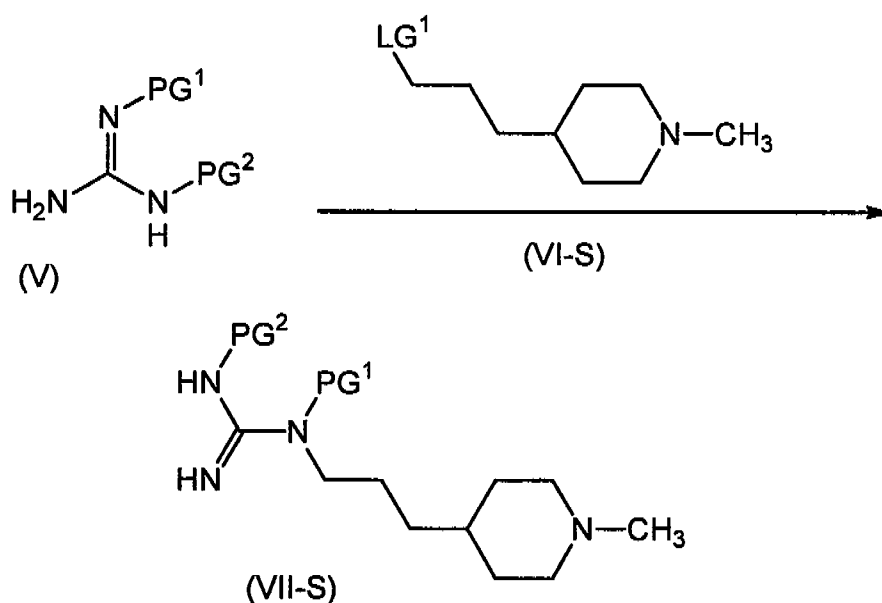
15



20

que comprende

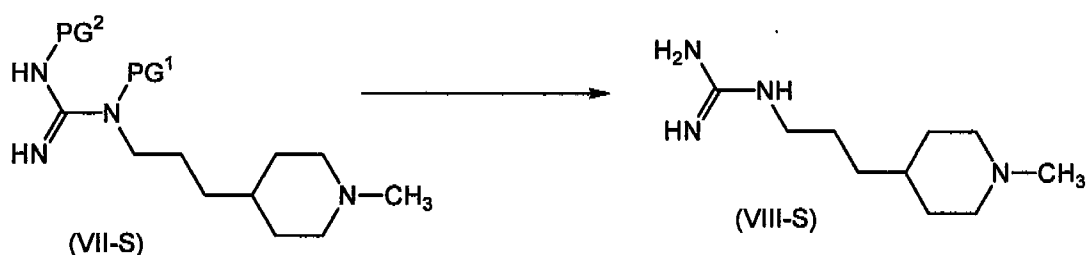
23



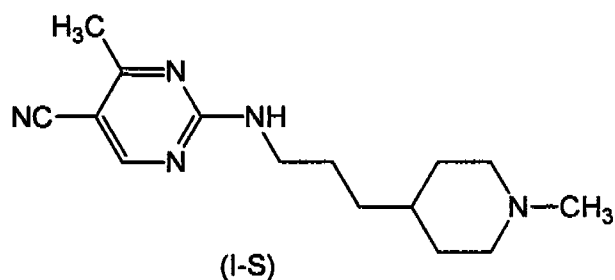
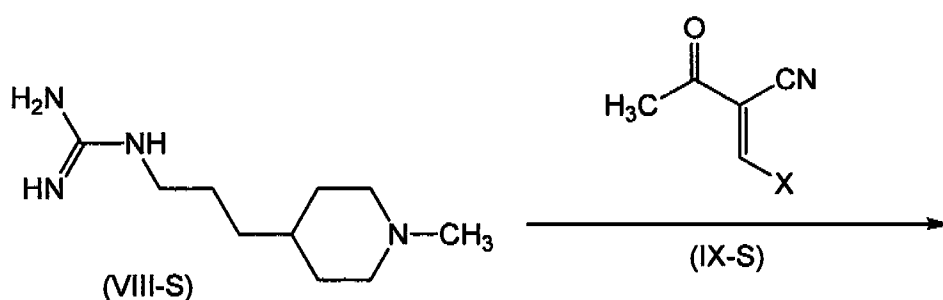
10

reaccionar un compuesto de la Fórmula (V), en donde PG^1 y PG^2 son cada uno independientemente un grupo de protección del nitrógeno, con un compuesto de la Fórmula (VI-S), en donde LG^1 es un grupo de salida, en un primer solvente orgánico; y cuando LG^1 es $-\text{OH}$, en presencia de un sistema de agentes de acoplamiento; para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (VII-S);

20



desproteger el compuesto con la Fórmula (VII-S), para producir el compuesto correspondiente con la Fórmula (VIII-S); y



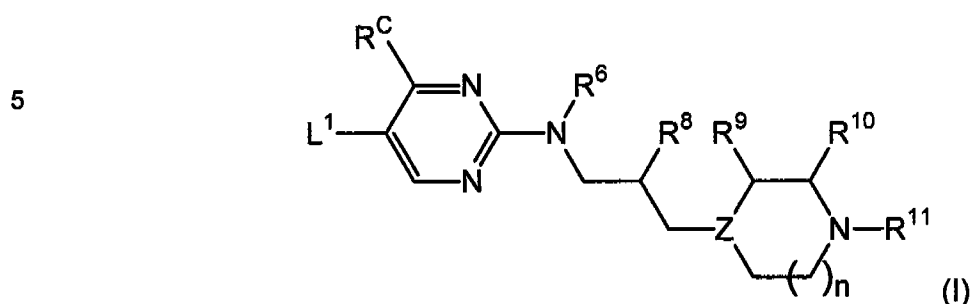
reaccionar el compuesto de la Fórmula (VIII-S) con un compuesto de la Fórmula (IX-S), en un segundo solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (I-S), en donde X se selecciona del grupo que consiste de $-N(R^{20})_2$ y $-OR^{21}$; en donde los grupos R^{20} pueden ser los mismos o diferentes entre sí, así dicho cada R^{20} se selecciona, independientemente, del otro R^{20} y dicha selección se hace del grupo que consiste de los sustituyentes de alquilo de C_{1-4} (puesto de modo conciso, cada R^{20} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}); alternatively los dos grupos R^{20} se toman juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura anular saturada seleccionada del grupo que consiste de piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo; y en donde R^{21} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} y bencilo.

15

20

25

La presente invención se refiere, además, a un proceso para la
preparación de compuestos de Fórmula (I)



10 en donde

L^1 es CN;

R^C se selecciona del grupo que consiste de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, $-CF_3$, ciclopropilo, y ciclobutilo;

R^6 es hidrógeno;

15 R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

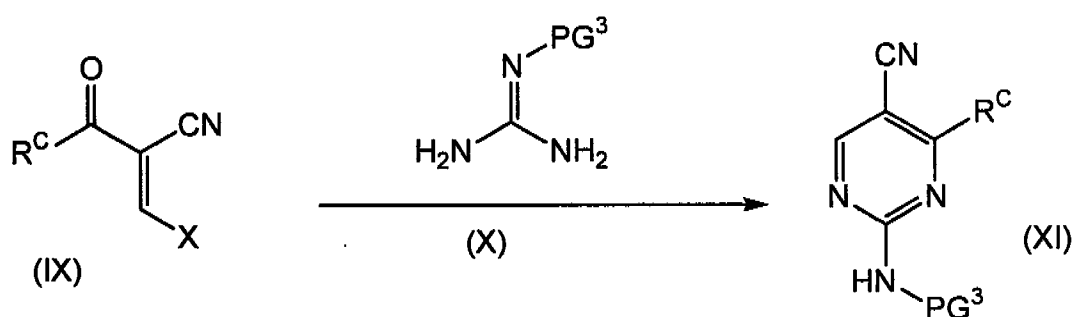
Z se selecciona del grupo que consiste de N y CH;

n es 1 ó 2;

20 R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos; que comprenden

26



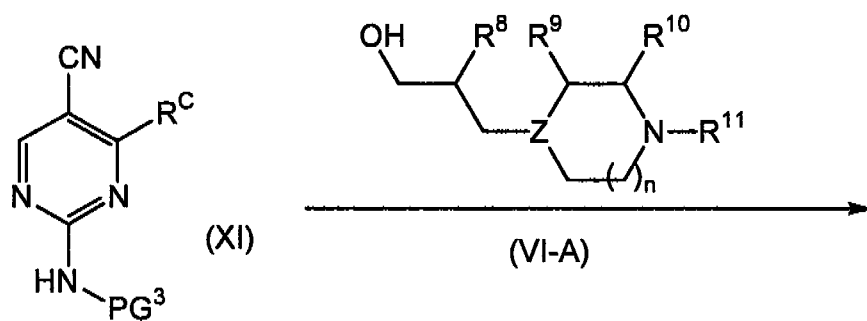
reaccionar un compuesto de la Fórmula (IX), en donde X se selecciona del grupo que consiste de $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ y $-\text{OR}^{21}$; en donde los grupos R^{20} pueden ser los mismos o diferentes entre sí, así dicho cada R^{20} se selecciona, independientemente, del otro R^{20} y dicha selección se hace del grupo que consiste de sustituyentes de alquilo de C_{1-4} (puesto de modo conciso, cada R^{20} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}); alternativamente los dos grupos R^{20} se toman juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura anular saturada seleccionada del grupo que consiste de piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo; y en donde R^{21} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} y bencilo; con un compuesto de la Fórmula (X), en donde PG^3 es un grupo de protección del nitrógeno, en un primer solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (XI);

10

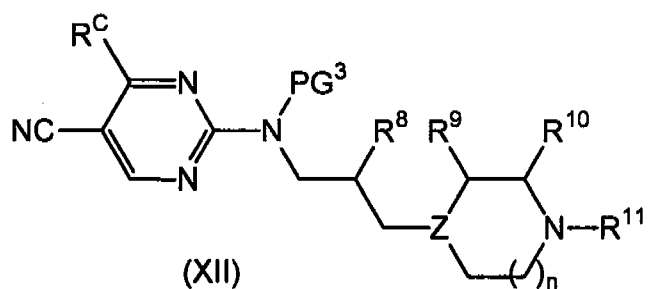
15

27

5



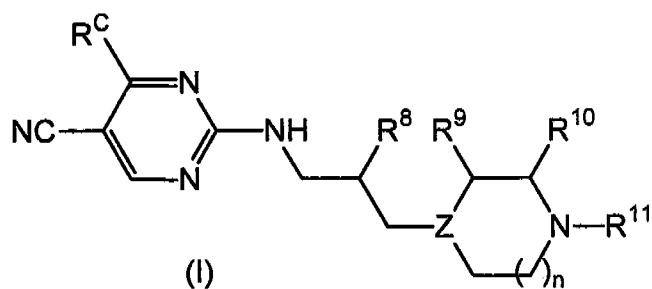
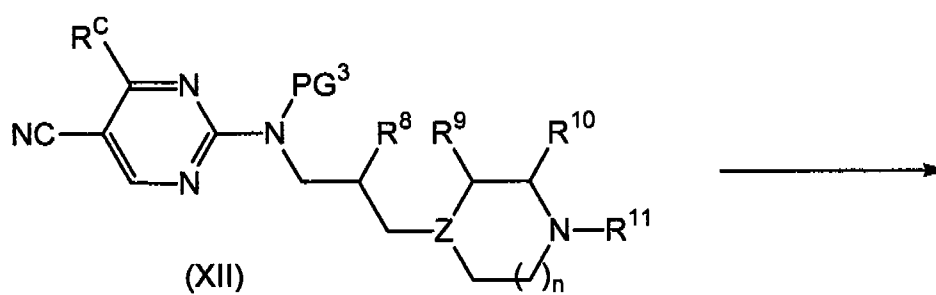
10



15

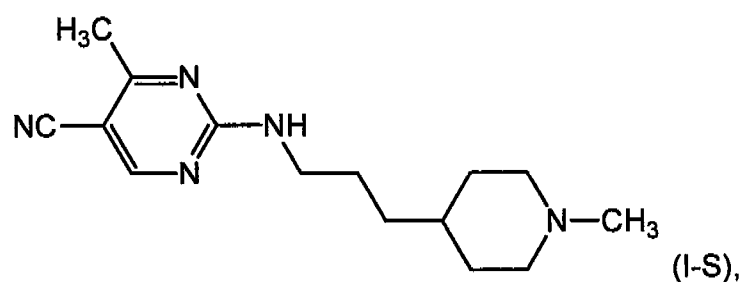
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XI) con un compuesto de la Fórmula (VI-A), en presencia de un sistema de agentes de acoplamiento, en un segundo solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII); y

28



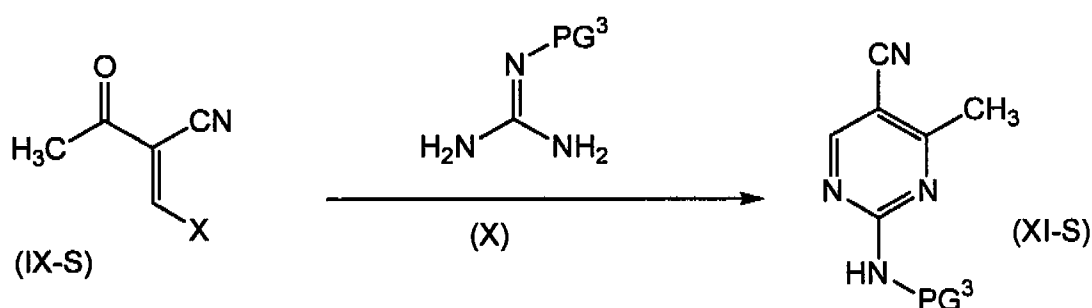
desproteger el compuesto de Fórmula (XII) para producir el compuesto correspondiente de Fórmula (I).

En una modalidad, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I-S)



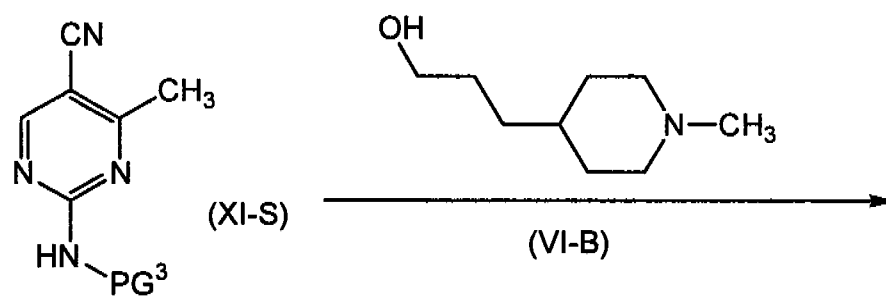
que comprende

2a

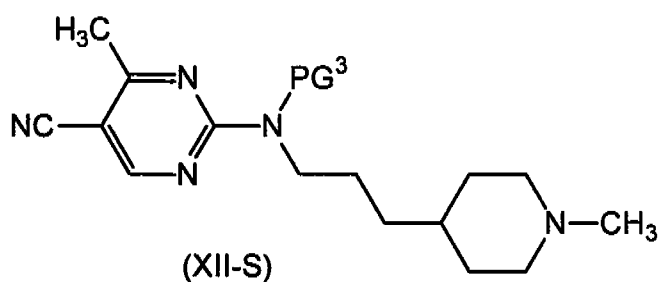


reaccionar un compuesto de la Fórmula (IX-S), en donde X se selecciona del grupo que consiste de $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ y $-\text{OR}^{21}$; en donde los grupos R^{20} pueden ser los mismos o diferentes entre sí, así dicho cada R^{20} se selecciona, independientemente, del otro R^{20} y dicha selección se hace del grupo que consiste de sustituyentes de alquilo de C_{1-4} (puesto de modo conciso, cada R^{20} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , una forma abreviada de expresión de la asignación usada en la presente si se ofrece en una forma más extensa o no, a menos que se especifique lo contrario); alternatively los dos grupos R^{20} se toman juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura anular saturada seleccionada del grupo que consiste de piperidinilo, pirrolidinilo y morfolinilo; y en donde R^{21} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} y bencilo; con un compuesto de la Fórmula (X), en donde PG^3 es un grupo de protección del nitrógeno, en un primer solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (XI-S);

30



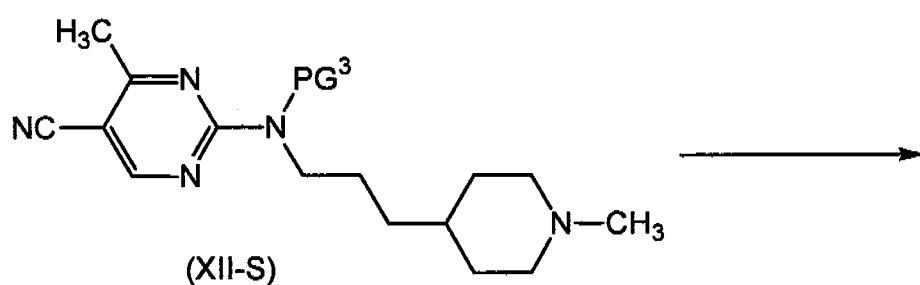
5



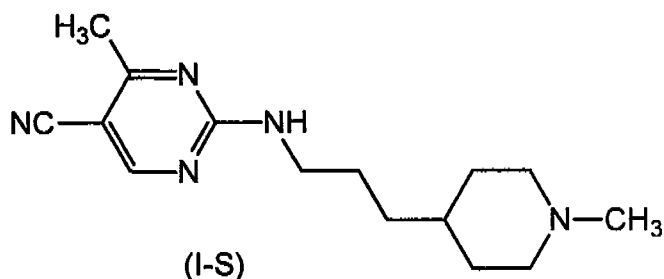
10

reaccionar el compuesto de la Fórmula (XI-S) con un compuesto de la Fórmula (VI-B), en presencia de un sistema de agentes de acoplamiento, en un segundo solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII-S); y

31



5



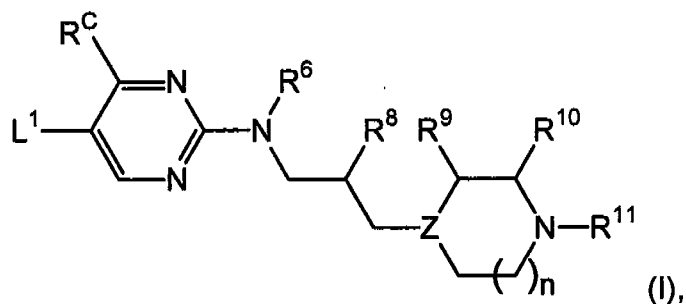
10

desproteger el compuesto de Fórmula (XII-S) para producir el compuesto de Fórmula (I-S) correspondiente.

La presente invención está dirigida, además, a un producto
15 preparado de acuerdo a los procesos descritos en la presente.

La presente invención está dirigida, además, a compuestos con la
Fórmula (I)

20



32

en donde

L^1 es CN;

R^c se selecciona del grupo que consiste de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, $-CF_3$, ciclopropilo, y ciclobutilo;

5 R^6 es hidrógeno;

R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

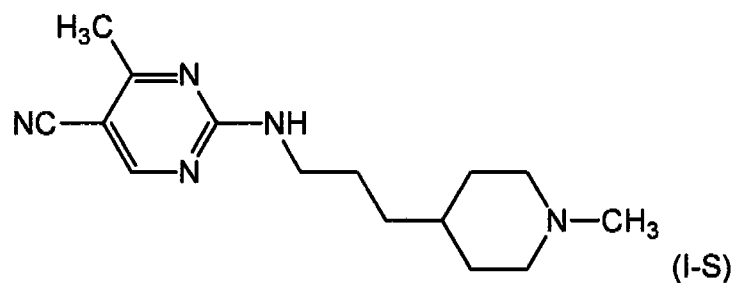
Z se selecciona del grupo que consiste de N y CH;

n es 1 ó 2;

10 R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos. En una modalidad, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I-S)

15

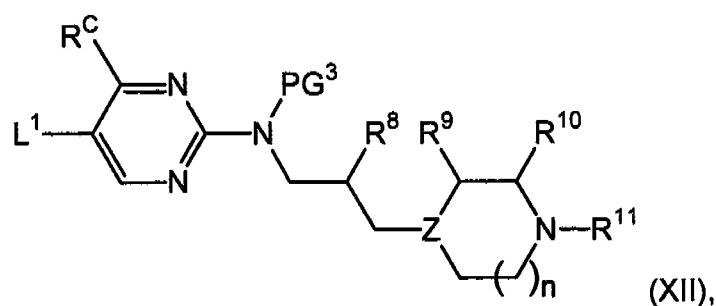


20

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

La presente invención está dirigida, además, a compuestos con la Fórmula (XII)

33



5

en donde

PG^3 es un grupo protector de nitrógeno;

L^1 es CN;

R^C se selecciona del grupo que consiste de H, metilo, etilo,

10 propilo, isopropilo, $-CF_3$, ciclopropilo, y ciclobutilo;

R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de

C_{1-4} ;

Z se selecciona del grupo que consiste de N y CH;

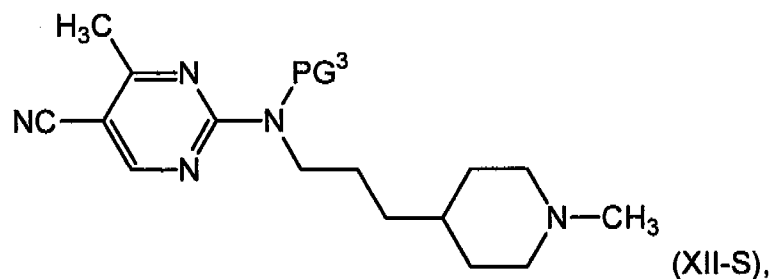
n es 1 ó 2;

15 R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos. En una modalidad,

la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (XII-S)

20

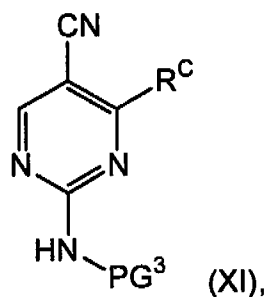


34

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos, en donde PG^3 se define como para los compuestos de la Fórmula (XII).

La presente invención está dirigida, además, a compuestos con la Fórmula (XI)

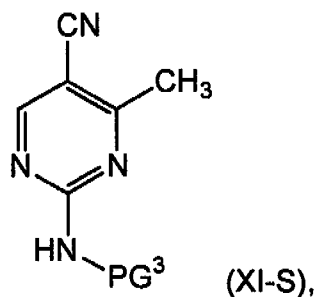
5



10

en donde PG^3 es un grupo de protección del nitrógeno; R^c se selecciona del grupo que consiste de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, $-CF_3$, ciclopropilo, y ciclobutilo; y sales farmacéuticamente aceptables de éstos. En una modalidad, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (XI-S)

15



20

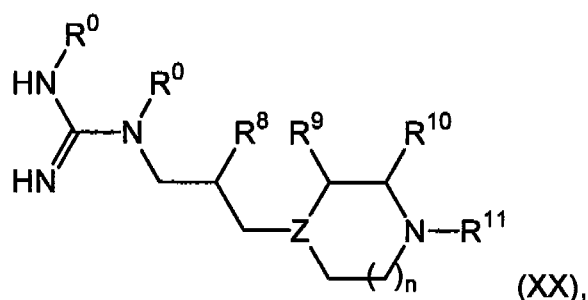
y sales farmacéuticamente aceptables de éstos, en donde PG^3 se define como para los compuestos de la Fórmula (XI). En otra modalidad, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (XI-S), en donde

35

PG³ se selecciona del grupo que consiste de $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

La presente invención está dirigida, además, a compuestos con la Fórmula (XX)

5



10

en donde

R^0 es hidrógeno o un grupo de protección del nitrógeno; y en donde los dos grupos R^0 son los mismos;

R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

Z se selecciona del grupo que consiste de N y CH;

n es 1 ó 2;

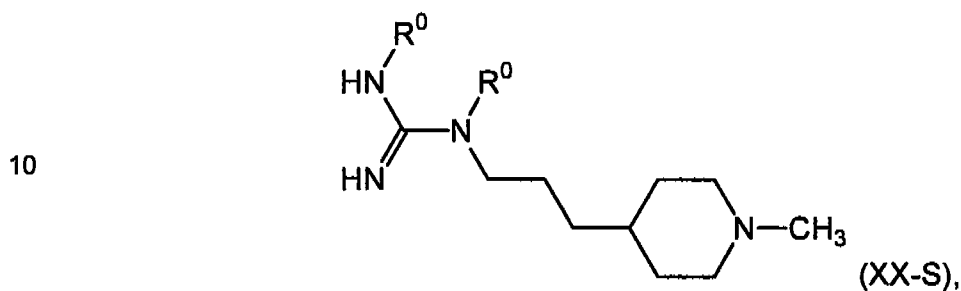
R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

siempre que cada uno de R^8 , R^9 y R^{10} sea hidrógeno, n sea 1 ó 2, y R^{11} sea metilo, entonces R^0 es un grupo de protección del nitrógeno distinto que $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_3$; (es decir, R^0 no es hidrógeno o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$);

20

36

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos. Los compuestos de la Fórmula (XX) corresponden a los compuestos de la Fórmula (VII) cuando R^0 es un grupo de protección del nitrógeno; y a los compuestos de la Fórmula (VIII), cuando R^0 es hidrógeno; y son por lo tanto útiles como productos intermedios en la síntesis de los compuestos de la Fórmula (I). En una modalidad, la presente invención está dirigida a compuestos con la Fórmula (XX-S)

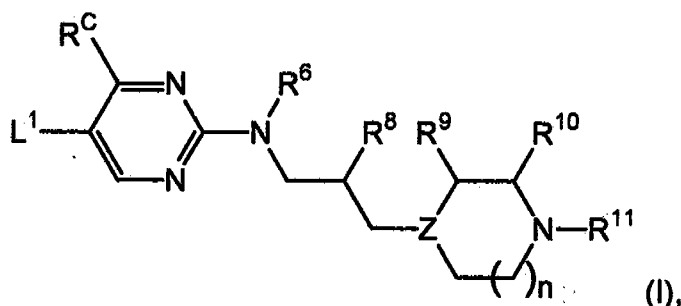


y sales farmacéuticamente aceptables de éstos, en donde R^0 se define como para los compuestos de la Fórmula (XX). En otra modalidad de la presente invención, R^0 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o un grupo de protección del nitrógeno en donde el grupo de protección del nitrógeno se selecciona del grupo que consiste de CBz, Boc, Troc y Alloc. En otra modalidad de la presente invención, R^0 se selecciona del grupo formado por hidrógeno y CBz.

37

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I)



10 en donde L^1 , R^C , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , Z y n son como se definen en la presente; y están dirigidos además a los procesos para la preparación de los compuestos de la Fórmula (I). Los compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención son útiles como productos intermedios en la síntesis de los moduladores del receptor H_4 de histamina, por ejemplo benzoimidazol-2-il pirimidinas como se describió en publicación de la patente de los Estados Unidos núm. US20070244126

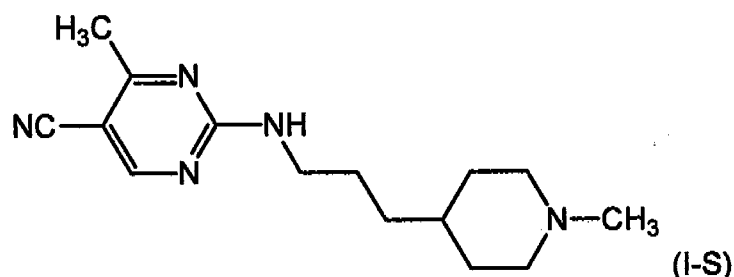
15 A1, publicada el 18 de octubre de 2007. La presente invención se dirige, además, a los productos intermedios en la síntesis de los compuestos de la Fórmula (I), más particularmente a los compuestos de la Fórmula (VII), compuestos de la Fórmula (VIII) y los compuestos de la Fórmula (XI), como se define en la presente.

20 En una modalidad de la presente invención, Z es CH . En otra modalidad de la presente invención, n es 1. En aún otra modalidad de la presente invención, R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno hidrógeno. En aún otra modalidad de la

38

presente invención, R^{11} es metilo. En aún otra modalidad de la presente invención, el compuesto de la Fórmula (I) es el compuesto de la Fórmula (I-S)

5



o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos. El experto en la materia reconocerá que el compuesto de la Fórmula (IS) corresponde a un compuesto de la Fórmula (I), en donde R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno, R^{10} es hidrógeno, Z es CH, n es 1, y R^{11} es metilo.

La invención se puede apreciar mejor en referencia a la siguiente descripción que incluye el siguiente glosario de términos y ejemplos finales. En aras de la brevedad, la descripción de las publicaciones que se citan en la presente especificación, incluidas las patentes, se incorporan en la presente como referencia.

Como se usan en la presente, los términos “que incluye”, “que contiene” y “que comprende” se usan en un sentido abierto, no limitante.

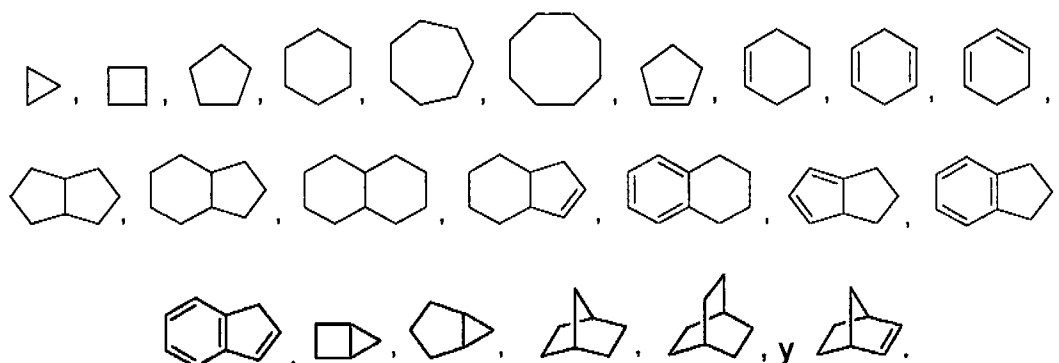
El término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo directo o en cadena ramificada que tiene 1 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, que también se puede representar estructuralmente mediante el símbolo “/”), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-

39

butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que aquellos con experiencia en la materia, y en base a las enseñanzas provistas en la presente se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

El término “cicloalquilo” se refiere a un carbociclo saturado o
 5 parcialmente saturado, monocíclico, policíclico fusionado, o espiro policíclico, que tiene de 3 a 12 átomos anulares por carbociclo. Como ejemplos ilustrativos de grupos de cicloalquilos se incluyen las siguientes entidades, bajo la forma de entidades debidamente enlazadas:

10



15

Cuando un grupo determinado es “sustituido” (por ejemplo cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, etc.), ese grupo puede tener uno o varios sustituyentes, por ejemplo, de uno a cinco sustituyentes, o de uno
 20 a tres sustituyentes, o uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados de la lista de sustituyentes.

40

Con referencia a los sustituyentes, el término “**independientemente**” significa que, si es posible usar más de uno de estos sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Como se usa en la presente descripción, la notación “*” indica la
5 presencia de un centro estereogénico.

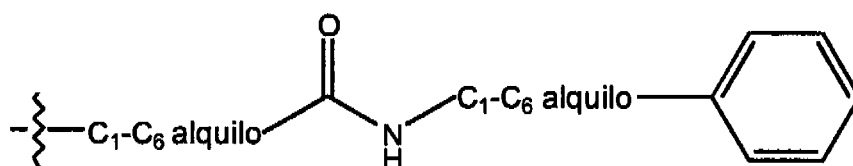
Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen por lo menos un **centro quiral**, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o varios centros quirales, también pueden existir como diastereómeros. Se debe comprender que tales isómeros y mezclas de
10 éstos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. En una modalidad, en donde el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente 80 %, por ejemplo, en un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente 90 %. En otro ejemplo, el compuesto está presente en un
15 exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente 95 %. En otro ejemplo, el compuesto está presente en un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente 98 %. En aún otro ejemplo, el compuesto está presente en un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente 99 %. Similarmente, en donde el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero
20 está presente en un exceso diastereomérico de mayor que o igual a aproximadamente 80 %, por ejemplo, en un exceso diastereomérico de mayor que o igual a aproximadamente 90 %. En otro ejemplo, el compuesto está presente en un exceso diastereomérico de mayor que o igual a aproximadamente 95 %. En otro

u1

ejemplo, el compuesto está presente en un exceso diastereomérico de mayor que o igual a aproximadamente 98 %. En aún otro ejemplo, el compuesto está presente en un exceso diastereomérico de mayor que o igual a aproximadamente 99 %.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y éstas deberían estar incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (por ejemplo, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y tales solvatos también deberían abarcarse dentro del campo de esta invención.

Bajo la nomenclatura estándar usada a lo largo de esta exposición, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. De ese modo, por ejemplo, un sustituyente "fenilC₁-C₆alquilaminocarbonilC₁-C₆alquilo" se refiere a un grupo de la fórmula



Las abreviaturas usadas en la especificación, especialmente los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

Ac ₂ O	=	Anhídrido acético
AcOH o HOAc	=	Ácido acético
ADDP	=	1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina

42

Alloc	=	Aliloxicarbonilo
BOC o Boc	=	t-Butoxicarbonilo
BOC ₂ O	=	Boc anhídrido
Bu ₃ P o PBu ₃	=	Tri-n-butilfosfina
CBz	=	Carbobenciloxi (o benciloxicarbonil)
DBU	=	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DEAD	=	Dietilazodicarboxilato
DIAD	=	Diisopropilazodicarboxilato
DIPEA o DIEA	=	Diisopropiletilamina
DMF	=	N,N-Dimetilformamida
DMF•DMA	=	Dimetilformamida dimetilacetal
DMSO	=	Dimetilsulfóxido
EtOAc	=	Acetato de etilo
EtOH	=	Etanol
HPLC	=	Cromatografía líquida de alta presión
IPA	=	Alcohol isopropílico
MeOH	=	Metanol
2-Me-THF	=	2-Metil-tetrahidrofurano
Mesilato	=	Sulfonato de metilo (es decir, O-SO ₂ -CH ₃)
MTBE	=	Éter metil t-butilo
NaOAc	=	Acetato sódico
NaOEt	=	Etóxido sódico
Pd-C	=	Catalizador de paladio sobre carbono
PPh ₃ o TPP	=	Trifenilfosfina
Rh/C	=	Rodio sobre carbono
TEA	=	Trietilamina
THF	=	Tetrahidrofurano
Troc	=	2,2,2-Tricloroetoxicarbonilo

Como se usa en la presente, el término “**composición**” pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las

43

cantidades especificadas, así como cualquier producto que se origina, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Como se describe en detalle en esta descripción escrita, los términos
5 tales como “reaccionar” y “reaccionó” se usan en la presente en referencia a una entidad química que es cualquiera de: (a) la forma realmente enumerada de dicha entidad química, y (b) cualquiera de las formas de dicha entidad química en el medio en las cuales el compuesto se considera al nombrarlo.

Un experto en la materia podrá confirmar que, donde no se
10 especifique lo contrario, la(s) etapa(s) de reacción se realiza(n) en condiciones adecuadas y conforme a métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. El experto en la materia reconocerá, además, que en la especificación y reivindicaciones como las presentadas en la presente, en donde un reactivo o tipo/clase de reactivo (por ejemplo, base, solvente, etc.) se menciona en más de
15 una etapa de un proceso, los reactivos individuales se seleccionan independientemente para cada paso de reacción y los reactivos pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo en donde dos pasos de un proceso enumere base orgánica o inorgánica como reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para el primer paso puede ser igual a o diferente de la base orgánica o inorgánica
20 del segundo paso. Además, un experto en la materia podrá confirmar que cuando una etapa de reacción de la presente invención puede realizarse en una variedad de disolventes o sistemas disolventes, la etapa de reacción también puede realizarse en una mezcla de disolventes o sistemas disolventes adecuados.



Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente no se califican con el término “aproximadamente”. Se entiende que cuando se usa el término “aproximadamente”, de forma explícita o no, las cantidades dadas en la presente se refieren al valor real dado y también se refieren a la aproximación a tal valor dado que se podría inferir razonablemente en base a la experiencia ordinaria en la materia, que incluye aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente se enumeran como un intervalo desde aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y. Se entiende que en donde se enumera un intervalo, el intervalo no se limita a los límites superiores e inferiores enumerados, sino que incluye al intervalo completo de aproximadamente la cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y, o cualquier intervalo dentro él.

Algunos ejemplos de solventes, bases, temperaturas de reacción y otros parámetros de reacción y componentes adecuados se proporcionan en las descripciones detalladas que siguen en la presente. El experto en la materia reconocerá que el listado de dichos ejemplos se proporciona con propósitos ilustrativos, o sea, no se pretende, y no deben construirse como limitantes de ningún modo de la invención que se expone en las reivindicaciones que siguen a continuación.

US

Como se usa en la presente y salvo que se indique de cualquier otra forma, el término "**solvente aprótico**" significa cualquier solvente que no produzca un protón. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, DMF, 1,4-dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano, diclorometano,
5 MTBE, tolueno y acetona.

Como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, el término "**grupo saliente**" significa un átomo o grupo con carga o sin carga desplazado durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Aunque los grupos de salida en estas reacciones son bien conocidos y están
10 dentro del conocimiento de aquellos con conocimientos ordinarios en la materia, se dan algunos ejemplos ilustrativos adecuados, y éstos incluyen, pero no se limitan a, OH, Br, Cl, I, mesilato, tosilato, ciano y triflato.

Como se usa en la presente, a menos que se denote de otra manera, el término "**grupo protector de nitrógeno**" significará un grupo que se puede unir
15 a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de participar en una reacción y el cual se puede eliminar fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, carbamatos (los cuales son grupos que contienen una porción $-C(O)O-R$, en donde R es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, $CH_2=CH-CH_2-$ y
20 2,2,2-tricloroetil); amidas (las cuales son grupos que contienen una porción $-C(O)-R'$, en donde R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometil y t-butil (pivalol)); derivado de *N*-sulfonil (los cuales son grupos que contienen una porción $-SO_2-R''$, en donde R'' es, por ejemplo, metilo, toluilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-

46

pentametilcroman-6-il- y 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno). La selección de los grupos protectores está dentro del conocimiento de persona experta en la materia, y una amplia variedad de esos grupos, cómo obtenerlos y su comportamiento se da en los materiales de referencia estándares, tales como P.G.M. Wuts & T. W. Greene, 5 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 2007, y Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973.

En donde los procesos para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención dan como resultado una mezcla de estereoisómeros. Estos isómeros pueden separarse con técnicas convencionales tales como 10 cromatografía. Los compuestos se pueden preparar de forma racémica, o se pueden preparar enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus componentes enantiómeros mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de sal con un 15 ácido ópticamente activo tal como ácido tartárico (-)-dip-toluoil-D- y/o ácido tartárico (+)-dip-toluoil-L- seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguidos por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar de helicidad. Alternativamente, los 20 compuestos se pueden resolver usando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos de preparación de los compuestos de la presente invención puede ser necesario o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto

puede lograrse con grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y P.G.M. Wuts & T. W. Greene Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 2007. Los grupos protectores se pueden eliminar en una
5 etapa posterior conveniente con métodos conocidos en la materia.

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a **“sales farmacéuticamente aceptables”** no tóxicas. Sin embargo, otras sales podrían ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales
10 farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición ácidas que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido
15 fosfórico. Además, en donde los compuestos de la invención tienen una entidad ácida, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de éstas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales metálicas de tierras alcalinas, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

20 Por ende, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato,

48

estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrodoruro, hidroxinaftoato, ioduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, N-
 5 metilglucamina sal de amonio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, triioduro y valerato.

Los ácidos representativos que se pueden usar para preparar sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los
 10 siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, amino ácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, L-ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, (+)-ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido
 15 ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido
 20 ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ($\pm$)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido nafta-len-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido

49

palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluensulfónico y ácido undecilénico.

5 Las bases representativas que se pueden usar para preparar sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido cálcico, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido
10 magnésico, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

La referencia a una entidad química en la presente al denominar una de sus formas significa una referencia a una cualquiera de: (a) la forma
15 realmente enumerada de dicha entidad química y (b) cualquiera de las formas de dicha entidad química en el medio en las cuales el compuesto se considera al nombrarlo. Por ejemplo, la referencia en la presente a un compuesto tal como R-COOH, abarca la referencia a cualquiera de, por ejemplo, R-COOH_(s), R-COOH_(sol), y R-COO⁻_(sol). En este ejemplo, R-COOH_(s) se refiere al compuesto
20 sólido, como si éste pudiera estar, por ejemplo, en una tableta o alguna otra preparación o composición farmacéutica sólida; R-COOH_(sol) se refiere la forma no disociada del compuesto en un solvente; y R-COO⁻_(sol) se refiere a la forma disociada del compuesto en un solvente, tal como la forma disociada del

50

compuesto en un medio acuoso, si tal forma disociada se deriva de R-COOH , de una sal de éste, o de cualquier otra entidad que produzca R-COO^- tras la disociación en el medio considerado. En otro ejemplo, una expresión como “exponer una entidad al compuesto de la fórmula R-COOH ” se refiere a la

5 exposición de tal entidad a la forma, o formas, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que dicha exposición se lleva a cabo. En otro ejemplo, una expresión como “reaccionar una entidad con un compuesto de la fórmula R-COOH ” se refiere a la reacción de (a) dicha entidad en la forma, o las formas, químicamente relevantes, de tal entidad que existe, o

10 existen, en el medio en que tal reacción se lleva a cabo, con (b) la forma, o formas química relevantes del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que tal reacción se lleva a cabo. En este sentido, si dicha entidad está, por ejemplo, en un ambiente acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en tal mismo medio, y por lo tanto, la entidad se expone a especies

15 tales como $\text{R-COOH}_{(\text{ac})}$ y/o $\text{R-COO}^-_{(\text{ac})}$, donde el subíndice (ac) significa “acuosa” de acuerdo con su significado convencional de la bioquímica y la química. Se ha elegido un grupo funcional ácido carboxílico en estos ejemplos de nomenclatura; sin embargo, esta elección no pretende ser una limitación, sino que es simplemente una ilustración. Se entiende que se pueden

20 proporcionar ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, que incluyen pero no se limitan a hidroxilo, miembros de nitrógeno básicos, como aquellos en las aminas, y cualquier otro grupo que interactúa o se transforma de acuerdo con las maneras conocidas en el medio que contiene el compuesto.

51

Tales transformaciones e interacciones incluyen, pero no se limitan a, la disociación, asociación, tautomería, solvolisis, que incluye la hidrólisis, solvatación, que incluye la hidratación, protonación, y desprotonación. En otro ejemplo, un compuesto zwitteriónico está abarcado en la presente al referirse a

5 un compuesto que, se sabe, forma un zwitterión, incluso si no se menciona explícitamente en su forma zwitteriónico. Los términos tales como zwitterión, zwitteriones, y su(s) compuesto(s) zwitteriónico(s) sinónimo(s) son nombres aprobados por las normas IUPAC que son bien conocidas y parte de los conjuntos estándares de nombres científicos definidos. Con respecto a esto, el

10 nombre de zwitterion se asigna a la identificación CHEBI:27369 por el diccionario de Entidades Químicas de Interés Biológico (ChEBI, por sus siglas en inglés) de entidades moleculares. (Ver, por ejemplo su versión en línea en <http://www.ebi.ac.uk/chebi/init.do>). Como se conoce en general, un zwitterión o compuesto zwitteriónico es un compuesto neutral que tiene cargas unitarias

15 formales de signo contrario. Algunas veces, se hace referencia a estos compuestos mediante el término "sales internas". Otras fuentes se refieren a estos compuestos como "iones dipolares", aunque el último término es considerado por otras fuentes como un término equivocado. Como ejemplo concreto, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula

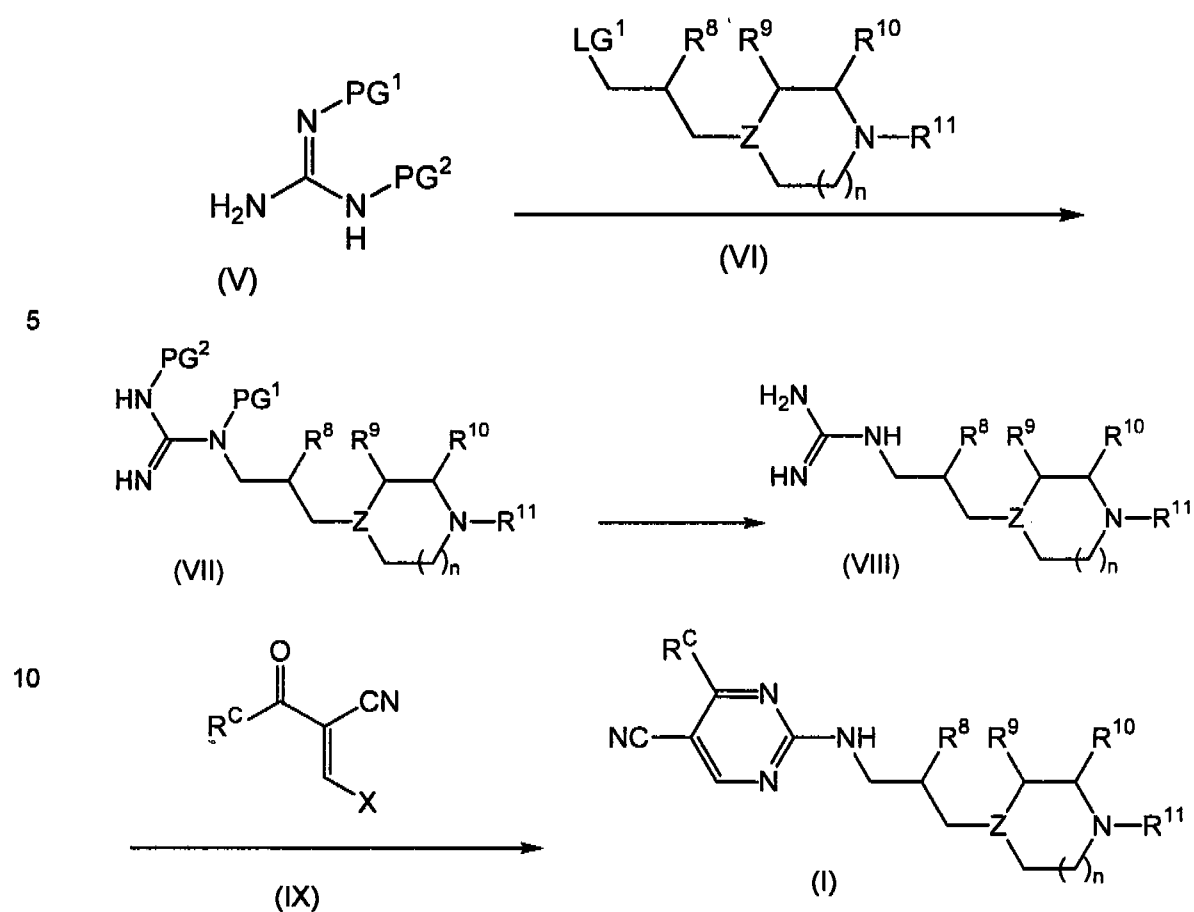
20 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$, y existe en algunos medios (en este caso en medios neutros) en forma de zwitterión $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$. Los zwitteriones, compuestos zwitteriónicos, sales internas e iones dipolares se encuentran, en los significados conocidos y bien establecidos de estos términos dentro del

52

alcance de esta invención, y serían en cualquier caso apreciados por aquellos con experiencia en la materia. Debido a que no se necesita nombrar cada una y todas las modalidades que serían reconocidas por aquellos con experiencia en la materia, no se proporcionan explícitamente en la presente, donde sea aplicable, las estructuras de los compuestos zwitteriónicos que se asocian con los compuestos de esta invención. Estas son parte, sin embargo, de las modalidades de esta invención cuando los compuestos referidos en la presente pueden formar tales zwitteriones. No se proporcionan en la presente otros ejemplos en este sentido ya que las transformaciones e interacciones en un medio dado que conducen a las diversas formas de un compuesto dado son de conocimiento de aquellos con experiencia en la materia.

La presente invención se dirige a un proceso para la preparación de compuestos de la Fórmula (I) como se resume más abajo en el Esquema 1.

53



Esquema 1

15

En correspondencia, un compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula (V), en donde PG^1 y PG^2 son cada uno independientemente un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como CBz, BOC, Troc, o Alloc, por ejemplo, PG^1 y PG^2 son cada uno CBz, un compuesto conocido o

20 compuesto preparado por métodos conocidos, reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula (VI), en donde LG^1 es un grupo de salida adecuadamente seleccionado tal como OH, Cl, Br, I o mesilato, por ejemplo OH; en donde el compuesto de la Fórmula (VI) está presente en, por ejemplo, una

54

cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,2 equivalentes molares, por ejemplo aproximadamente 1,01 equivalentes molares; y cuando LG¹ es OH, en presencia de un sistema de agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como DIAD y PPh₃, DEAD y PPh₃, o ADDP y PPh₃, por ejemplo DIAD y PPh₃; en donde el PPh₃ del sistema de agente de acoplamiento está opcionalmente presente en un soporte sólido; y en donde el sistema de agente de acoplamiento está presente en, por ejemplo, una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,4 equivalentes molares, por ejemplo 1,2 equivalentes molares; y en un primer solvente orgánico o mezcla de solventes orgánicos tales como THF, 2-metil-THF, tolueno, acetonitrilo, DMF o acetato de etilo, por ejemplo, en 2-metil-THF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente la temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente 5 °C; para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (VII).

En una modalidad de la presente invención, PG¹ y PG² son los mismos y son un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como CBz o BOC. En otra modalidad de la presente invención, PG¹ y PG² son el mismo grupo protector de nitrógeno y son cada uno CBz.

El compuesto de la Fórmula (VII) se desprotege de acuerdo con métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (VIII), como una base libre o como su forma de sal correspondiente (por ejemplo, como su sal de HCl correspondiente). Por ejemplo, en donde PG¹ y PG² son cada uno CBz, el compuesto de la Fórmula (VII) se desprotege al reaccionar con gas

55

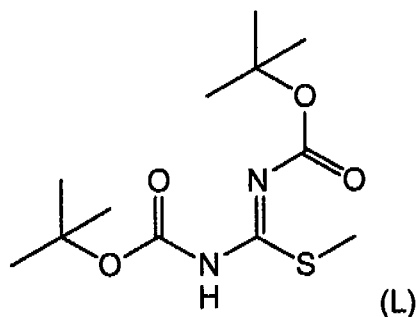
hidrógeno a una presión de aproximadamente 413,7 kPa (60 psi), en presencia de un catalizador tal como Pd/C, en un solvente como etanol.

El compuesto de la Fórmula (VIII), como una base libre o como su forma de sal correspondiente (por ejemplo como su sal de HCl correspondiente), reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula (IX), en donde X se selecciona del grupo que consiste de $-N(R^{20})_2$ y $-OR^{21}$; en donde cada R^{20} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} ; alternatively los dos grupos R^{20} se toman juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura anular saturada seleccionada del grupo que consiste de piperidinilo, pirrolidinil y morfolinilo; y en donde R^{21} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} y bencilo, por ejemplo, en donde X es $-N(CH_3)_2$; un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en donde el compuesto de la Fórmula (IX) está presente en, por ejemplo, una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, por ejemplo, aproximadamente 1,5 equivalentes molares; opcionalmente en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, DBU, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, metóxido sódico, etóxido sódico, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 o $NaHCO_3$, por ejemplo, una base inorgánica tal como K_2CO_3 en polvo, en donde la base está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0 hasta aproximadamente 2 equivalentes molares, por ejemplo, aproximadamente 2 equivalentes molares; en un segundo solvente orgánico tal como etanol, isopropanol, acetato de etilo o acetonitrilo, por ejemplo en etanol; a una

temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 80 °C, por ejemplo a aproximadamente temperatura de reflujo del solvente; para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (I).

El experto en la materia reconocerá que los compuestos de la
5 Fórmula (VIII) se pueden preparar alternativamente al reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula (VI) con un compuesto tri-protégido de la Fórmula (V), como se describe con más detalle en los Ejemplos 26 a 28, que siguen en la presente. El experto en la materia reconocerá, además, que los compuestos de la Fórmula (VII) se pueden preparar alternativamente al
10 reaccionar un compuesto de la Fórmula (L)

15

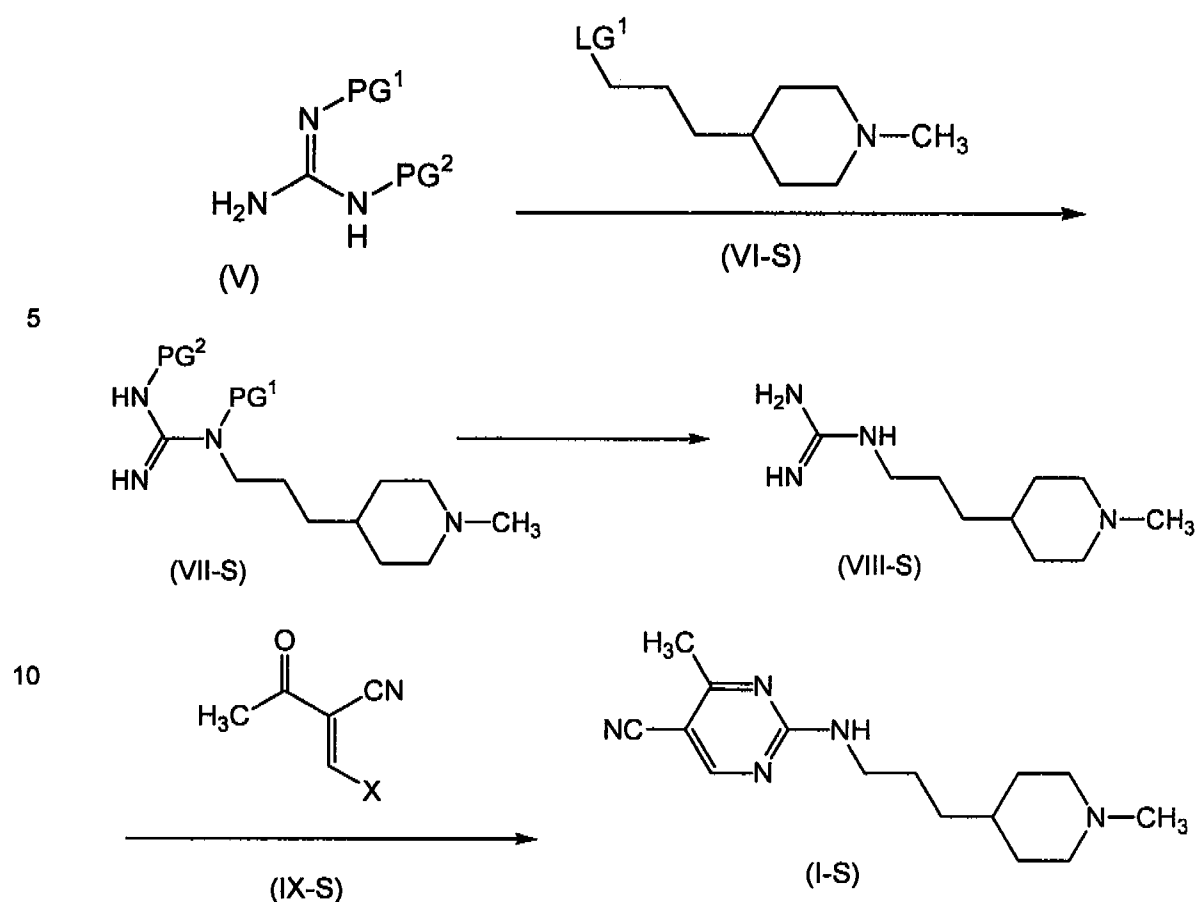


como se describe con más detalle en los Ejemplos 29 a 30 y además en el Ejemplo 31, que sigue en la presente.

20

En una modalidad la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I-S), según se define en el Esquema 2 que aparece a continuación.

57



Esquema 2

15

En correspondencia, un compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula (V), en donde PG¹ y PG² son cada uno independientemente un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como CBz, BOC, Troc, o Alloc, por ejemplo, PG¹ y PG² son cada uno CBz, un compuesto conocido o

20 compuesto preparado por métodos conocidos, reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula (VI), en donde LG¹ es un grupo de salida adecuadamente seleccionado tal como OH, Cl, Br, I o mesilato, por ejemplo OH; en donde el compuesto de la Fórmula (VI-S) está presente en, por ejemplo, una

58

cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,2 equivalentes molares, por ejemplo aproximadamente 1,01 equivalentes molares; y cuando LG¹ es OH, en presencia de un sistema de agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como DIAD y PPh₃, DEAD y PPh₃, o ADDP y PPh₃, por ejemplo DIAD y PPh₃; en donde el PPh₃ del sistema de agente de acoplamiento está opcionalmente presente en un soporte sólido; y en donde el sistema de agente de acoplamiento está presente en, por ejemplo, una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,4 equivalentes molares, por ejemplo 1,2 equivalentes molares; y en un primer solvente orgánico o mezcla de solventes orgánicos tales como THF, 2-metil-THF, tolueno, acetonitrilo, DMF o acetato de etilo, por ejemplo en 2-metil-THF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente la temperatura ambiente, por ejemplo a aproximadamente 5 °C; para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (VII-S).

En una modalidad de la presente invención, PG¹ y PG² son los mismos y son un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como CBz o BOC. En otra modalidad de la presente invención, PG¹ y PG² son el mismo grupo protector de nitrógeno y son cada uno CBz.

El compuesto de la Fórmula (VII-S) se desprotege de acuerdo con métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (VIII-S), como una base libre o como su forma de sal correspondiente (por ejemplo como su sal de HCl correspondiente). Por ejemplo, en donde PG¹ es CBz, el compuesto de la Fórmula (VII-S) se desprotege al reaccionar con gas

59

hidrógeno a una presión de aproximadamente 413,7 kPa (60 psi), en presencia de un catalizador tal como Pd/C, en un solvente como etanol.

El compuesto de la Fórmula (VIII-S), como una base libre o como su forma de sal correspondiente (por ejemplo como su sal de HCl correspondiente), reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la
5 Fórmula (IX-S), en donde X se selecciona del grupo que consiste de $-N(R^{20})_2$ y $-OR^{21}$; en donde cada R^{20} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} ; alternatively los dos grupos R^{20} se toman juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura anular
10 saturada seleccionada del grupo que consiste de piperidinilo, pirrolidinil y morfolinilo; y en donde R^{21} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} y bencilo, por ejemplo, en donde X es $-N(CH_3)_2$; un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en donde el compuesto de la Fórmula (IX-S) está presente en, por ejemplo, una cantidad en el intervalo de
15 aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, por ejemplo, aproximadamente 1,5 equivalentes molares; opcionalmente en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, DBU, t-butoxido de sodio, t-butoxido de potasio, etóxido sódico, metóxido sódico, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 o $NaHCO_3$, por ejemplo, una base inorgánica tal como K_2CO_3 en polvo, en donde
20 la base está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0 hasta aproximadamente 2 equivalentes molares, por ejemplo, aproximadamente 2 equivalentes molares; en un segundo solvente orgánico tal como etanol, isopropanol, acetato de etilo o acetonitrilo, por ejemplo en etanol; a una

60

temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 80 °C, por ejemplo a aproximadamente temperatura de reflujo del solvente; para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (I-S).

El compuesto de la Fórmula (V) se puede preparar protegiendo la
5 guanidina de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (V), en donde PG¹ es CBz se puede preparar al reaccionar la guanidina con Cbz-Cl, un compuesto conocido, en presencia de una base tal como NaOH, en una mezcla de agua y THF. La preparación de un compuesto de la Fórmula (V), en donde PG¹ es CBz se esboza con más detalles en el
10 Ejemplo 13 que sigue en la presente.

El compuesto de la Fórmula (VI-S) se puede preparar, por ejemplo, al reaccionar 3-pirid-4-il-propan-1-ol, un compuesto conocido, con gas hidrógeno a una presión de aproximadamente 2068,4 kPa (300 psi), en presencia de un catalizador tal como Pd/C, en un solvente o mezcla de solventes adecuadamente
15 seleccionados tal como agua o una mezcla de aproximadamente 3:1 metanol:ácido acético, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-50 °C para producir el 3-piperidin-4-il-propan-1-ol correspondiente. El 3-piperidin-4-il-propan-1-ol reacciona después con formaldehído, un compuesto conocido, en presencia de gas hidrógeno a aproximadamente 586,1 kPa (85 psi) y un
20 catalizador tal como Pd/C, en un solvente o mezcla de solventes adecuadamente seleccionados tal como agua o una mezcla de aproximadamente 3:1 metanol:ácido acético, a una temperatura de aproximadamente 0-45 °C. La

61

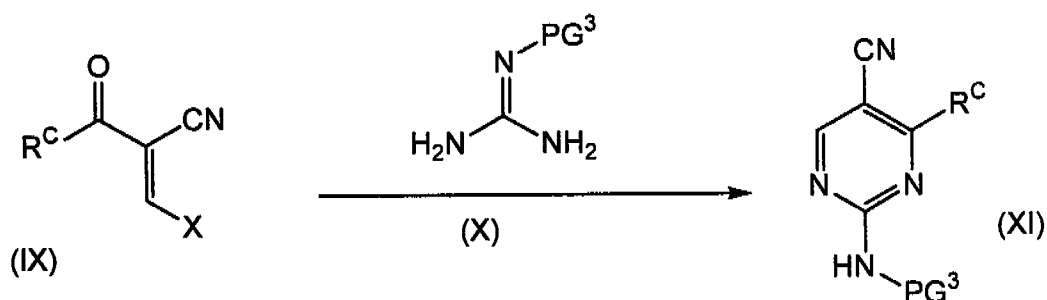
preparación de un compuesto de la Fórmula (VI-S) en agua, se esboza con más detalles en el Ejemplo 2 que sigue en la presente.

El compuesto de la Fórmula (IX-S) se puede preparar, por ejemplo, al reaccionar 3-amino-but-2-enitrilo, un compuesto conocido, con un
5 ácido tal como HCl 3M, en un solvente orgánico tal como acetato de etilo, para producir 3-oxo-butironitrilo, el cual reacciona después con DMF·DMA, en un solvente orgánico tal como acetato de etilo, a aproximadamente la temperatura ambiente. La preparación de un compuesto de la Fórmula (IX-S) se esboza con más detalles en el Ejemplo 1 que sigue en la presente.

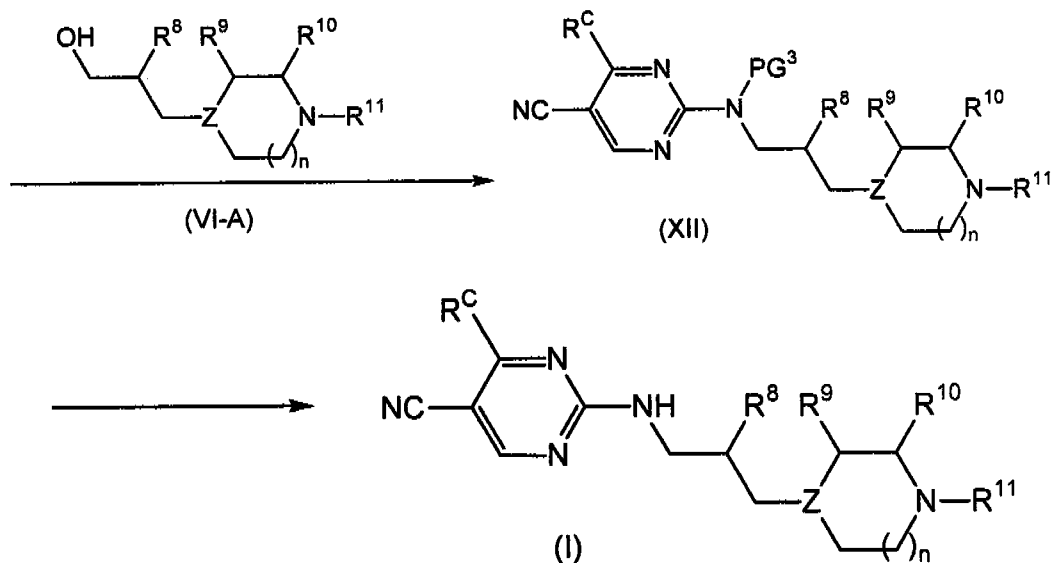
10 La presente invención se dirige a un proceso para la preparación de compuestos de la Fórmula (I) como se resume más abajo en el Esquema 3.

62

5



10



Esquema 3

15

En correspondencia, un compuesto de la Fórmula (IX), en donde X se selecciona del grupo que consiste de $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ y $-\text{OR}^{21}$; en donde cada R^{20} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} (preferentemente dimetilamino); alternatively los dos grupos R^{20} se toman juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura anular saturada seleccionada del grupo que consiste de piperidinilo, pirrolidinil y morfolinilo; y en donde R^{21} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} y bencilo, por ejemplo, en donde X es $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; un compuesto

63

conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula (X), en donde PG^3 es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)O$ -t-butil (Boc), $-CHO$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)O-CH_2$ -fenilo, $-C(O)$ -fenilo, $-C(O)OCH_2CCl_3$, $-C(O)$ -(4-nitrofenilo), $-C(O)CCl_3$, $-C(O)CF_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2$ -fenilo, $-SO_2$ -(4-nitrofenilo), o $-SO_2CF_3$, por ejemplo $-C(O)CH_3$, $C(O)OCH_2CH_3$ o $-C(O)O$ -t-butil (Boc), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en donde el compuesto de la Fórmula (IX) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 4,0 equivalentes molares, por ejemplo aproximadamente 1,5 equivalentes molares; en un primer solvente orgánico tal como etanol, isopropanol, acetonitrilo o 2-metil-THF, por ejemplo en 2-metil-THF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 80 °C, por ejemplo a aproximadamente 80 °C; para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (XI).

En una modalidad de la presente invención, PG^3 se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)O$ -t-butil (Boc), $-CHO$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)O-CH_2$ -fenilo, $-C(O)$ -fenilo, $-C(O)OCH_2CCl_3$, $-C(O)$ -(4-nitrofenilo), $-C(O)CCl_3$, $-C(O)CF_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2$ -fenilo, $-SO_2$ -(4-nitrofenilo) y $-SO_2CF_3$. En otra modalidad de la presente invención, PG^3 se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)O$ -t-butil (Boc), $-CHO$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)O-CH_2$ -fenil y $-C(O)$ -fenilo. En otra modalidad de la presente invención, PG^3 se selecciona

64

del grupo que consiste de $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ y $-\text{C}(\text{O})\text{O}-t\text{-butil}$ (Boc). En otra modalidad de la presente invención, PG^3 es $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

En una modalidad de la presente invención, PG^3 es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado, en donde la pK_a del compuesto de la Fórmula (X) es menor que aproximadamente 13. En otra
5 modalidad de la presente invención, PG^3 es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado, en donde la pK_a del compuesto de la Fórmula (X) está en el intervalo de aproximadamente 13 hasta aproximadamente 9, o cualquier intervalo en la misma. En una modalidad de la presente invención, PG^3
10 es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado, en donde la pK_a del compuesto de la Fórmula (X) está en el intervalo de aproximadamente 13 hasta aproximadamente 11, o cualquier intervalo en la misma.

El compuesto de la Fórmula (XI) reacciona con un compuesto de la Fórmula (VI-A), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos
15 conocidos; en donde el compuesto de la Fórmula (VI-A) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes molares, por ejemplo aproximadamente 1,5 equivalentes molares; en presencia de un sistema de agente de acoplamiento adecuadamente
seleccionado tal como DIAD y PPh_3 , DEAD y PPh_3 , o ADDP y PBU_3 , por ejemplo
20 DIAD y PPh_3 ; en donde el PPh_3 del sistema de agente de acoplamiento está opcionalmente presente en un soporte sólido; y en donde el sistema de agente de acoplamiento está presente en, por ejemplo, una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, por

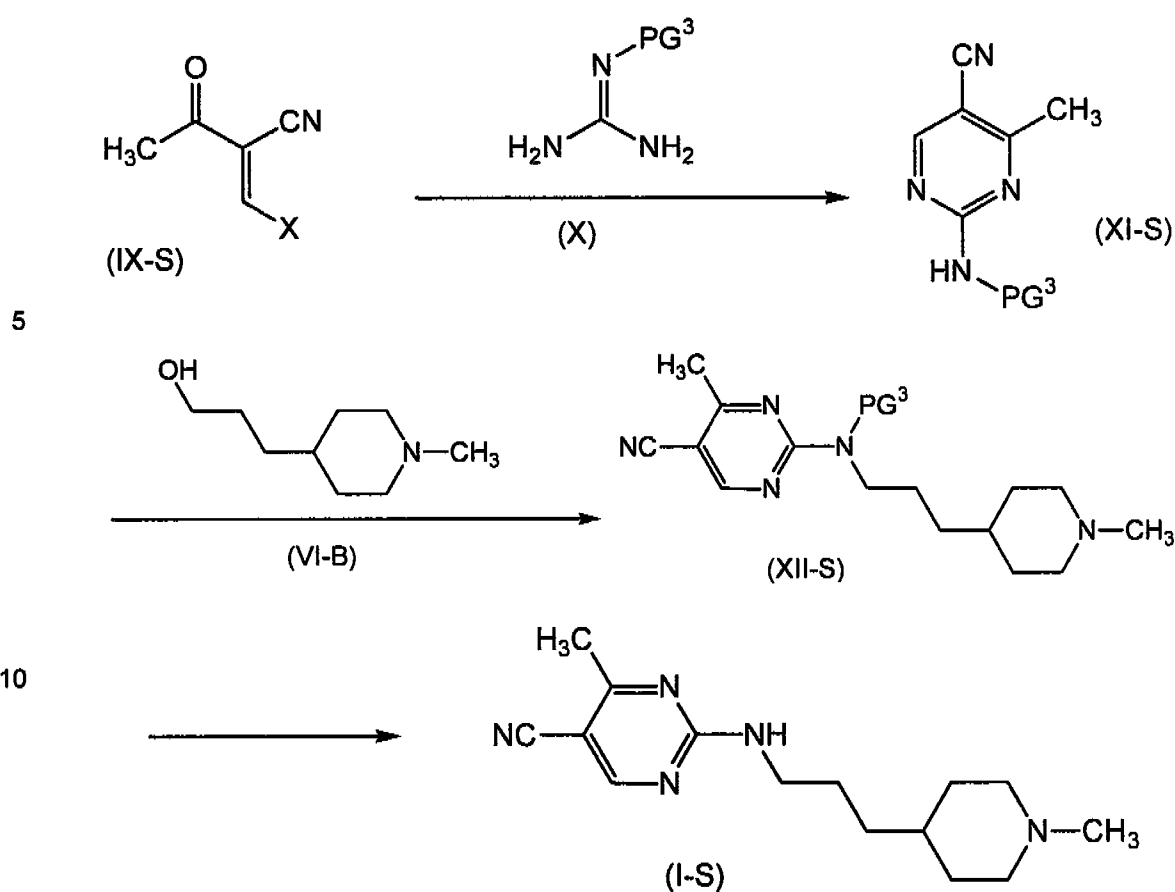
65

ejemplo 1,2 equivalentes molares; en un segundo solvente orgánico tal como THF, 2-metil-THF, tolueno, acetonitrilo, acetato de etilo o DMF, por ejemplo, en 2-metil-THF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente la temperatura ambiente, por ejemplo a aproximadamente 5 °C;
5 para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII).

El compuesto de la Fórmula (XII) se desprotege de acuerdo con métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (I). Por ejemplo, en donde PG^3 es $-C(O)O-C(CH_3)_3$ (BOC), el compuesto de la Fórmula (XII-S) se puede desproteger al reaccionar con un ácido adecuadamente
10 seleccionado tal como HCl, y similares; alternatively, en donde PG^3 es $-C(O)-CH_3$ o $-C(O)O-CH_2CH_3$, el compuesto de la Fórmula (XII-S) se puede desproteger al reaccionar con una base adecuadamente seleccionada tal como NaOH, y similares. El experto en la materia reconocerá que el compuesto de la Fórmula (XII) se puede desproteger como una etapa de reacción discreta o separada (como se
15 describió por ejemplo en el Ejemplo 7, Etapa B, que sigue en la presente); o alternatively, en la preparación del compuesto de la Fórmula (XII) (como se describe, por ejemplo, en los Ejemplos 10 y 12, que siguen en la presente).

En una modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I-S), según se define en el
20 Esquema 4 que aparece a continuación.

66



15

En correspondencia, un compuesto de la Fórmula (IX-S), en donde X se selecciona del grupo que consiste de $-N(R^{20})_2$ y $-OR^{21}$; en donde cada R^{20} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄ (preferentemente dimetilamino); alternatively los dos grupos R^{20} se toman juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura anular saturada seleccionada del grupo que consiste de piperidinilo, pirrolidinil y morfolinilo; y en donde R^{21} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄ y bencilo, por ejemplo, en donde X es $-N(CH_3)_2$; un compuesto

20

67

conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la Fórmula (X), en donde PG³ es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como -C(O)CH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)O-t-butil (Boc), -CHO, -C(O)OCH₃, -C(O)O-CH₂-fenilo, -C(O)-fenilo, -C(O)OCH₂CCl₃, -C(O)-(4-nitrofenilo), -C(O)CCl₃, -C(O)CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂-fenilo, -SO₂-(4-nitrofenilo), o -SO₂CF₃, por ejemplo -C(O)CH₃, C(O)OCH₂CH₃ o -C(O)O-t-butil (Boc), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en donde el compuesto de la Fórmula (IX-S) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 4,0 equivalentes molares, por ejemplo aproximadamente 1,5 equivalentes molares; en un primer solvente orgánico tal como etanol, isopropanol, acetonitrilo o 2-metil-THF, por ejemplo en 2-metil-THF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 80 °C, por ejemplo a aproximadamente 80 °C; para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (XI-S).

El compuesto de la Fórmula (XI-S) reacciona con un compuesto de la Fórmula (VI-B), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en donde el compuesto de la Fórmula (VI-B) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes molares, por ejemplo aproximadamente 1,5 equivalentes molares; en presencia de un sistema de agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como DIAD y PPh₃, DEAD y PPh₃, o ADDP y PBU₃, por ejemplo, DIAD y PPh₃; en donde el PPh₃ del sistema de agente de acoplamiento está

68

opcionalmente presente en un soporte sólido; y en donde el sistema de agente de acoplamiento está presente en, por ejemplo, una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes molares, por ejemplo 1,2 equivalentes molares; en un segundo solvente orgánico tal como THF, 2-metil-THF, tolueno, acetonitrilo, acetato de etilo o DMF, por ejemplo en 2-metil-THF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente la temperatura ambiente, por ejemplo a aproximadamente 5 °C; para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII-S).

El compuesto de la Fórmula (XII-S) se desprotege de acuerdo con métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (I-S). Por ejemplo, en donde PG^3 es $-C(O)O-C(CH_3)_3$ (BOC), el compuesto de la Fórmula (XII-S) se puede desproteger al reaccionar con un ácido adecuadamente seleccionado tal como HCl, y similares; alternatively, en donde PG^3 es $-C(O)-CH_3$ o $-C(O)O-CH_2CH_3$, el compuesto de la Fórmula (XII-S) se puede desproteger al reaccionar con una base adecuadamente seleccionada tal como NaOH, y similares. El experto en la materia reconocerá, además, que el compuesto de la Fórmula (XII-S) se puede desproteger como una etapa de reacción discreta o separada (como se describió por ejemplo en el Ejemplo 7, Etapa B, que sigue en la presente); o alternatively, en la preparación del compuesto de la Fórmula (XII) (como se describe, por ejemplo, en los Ejemplos 10 y 12, que siguen en la presente).

El compuesto de la Fórmula (X) se puede preparar protegiendo la guanidina de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, el compuesto de la

Fórmula (X), en donde PG³ es Boc se puede preparar al reaccionar guanidina con BOC₂O, de acuerdo con métodos conocidos. La preparación de un compuesto de la Fórmula (X), en donde PG³ es Boc se esboza con más detalles en el Ejemplo 8 que sigue en la presente.

5

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención y no se pretende que sean limitantes, ni deben interpretarse como limitantes de cualquier manera de la invención que se expone en las siguientes reivindicaciones.

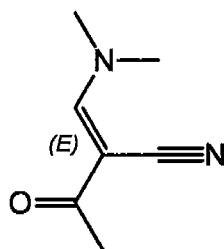
10

En los ejemplos que siguen, se enumeran algunos productos de síntesis por haber sido aislados como residuos. Será entendido por el experto en la materia que el término “residuo” no limita el estado físico en el que el producto fue aislado y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma o un jarabe.

15

Ejemplo 1: (E)-2-[(dimetilamino)-metileno]-3-oxobutanonitrilo

20



70

Un matraz de Morton de 3 cuellos de 2000 ml se equipó con un agitador superior, una entrada de N₂, y un termopar. El matraz se cargó con agua (500 g) y 36 % ácido clorhídrico (192,00 g, 12,18 mol). La solución clara resultante se agitó y se enfrió hasta la temperatura ambiente, sobre la cual se añadió 3-aminocrotononitrilo (100,19 g, 1,17 mol) en forma de porciones durante aproximadamente 15 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción acuosa se extrajo después dos veces con acetato de etilo (porciones de 450,2 g).

Los extractos orgánicos se cargaron después a un matraz de Morton de 3 cuellos de 2000 ml limpio equipado con un agitador superior, un embudo de adición, y un termopar. La agitación se inició y dimetilformamida dimetil acetal (165,11 g, 1,39 mol) se añadió en forma de gotas a través del embudo de adición durante aproximadamente 18 minutos, mientras se mantenía la temperatura interna a <34 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 2 h.

Una solución de bicarbonato sódico (20,14 g, 0,24 mol) en agua (200,0 g) se añadió después y la mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por aproximadamente 20 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para producir un aceite, que se cristalizó rápidamente para producir el compuesto del título como un sólido de bajo punto de fusión.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (s, 1H), 3,41(s, 3H), 3,25(s, 3H), 2,35 (s, 3H)

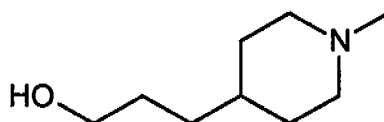
71

MS: (CI): m/z 139 ($M^+ + 1$), 161 ($M^+ + Na$)

Análisis elemental para $C_7H_{10}N_2O \times 0,17 H_2O$: calculado: C, 59,53; H, 7,38; N, 19,84, H_2O , 2,17. Encontrado: C, 59,12; H, 7,62; N, 19,85, H_2O , 2,04.

5

Ejemplo 2: 1-Metil-4-piperidinapropanol



10

Una solución de 4-piridinepropanol (100,0 g, 0,70 mol) en agua (200,0 g) se trató con AcOH glacial (83,84 g, 1,40 mol) y 10 % Pd/C (50 % húmedo; 16,00 g, 0,015 mol). La suspensión acuosa resultante se cargó después a un reactor de presión Zipperclave de 500 ml. La unidad se evacuó, la agitación se inició a 800 RPM y la unidad se cargó con 2068,4 kPa (300 psi) de hidrógeno. La mezcla de reacción se calentó a entre 35-39 °C por aproximadamente 10 h.

La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió formaldehído (59,36 g, 0,73 mol) en una sola porción. La unidad Zipperclave se selló, se evacuó, y la mezcla resultante se agitó a 800 RPM y se calentó hasta 39 °C. La unidad se presurizó después con 2068,4 kPa (300 psi) de hidrógeno y la temperatura se elevó hasta 45 °C, la cual se mantuvo a lo largo de toda la reacción. El consumo de hidrógeno cesó en aproximadamente 1 h, aunque la mezcla de reacción se mantuvo bajo presión de hidrógeno por unas 0,5 h adicionales.

22

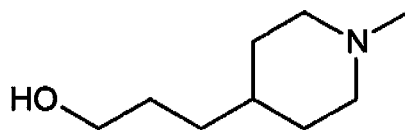
La mezcla resultante se enfrió después hasta la temperatura ambiente y se filtró sobre una almohadilla de Celite®, la cual se lavó con agua (30 g). El filtrado combinado y los productos del lavado se enfriaron en un baño helado y se agitaron durante la adición de 50 % NaOH (81,00 g, 1,01 mol). La
 5 adición requirió 15 minutos y la temperatura se mantuvo a <40 °C. El producto se separó como un aceite y la mezcla se extrajo dos veces con 2-Me-THF (porciones de 86,00 g). Los extractos orgánicos se filtraron a través de Celite® y se concentraron por evaporación rotatoria a 65 °C para producir un aceite. Una pequeña cantidad de acetato sódico residual se eliminó por filtración a
 10 través de un embudo de vidrio sinterizado de porosidad gruesa para producir el compuesto del título como un aceite.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3,61 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,83 (bd, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,93-1,86 (bt, *J* = 11,1 Hz, 3H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,33-1,22 (m, 5H)

15 MS: (CI): *m/z* 158 (M⁺ + 1).

Ejemplo 3: 1-Metil-4-piperidinapropanol

20



Un recipiente de reacción de Argonaut se cargó con 4-piridinepropanol (500,0 mg, 3,49 mmol) y 5 % Rh/C (62 % húmedo, 300,0 mg)

73

en agua (4,00 g). La suspensión acuosa resultante se agitó a 500 RPM y la unidad se presurizó con 2068,4 kPa (300 psi) de hidrógeno. La mezcla resultante se calentó a 50 °C por aproximadamente 4-4,5 h, durante ese tiempo el consumo de hidrógeno cesó.

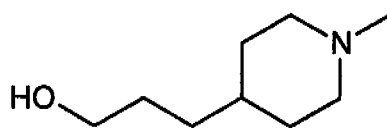
5 La mezcla resultante se enfrió después hasta la temperatura ambiente y una 37 % solución de formaldehído (340,0 mg, 4,19 mmol) se añadió en una sola porción. El recipiente de Argonaut se selló y la suspensión acuosa resultante se agitó a 500 RPM, la unidad se represurizó con 2068,4 kPa (300 psi) de hidrógeno, y se calentó hasta 50 °C. El consumo de hidrógeno cesó en
10 aproximadamente 1,2–1,5 h para producir el compuesto del título, el cual se usó en la próxima etapa sin aislamiento o purificación adicional.

El análisis por HPLC-MS de una alícuota mostró solamente C₉H₁₉NO

MS: (CI): *m/z* 158 (M⁺ + 1)

15

Ejemplo 4: 1-Metil-4-piperidinapropanol



20

Un recipiente de reacción de Argonaut se cargó con 4-piridinepropanol (500,0 mg, 3,49 mmol), metanol (6 ml), ácido acético (2 ml), y 10 % P/C (seco, 77 mg). La suspensión acuosa resultante se agitó a 500 RPM y la unidad se presurizó con 2068,4 kPa (300 psi) de hidrógeno a 35 °C. La

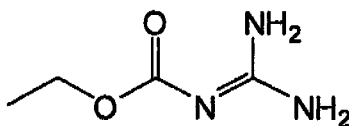
mezcla resultante se agitó después por 8 horas (hasta que se observó que el consumo de hidrógeno había cesado).

La mezcla resultante se enfrió después hasta la temperatura ambiente y una 37 % solución de formaldehído (340,0 mg, 4,19 mmol) se añadió en una sola
5 porción. El recipiente de Argonaut se selló y la suspensión acuosa resultante se agitó a 500 RPM, la unidad se represurizó con 2068,4 kPa (300 psi) de hidrógeno, y se calentó hasta 35 °C. Se observó que el consumo de hidrógeno cesó después de aproximadamente 20 min. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite® para eliminar el catalizador. La solución resultante se enfrió hasta 0 °C, y
10 50 % solución de NaOH se añadió para ajustar el pH >12. La mezcla resultante se concentró después al vacío, y el residuo se extrajo con 2-Me-THF (3 x 10 ml). Las fase orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄), y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título.

MS: (CI): m/z 158 ($M^+ + 1$)

15

Ejemplo 5: N-Carbetoxiguanidina



20

Un matraz de Morton de 4 cuellos de 500 ml se equipó con un agitador superior, una entrada de N₂, y un termopar. El matraz se cargó con hidrocloreuro de guanidina (22,19 g, 230,0 mmol) seguido por EtOH absoluto

XS

(59 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por ~15-20 minutos para producir una solución, sobre la cual 21 % en peso de NaOEt/EtOH (74,82 g) se añadió en una porción, seguido por un enjuague con EtOH (4,0 g) – NaCl precipitó inmediatamente. La suspensión crema resultante
5 se agitó brevemente a temperatura ambiente, se añadió después carbonato de dietilo (27,71 g, 231,4 mmol) en forma de porciones en 3 porciones aproximadamente iguales, seguido por un enjuague con EtOH (16,0 g). La suspensión crema se agitó bajo N₂ a temperatura ambiente toda la noche.

La suspensión se enfrió después hasta ~2-3 °C, se agitó por 1 h,
10 se asentó por 15-20 minutos y después se filtró. Las sales inorgánicas se lavaron con EtOH absoluto (porciones de 2 X 20 g) y después se desecharon. El filtrado de EtOH combinado y los productos del lavado se evaporaron para producir *N*-carbetoxyguanidina, la cual se solidificó lentamente. El producto se secó toda la noche en un horno de vacío a 56 °C / 6,7 kPa (50 Torr) para
15 eliminar el EtOH tanto como sea posible. El sólido seco era una mezcla de *N*-carbetoxyguanidina contaminada con alguna *N,N'*-bis-(carbetoxy)-guanidina. El producto crudo (~27,48 g) se recrystalizó a partir de 1,4-dioxano (290 g) después de la filtración en caliente para eliminar una pequeña cantidad de NaCl residual. La *N*-carbetoxyguanidina cristalizó a partir del filtrado caliente
20 casi inmediatamente. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró, y el sólido se secó en un horno de vacío a 56 °C / 6,7 kPa (50 Torr) toda la noche para producir el compuesto del título como un sólido cristalino.

mp: 97,0-99,0 °C

76

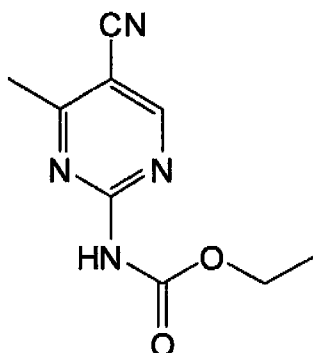
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 6,80 (bs, 4H), 3,89 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

MS: (CI): m/z 132 ($M^+ + 1$), 263 ($2M^+ + 1$)

Una concentración adicional de los licores madre del 1,4-dioxano
5 anterior produjo una segunda cosecha del compuesto del título.

Ejemplo 6: etil éster del ácido 2-(4-metil-5-ciano)-pirimidinacarbámico

10



15

Un matraz de Morton de 4 cuellos de 500 ml se equipó con un
agitador superior, una entrada de N_2 , un condensador de reflujo, y un controlador
de temperatura-termopar. El matraz se cargó con *N*-(carbetoxi)-guanidina (7,16 g,
50,04 mmol) seguido por 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) (85,88 g) y (*E*)-2-
[(dimetilamino)-metileno]-3-oxobutanonitrilo (9,26 g, 65,0 mmol). La suspensión
20 resultante se agitó y se calentó hasta reflujo (75 °C). La reacción se monitoreó por
HPLC y se detuvo después de 50 h a 75 °C.

La suspensión se enfrió hasta aproximadamente 55 °C y se filtró
caliente para eliminar los materiales de partida que no reaccionaron. Los

27

sólidos resultantes se lavaron con 2-MeTHF (21,5 g) y el filtrado combinado y los productos del lavado se enfriaron lentamente hasta la temperatura ambiente. Se observaron cristales después del enfriamiento. Los cristales se filtraron, se lavaron dos veces con MTBE (7,5 g) y después se secaron al aire
5 toda la noche para producir el compuesto del título como un sólido cristalino.

mp: 167,0-168,0 °C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,96 (bs, 1H), 8,96 (s, 1H), 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

MS: (CI): m/z 207 ($M^+ + 1$), 229 ($M^+ + \text{Na}$), 435 ($2M^+ + \text{Na}$)

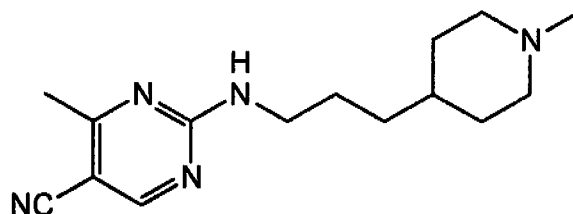
10 Análisis elemental para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$: Calculado: C, 52,42; H, 4,89; N, 27,17; Encontrado: C, 52,10; H, 4,80; N, 27,26.

Después de enfriar el filtrado de MTBE/2-MeTHF combinado y los productos del lavado anteriores hasta -20 °C, se obtuvo una segunda cosecha del compuesto del título.

15

Ejemplo 7: 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo

20



78

ETAPA A: Etil éster del ácido (5-ciano-4-metil-pirimidin-2-il)-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-carbámico

Un frasco de Erlenmeyer de 50 ml se cargó con 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propan-1-ol (1,5 g, 9,42 mmol) seguido por la adición de 2-
5 metiltetrahydrofurano (1,72 g). Sulfato magnésico anhidro (0,7 g) se añadió después y la suspensión resultante se agitó por 5 minutos. El sólido se filtró y se lavó con 2-metiltetrahydrofurano (2,0 g). Se determinó que el contenido de agua del filtrado era KF = 0,66 %. El filtrado se transfirió a un matraz de 3 cuellos de 100 ml equipado con un agitador, un termopar y un embudo de adición seguido
10 por la adición de trifenilfosfina (3,2 g, 12,1 mmol) y etil éster del ácido (5-ciano-4-metil-pirimidin-2-il)-carbámico (2,0 g, 9,65 mmol). La suspensión resultante se enfrió hasta aproximadamente 0-5 °C. Diisopropil azodicarboxilato (2,55 g, 11,98 mmol) se añadió a través del embudo de adición a la suspensión agitada durante aproximadamente 1 h, mientras se mantenía la temperatura a
15 aproximadamente 0-5 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se monitoreó por HPLC.

La mezcla de reacción se apagó a aproximadamente 20-30 °C con una solución de HCl [preparada a partir de 37 % HCl (3,48 g, 34,8 mmol) y agua (14,0 g, 777,8 mmol)]. La mezcla bifásica resultante se enfrió hasta la
20 temperatura ambiente y se dejó asentarse. La capa orgánica superior se dividió y la capa acuosa inferior se extrajo con tolueno (8,71 g). La capa acuosa se basificó a temperatura ambiente por la adición de una solución de hidróxido sódico [preparada a partir de NaOH (0,8 g, 20,0 mmol) y agua (5,0 g)]. El

74

producto deseado - etil éster del ácido (5-ciano-4-metil-pirimidin-2-il)-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-carbámico - se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (17,2 g.). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro (4,0 g) y el solvente se eliminó por evaporación rotatoria para producir etil éster del
5 ácido (5-ciano-4-metil-pirimidin-2-il)-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-carbámico.

MS: (CI): m/z 346 ($M^+ + 1$).

ETAPA B: 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo

En un matraz de 3 cuellos de 100 ml, etil éster del ácido (5-ciano-4-metil-pirimidin-2-il)-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-carbámico (1,4 g, 4,05 mmol) se disolvió en MeOH (16,0 g). La solución resultante se enfrió hasta
10 aproximadamente 0-5 °C, y después una solución de hidróxido sódico [preparada a partir de NaOH (0,6 g) y agua (1,2 g)] se añadió a aproximadamente 0-5 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C, después se calentó hasta la temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se monitoreó
15 por HPLC. La mezcla resultante se concentró por evaporación rotatoria a aproximadamente 20-25 °C y el sólido resultante se hizo una suspensión acuosa en agua (20 g), toda la noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (20 g) y se secó en un horno de vacío a aproximadamente 70-80 °C toda la noche para producir el compuesto del título.

20 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,60 y 8,52 (singuletes que se fusionan con el calentamiento hasta 80 °C, 1H), 8,25-8,17 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 2H), 2,70 (bd, $J = 11,3\text{Hz}$, 2H), 2,41 y 2,38 (singuletes que se fusionan con

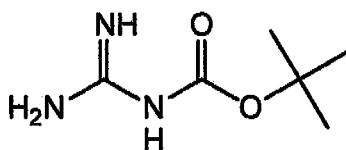
60

el calentamiento hasta 80 °C, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,77 (bt, $J = 10,9$ Hz, 2H), 1,60-1,46 (m, 4H), 1,20-1,06 (m, 5H)

Análisis elemental para $C_{15}H_{23}N_5 \times 0,08 H_2O$: C, 65,56; H, 8,49; N, 25,48; H_2O , 0,52. Encontrado: C, 65,30; H, 8,68; N, 25,04; H_2O , 0,33.

5

Ejemplo 8: N-(t-Butiloxicarbonil)guanidina



10

Un matraz de Morton de 3 cuellos de 1000 ml se equipó con un agitador superior, una entrada de N_2 , un embudo de adición, y un termopar. El matraz se cargó con hidrocloreuro de guanidina (22,76 g, 235,8 mmol) seguido por 3,96 M solución de NaOH (preparada a partir de 95,0 ml de 5 M NaOH y 25 ml de agua, 120 ml total). La mezcla resultante se agitó para producir una solución y se enfrió hasta <2 °C. Una solución de $(Boc)_2O$ (42,53 g, 189,0 mmol) en 1,4-dioxano (103,2 g) se añadió a la mezcla agitada durante 50 minutos mientras se mantenía la temperatura a <8 °C. Un sólido precipitó de la mezcla bifásica resultante durante la adición de $(Boc)_2O$ /1,4-dioxano. La suspensión blanca resultante se agitó a la temperatura del baño helado por aproximadamente 1,25 h.

Después de la adición de agua (200,00 g), la mezcla resultante se evaporó para producir un sólido que comprenden el producto crudo junto con sales inorgánicas y una pequeña cantidad de bis-Boc-guanidina. Los sólidos se

81

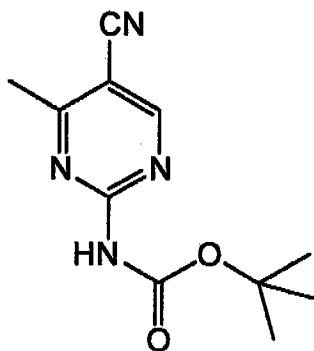
suspendieron en 2-Me-THF (344,00 g), la suspensión se agitó y se calentó hasta reflujo y se mantuvo a reflujo por aproximadamente 1 h. La suspensión se enfrió después hasta aproximadamente 55–60 °C y se filtró caliente para eliminar las sales inorgánicas. La evaporación del 2-MeTHF produjo un sólido.

- 5 Este sólido se resuspendió en MTBE (37,00 g) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por ~1 h. La suspensión se filtró, y el sólido se lavó con MTBE (18,5 g). El tratamiento con MTBE se repitió nuevamente y el producto resultante se secó al aire por varias horas a temperatura ambiente. El producto - *N*-(*t*-butiloxycarbonil)-guanidina - se aisló como un sólido.

10 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 6,74 (bs, 4H), 1,34 (s, 9H); MS: (CI)
 m/z 160 ($M^+ + 1$), 319 ($2M^+ + 1$)

Ejemplo 9: *tert*-Butil éster del ácido (5-ciano-4-metil-pirimidin-2-il)-carbámico

15



20

Un matraz de 3 cuellos de 250 ml se equipó con un agitador superior, termopar, condensador de reflujo y manta de calentamiento. El matraz se cargó con (*E*)-2-acetil-3-dimetilamino-acrilonitrilo (8,93 g, 63,34 mmol), *N-tert*-

82

butiloxicarbonil-guanidina (10 g, 61,56 mmol) y 2-metiltetrahidrofurano (98,76 g).

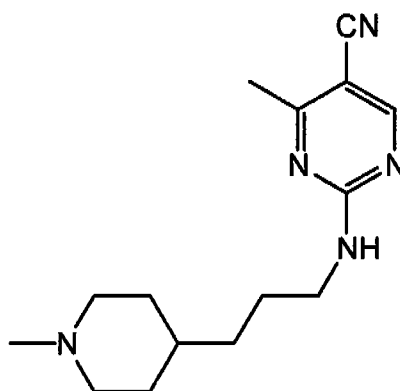
La suspensión resultante se agitó y se calentó hasta reflujo, tras lo cual se observó que los sólidos se disolvieron. La mezcla resultante se agitó por aproximadamente 6 horas, después se concentró por evaporación rotatoria para producir un sólido el cual se trituró con agua (120,00 g) para completar la precipitación del producto deseado. La suspensión resultante se agitó por ~30 minutos a temperatura ambiente, después se filtró y el sólido húmedo se lavó dos veces con agua (120,00 g) y se secó en un horno de vacío a 75-80 °C bajo un sangrado de N₂ toda la noche para producir el compuesto del título.

¹H NMR (300 MHz, CH₃CN-*d*₃): δ 8,71 (s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)

MS: (CI): *m/z* 257 (M⁺ + Na)

Análisis elemental para C₁₁H₁₄N₄O₂: Calculado: C, 56,40; H, 6,02; N, 23,92. Encontrado: C, 56,46; H, 5,96; N, 23,93

Ejemplo 10: 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo



83

ETAPA A: *terc*-butil éster del ácido (5-ciano-4-metil-pirimidin-2-il)-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-carbámico

Un frasco de Erlenmeyer de 200 ml se cargó con 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propan-1-ol (12,75 g, 80,11 mmol) seguido por 2-metiltetrahidrofurano (146,0 g). Se añadió sulfato magnésico y la suspensión resultante se agitó por 5 minutos. El sólido se filtró y se lavó con 2-metiltetrahidrofurano (14,6 g). Se determinó que el contenido de agua del filtrado era $KF = 0,66 \%$.

El filtrado se transfirió a un matraz de 3 cuellos de 500 ml equipado con un agitador superior, un termopar, y un embudo de adición. Se añadió trifenilfosfina (30,2 g, 113,99 mmol) seguido por la adición de *terc*-butil éster del ácido (5-ciano-4-metil-pirimidin-2-il)-carbámico (17,0 g, 71,48 mmol). La mezcla resultante se agitó hasta que se observó que los sólidos se disolvieron. La solución resultante se enfrió hasta aproximadamente $0-5^{\circ}\text{C}$ y se añadió diisopropil azodicarboxilato (DIAD) (23,91 g, 112,33 mmol) a través del embudo de adición a una solución agitada durante ~50 minutos, mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente $0-5^{\circ}\text{C}$. Después de la adición, la mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La reacción se monitoreó por HPLC. *terc*-Butil éster del ácido (5-ciano-4-metil-pirimidin-2-il)-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-carbámico, en la solución resultante se usó en la próxima etapa sin aislamiento y/o purificación adicional.

ETAPA B: 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo

La suspensión que contiene *terc*-butil éster del ácido (5-ciano-4-metil-pirimidin-2-il)-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-carbámico, preparada como

en la ETAPA A anterior, se apagó a aproximadamente 20-30 °C con solución de HCl [preparada a partir de 37 % HCl (15,82 g, 158,34 mmol) y agua (34,0 g, 1890 mmol)]. La mezcla bifásica resultante se calentó hasta aproximadamente 50-55 °C y se agitó por aproximadamente 1 hora. La desprotección se
5 monitoreó por HPLC. Una vez que la reacción se completó, se añadió agua (70 g) y la mezcla bifásica resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dejó asentarse. La capa orgánica superior se dividió, y la capa acuosa inferior se extrajo con tolueno (69,7 g).

El producto deseado (el compuesto del título) estaba contenido en
10 la capa acuosa la cual se trató como sigue. Un matraz de 3 cuellos de 500 ml se equipó con un agitador superior, un termopar, y un embudo de adición. Se añadieron agua (170,0 g) e hidróxido sódico (7,0 g). Una solución se logró con agitación. Se añadió MeOH (26,92 g) y la solución resultante se enfrió hasta aproximadamente 20-25 °C. El producto que contiene solución acuosa se
15 añadió a través del embudo de adición durante ~40 minutos. Un sólido precipitó durante la adición. Después que la adición se completó, la suspensión se agitó por ~30 minutos y después se filtró. El sólido húmedo resultante se lavó con agua (170,0 g) y después se secó en un horno de vacío a 70 °C toda la noche para producir el compuesto del título.

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,60 y 8,52 (singuletes que se fusionan con el calentamiento hasta 80 °C, 1H), 8,25-8,17 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 2H), 2,70 (bd, J = 10,9Hz, 2H), 2,41 y 2,38 (singuletes que se fusionan con

85

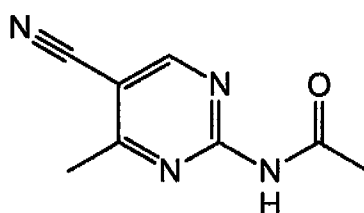
el calentamiento hasta 80 °C, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,77 (bt, $J = 10,8\text{Hz}$, 2H), 1,58-1,46 (m, 4H), 1,20-1,06 (m, 5H)

MS: (CI): m/z 274 ($M^+ + 1$)

Análisis elemental para $C_{15}H_{23}N_5$: Calculado: C, 65,90; H, 8,48; N, 25,62. Encontrado: C, 66,00; H, 8,57; N, 25,38.

Ejemplo 11: N-(4-Metil-5-ciano-2-pirimidinil)-acetamida

10



Un matraz de 3 cuellos de 250 ml se equipó con un agitador superior, condensador de reflujo, y un termopar. El matraz se cargó con 2-amino-4-metil-5-cianopirimidina (8,00 g, 59,64 mmol) y un NaOAc anhidro ((0,035 g, 0,43 mmol) en una mezcla de HOAc (16,00 g, 266,43 mmol) y Ac_2O (16,00 g, 156,72 mmol). La suspensión resultante se agitó y se calentó hasta 115 °C para producir una suspensión marrón, la cual se agitó a 115 °C por 2 h durante cuyo tiempo todo el material de partida se disolvió para producir una solución. La mezcla resultante se calentó a 115 °C por 6,5 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente para proporcionar una suspensión. Se añadió tolueno (69,70 g) a la suspensión, y después la mezcla resultante se calentó hasta aproximadamente 108-114 °C para destilar aproximadamente 70 ml del solvente atmosféricamente (la solución se

86

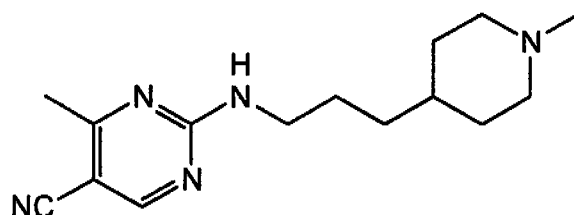
efectuó a 70 °C). La solución resultante se enfrió, se añadió tolueno fresco (69,70 g), y aproximadamente 90 ml del solvente se destiló atmosféricamente a aproximadamente 110-115 °C. La solución resultante se enfrió hasta 90 °C, en la cual la mezcla comenzó a solidificarse. Se añadieron tolueno (8,7 g) y heptano
 5 (61,2 g) y la suspensión resultante se agitó se enfrió gradualmente hasta la temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente por 1 h, la suspensión se filtró y el sólido se lavó dos veces con heptano (porciones de 27,2 g) y después se secó en un horno de vacío a 70 °C toda la noche. El compuesto del título - *N*-(4-Metil-5-ciano-2-pirimidinil)-acetamida – se aisló como un sólido.

10 mp: 195,0-196,0 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,03 (bs, 1H), 8,99 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); MS: (CI)

m/z 177 (M⁺ + 1), 375 (2M⁺ + Na)

15 **Ejemplo 12: 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo**



Un matraz de 3 cuellos de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética, un termopar y un embudo de adición se cargó con *N*-(5-ciano-

67

4-metil-pirimidin-2-il)-acetamida (1,00 g, 5,39 mmol) seguido por EtOAc (9,02 g). La mezcla resultante se agitó para producir una solución y después se añadió 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propan-1-ol (1,70 g, 10,81 mmol), seguido por la adición de Ph_3P (2,85 g, 10,76 mmol). La solución resultante se enfrió hasta 0-5 °C y se añadió
5 diisopropil azodicarboxilato (DIAD) (2,30 g, 10,81 mmol) usando el embudo de adición, mientras se mantenía la temperatura de la reacción por debajo de 10 °C. Después que la adición se completó, la mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a 20-25 °C toda la noche.

La mezcla resultante se trató a 20-25 °C con una solución diluida de
10 HCl (37 % HCl (4,80 g) diluido con agua (15,00 g)), seguido por EtOAc (9,02 g) y agua (10,00 g). La mezcla resultante se asentó y la capa orgánica superior se eliminó. La capa acuosa ácida se agitó a temperatura ambiente por 1 h para producir una mezcla (la cual contenía el producto de la hidrólisis, N-(5-ciano-4-metil-pirimidin-2-il)-N-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-acetamida). La capa acuosa se
15 extrajo una vez con EtOAc (9,02 g). Se añadió 2-metil-THF (8,60 g) y el pH de la mezcla bifásica se ajustó hasta aproximadamente pH=12 por la adición de 6N NaOH (9,69 g). La capa acuosa se eliminó y la capa de 2-Me-THF se diluyó con 2-MeT-HF (8,60 g) y se secó con MgSO_4 (1,0 g). El pH de la solución de 2-MeTHF seco se ajustó hasta aproximadamente pH=1 mediante la adición en forma de gotas
20 de 5-6 N HCl/IPA, en la cual la sal de HCl del compuesto del título precipitó. El sólido se filtró, se disolvió en EtOH (3,95 g) y el pH se ajustó hasta aproximadamente pH=12 usando 6N NaOH (4,85 g). El sólido que precipitó durante

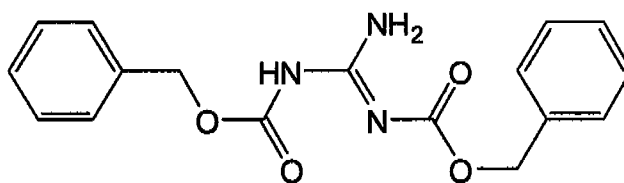
88

la adición se filtró, se lavó con agua (10,00 g) y se secó en un horno de vacío a 60-70 °C por 5 h para producir el compuesto del título como un sólido.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,60 y 8,52 (singuletes, 1H), 8,25-8,19 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,70 (bd, *J* = 10,3Hz, 2H), 2,41 y 2,38 (singuletes que se fusionan con el calentamiento hasta 80 °C, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,77 (bt, *J* = 10,7Hz, 2H), 1,55-1,46 (m, 4H), 1,20-1,03 (m, 5H)

MS: (CI): *m/z* 274 (*M*⁺+1)

Ejemplo 13: *N,N'*-Di(benciloxycarbonil)guanidina



Un reactor forrado de vidrio de 100 l equipado con un agitador mecánico, camisa de enfriamiento, condensador, y líneas de adición se cargó con THF (15,53 kg) y guanidina HCl (3,10 kg, 32,02 mol). A la suspensión acuosa resultante se añadió agua purificada (5,00 kg) y 50 % solución de hidróxido sódico (8,61 kg, 100,75 mol). La suspensión acuosa resultante se enfrió hasta 4-6 °C y cloroformato de bencilo (13,02 kg, 72,51 mol) se añadió lentamente durante un periodo de 3,5-horas, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. La suspensión acuosa resultante se agitó por 2 horas a una temperatura entre 5-10 °C. La suspensión acuosa se filtró después y los sólidos se lavaron con THF (5,58 kg).

84

Los sólidos húmedos se cargaron después al reactor de 100 l y se añadió agua purificada (35,0 kg). La suspensión acuosa resultante se agitó por 30 minutos y se filtró para eliminar cualquier sal inorgánica restante. Los sólidos se lavaron nuevamente con agua purificada (10,0 kg). Los sólidos húmedos se cargaron nuevamente al reactor de 100 l y se añadió metanol (23,0 kg). La suspensión acuosa resultante se agitó por 30 minutos y se filtró. Los sólidos se lavaron con metanol (7,0 kg) y se secaron bajo 29 mm de vacío a 60-65 °C para producir el compuesto del título.

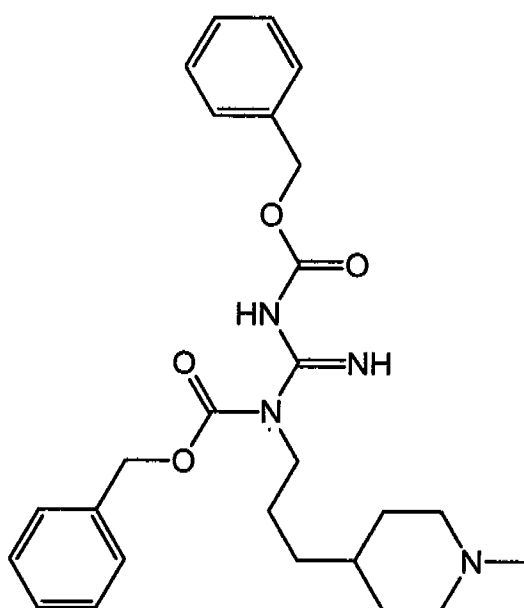
MS: (CI): m/z 328 ($M^+ + 1$)

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,89 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 7,36 (s, 10H), 5,11 (s, 4H)

Análisis elemental para $C_{17}H_{17}N_3O_4$: Calculado: C, 62,38; H, 5,23; N, 12,84; Encontrado: C, 62,41; H, 5,29; N, 12,86

Ejemplo 14: N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-propil]-N,N'-di-cbz-guanidina

90



10

A un garrafón de 20 l se cargó 2-metil-THF (8,00 kg) y 3-(1-metilpiperidin-4-il)propan-1-ol (2,80 kg 17,62 mol). A la solución resultante se añadieron tamices moleculares (0,28 kg) y la suspensión acuosa resultante se agitó hasta que el contenido de agua estuviera por debajo de 0,1 % como se analizó por KF. La solución resultante se filtró después sobre Celite® y después se cargó a un reactor forrado de vidrio de 100 l con adición de 2-metil-THF (17,52 kg). Trifenilfosfina (5,38 kg, 20,29 kg), y *N,N'*-di-Cbz-guanidina (5,77 kg 17,62 mol) se cargaron bajo una manta de nitrógeno a la solución agitada. Las paredes del reactor se enjuagaron con 2-metil-THF (2,00 kg). La suspensión resultante se enfrió hasta entre aproximadamente -10 y aproximadamente 0 °C y una solución de diisopropil azodicarboxilato (4,41 kg 20,26 mol) y 2-metil-THF (8,00 kg) se añadió mientras se mantenía la temperatura de la reacción por debajo

al

de 5 °C. La solución resultante se calentó después lentamente hasta aproximadamente 15-20 °C durante un periodo de 30-minutos.

Después de terminar la reacción se añadió una solución preelaborada de 36,5 % ácido clorhídrico (2,61 kg 26,12 mol) y agua purificada
5 (25,70 kg) a una temperatura de aproximadamente 15-20 °C. Se añadió tolueno (15,80 kg), la mezcla resultante se agitó después por 15 minutos y se asentó por 20 minutos. La capa de agua se retuvo y se desechó la capa de 2-metil-THF/tolueno. La mezcla resultante se extrajo posteriormente tres veces con tolueno (35,0 kg), desechando la capa de tolueno después de cada extracción.

10 A la capa de agua/producto extraída en el reactor de 100 l se añadió etanol (graduación del alcohol 200, 4,42 kg) y agua purificada (48,00 kg). A la solución agitada resultante se añadió hidróxido sódico 6N (5,54 kg 29,10 mol) lentamente mientras se mantenía la temperatura entre aproximadamente 15-20 °C. La suspensión resultante se agitó por 1 hora, se filtró y se lavó con agua
15 purificada (29,00 kg). Los sólidos húmedos se secaron en un horno de vacío a aproximadamente 40-45 °C para producir el compuesto del título.

Ejemplo 15: N-[3-(N-metil-4-piperidinil)-1-propil]guanidina

Un reactor a presión de Hastelloy de 13 galones (50 litros) equipado
20 con un agitador mecánico, camisa de enfriamiento / calentamiento, y líneas de adición se cargó con una solución de 95/5 EtOH/IPA (27,00 kg) y N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-propil]-N,N'-di-Cbz-guanidina (7,28 kg, 14,97 mol). A la solución resultante, bajo nitrógeno, se añadió después 10 % Pd/C (50 % húmedo, 0,50 kg).

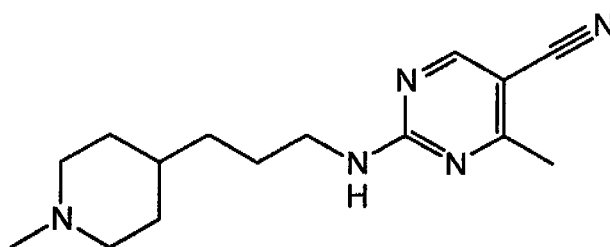
92

El reactor se selló y posteriormente se colocó al vacío, nitrógeno y vacío para desplazar cualquier aire en el sistema. La reacción se agitó a 1000 RPM y 2068,4 -2413,2 kPa (300-350 PSI) de hidrógeno mientras se mantenía la temperatura por debajo de 35 °C usando agua de enfriamiento en la camisa. La reacción cesó de ser exotérmica después de aproximadamente 1,5 horas y se agitó por una hora adicional a 2068,4 -2413,2 kPa (300-350 PSI). La suspensión acuosa resultante se filtró sobre Celite® para producir una solución que contiene el compuesto del título. La solución se almacenó a 5 °C y se usó en la próxima etapa sin aislamiento o purificación adicional.

10

Ejemplo 16: 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo

15



En un reactor forrado de vidrio de 100 l una solución de (E)-2-[[dimetilamino)metileno]-3-oxobutanonitrilo en etanol/2-propanol (4,48 kg, 32,43 mol en 8,81 kg de etanol/2-propanol) se añadió a 20-25 °C una solución agitada de N-[3-(N-metil-4-piperidinil)-1-propil]guanidina en etanol/2-propanol (5,41 kg, 27,28 mol en 28,35 kg de etanol/2-propanol). La mezcla resultante se calentó por 1,5 h a

a)

reflujo, seguido por una carga adicional de (*E*)-2-[(dimetilamino)metileno]-3-oxobutanonitrilo en etanol/2-propanol (2,02 kg, 14,57 mol en 3,96 kg de etanol/2-propanol). La mezcla resultante se agitó y se enfrió hasta 70-75 °C y después se añadió carbonato potásico (7,50 kg, 54,26 mol). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo hasta que la reacción se consideró completa por HPLC. Cuando la reacción se consideró completa, aproximadamente 35-40 l del solvente se eliminaron a través de destilación atmosférica. El calentamiento se discontinuó y se añadió agua purificada (80,00 kg) a la suspensión resultante, la cual se enfrió después hasta 20-25 °C y se agitó por aproximadamente 1 h. La suspensión resultante se enfrió después adicionalmente hasta 0-5 °C y se añejó por 30 min. El sólido se filtró, se lavó con agua purificada (40,00 kg) y se secó a 75-80 °C al vacío para producir el compuesto del título.

En un reactor forrado de vidrio de 100 l el compuesto del título sólido (6,08 kg, 21,4 mol) se disolvió en 2-propanol (30,00 kg) a 70-75 °C. La solución resultante se enfrió hasta 48-52 °C durante 30 minutos y después heptano (43,00 kg) se añadió a la suspensión acuosa pesada. La suspensión se agitó a 30-35 °C por 10-15 min y después se enfrió hasta 0-5 °C y se añejó por 30 minutos. El sólido se filtró, se lavó con heptano (12,00 kg) y se secó a 75-80 °C al vacío para producir el compuesto del título.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,60 y 8,52 (singuletes que se fusionan con el calentamiento hasta 80 °C, 1H), 8,25-8,17 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,70 (bd, *J* = 10,0 Hz, 2H), 2,41 y 2,38 (singuletes que se fusionan con

am

el calentamiento hasta 80 °C, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,77 (bt, $J = 10,7$ Hz, 2H), 1,55-1,45 (m, 4H), 1,20-1,06 (m, 5H)

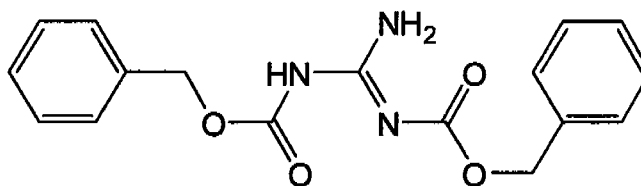
MS: (CI): m/z 274 ($M^+ + 1$)

Análisis elemental para $C_{15}H_{23}N_5$: Calculado: C, 65,90; H, 8,48; N, 25,62. Encontrado: C, 66,00; H, 8,80; N, 25,50

En los procedimientos experimentales como se describió en el Ejemplo 17 al Ejemplo 31 las reacciones se monitorearon típicamente por medio de una combinación de espect. de masa y HPLC. Las condiciones de la HPLC fueron como sigue:

Columna: Agilent ZORBAX® Eclipse XDB-C8, 5 μ m, 4,6x150 mm
Tasa de flujo: 1 ml/min
Fases móviles: acetonitrilo con 0,05 % TFA y agua con 0,05 % TFA
Gradiente: un salto de 1 % acetonitrilo/99 % agua a 99 % acetonitrilo/1 % agua durante 8 min, después se mantiene a 99 % acetonitrilo/1 % agua por 2 minutos.

Ejemplo 17: *N,N'*-Di(benciloxycarbonil)guanidina



as

A un reactor encamisado de 5 l equipado con un agitador mecánico superior, sonda de termopar y línea de nitrógeno dinámica se añadieron el hidrocloreto de guanidina (119,7 g, 1,25 moles), NaOH (250 g, 6,26 moles) y agua desionizada (1,3 l). La mezcla resultante se agitó hasta que se obtuvo una
5 mezcla homogénea. Cloruro de metileno (2,5 l) se añadió después y la mezcla bifásica se enfrió hasta 0 °C usando refrigerador externo. A la mezcla resultante se añadió después cloroformato de bencilo (641,6 g, 3,76 moles) (usando un controlador de dosis J-Kem) durante un periodo de 3 horas. El enfriamiento se ajustó para mantener una temperatura interna de 0 °C durante la adición. La
10 mezcla heterogénea resultante se añejó, con agitación, a 0 °C por 20 horas. La mezcla resultante se calentó después hasta la temperatura ambiente y se filtró, reservando la torta del filtro. Las capas del filtrado se separaron, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 1,0 l). Las capa orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2,0 l), se secaron sobre MgSO₄, y se filtraron.
15 El solvente se eliminó al vacío para producir una suspensión acuosa. Los sólidos se recogieron por filtración. El filtrado se concentró nuevamente y se recogió una segunda cosecha de sólidos. Las dos cosechas más la torta del filtro de la filtración inicial de la reacción se combinaron y se secaron en un horno de vacío (50 °C) por 18 horas para producir un residuo.

20 El residuo se añadió a un reactor encamisado de 5 litros equipado con un agitador mecánico superior, sonda de termopar, condensador de reflujo y línea de nitrógeno dinámica. Se añadió metanol (2,0 l) y la mezcla heterogénea resultante se calentó hasta reflujo (~65 °C) por una hora, después

ab

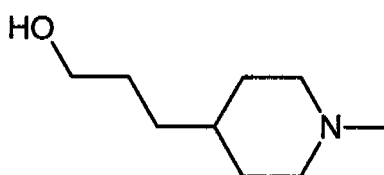
se enfrió hasta la temperatura ambiente y los sólidos se recogieron por filtración. La torta del filtro se secó en un horno de vacío (60 °C) por 24 horas para producir el compuesto del título como un sólido cristalino.

¹H -NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ, 10,88 (br s, 1H), 8,67 (br s, 2H),
5 7,40-7,25 (m, 10H), 5,10 (s, 4H)

MS (electrorociado): masa exacta calculada para C₁₇H₁₇N₃O₄,
327,12; m/z encontrado, 328,1 [M+H]⁺

Ejemplo 18: 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propan-1-ol

10



15

A un matraz Parr de reacción de 2,25 l equipado con a manta de calentamiento, y sonda de temperatura interna se añadieron 4-piridinepropanol (72,87 g, 530 mmol), ácido acético (450 ml), y 10 % Pd/C (10,73 g). La botella se fijó a un agitador Parr y se sometió a una atmósfera de H_{2(g)} a 413,7 kPa (60 psi) y 50 °C por ~7 horas. Después que el consumo de hidrógeno
20 disminuyó drásticamente, la mezcla resultante se dejó bajo una atmósfera de 413,7 kPa (60 psi) H_{2(g)} con agitación por unas 17 h adicionales. La botella se enfrió hasta la temperatura ambiente y se eliminó. Una 37 % solución de formaldehído se añadió (solución de 43,8 ml, 0,583 mmol) y la mezcla

97

resultante se devolvió al agitador Parr y se sometió a una atmósfera de $H_{2(g)}$ a 413,7 kPa (60 psi), temperatura ambiente por ~1 hora. La mezcla resultante se filtró para eliminar el paladio y después se concentró. El concentrado se tomó en agua (300 ml) y el pH se ajustó hasta $pH > 12$ con 50 % solución de NaOH.

- 5 La capa acuosa se extrajo después con acetato de etilo (3X 350 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron para producir un aceite.

El aceite se tomó en metanol (450 ml) y después se añadió K_2CO_3 (30 g, 217 mmol). La mezcla resultante se agitó por 3 h bajo $N_{2(g)}$. La mezcla
10 resultante se filtró después, se concentró y se particionó entre agua (350 ml) y acetato de etilo (350 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron para producir el compuesto del título como un aceite.

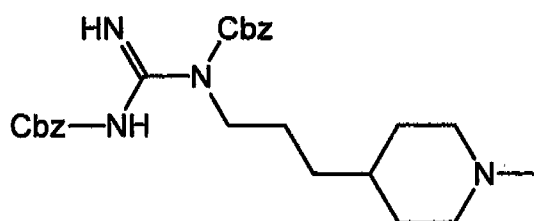
- 15 1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ , 3,63 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,89 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H), 1,61-1,54 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 5H)

MS (electrorociado): masa exacta calculada para $C_9H_{19}NO$, 157,15; m/z encontrado, 158,1 $[M+H]^+$

20

Ejemplo 19: N-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-N,N'-di-cbz-guanidina

28



- 5 A un reactor encamisado de 20 l equipado con un agitador mecánico superior, sonda de termopar y línea de nitrógeno dinámica se añadió THF anhidro (14,25 litros). La agitación se estableció a 80 rpm y se añadió resina PL-TPP de Polymer Labs (Varian) (1,0 kg, 1,48 moles) (una porción) seguido por la adición de *N,N'*-di-cbz-guanidina (323,3 g, 0,987 moles) (una porción). 3-(1-Metil-piperidin-4-
- 10 il)-propan-1-ol (155,3 g, 0,987 moles) disuelto en THF (500 ml) se añadió después a la mezcla resultante a través de una transferencia por cánula. La cánula, los lados del reactor y el eje impulsor se lavaron todos con THF (2,0 litros) y el solvente de lavado se añadió al reactor. La agitación se incrementó hasta 140 rpm y la mezcla resultante se enfrió hasta una temperatura interna de 10 °C. Se añadió
- 15 DIAD (299,4 g, 1,48 moles) por medio de una adición lenta (usando un controlador de dosis J-Kem) durante 1,5 horas, con el enfriamiento ajustado para mantener una temperatura interna por debajo de 12 °C. Una vez que la adición se completó, la mezcla resultante se calentó lentamente hasta 28 °C durante un periodo de 1,5- horas. El reactor se drenó y se enjuagó con tolueno. El tolueno del lavado se
- 20 añadió a la mezcla de reacción. La resina se eliminó por filtración y la torta del filtro se lavó con tolueno (2 x el volumen de la torta del filtro). Los solventes se eliminaron a presión reducida para producir un residuo.

99

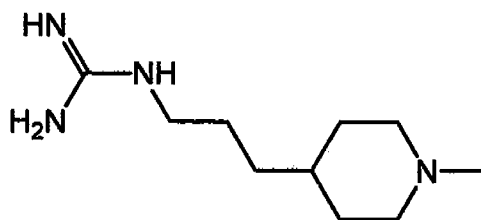
El residuo se particionó entre 0,5 M HCl (2,0 l) y acetato de etilo (2,0 l). Las capas se separaron y la capa acuosa se ajustó hasta pH ~10 con la adición lenta de Na₂CO₃ sólido. La capa acuosa básica se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,0 l). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se
5 filtraron y se concentraron a presión reducida para producir una suspensión acuosa (~0,5 l de acetato de etilo restante). Se añadió heptano (1,5 l) a la suspensión acuosa y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 hora. Los sólidos se recogieron después por filtración. La torta del filtro se secó en un horno de vacío (50 °C) por 12 horas para producir el compuesto del título como un sólido.

10 Se encontró que las capas orgánicas del tratamiento final anterior contenían una gran cantidad del producto deseado. Ambas capas orgánicas reservadas se combinaron y se concentraron para producir un residuo. El residuo se particionó entre 1,0 M HCl (500 ml) y tolueno (500 ml) y se obtuvo una mezcla heterogénea. Después de una hora de mezclado, el sólido se recogió por
15 filtración. El filtrado se separó y la capa acuosa se trató como se detalló anteriormente para producir una segunda cosecha del compuesto del título.

¹H -NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ, 9,45 (br s, 1H), 9,28 (br s, 1H), 7,41-7,28 (m, 10H), 5,23 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,96-3,93 (m, 2H), 2,75-2,72 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,79 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 1,60-1,54 (m, 4H), 1,18-1,13 (m, 5H)

20 MS (electrorociado): masa exacta calculada para C₂₆H₃₄N₄O₄, 466,26; m/z encontrado, 467,3 [M+H]⁺

100

Ejemplo 20: N-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-guanidina

5

A un matraz de fondo redondo de 1 l se añadieron *N*-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-*N,N'*-di-cbz-guanidina (140,6 g, 0,301 moles) y etanol (500 ml, graduación del alcohol 200). El matraz se equipó con una manta de calentamiento y se calentó hasta 50 °C. Una vez que se obtuvo una solución homogénea amarilla, la manta de calentamiento se intercambió por un baño helado y la mezcla se enfrió hasta una temperatura interna de 10 °C. La mezcla fría resultante se transfirió a una botella de Parr de 2,25 litros equipada con una sonda de termopar, y 10 % Pd sobre carbono (10 % en peso) en una porción. La botella se cargó con H_{2(g)} (60 psi). La botella de Parr se mantuvo presurizada con gas hidrógeno por 15 minutos, después se evacuó, se represurizó con H_{2(g)} (60 psi) y se dejó agitar por una hora adicional. El catalizador se eliminó por filtración (Zap-Cap) y se lavó con etanol (300 ml, graduación del alcohol 200). El solvente se eliminó a presión para producir el compuesto del título.

¹H -NMR: (400 MHz, MeOD) δ, 3,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 5H)

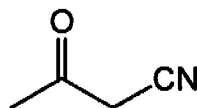
20

101

MS (electrorociado): masa exacta calculada para $C_{10}H_{22}N_4$,
198,18; m/z encontrado, 199,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 21: 3-Oxo-butironitrilo

5

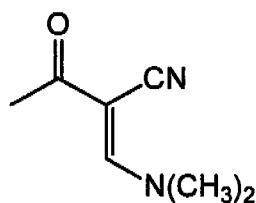


(*E+Z*)-3-amino-2-butenenitrilo (115 g, 1,41 mol) se agitó en 2,0 M HCl
10 (1,15 l) a temperatura ambiente por dos horas. La mezcla resultante se extrajo con
acetato de etilo (2 X 1,15 L), las capas orgánicas se combinaron, y el solvente se
eliminó al vacío produciendo el compuesto del título como un aceite.

1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ , 3,47 (s, 2H), 2,36 (s, 3H)

15

Ejemplo 22: (*E*)-2-[(dimetilamino)-metileno]-3-oxobutanonitrilo



20

3-Oxo-butironitrilo(113 g, 1,36 mol) y DMF•DMA (215 g, 1,81 mol) se
calentaron hasta 80 °C por dos horas. Los solventes se eliminaron después al vacío
para producir un sólido. El sólido se particionó entre acetato de etilo (1,5 l) y

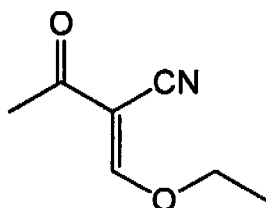
102

solución de bicarbonato sódico saturado (1 l). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1,5 l). Las capas orgánicas se combinaron y el solvente se eliminó al vacío para producir el compuesto del título como un sólido.

^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ , 7,80 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,24 (2, 3H), 2,34 (s, 3H)

Ejemplo 23: 2-acetil-3-etoxi-acrilonitrilo

10

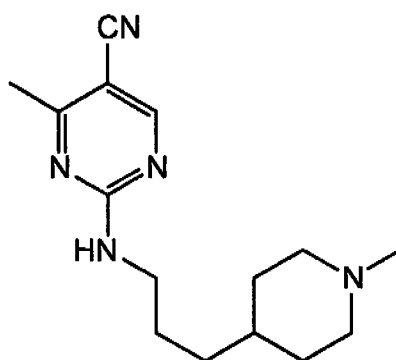


3-Oxo-butironitrilo (4,94 g, 60,9 mmol), trietilortoformiato (15,0 ml, 90,2 mmol), y anhídrido acético (0,3 ml, 2,7 mmol) se calentaron hasta aproximadamente 95-115 °C por aproximadamente 1 hora, durante cuyo tiempo se recogió y se desecho un destilado. Después del enfriar la mezcla resultante hasta la temperatura ambiente, se añadieron hexanos y se formó un precipitado. La mezcla resultante se filtró y los sólidos se lavaron con hexanos, para producir el compuesto del título como un sólido.

^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ , 8,01 (s, 1H), 4,37 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,46 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

103

Ejemplo 24: 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo



10

A un matraz de fondo redondo de 5 l equipado con agitador mecánico superior, entrada de nitrógeno, y sonda de termopar se añadieron 2-acetil-3-dimetilamino-acrilonitrilo (103,65 g, 0,75 mol), carbonato potásico anhidro (en polvo, no granular) (165,85 g, 1,2 mol), y *N*-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-guanidina (119,02 g, 0,60 mol) en etanol (2,125 l). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo con agitación y se mantuvo por 24 h. La mezcla resultante se concentró después y el residuo resultante se particionó entre acetato de etilo (1,5 l) y 1 N NaOH (1,5 l). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 1,5 l). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para producir el compuesto del título como un sólido.

^1H -NMR: (400 MHz, MeOD) δ , 8,46 y 8,37 (dos singletes que se fusionan si se observa el espectro en DMSO a 100 °C, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,48, 2,43 (dos singletes que se fusionan si se observa el

104

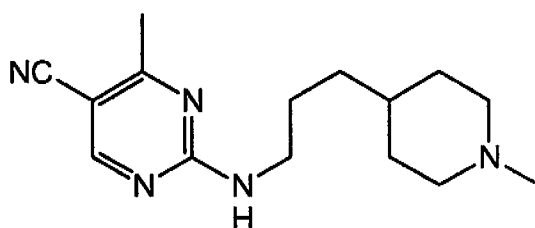
espectro en DMSO a 100 °C, 3H), 2,24 (2, 3H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,36-1,16 (m, 5H)

MS (electrorociado): masa exacta calculada para $C_{15}H_{23}N_5$, 273,20; m/z encontrado, 274,1 $[M+H]^+$

5

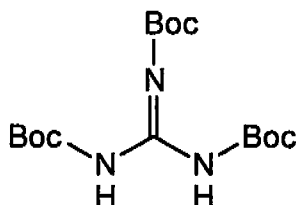
Ejemplo 25: 4-Metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]pirimidina-5-carbonitrilo

10



Un matraz que contiene etóxido sódico (0,64 ml de una solución de
 15 21 % en peso en etanol, 1,7 mmol) y *N*-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
 guanidina·HCl (200 mg, 0,85 mmol) en etanol (2,45 ml) se añejó por 15 minutos a
 temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadió después 2-acetil-3-etoxi-
 acrilonitrilo (148 mg, 1,06 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C por
 5 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo
 20 resultante se particionó entre NaOH 1 N y diclorometano. Después de la
 separación de las capas, la capa acuosa se extrajo con diclorometano adicional
 (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se
 concentraron para producir el compuesto del título como un sólido.

105

Ejemplo 26: *N,N',N''*-tri-Boc-guanidina

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 300 ml se añadieron Na_2CO_3 (5,54 g, 0,052 mol), KOH (2,94 g, 0,052 mol) en polvo y DMSO (50 ml). La suspensión acuosa resultante se añejó a temperatura ambiente por 5 min, después se añadió hidrocloreuro de guanidina (5,0 g, 0,052 mol). Después de unos 5 min adicionales, se añadió di-*t*-butildicarbonato (51,4 g, 0,23 mol) como un derretido. La mezcla resultante se calentó hasta 40 °C y se añejó por 65 h. La mezcla resultante se enfrió hasta 10 °C y se vertió en agua a 0 °C (1,0 l). El precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó por trituración en caliente en acetonitrilo (500 ml) para producir *N,N',N''*-tri-Boc-guanidina.

10

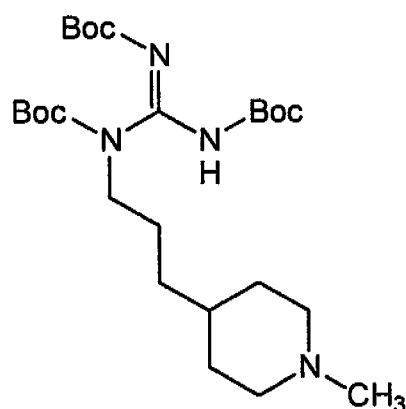
15

^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ , 1,51 (s, 27 Hz).

MS (electrorociado): masa exacta calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$, 359,21; m/z encontrado, 360,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 **Ejemplo 27: *N*-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-propil]-*N,N',N''*-tri-Boc-guanidina**

106



5

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 300 ml se añadieron 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propan-1-ol (1,91 g, 0,012 mol), resina PL-TPP de Polymer Labs (Varian) (9,83 g, 0,014 mol), *N,N',N''*-tri-Boc-guanidina (4,36 g, 0,012 mol) y THF (anhidro, 100 ml). La mezcla resultante se agitó y se enfrió a 2 °C, en ese momento se añadió DEAD (2,53 g, 0,014 mol) en forma de gotas durante 10 min. Después de completarse la adición, el matraz se calentó hasta la temperatura ambiente, se añejó por 4 h y se filtró para eliminar el óxido unido a la resina. La torta resultante se enjuagó con THF (25 ml) y heptano (2 x 25 ml). Los filtrados se combinaron, se extrajeron NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 25 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se trituró en etanol caliente (25 ml), se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró para producir *N*-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-propil]-*N,N',N''*-tri-Boc-guanidina.

¹H -NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ, 10,64 (brs, 1H), 3,75 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 1,72-1,63 (m, 4H), 1,54-1,46 (m, 27H), 1,30-1,18 (m, 5H).

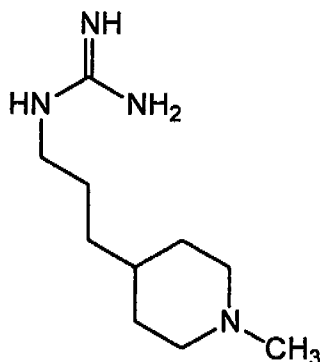
107

MS (electrorociado): masa exacta calculada para $C_{25}H_{46}N_4O_6$,
498,34; m/z encontrado, 499,4 $[M+H]^+$

Ejemplo 28: N-[3-(N-metil-4-piperidinil)-1-propil]guanidina

5

10



A un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadieron N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-propil]-N,N',N''-tri-Boc-guanidina preparado como en el Ejemplo 27 anterior (3,20 g, 0,0064 mol) y 1,4-dioxano (anhidro, 50 ml). A la solución agitada
15 resultante se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxanos (6,42 ml, 0,026 mol) en forma de gotas durante 2,0 min. La mezcla resultante se calentó después hasta 75 °C, se añejó por 3 h, después se enfrió hasta 0 °C. Se formó un precipitado. La mayoría del solvente se decantó y los sólidos se secaron al vacío por 12 h para producir N-[3-(N-metil-4-piperidinil)-1-propil]guanidina, como su sal de HCl correspondiente.

20 1H -NMR: (400 MHz, MeOD) δ , 3,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 5H)

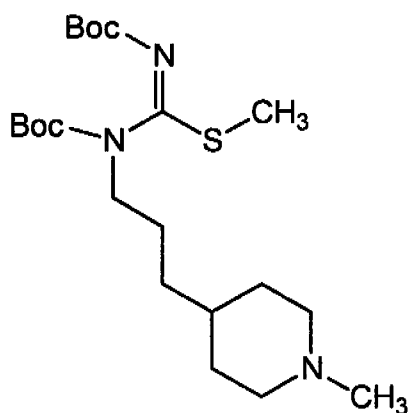
108

MS (electrorociado): masa exacta calculada para $C_{10}H_{22}N_4$,
198,18; m/z encontrado, 199,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 29: N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-propil]-N,N'-di-Boc-metilisotiurea

5

10



A un matraz de fondo redondo de 25 l se añadieron 3-(1-metil-
piperidin-4-il)-propan-1-ol (0,23 g, 0,0014 mol), 1,3-di-Boc-2-metilisotiurea (0,42 g,
15 0,0014 mol), PPh_3 (0,42 g, 0,0016 mol) y THF (anhidro, 8,0 ml). La solución agitada
resultante se enfrió hasta 2,0 °C. A la solución resultante se añadió después DEAD
(0,27 ml, 0,0016 mol) en forma de gotas. La reacción se afejó fría por 30 min, se
calentó hasta la temperatura ambiente y se afejó por 14 h. El THF se eliminó por
medio de un evaporador rotatorio y el residuo se tomó en MTBE (10 ml). La
20 solución resultante se extrajo con $NaHCO_3$ saturado acuoso (2 x 10 ml) y se diluyó
con hexanos (20 ml). Después de 10 min, la suspensión acuosa resultante se filtró y
el filtrado se concentró por medio de un evaporador rotatorio. El residuo se tomó en

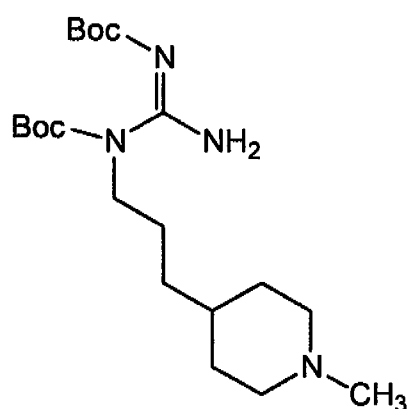
109

hexanos (25 ml) y se filtró después de 10 min. El filtrado se concentró para producir *N*-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-propil]-*N,N'*-di-Boc-metilisotiurea.

¹H -NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ, 3,50-3,43 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,86 (t, *J* = 10,9 Hz, 2H), 1,72-1,60 (m, 4H), 1,53-1,45 (m, 18H), 1,28-1,20 (m, 5H).

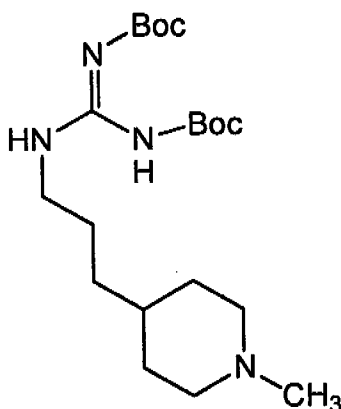
MS (electrorociado): masa exacta calculada para $C_{21}H_{39}N_3O_4S$,
429,27; m/z encontrado, 430,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 30: N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-propil]-N,N'-di-Boc-guanidina



A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron *N*-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-propil]-*N,N'*-di-Boc-metilisotiurea preparado como en el Ejemplo 29 anterior (0,57 g, 0,0013 mol) y 2,0 M NH₃ en metanol (10 ml). La mezcla resultante se añejó con agitación por 24 h. El solvente se eliminó por medio de un evaporador rotatorio para producir una mezcla 4:1 de *N*-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-propil]-*N,N'*-di-Boc-guanidina y *N*-[3-(*N*-metil-4-piperidinil)-1-propil]guanidina.

110

Ejemplo 31: *N*-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-propil]-*N,N'*-di-Boc-guanidina

10 A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 3-(1-metilpiperidin-4-il)-propilamina, 1,3-di-Boc-2-metilisotiurea y metanol (10 ml). La mezcla resultante se añejó a temperatura ambiente por 2,0 h, después se calentó hasta reflujo, a cuya temperatura ~90 % el solvente se eliminó por destilación. El residuo resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y se particionó entre 1 N NaOH

15 (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 20 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄anhidro, se filtraron y se concentraron para producir *N*-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-propil]-*N,N'*-di-Boc-guanidina (0,80 g, 106 %).

20 ¹H -NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ, 11,5 (brs, 1H), 8,32 (brs, 1H), 3,39 (dt, *J* = 12,9 Hz, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,90 (t, *J* = 10,9 Hz, 2H), 1,71-1,45 (m, 22H), 1,32-1,20 (m, 5H).

MS (electrorociado): masa exacta calculada para C₂₀H₃₈N₄O₄, 398,29; m/z encontrado, 399,2 [M+H]⁺

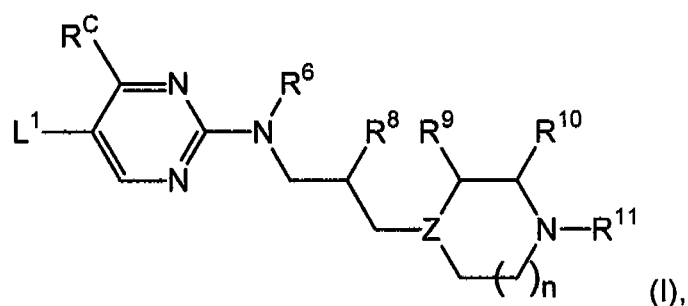
111

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención con ejemplos provistos para fines de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones o modificaciones usuales que entran dentro del alcance de las

5 siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Reivindicaciones

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I)



10

en donde

L^1 es CN;

R^C se selecciona del grupo que consiste de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, $-CF_3$, ciclopropilo, y ciclobutilo;

15

R^6 es hidrógeno;

R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

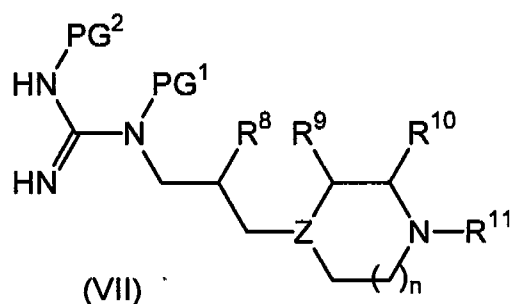
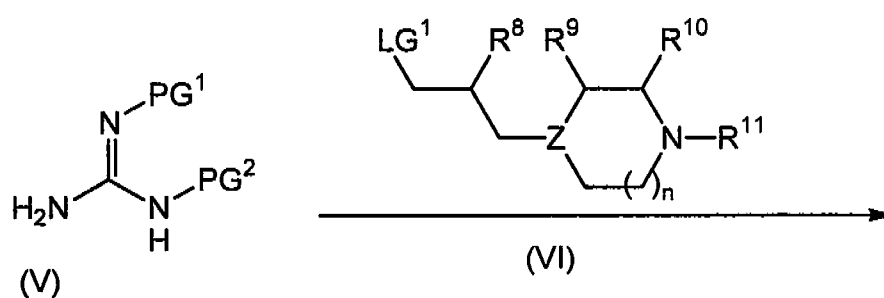
Z se selecciona del grupo que consiste de N y CH;

n es 1 ó 2;

20 R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

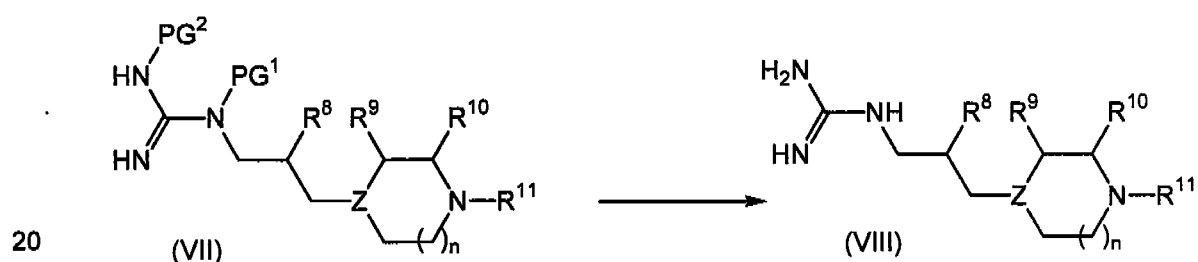
y sales farmacéuticamente aceptables de éstos, el proceso comprende

113



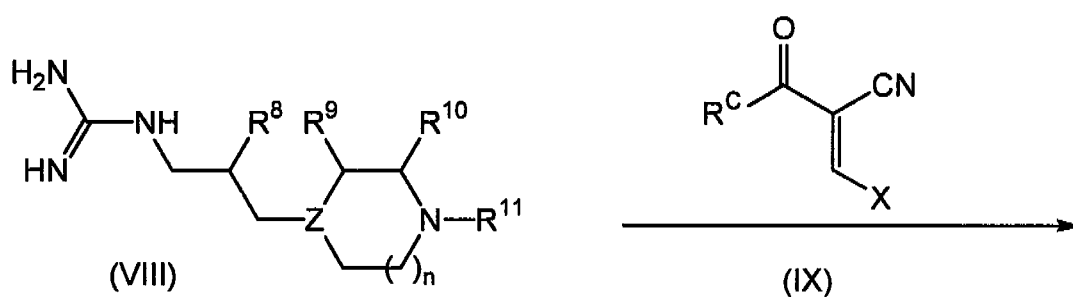
10

reaccionar un compuesto de la Fórmula (V), en donde PG¹ y PG² son cada uno independientemente un grupo de protección del nitrógeno, con un compuesto de la Fórmula (VI), en donde LG¹ es un grupo de salida, en un primer solvente orgánico; y cuando LG¹ es -OH, en presencia de un sistema de agentes de acoplamiento; para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (VII);

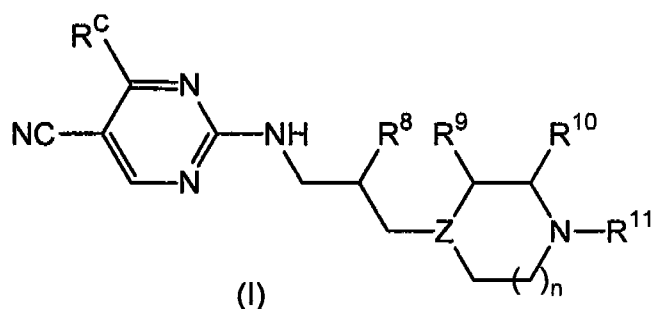


desproteger el compuesto con la Fórmula (VII), para producir el compuesto correspondiente con la Fórmula (VIII); y

114



5

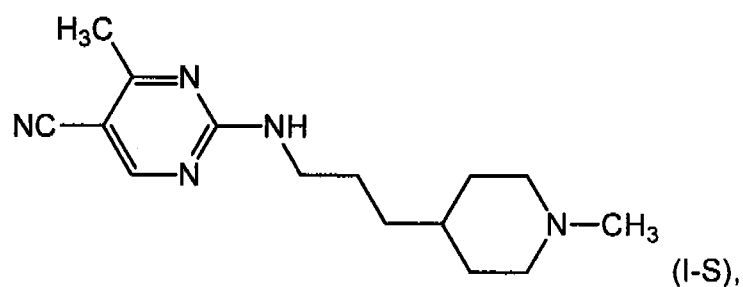


10

reaccionar el compuesto de la Fórmula (VIII) con un compuesto de la
 Fórmula (IX), en un segundo solvente orgánico, para producir el compuesto
 correspondiente de la Fórmula (I), en donde X se selecciona del grupo que
 15 consiste de $-N(R^{20})_2$ y $-OR^{21}$; en donde cada R^{20} se selecciona,
 independientemente, del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} ;
 alternativamente los dos grupos R^{20} se toman juntos con el átomo de nitrógeno
 al cual están unidos para formar una estructura anular saturada seleccionada
 del grupo que consiste de piperidinilo, pirrolidinil y morfolinilo; y en donde R^{21}
 20 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} y bencilo.

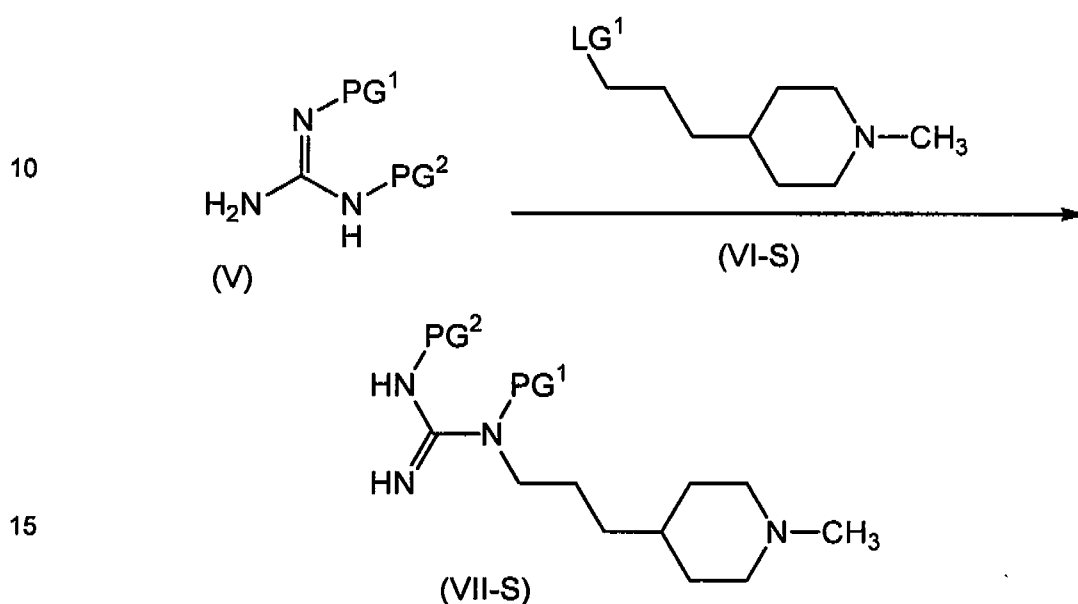
2. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I-S)

115



5

que comprende



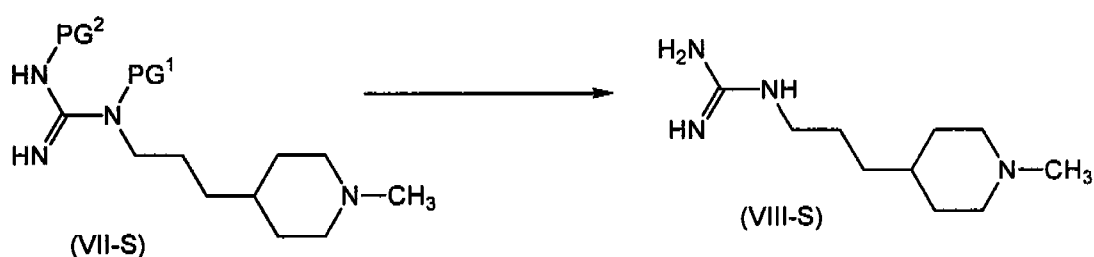
10

15

reaccionar un compuesto de la Fórmula (V), en donde PG^1 y PG^2 son cada uno, independientemente, un grupo de protección del nitrógeno, con un compuesto de la Fórmula (VI-S), en donde LG^1 es un grupo de salida, en un primer solvente orgánico; y cuando LG^1 es $-OH$, en presencia de un sistema de agentes de acoplamiento; para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (VII-S);

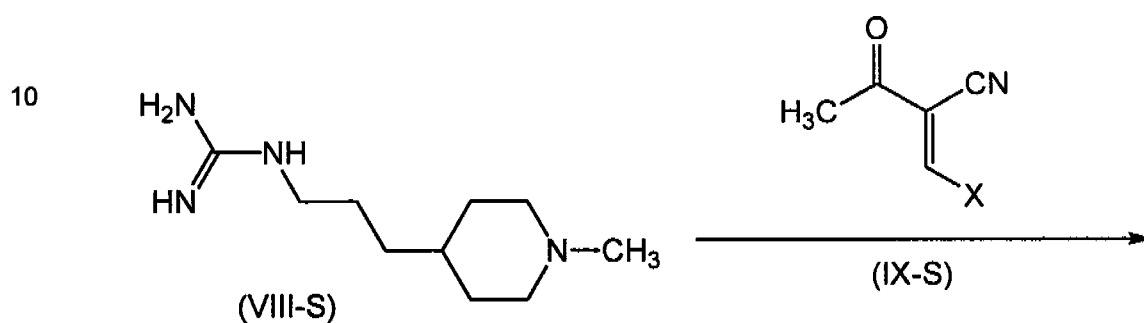
20

116

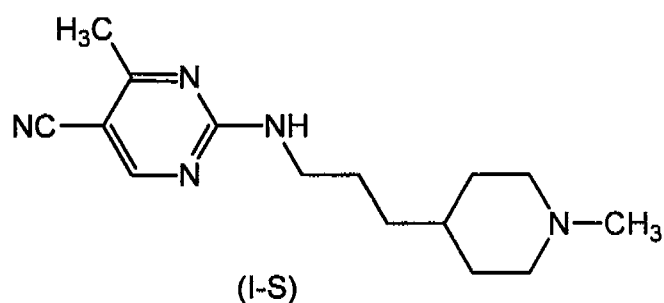


5

desproteger el compuesto con la Fórmula (VII-S), para producir el compuesto correspondiente con la Fórmula (VIII-S); y



15



20

reaccionar el compuesto de la Fórmula (VIII-S) con un compuesto de la Fórmula (IX-S), en un segundo solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (I-S), en donde X se selecciona del grupo que consiste de $-N(R^{20})_2$ y $-OR^{21}$; en donde cada R^{20} se selecciona,

117

independientemente, del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} ; alternativamente los dos grupos R^{20} se toman juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura anular saturada seleccionada del grupo que consiste de piperidinilo, pirrolidinil y morfolinilo; y en donde R^{21}
5 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} y bencilo.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde PG^1 y PG^2 son cada uno CBz.

10 4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la Fórmula (VI-S) LG^1 es hidroxil.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la Fórmula (VI-S) está presente en una cantidad de aproximadamente 1,0
15 equivalentes molares.

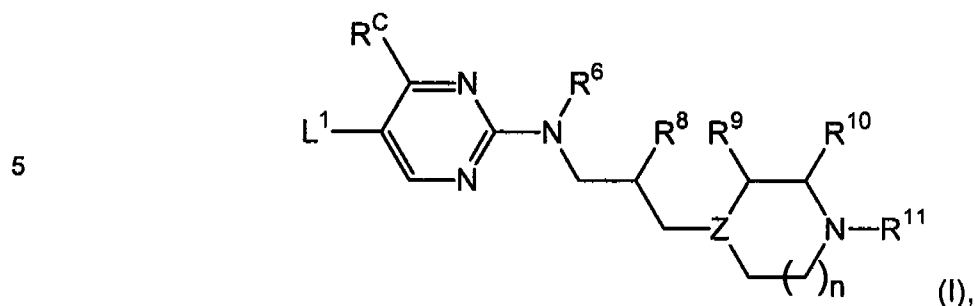
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sistema de agente de acoplamiento es DIAD y PPh_3 ; y en donde el sistema de agente de acoplamiento está presente en una cantidad de aproximadamente 1,2
20 equivalentes molares.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el primer solvente orgánico es 2-metil-THF.

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la Fórmula (V-S) reacciona con el compuesto de la Fórmula (VI-S) a aproximadamente 5 °C.
- 5 9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la Fórmula (VII-S) se desprotege al reaccionar el compuesto de la Fórmula (VII-S) con gas hidrógeno en presencia de catalizador de Pd/C.
- 10 10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la Fórmula (IX-S), X es $-N(CH_3)_2$.
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la Fórmula (IX-S) está presente en una cantidad de aproximadamente 1,5 equivalentes molares.
- 15 12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el segundo solvente orgánico es etanol.
- 20 13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la Fórmula (VIII-S) reacciona con el compuesto de la Fórmula (IX-S) a aproximadamente la temperatura de reflujo.
14. Un compuesto preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 2.

119

15. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I)



en donde

L^1 es CN;

10 R^C se selecciona del grupo que consiste de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, $-CF_3$, ciclopropilo, y ciclobutilo;

R^6 es hidrógeno;

R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

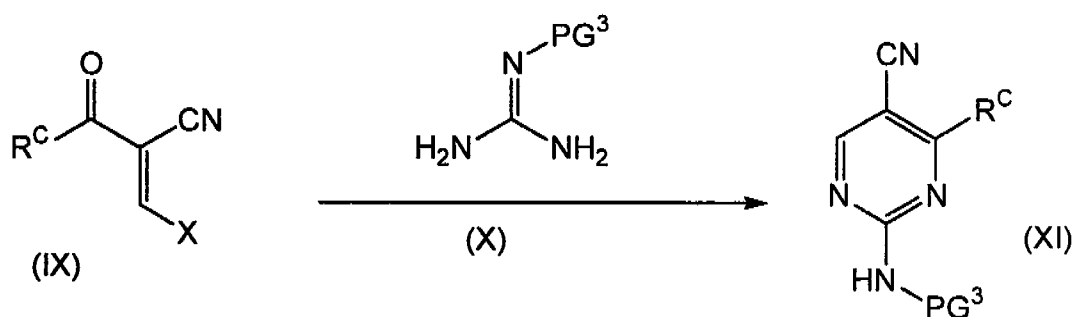
Z se selecciona del grupo que consiste de N y CH;

15 n es 1 ó 2;

R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos; que comprende

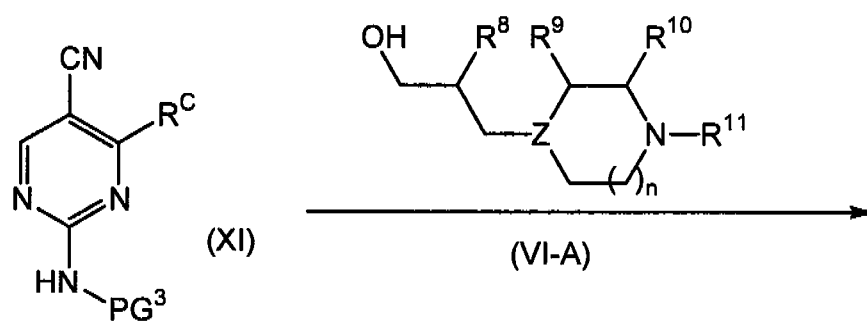
120



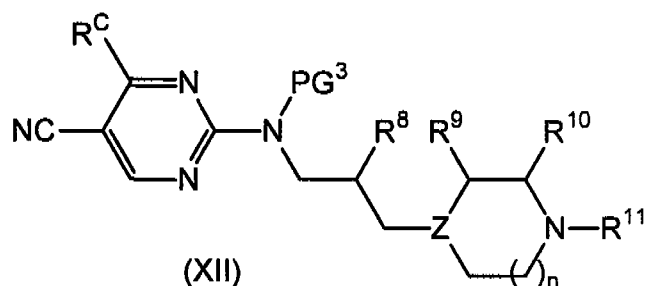
- 5 reaccionar un compuesto de la Fórmula (IX) en donde X se selecciona del grupo que consiste de $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ y $-\text{OR}^{21}$; en donde cada R^{20} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} ; alternatively,
- 10 los dos grupos R^{20} se toman juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura anular saturada seleccionada del grupo que consiste de piperidinilo, pirrolidinil y morfolinilo; y en donde R^{21} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} y bencilo; con un compuesto de la Fórmula (X), en donde PG^3 es un grupo de protección del nitrógeno, en un primer solvente
- 15 orgánico, para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (XI);

121

5



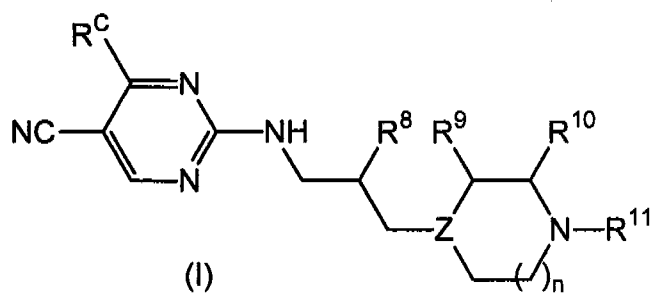
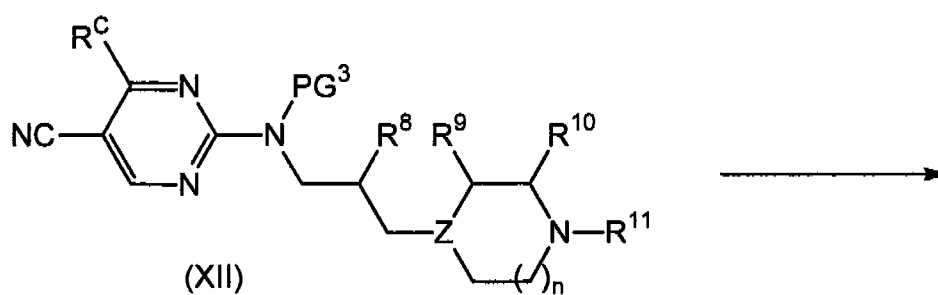
10



15

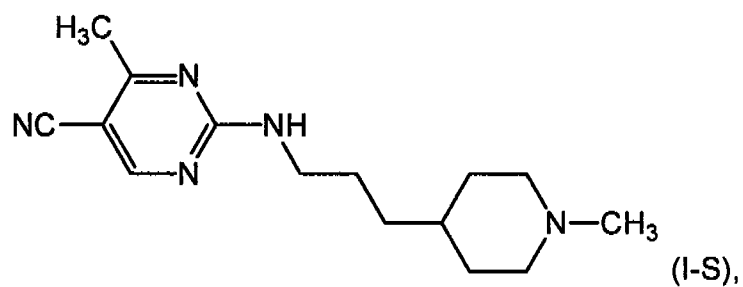
reaccionar el compuesto de la Fórmula (XI) con un compuesto de la Fórmula (VI-A), en presencia de un sistema de agentes de acoplamiento, en un segundo solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII); y

122



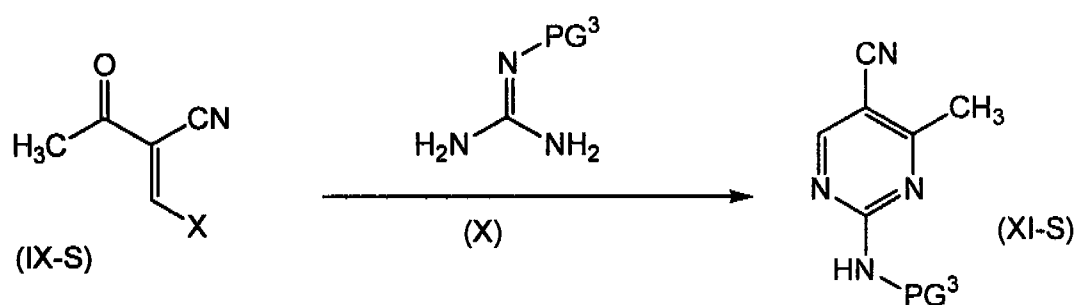
desproteger el compuesto de Fórmula (XII) para producir el compuesto correspondiente de Fórmula (I).

16. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I-S)



que comprende

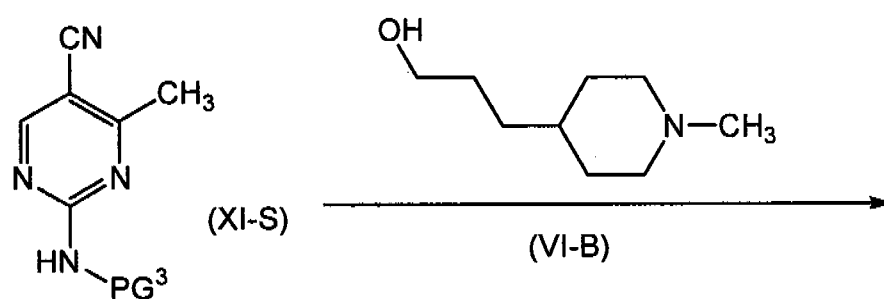
123



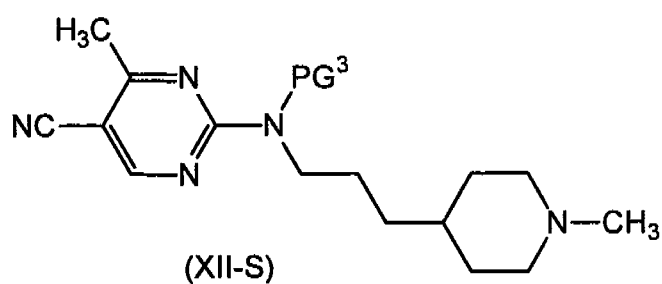
5

- reaccionar un compuesto de la Fórmula (IX-S), en donde X se selecciona del grupo que consiste de $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ y $-\text{OR}^{21}$; en donde cada R^{20} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} ; alternatively
- 10 los dos grupos R^{20} se toman juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar una estructura anular saturada seleccionada del grupo que consiste de piperidinilo, pirrolidinil y morfolinilo; y en donde R^{21} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} y bencilo; con un compuesto de la Fórmula (X), en donde PG^3 es un grupo de protección del nitrógeno, en un primer solvente
- 15 orgánico, para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (XI-S);

124



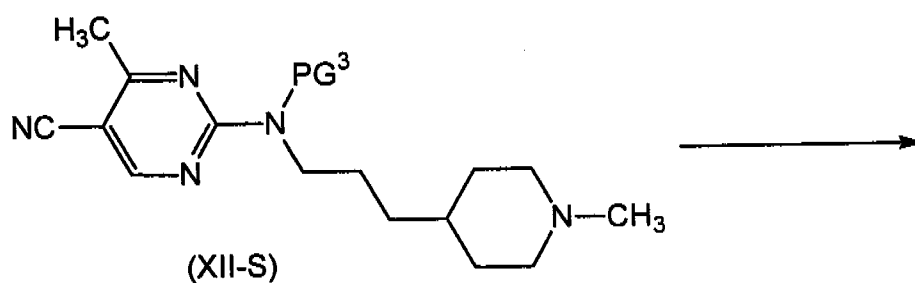
5



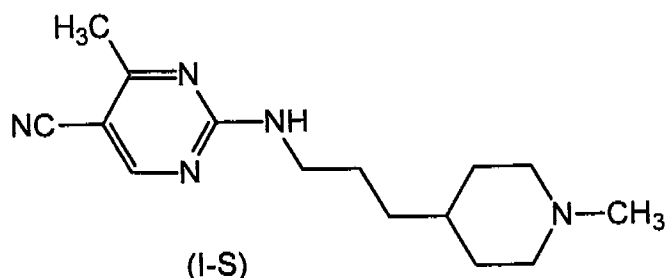
10

reaccionar el compuesto de la Fórmula (XI-S) con un compuesto de la Fórmula (VI-B), en presencia de un sistema de agentes de acoplamiento, en un segundo solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de la Fórmula (XII-S); y

125



5



10

desproteger el compuesto de Fórmula (XII-S) para producir el compuesto de Fórmula (I-S) correspondiente.

17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde PG³ se selecciona del grupo que consiste de -C(O)CH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)O-t-butilo, -CHO, -C(O)OCH₃, -C(O)O-CH₂-fenilo, -C(O)-fenilo, -C(O)OCH₂CCl₃, -C(O)-(4-nitrofenilo), -C(O)CCl₃, -C(O)CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂-fenilo, -SO₂-(4-nitrofenilo) y -SO₂CF₃.

18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde PG³ se selecciona del grupo que consiste de -C(O)CH₃, -C(O)OCH₂CH₃ y -C(O)O-t-butilo.

19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde PG³ se selecciona del grupo que consiste de -C(O)OCH₂CH₃ y -C(O)O-t-butilo.

126

20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el compuesto de la Fórmula (IX-S), X es $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.
21. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el compuesto de la Fórmula (IX-S) está presente en una cantidad de aproximadamente 1,5 equivalentes molares.
22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el primer solvente orgánico es 2-metil-THF.
23. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el compuesto de la Fórmula (IX-S) reacciona con el compuesto de la Fórmula (X) a aproximadamente 80 °C.
24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el compuesto de la Fórmula (VI-B) está presente en una cantidad de aproximadamente 1,5 equivalentes molares.
25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el sistema de agente de acoplamiento es DIAD y PPh_3 ; y en donde el sistema de agente de acoplamiento está presente en una cantidad de aproximadamente 1,2 equivalentes molares.

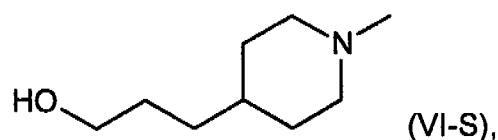
127

26. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el segundo solvente orgánico es 2-metil-THF.

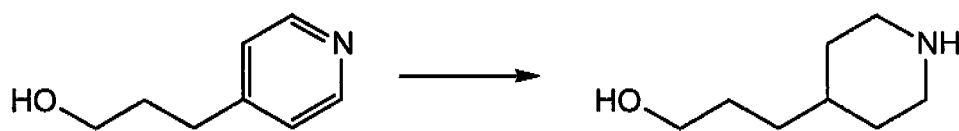
27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el compuesto de la Fórmula (XI-S) reacciona con el compuesto de la Fórmula (VI-B) a una temperatura de aproximadamente 5 °C.

28. Un compuesto preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 16.

29. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (VI-S)

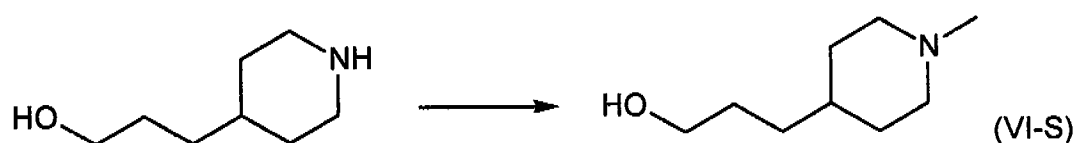


que comprende



reaccionar 4-piridinepropanol con gas hidrógeno, en presencia de Pd/C, en una mezcla 3:1 de metanol:ácido acético, para producir 4-piperidinapropanol; y

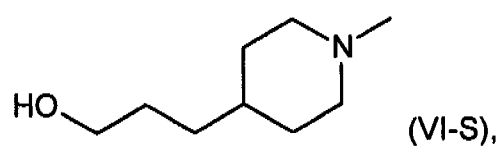
128



reaccionar 4-piperidinapropanol con formaldehído, en presencia de gas
5 hidrógeno, en una mezcla 3:1 de metanol:ácido acético, para producir el
compuesto de la Fórmula (VI-S).

30. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (VI-S)

10



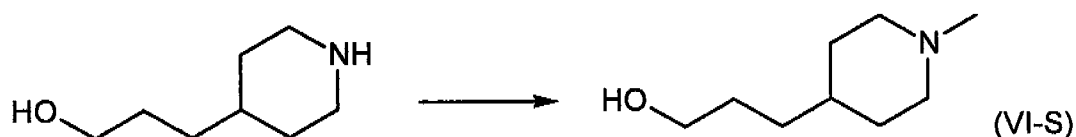
que comprende

15



reaccionar 4-piridinepropanol con gas hidrógeno, en presencia de 5 %
catalizador Rh/C, en agua, para producir 4-piperidinapropanol; y

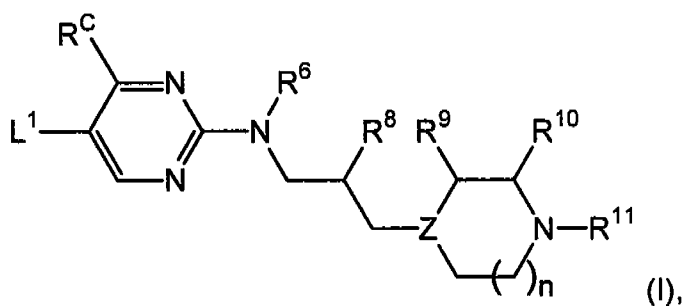
20



reaccionar 4-piperidinapropanol con formaldehído, en presencia de gas hidrógeno, en agua, para producir el compuesto de la Fórmula (VI-S).

31. Un compuesto de Fórmula (I)

5



10

en donde

L^1 es CN;

R^C se selecciona del grupo que consiste de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, $-CF_3$, ciclopropilo, y ciclobutilo;

15

R^6 es hidrógeno;

R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

Z se selecciona del grupo que consiste de N y CH;

n es 1 ó 2;

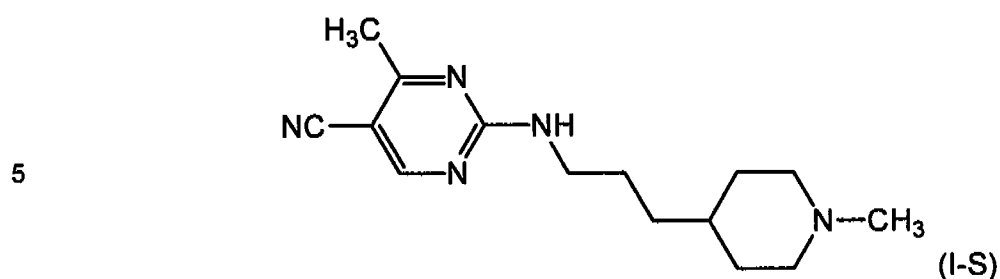
R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

20

o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

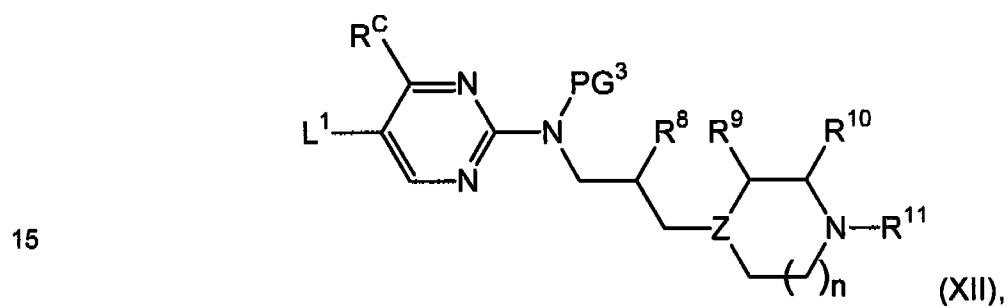
130

32. Un compuesto de la Fórmula (I-S)



o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

10 33. Un compuesto de Fórmula (XII)



en donde

PG³ es un grupo protector de nitrógeno;

20 L¹ es CN;

R^C se selecciona del grupo que consiste de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CF₃, ciclopropilo, y ciclobutilo;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄;

131

Z se selecciona del grupo que consiste de N y CH;

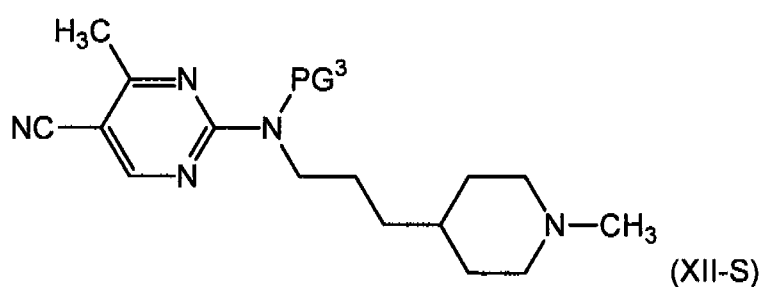
n es 1 ó 2;

R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

5 o sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el compuesto de la Fórmula (XII) es un compuesto de la Fórmula (XII-S)

10



15

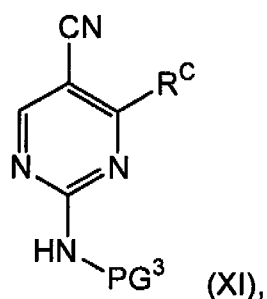
o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en donde PG^3 se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)OCH_2CH_3$ y $-C(O)OC(CH_3)_3$.

20

36. Un compuesto de la Fórmula (XI)

132



5

en donde

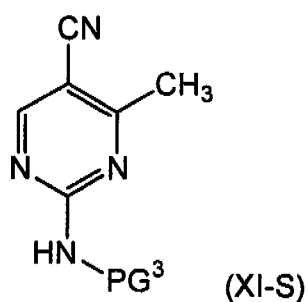
PG^3 es un grupo protector de nitrógeno;

R^C se selecciona del grupo que consiste de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, $-CF_3$, ciclopropilo, y ciclobutilo;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36, en donde el compuesto de la Fórmula (XI) es un compuesto de la Fórmula (XI-S)

15

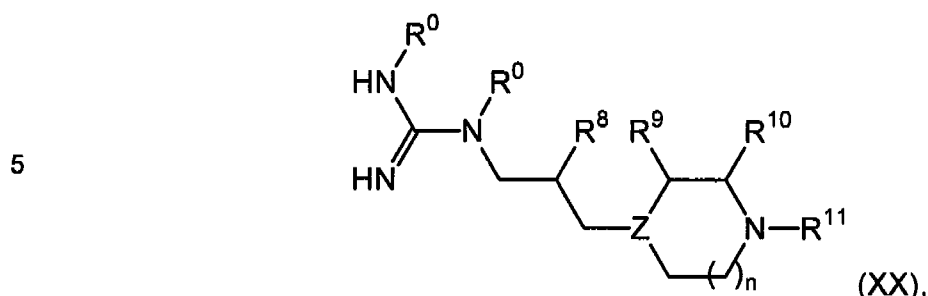


20 o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, en donde PG^3 se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)OCH_2CH_3$ y $-C(O)OC(CH_3)_3$.

133

39. Un compuesto de la Fórmula (XX)



en donde

cada R^0 es hidrógeno o un grupo de protección del nitrógeno; y en

10 donde los dos grupos R^0 son los mismos;

R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

Z se selecciona del grupo que consiste de N y CH;

n es 1 ó 2;

15 R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

siempre que R^8 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno, R^{10} es hidrógeno, Z es N, n es 1 y R^{11} es metilo, entonces R^0 es un grupo de protección del nitrógeno, en donde el grupo de protección del nitrógeno es diferente de $-C(O)OCH_3$.

o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

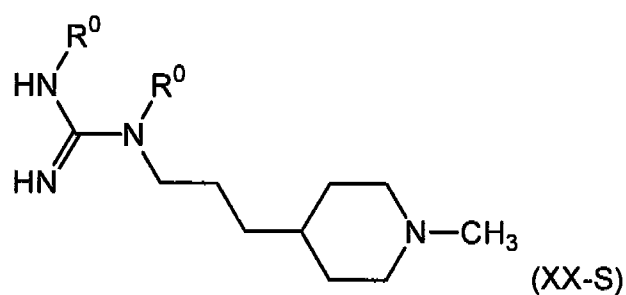
20

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39, en donde Z es CH.

137

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39, en donde el compuesto de la Fórmula (XX) es un compuesto de la Fórmula (XX-S)

5



o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

10

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 41, en donde cada R^0 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y benciloxicarbonilo (CBz); y en donde los dos grupos R^0 son los mismos.

135



(43) International Publication Date
7 January 2010 (07.01.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/002774 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/497 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/049027

(22) International Filing Date:

29 June 2009 (29.06.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/076,752 30 June 2008 (30.06.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CESCO-CANCIAN, Sergio** [IT/US]; 4108 Shannon, Bethlehem, PA 18020 (US). **CHEN, Hongfeng** [CN/US]; 5521 Limeric Circle #33, Wilmington, DE 19808 (US). **GRIMM, Jeffrey, S.** [US/US]; 64 Country Squire Way, Somerville, NJ 08876 (US). **MANI, Neelakandha, S.** [US/US]; 13109 Russet Leaf Lane, San Diego, CA 92129 (US). **MAPES, Christopher, M.** [US/US]; 8255 Pasadena Avenue, La Mesa, CA 91941-5223 (US). **PALMER, David, C.** [US/US]; 605 Covered Bridge Lane, Doylestown, PA 18901-2050 (US). **PIPPEL, Daniel, J.** [US/US]; 13106 Caminito Mar Villa, Del Mar, CA 92014 (US). **SORGI, Kirk, L.** [US/US]; 2543 Red Gate Drive, Doylestown, PA 18902 (US). **XIAO, Tong** [CN/US]; 202 West Locust Avenue, Edison, NJ 08820 (US).

(74) Agents: **JOHNSON, Philip, S.** et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: **PROCESS FOR THE PREPARATION OF SUBSTITUTED PYRIMIDINE DERIVATIVES**

(57) Abstract: The present invention is directed to processes for the preparation of substituted pyrimidine derivatives, useful as intermediates in the synthesis of histamine H₄ receptor modulators, and to intermediates in H₄ modulator synthesis.

WO 2010/002774 A1

136

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.038.214 MT/FOP 20090301/0.20.5.15
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD2987WOPCT
I	Title of Invention	PROCESS FOR THE PREPARATION OF SUBSTITUTED PYRIMIDINE DERIVATIVES
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA NV
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	858-320-3549
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	JNJINTLPATENT@corus.jnj.com
II-10(a)	E-mail authorization The receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority are authorized to use this e-mail address to send, if the Office or Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application.	Yes

137

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	CESCO-CANCIAN, Sergio
III-1-5	Address	4108 Shannon Bethlehem, Pennsylvania 18020 United States of America
III-1-6	State of nationality	IT
III-1-7	State of residence	US
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	CHEN, Hongfeng
III-2-5	Address	40 Brookside Ave Apt 7A Somerville, New Jersey 08876 United States of America
III-2-6	State of nationality	CN
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	GRIMM, Jeffrey S.
III-3-5	Address	64 Country Squire Way Somerville, New Jersey 08876 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	MANI, Neelakandha S.
III-4-5	Address	13109 Russet Leaf Lane San Diego, California 92129 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US

138

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	MAPES, Christopher M.
III-5-5	Address	8255 Pasadena Avenue La Mesa, California 91941-5223 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US
III-6	Applicant and/or Inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	PALMER, David C.
III-6-5	Address	605 Covered Bridge Lane Doylestown, Pennsylvania 18901-2050 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
III-7	Applicant and/or Inventor	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	PIPPEL, Daniel J.
III-7-5	Address	13106 Caminito Mar Villa Del Mar, California 92014 United States of America
III-7-6	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
III-8	Applicant and/or Inventor	
III-8-1	This person is	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	SORGI, Kirk L.
III-8-5	Address	2543 Red Gate Drive Doylestown, Pennsylvania 18902 United States of America
III-8-6	State of nationality	US
III-8-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-9	Applicant and/or inventor	
III-9-1	This person is	applicant and inventor
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	XIAO, Tong
III-9-5	Address	202 West Locust Avenue Edison, New Jersey 08820 United States of America
III-9-6	State of nationality	CN
III-9-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip S.
IV-1-2	Address	JOHNSON & JOHNSON One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	858-320-3549
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	JNJINTLPATENT@corus.jnj.com
IV-1-5(a))	E-mail authorization The receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority are authorized to use this e-mail address to send, if the Office or Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application.	Yes
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	JOANÓS I TIMONEDA, Jesús (43,332)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	

140

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	30 June 2008 (30.06.2008)	
VI-1-2	Number	61/076,752	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request		
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VI-3	Incorporation by reference :		
	where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	International Searching Authority Chosen	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	1	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

141

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application JANSSEN PHARMACEUTICA NV is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from CESCO-CANCIAN, Sergio to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 12 March 2009 (12.03.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from CHEN, Hongfeng to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 03 March 2009 (03.03.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from GRIMM, Jeffrey S. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 23 February 2009 (23.02.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from MANI, Neelakandha S. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 30 January 2009 (30.01.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from MAPES, Christopher M. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 30 January 2009 (30.01.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from PALMER, David C. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 26 February 2009 (26.02.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from PIPPEL, Daniel J. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 02 February 2009 (02.02.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from SORGI, Kirk L. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 23 February 2009 (23.02.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from XIAO, Tong to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 10 April 2009 (10.04.2009)

142

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application JANSSEN PHARMACEUTICA NV is entitled to claim priority of earlier application No. 61/076,752 by virtue of the following:
VIII-3-1(i) v)		an assignment from CESCO-CANCIAN, Sergio to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 12 March 2009 (12.03.2009)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from CHEN, Hongfeng to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 03 March 2009 (03.03.2009)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from GRIMM, Jeffrey S. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 23 February 2009 (23.02.2009)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from MANI, Neelakandha S. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 30 January 2009 (30.01.2009)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from MAPES, Christopher M. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 30 January 2009 (30.01.2009)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from PALMER, David C. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 26 February 2009 (26.02.2009)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from PIPPEL, Daniel J. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 02 February 2009 (02.02.2009)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from SORGI, Kirk L. to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 23 February 2009 (23.02.2009)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from XIAO, Tong to JANSSEN PHARMACEUTICA NV, dated 10 April 2009 (10.04.2009)

143

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	9	✓
IX-2	Description	63	-
IX-3	Claims	15	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	88	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. JANSSEN PHARMA- CEUTICA NV	-
IX-18	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	other	Unexecuted Declaration	
IX-20	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-21	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/Jesus Joanos i Timoneda, Reg. No. 43332/	
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
X-1-2	Name of signatory	Jesus JOANOS I TIMONEDA, Reg. No. 43,332	
X-1-3	Capacity	Power of Attorney	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/US
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

144

PRD2987WOPCT

9/9

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

145

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/49027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/497 (2009.01) USPC - 514/252.18 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC (8): A61K 31/497 (2009.01) USPC: 514/252.18 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC (8): A61K 31/497 (2009.01) (See keywords below) USPC: 514/252.18 ; 514/252.14 (See keywords below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST: DB=PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB: Google: Scholar/patents: guanidine pyrimidine oxobutanenitrile cyanopyrimidine synthesis pyridine reduction piperazine		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2007/0244126 A1 (EDWARDS et al) 18 October 2007 (18.10.2007) para [0020]-[0028];[0096]-[0098];[0115];[0183]	1-42
Y	US 2004/0224964 A1 (O'YANG et al) 11 November 2004 (11.11.2004) para [0050];[0087];[0091]	1-28;36-42
Y	US 6,372,743 B1 (DARROW et al) 16 April 2002 (16.04.2002) Col 9, ln 63; Col 10, ln 3; Col 27, ln 45-54; Col 30, ln 1-30; Col 32, ln 18-39; Col 32, ln 48-67; Col 33, ln 1-39; Schemes 6, 8, 10 and 11; Col 33, Scheme 11; Col 35, ln 57; Col 36, ln 1; Col 36, ln 9-10	1-28;31-38
Y	US 4,190,601 A (DECKER et al) 26 February 1980 (26.02.1980) Col 1, ln 64-68; Col 2, ln 15-20; Col 2, ln 60-61; Col 3, ln 61-62; Col 4, ln 47-49	29;30
Y	US 3,931,195 A (DYKSTRA et al) 06 January 1976 (06.01.1976) Col 12, ln 16-20; Col 12, ln 30-32; Col 12, ln 40-65	29
Y	US 4,191,828 A (HORGAN et al) 04 March 1980 (04.03.1980) Col 3, ln 33-65; Col 4, ln 5-10	30
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 September 2009 (11.09.2009)		Date of mailing of the international search report 22 SEP 2009
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

146



No. 11-000461- -00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:00:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐