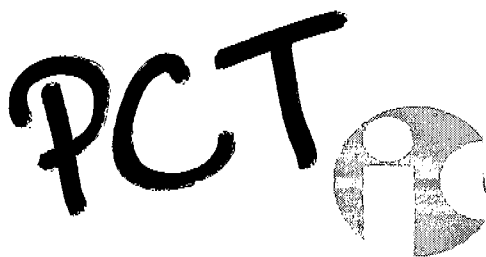


07



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-000462- -00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:04:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

11-462

54. TÍTULO: PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE
BENZOIMIDAZOL-2-IL PIRIMIDINA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 403/04

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO Beerse, Bélgica.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

Revisado
30-01-2011

Com. 62
09-01-2011



**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/US2009/049033

Fecha 29 de junio de 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/002777 A2

Fecha 07 de enero de 2010

6 TITULO (54)

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE BENZOIMIDAZOL-2-IL
PIRIMIDINA.

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 403/04

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

30 de junio de 2008

(31) Número de Solicitud

61/076.759

9 Comprobante de pago No. 10-104,812 // 10-111,278 // 10-111,404 // 10-104,813 // 10-101,092

//10-101,093 // 10-111,316 // 10-111,405 Fecha 09/12/2010 // 29/11/2010 // 27 /12/ 2010

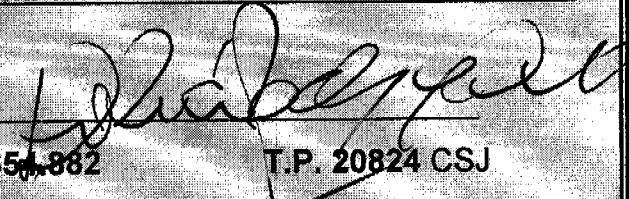
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita 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'ALEMANFIRMA: 

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.) **GRIMM, Jeffrey, S.**
(64 Country Squire Way, Somerville, New Jersey, 08876, Estados Unidos de América);
- 3.) **MANI, Neelakandha, S.**
(13109 Russet Leaf Lane, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
- 4.) **MAPES, Christopher, M.**
(8255 Pasadena Avenue, La Mesa, California 91941, Estados Unidos de América);
- 5.) **PALMER, David, C.**
(605 Covered Bridge Lane, Doylestown, Pennsylvania 18901, Estados Unidos de América);
- 6.) **PIPPEL, Daniel, J.**
(13106 Caminito Mar Villa, Del Mar, California 92014, Estados Unidos de América);
- 7.) **XIAO, Tong**
(202 West Locust Avenue, Edison, New Jersey 08820, Estados Unidos de América);
- 8.) **BROGGINI, Diego**
(Amin Bollinger Weg 5, CH-8050 Zurich, Suiza);
- 9.) **LOCHNER, Susanne**
(Tittisbuehl 1, D-78224 Singen, Alemania)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176085

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-000462- -00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:04:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 104,812
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	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 PATENTIBILID	470,000.00
	TOTAL :	\$ 470,000.00

SON: CUATROCIENTOS SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

P-2796

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 80017

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 111,279
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-000462- -00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:04:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	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 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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 000176090-7

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 111,404
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-000462- -00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:04:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Gr. PAGO
CLARKE MORET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	411713905	27/12/2010	21,130,666.66

***** CONCEPTO *****

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

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE DATA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

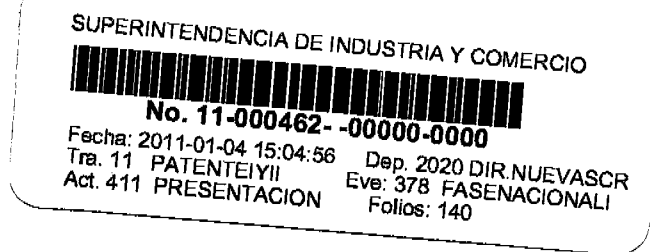
ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 104,813
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2010



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	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 PATENTIBILID	470,000.00
		TOTAL :	\$ 470,000.00

SON: CUATROCIENTOS SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6

P-2796

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-000462- -00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:04:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : B00176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 101,092

FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Ur. PAGO
CLARKE MODE7	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	042754387	353190914	26/11/2010	85,235,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	100,000.00
50	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
	TOTAL :	200,000.00

SON: DOSCIENTOS 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

X

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-000462-00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:04:56

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYI

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 140

NIT : 800174009

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 101,093

FECHA

NOVIEMBRE 29 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	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 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.

8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800174089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 111,316
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-000462-00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:04:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	042754387	411713805	27/12/2010	21,130,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	20,000.00
99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,000.00
	TOTAL :	\$ 20,000.00

SON: VEINTE 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.

9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 111,405
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-000462- -00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:04:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Fojos: 140

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	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	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: NIL 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.

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

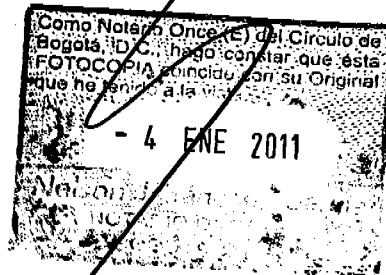
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
AMANDA LIN HAYNES
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
AMANDA LIN HAYNES, NOTARY

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



[Handwritten signature]



Certificate Number: 1146991910

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

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 Turnhoutseweg 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, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y casellas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, 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 faculta (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieran.

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:

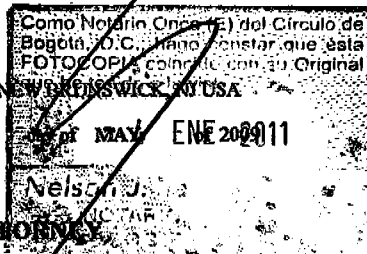
- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models, Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, 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 or 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

Firma / signature

PETER L HERRIDGE, POWER OF ATTORNEY



12

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: 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 _____
y letra el documento que antecede. _____ firmó de su puño
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 10/29/2013

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:

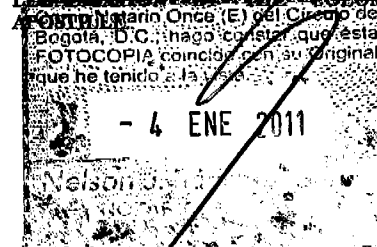
1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)
- of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

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



13

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.

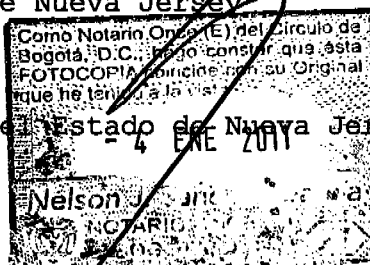
APOSTILLA

(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

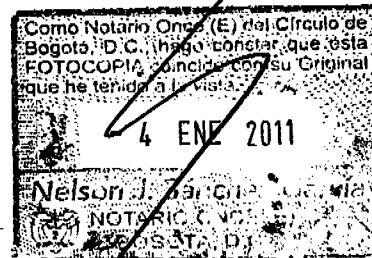
10. Firma: Firma ilegible

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



15

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

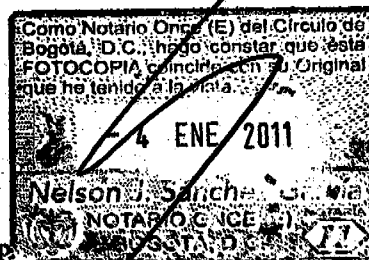
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
GERALDINE A BAILEY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
GERALDINE A BAILEY, NOTARY

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

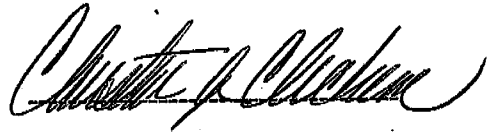
Verify this certificate at

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

16

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

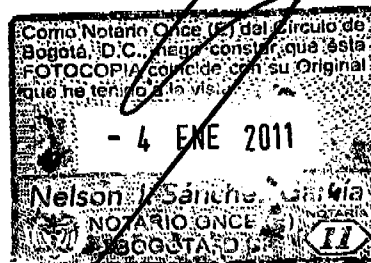
18th day of July, 2009



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



178

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

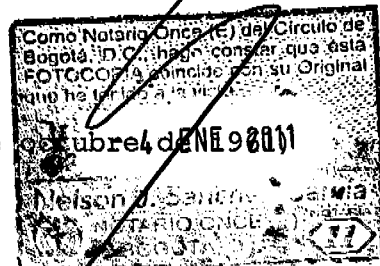
Sello: Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de julio de 2009.

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

18

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

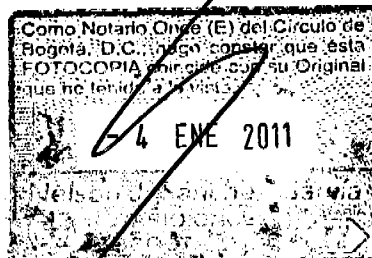
Número de certificado: 1148251010

Verifique este certificado en línea:

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

Monder
 JIMENA ESCOBAR
 Traductor Público Oficial
 Resolución No. 032011

RECEIVED
 018934
 JIMENA ESCOBAR
 MINISTERIO DE
 RELACIONES EXTERIORES
 2009-07-16 A 10:27
[Signature]



19

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a los procesos para la preparación de derivados de benzoimidazol-2-il pirimidina útiles como moduladores del

5 receptor H₄ de histamina, y un hemitartrato cristalino de [5-(4,6-dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

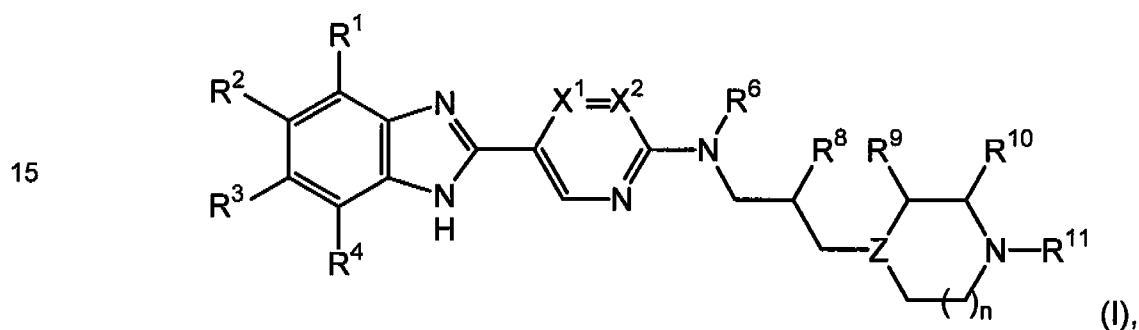
**PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE BENZOIMIDAZOL-
2-IL PIRIMIDINA**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se dirige a los derivados de benzoimidazol-
2-il pirimidina útiles como moduladores del receptor H₄ de histamina y los
procesos para la preparación de esos compuestos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

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



en donde

20 cada uno de R1, R2, R3 y R4 se selecciona, independientemente,
del grupo que consiste de H, alquilo de C1-4, alqueno de C2-4, alquino de C2-
4, fenilo, -CF₃, -OCF₃, -CN, halo, -NO₂, -OC1-4alquilo, -SC1-4alquilo, -S(O)C1-
4alquilo, -SO₂C1-4alquilo, -C(O)C1-4alquilo, -C(O)fenilo, -C(O)NRaRb, -

21

CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -C(O)NRaRb, y -NRaRb; en donde Ra y Rb se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de H, alquilo de C₁₋₄, y cicloalquilo de C₃₋₇;

X^1 es C-R^C; en donde R^C se selecciona del grupo que consiste de
 5 H, metilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo, etilo, propilo, isopropilo, -CF₃,
 ciclopropilo, y ciclobutilo; y X^2 es N;

n es 1 ó 2;

Z se selecciona del grupo que consiste de N, CH, y C(alquilo de C₁₋₄);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C₁₋₆, y un
 10 cicloalquilo monocíclico;

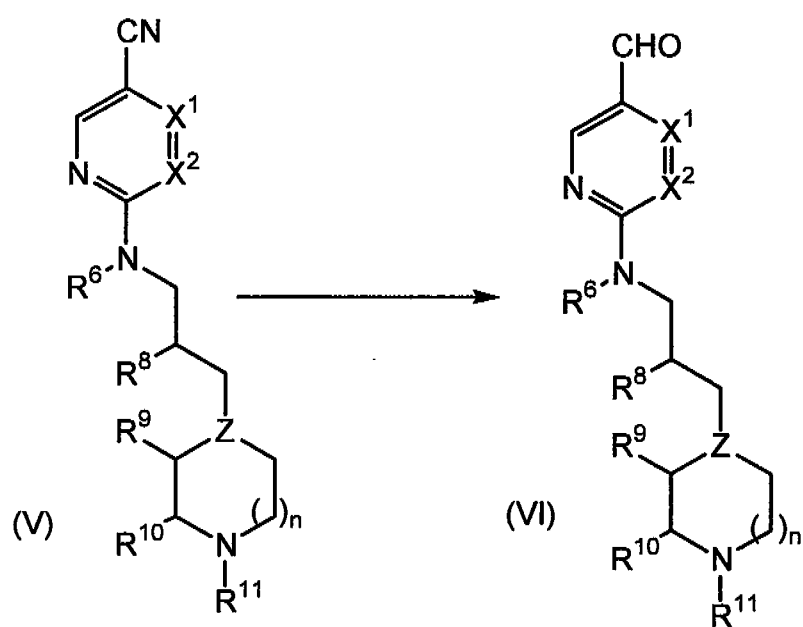
R⁸ se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo de C₁₋₄;

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se selecciona, independientemente, del grupo que
 consiste de H y alquilo de C₁₋₄;

y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos
 15 farmacéuticamente aceptables, y metabolitos farmacéuticamente aceptables de
 éstos; que comprende

22

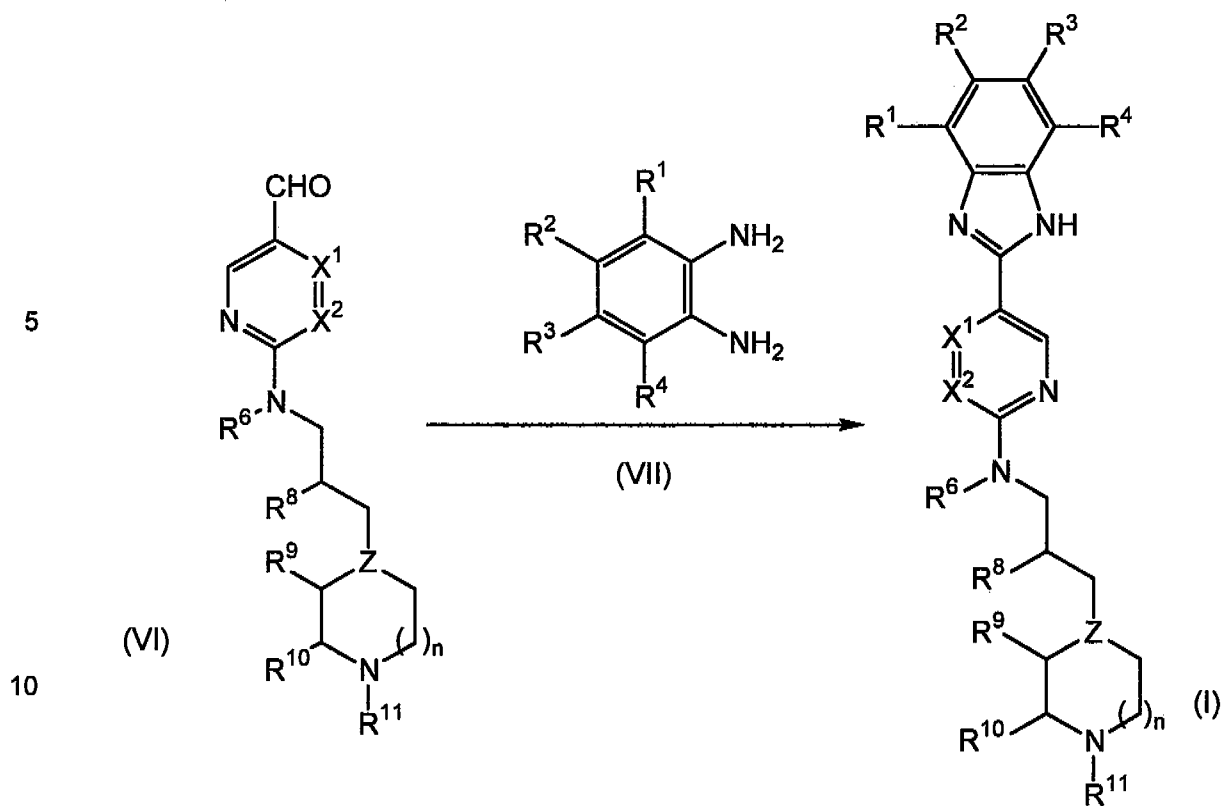
5



10

reaccionar un compuesto de la Fórmula (V) con un sistema de agente reductor; en un solvente; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 25 °C; para producir el compuesto de la Fórmula (VI); y

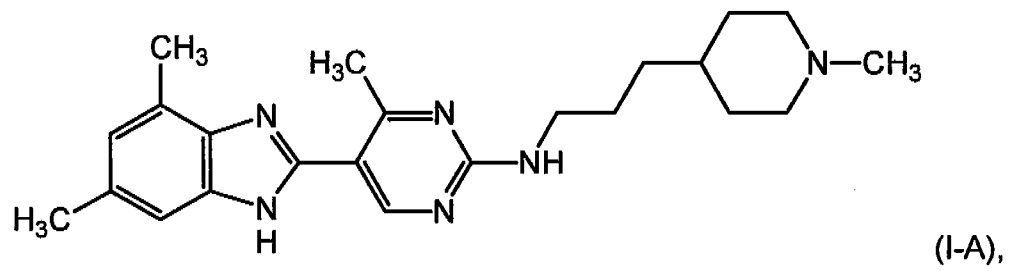
23



reaccionar el compuesto de la Fórmula (VI) con un compuesto de la
 Fórmula (VII); en presencia de un sistema de agente oxidante o agente oxidante
 15 adecuadamente seleccionados, en agua o en un solvente orgánico, a una
 temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente
 100 °C.

En una modalidad, la presente invención se dirige a un proceso
 para la preparación de un compuesto de Fórmula (I-A)

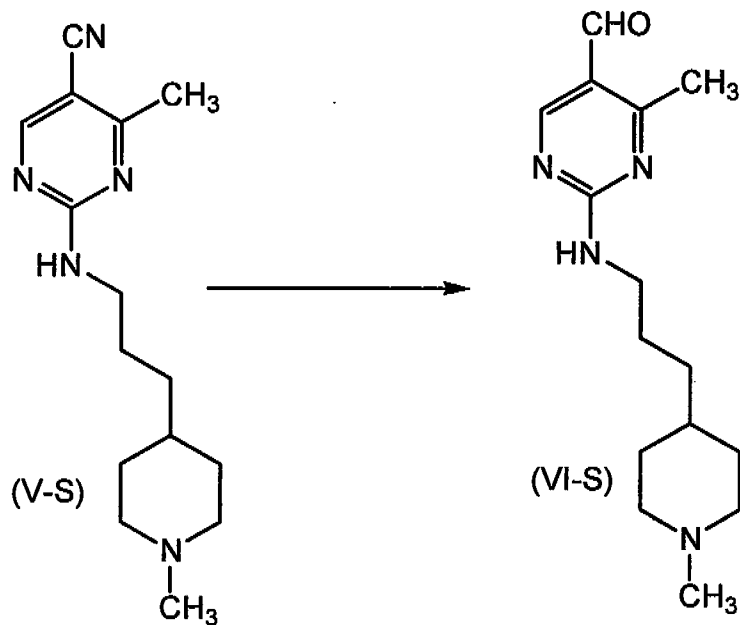
22



5

(también conocido como [5-(4,6-dimetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-prop il]-amina) o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo de éste; que comprende

10



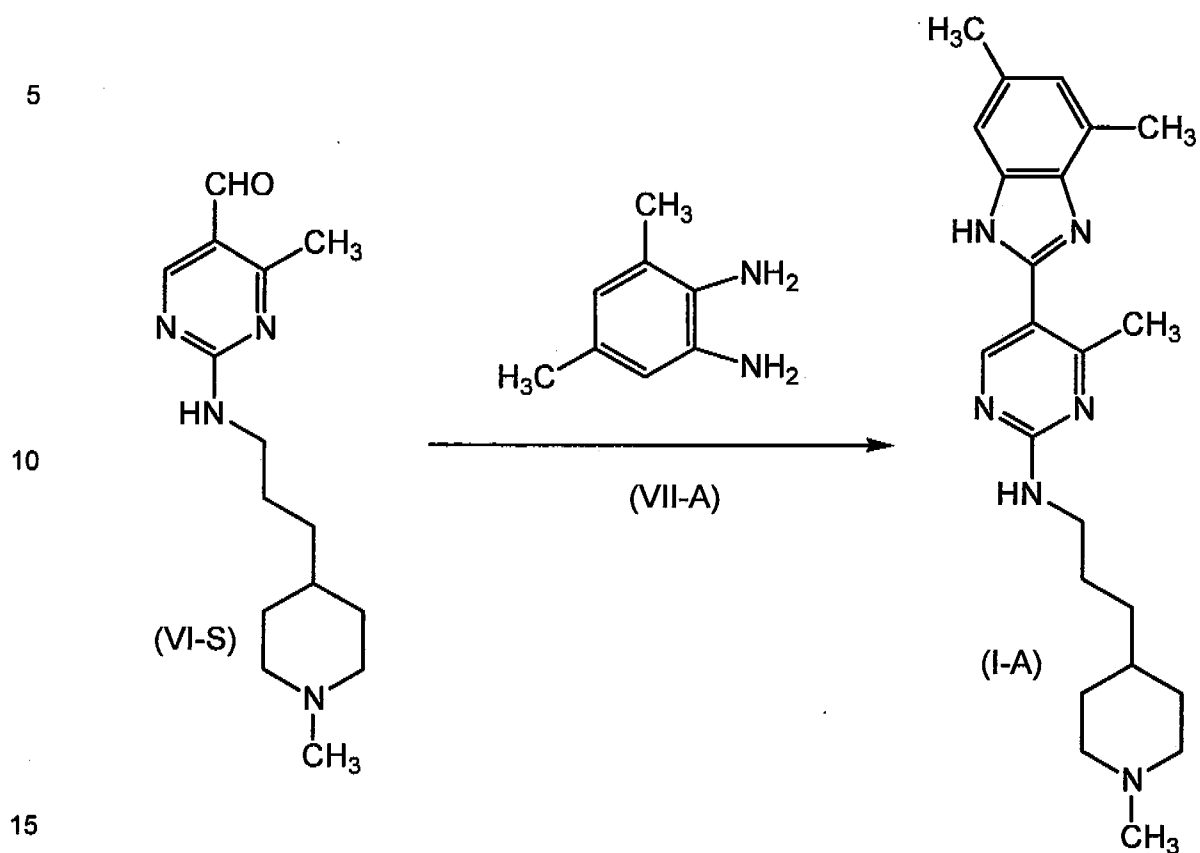
15

20

reaccionar un compuesto de la Fórmula (V-S) con un sistema de agente reductor; en un solvente; a una temperatura en el intervalo de

25

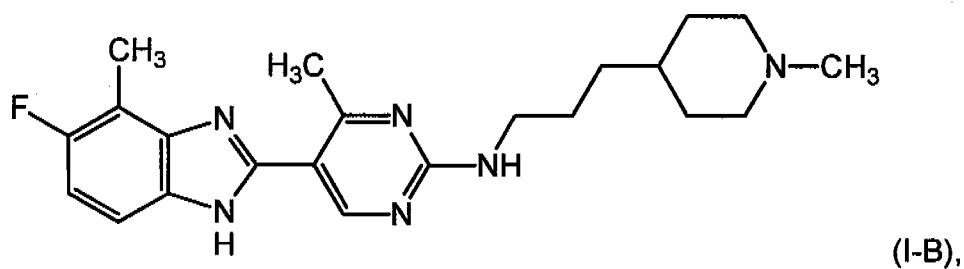
aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 25 °C, para producir el compuesto de la Fórmula (VI-S); y



reaccionar el compuesto de la Fórmula (VI-S) con un compuesto de la Fórmula (VII-A); en presencia de un sistema de agente oxidante o agente oxidante adecuadamente seleccionados, en agua o en un solvente orgánico, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 100 °C, para producir el compuesto de la Fórmula (I-A).

20

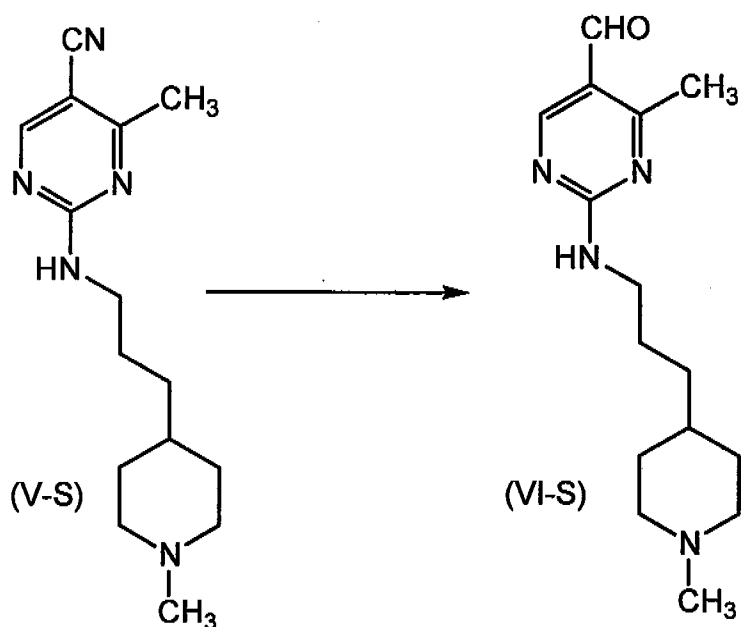
En otra modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I-B)



5

(también conocido como [5-(5-Fluoro-4-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina) o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo de éste; que comprende

10



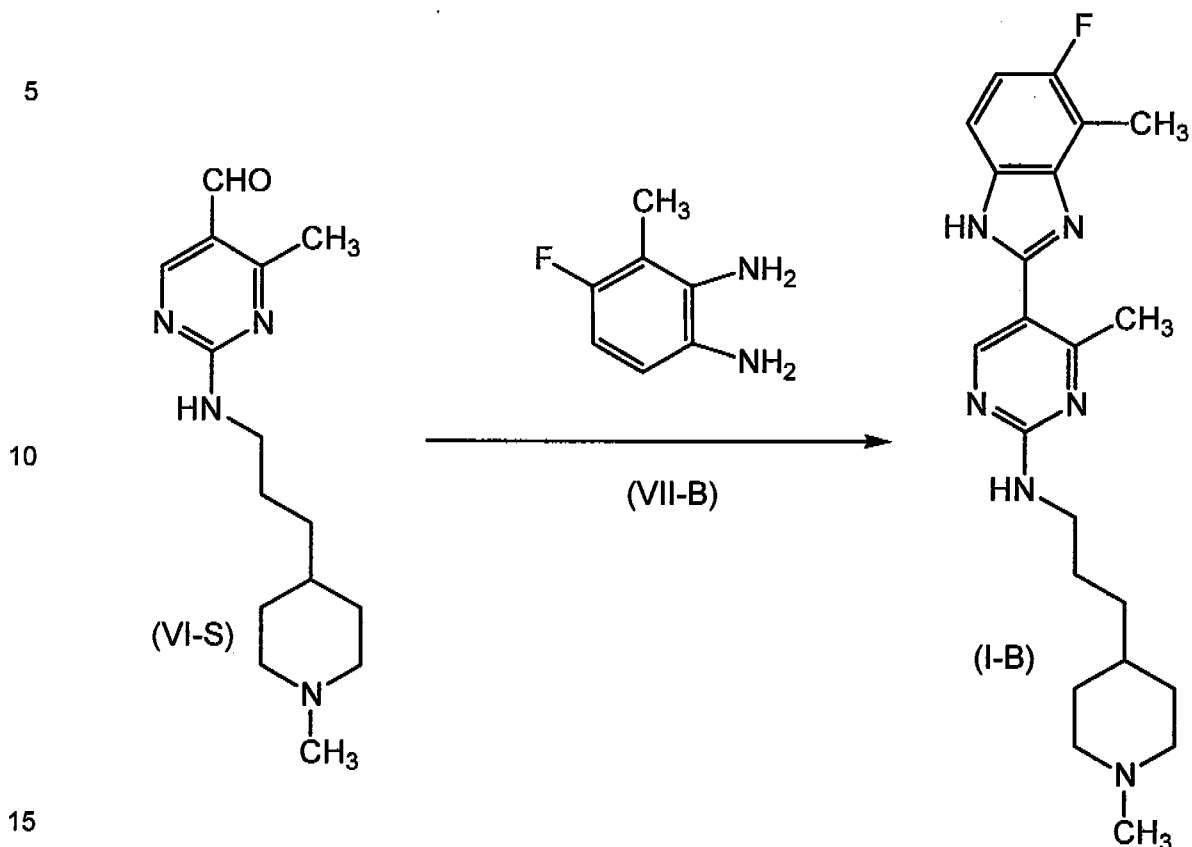
15

20

reaccionar un compuesto de la Fórmula (V-S) con un sistema de agente reductor; en un solvente; a una temperatura en el intervalo de

27x

aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 25 °C, para producir el compuesto de la Fórmula (VI-S); y



reaccionar el compuesto de la Fórmula (VI-S) con un compuesto de la Fórmula (VII-B); en presencia de un sistema de agente oxidante o agente oxidante adecuadamente seleccionados, en agua o en un solvente orgánico, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 100 °C, para producir el compuesto de la Fórmula (I-B).

La presente invención se dirige a un producto preparado de acuerdo a los procesos descritos en la presente. La presente invención se dirige, además, a

un hemitartrato cristalino del compuesto de la Fórmula (I-A). La presente invención se dirige, además, a un proceso para la preparación de un hemitartrato del compuesto de la Fórmula (I-A). La presente invención se dirige, además, a un proceso para la recristalización del hemitartrato del compuesto de la Fórmula (I-A).

- 5 En otro aspecto general, la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas, cada una de las cuales comprende: a) una cantidad efectiva de al menos un agente seleccionado de los compuestos de la Fórmula (I), preparadas de acuerdo con los procesos como se describen en la presente; y las sales farmacéuticamente aceptables, profármacos
- 10 farmacéuticamente aceptables, y metabolitos farmacéuticamente aceptables de éstos; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- En otro aspecto general, la invención se dirige a un método de tratar un sujeto que padece de o se le diagnostica una enfermedad, trastorno, o afección médica mediada por actividad del receptor H_4 de histamina, que comprende
- 15 administrar al sujeto con necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente aceptable de ese compuesto, en donde el compuesto de la Fórmula (I), la sal farmacéuticamente aceptable, el profármaco o metabolito de éste se prepara de
- 20 acuerdo con el proceso como el descrito en la presente. En algunas modalidades del método de la invención, la enfermedad, trastorno, o condición médica es la inflamación. La inflamación en la presente se refiere a la respuesta que se desarrolla como consecuencia de la liberación de histamina, que a su vez es

29

provocada por al menos un estímulo. Ejemplos de tales estímulos son los estímulos inmunológicos y los estímulos no inmunológicos.

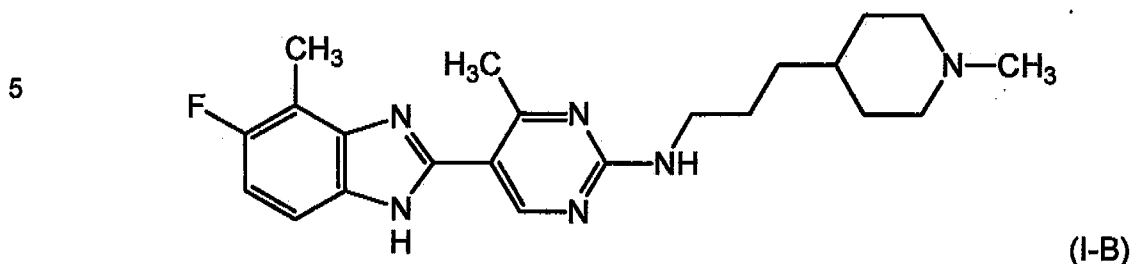
En otro aspecto general, la invención se dirige a un método para modular la actividad del receptor H_4 de histamina, que comprende exponer el
5 receptor H_4 de histamina a una cantidad efectiva de al menos uno de un compuesto de la Fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o metabolito de éste; en donde el compuesto de la Fórmula (I), la sal farmacéuticamente aceptable, el profármaco o metabolito de éste se prepara de acuerdo con el proceso como el descrito en la presente.

10 Otras modalidades, características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y mediante la práctica de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

15 La Figura 1 ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRD) para un hemitartrato cristalino del compuesto de la Fórmula (I-A).

y sales farmacéuticamente aceptables de éste; y un compuesto de la Fórmula (I-B)



y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

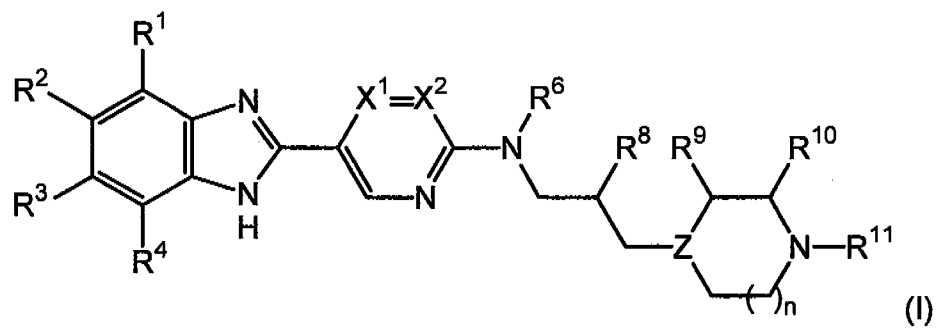
10 En algunas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I), cada uno de R^{1-4} es independientemente H, metilo, terc-butilo, metoxi, $-CF_3$, $-CN$, fluoro, cloro, metoxicarbonilo, o benzoilo. En algunas modalidades, X^2 es N. En otras modalidades, X^1 es N. En algunas modalidades, R^c es H, metilo, etilo, CF_3 , ciclopropilo, o ciclobutilo. En modalidades adicionales, R^c es H o metilo. En

15 algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, Z es N o CH. En modalidades adicionales, Z es CH. En algunas modalidades, R^6 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, o ciclobutilo. En modalidades adicionales, R^6 es H o metilo. En algunas modalidades, R^8 es H. En algunas modalidades, R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H o metilo. En modalidades adicionales,

20 R^9 y R^{10} son ambos H. En algunas modalidades, R^{11} es H o metilo. En modalidades adicionales, R^{11} es metilo.

En una modalidad, la presente invención se dirige a un proceso para la preparación de los compuestos de la Fórmula (I)

32



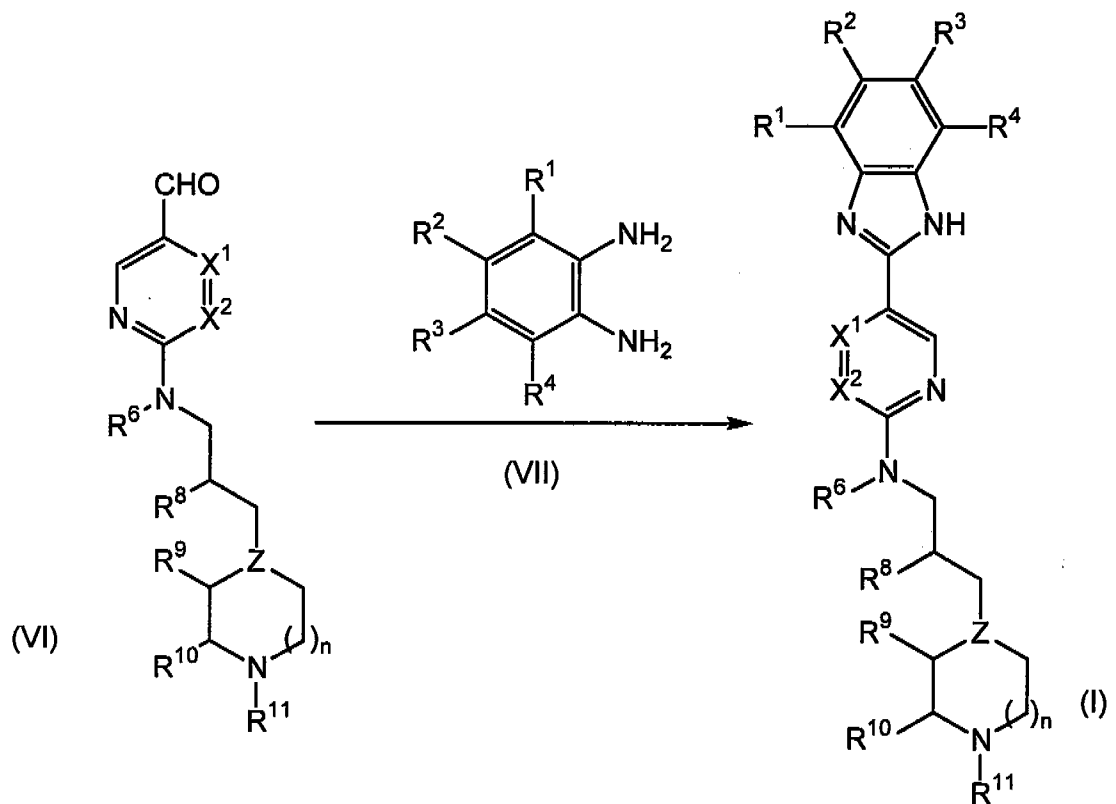
5

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y n son como
 los definidos en la presente; y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos
 farmacéuticamente aceptables, y metabolitos farmacéuticamente aceptables de
 éstos; que comprende

10

15

20

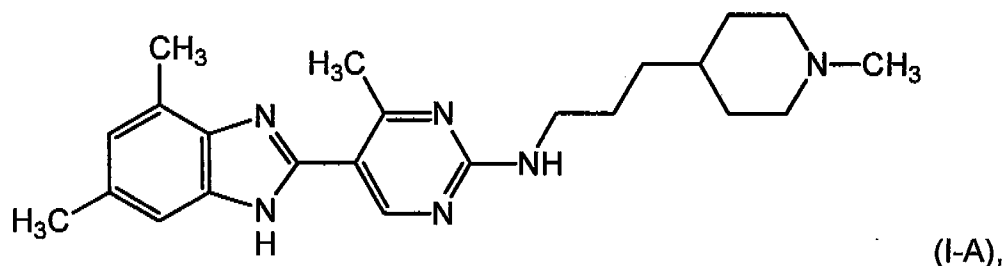


37

- reaccionar un compuesto de la Fórmula (VI) con un compuesto de la Fórmula (VII), en presencia de un sistema de agente oxidante o agente oxidante adecuadamente seleccionados, en agua o en un solvente orgánico, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C hasta
- 5 aproximadamente 100 °C, para producir el compuesto de la Fórmula (I).

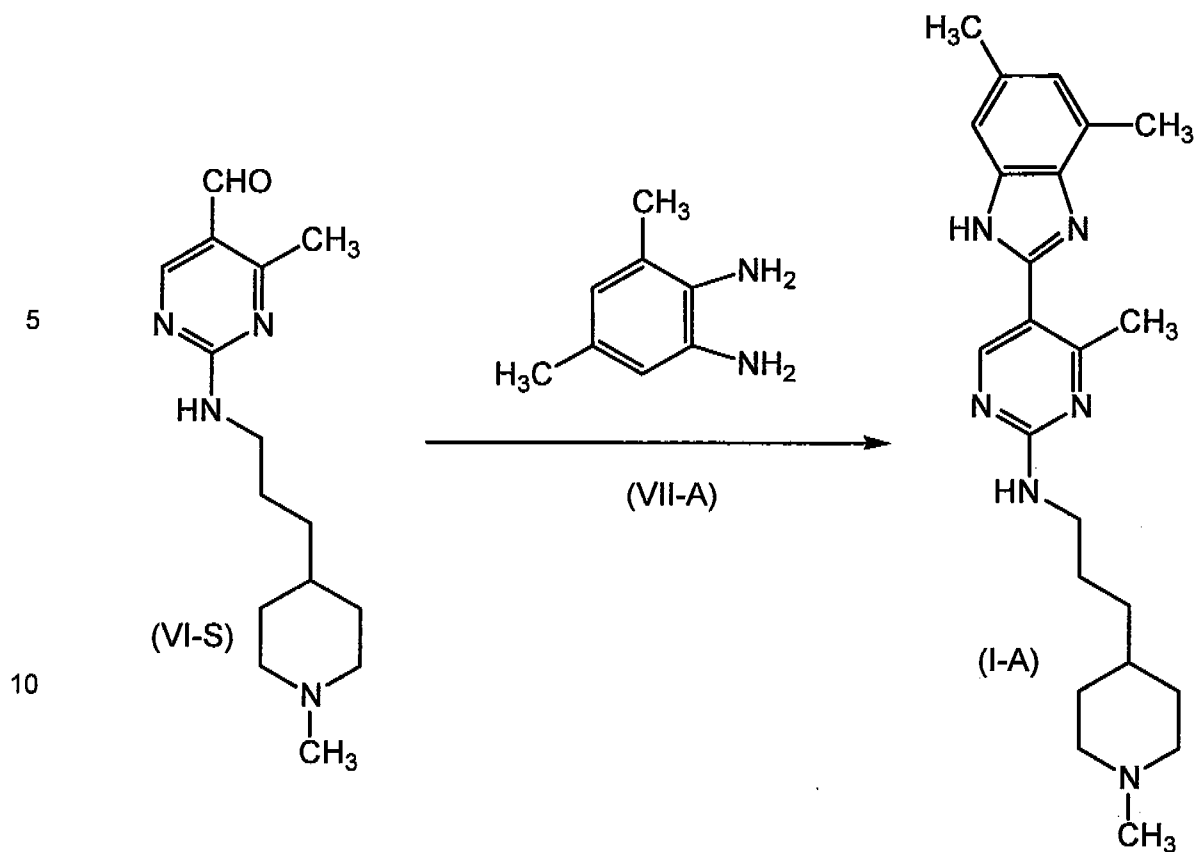
En otra modalidad, la presente invención se dirige a un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I-A)

10



- (también conocido como [5-(4,6-dimetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-
- 15 metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-prop il]-amina) o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo de éste; que comprende

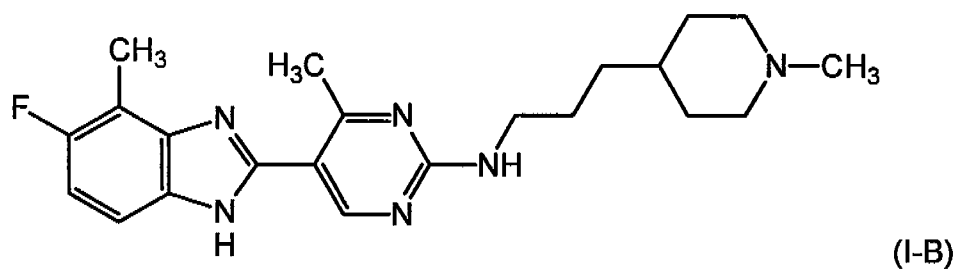
34



reaccionar un compuesto de la Fórmula (VI-S) con un compuesto
 15 de la Fórmula (VII-A); en presencia de un sistema de agente oxidante o agente
 oxidante adecuadamente seleccionados, en agua o en un solvente orgánico, a
 una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C hasta
 aproximadamente 100 °C, para producir el compuesto de la Fórmula (I-A).

En aun otra modalidad, la presente invención se dirige a un
 20 proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I-B)

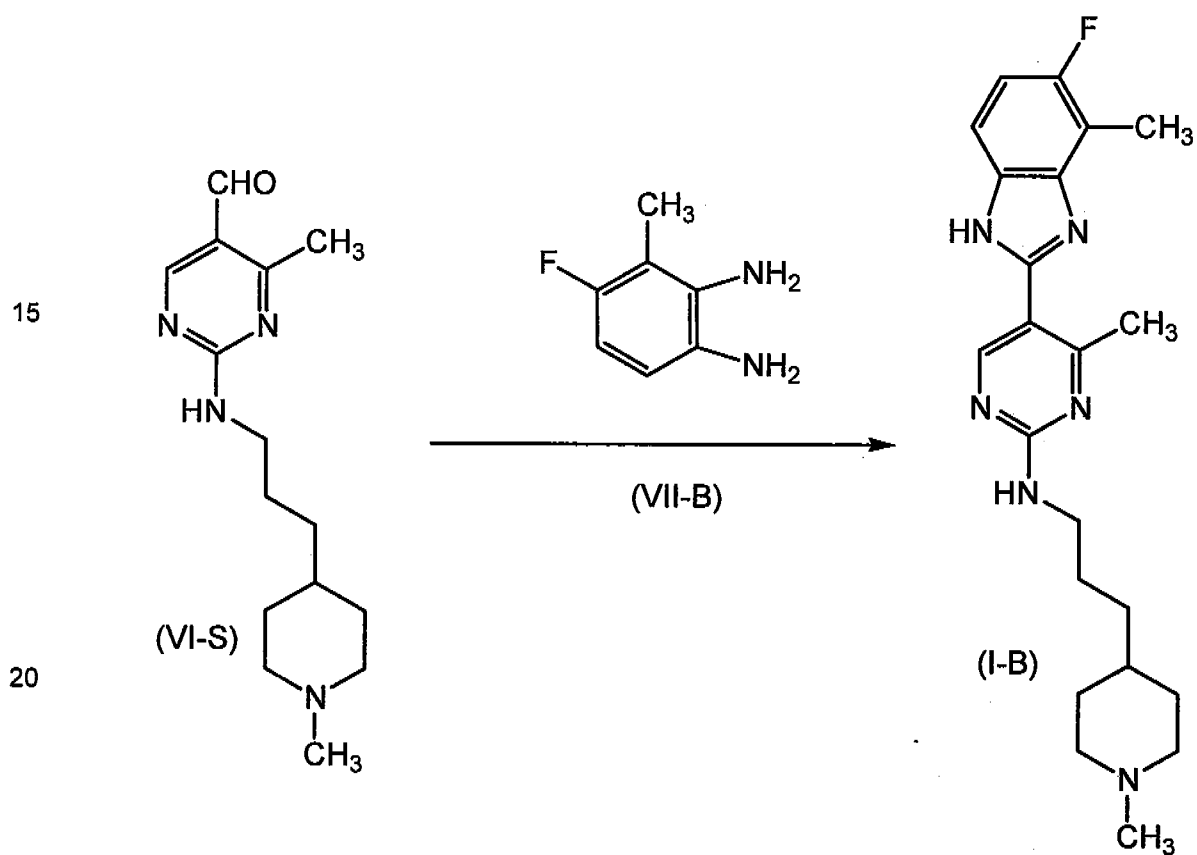
15



5

(también conocido como [5-(5-Fluoro-4-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina) o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo de éste; que comprende

10



15

20

reaccionar un compuesto de la Fórmula (VI-S) con un compuesto de la Fórmula (VII-B); en presencia de un sistema de agente oxidante o agente oxidante adecuadamente seleccionados, en agua o en un solvente orgánico, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C hasta

- 5 aproximadamente 100 °C, para producir el compuesto de la Fórmula (I-B).

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.

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

Los términos “**halógeno**” y “**halo**” representan cloro, flúor, bromo, o yodo. El término “halo” representa cloro, fluoro, bromo o yodo.

- El término “**alquilo**” se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o
15 ramificada que tiene 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. 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-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que aquellos con experiencia en la materia, y en base a las
20 enseñanzas provistas en la presente se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

El término “**alquenilo**” se refiere a un grupo alquenilo directo o cadena ramificada que tiene 2 a 12 átomos de carbono en la cadena. (El enlace

37

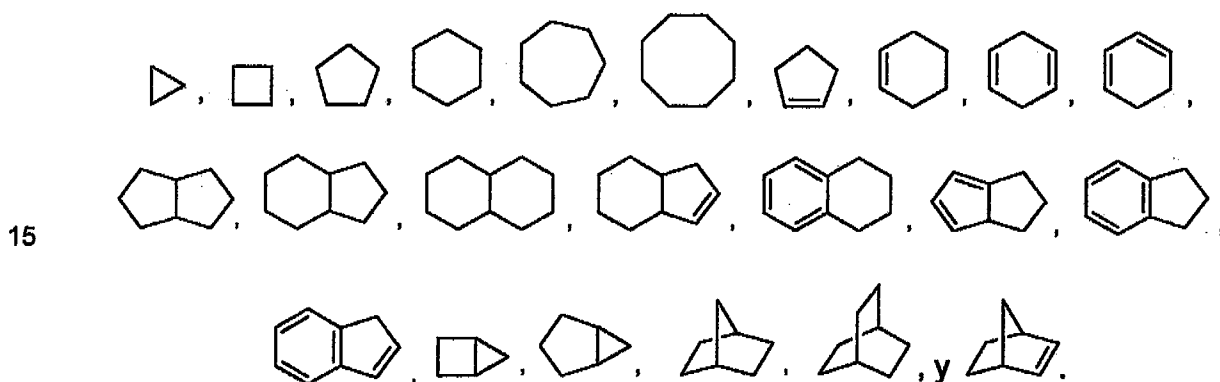
doble del grupo alqueno está formado por átomos de carbono hibridados sp^2)

Los grupos alquenos ilustrativos incluyen prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo, y grupos que a la luz del conocimiento del experto en la materia y de las enseñanzas proporcionadas en la presente se

5 consideran equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

El término “**cicloalquilo**” se refiere a un carbociclo saturado o 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

10 entidades debidamente enlazadas:



Cuando un grupo determinado es “**sustituido**” (por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, etc.), ese grupo puede

20 tener uno o varios sustituyentes, por ejemplo, de uno a cinco sustituyentes, o de uno a tres sustituyentes, o uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados de la lista de sustituyentes.

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.

Cualquier Fórmula indicada en la presente representa compuestos que
5 tienen estructuras descritas por la Fórmula estructural así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier Fórmula proporcionada en la presente pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existen en distintas formas enantioméricas. Todos los isómeros y estereoisómeros ópticos de los compuestos de la Fórmula general, y las mezclas de éstos se consideran dentro del ámbito de la
10 Fórmula. Por ello, cualquier Fórmula que se da en la presente representa un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas y mezclas de éstas.

Además, ciertas estructuras pueden estar como isómeros geométricos (es decir, isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros o como atropisómeros. Además, se
15 entiende que cualquier fórmula proporcionada en la presente representa hidratos, solvatos y polimorfos de dichos compuestos, y mezclas de éstos.

La referencia a una entidad química en la presente significa una referencia a una 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
20 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 sólido, como si éste pudiera estar, por ejemplo, en una tableta

39

o alguna otra preparación o composición farmacéutica sólida; $\text{R-COOH}_{(\text{sol})}$ se refiere a la forma no disociada del compuesto en un solvente; y $\text{R-COO}^{-}_{(\text{sol})}$ se refiere a la forma disociada del compuesto en un solvente, tal como la forma disociada del 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 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 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 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 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. 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

40

abarcado en la presente al referirse a 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

5 conocidas y parte de los conjuntos estándares de nombres científicos definidos. Con respecto a esto, el nombre de zwitterión 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

10 zwitterión o compuesto zwitteriónico es un compuesto neutral que tiene cargas unitarias 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 aún otras fuentes como un término equivocado. Como ejemplo concreto, el ácido

15 aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$, 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 alcance de esta invención, y serían en cualquier caso

20 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 las estructuras de los compuestos zwitteriónicos que se asocian con los compuestos

41

de esta invención. Estas son parte, sin embargo, de las modalidades de esta invención cuando los compuestos referidos en la presente pueden formar zwitteriones. No se proporcionan más ejemplos en este sentido en la presente debido a que estas transformaciones e interacciones en un medio dado son de conocimiento de aquellos con experiencia en la materia.

Asimismo, se entiende que cualquier Fórmula proporcionada en la presente también está destinada a representar formas de los compuestos no marcadas y formas marcadas isotópicamente. Los compuestos categorizados isotópicamente tienen estructuras descritas mediante las Fórmulas que se dan en la presente, excepto que uno o más átomos sean reemplazados por un átomo que tenga una masa atómica o un número de masa seleccionado. Como ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. Dichos compuestos isotópicamente marcados se pueden usar para estudios metabólicos (por ejemplo, con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (por ejemplo, con ^2H o ^3H), técnicas de detección o de imágenes [tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía por emisión de fotón único (SPECT)] lo que incluye ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármacos o para el tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, para los estudios PET o SPECT se puede preferir especialmente un compuesto ^{18}F u ^{11}C marcado. Además, la sustitución por isótopos más pesados como el deuterio (es decir, ^2H) puede ofrecer ciertas

42

ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación. Los compuestos isotópicamente categorizados de esta invención y los profármacos de ella se pueden, generalmente, preparar mediante los procedimientos

5 descritos en los Esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas más abajo, al sustituir un reactivo no isotópicamente categorizado por un reactivo isotópicamente categorizado que esté fácilmente disponible.

Al referirse a cualquier fórmula que se da en la presente, la selección de una porción en particular, entre una lista de posibles especies para

10 una variable especificada, no busca definir la misma elección de la especie para la variable que aparece en otro lado. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de la especie de una lista especificada es independiente de la elección de la especie para la misma variable en cualquier otro lado de la fórmula, a menos que se indique lo contrario.

15 A modo de un primer ejemplo en relación con la terminología de los sustituyentes, si el sustituyente S^1_{ejemplo} es uno de S_1 y S_2 , y el sustituyente S^2_{ejemplo} es uno de S_3 y S_4 , entonces estas asignaciones se refieren a las modalidades de esta invención dadas de acuerdo con las elecciones S^1_{ejemplo} es S_1 y S^2_{ejemplo} es S_3 ; S^1_{ejemplo} es S_1 y S^2_{ejemplo} es S_4 ; S^1_{ejemplo} es S_2 y S^2_{ejemplo} es S_3 ; S^1_{ejemplo} es S_2 y

20 S^2_{ejemplo} es S_4 ; y los equivalentes de cada una de tales elecciones. La terminología más corta " S^1_{ejemplo} es uno de S_1 y S_2 , y S^2_{ejemplo} es uno de S_3 y S_4 " se usa correspondientemente en la presente para mayor brevedad, pero no en forma de limitación. El ejemplo antes mencionado sobre la terminología de los sustituyentes,

43

el cual se estableció en términos genéricos, tiene el objetivo de ilustrar varias asignaciones de sustituyentes descritos en la presente. La convención mencionada anteriormente dada en la presente para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a los miembros tales como R^{1-11} , X^1 , X^2 , y n , y cualquier otro símbolo de sustituyente genérico usado en la presente.

Además, cuando se otorga más de una asignación para cualquier miembro o sustituyente, las modalidades de esta invención comprenden las varias agrupaciones que se pueden hacer a partir de las asignaciones enumeradas, tomadas independientemente y equivalentes de éstas. A modo de un segundo ejemplo en relación con la terminología de los sustituyentes, si se describe en la presente que el sustituyente S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 , y S_3 , esta enumeración se refiere a las modalidades de esta invención para las cuales S_{ejemplo} es S_1 ; S_{ejemplo} es S_2 ; S_{ejemplo} es S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 y S_2 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 y S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_2 y S_3 ; S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 y S_3 ; y S_{ejemplo} es cualquier equivalente de cada una de estas elecciones. La terminología más corta " S_{ejemplo} es uno de S_1 , S_2 , y S_3 " se usa correspondientemente en la presente para mayor brevedad, pero no en forma de limitación. El antes mencionado segundo ejemplo sobre la terminología de los sustituyentes, el cual se estableció en términos genéricos, tiene el objetivo de ilustrar varias asignaciones de sustituyentes descritos en la presente. La convención mencionada anteriormente dada en la presente para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a los miembros tales como R^{1-11} , X^1 , X^2 , y n , y cualquier otro símbolo de sustituyente genérico usado en la presente.

La nomenclatura " C_{i-j} " con $j > i$, cuando se aplica en la presente a una clase de sustituyentes, busca referirse a modalidades de esta invención para las cuales todos y cada uno de la serie de elementos de carbono, de i a j que incluyen i y j , se realiza independientemente. A modo de ejemplo, el término

5 C_{1-3} se refiere independientemente a las modalidades que tienen un miembro de carbono (C_1), las modalidades que tienen dos miembros de carbono (C_2), y las modalidades que tienen tres miembros de carbono (C_3).

El término alquilo de C_{n-m} se refiere a una cadena alifática, ya sea recta o ramificada, con un número total N de elementos de carbono en la cadena

10 que satisface la fórmula $n \leq N \leq m$, con $m > n$.

Cualquier disustituyente mencionado en la presente tiene el objetivo de abarcar las varias posibilidades de unión cuando se permiten más de una de tales posibilidades. Por ejemplo, la referencia al disustituyente $-A-B-$, donde $A \neq B$, se refiere en la presente a tal disustituyente con A unido a un primer miembro sustituido

15 y B unido a un segundo miembro sustituido, y también se refiere a tal disustituyente con A unido al segundo miembro sustituido y B unido al primer miembro sustituido.

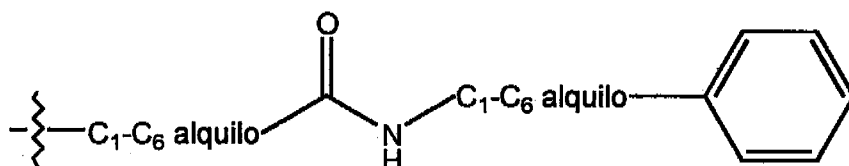
De acuerdo con las consideraciones interpretativas anteriores sobre las asignaciones y la nomenclatura, se entiende que la referencia explícita a un conjunto implica, donde tenga sentido químicamente y a menos que se

20 indique de otra forma, una referencia independiente a las modalidades de tal conjunto, y una referencia a cada una y cualquiera de las modalidades posibles de los subconjuntos de los conjuntos mencionados explícitamente.

us

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-C₆alquil” se refiere a

5 un grupo de la fórmula



10

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

DDQ	=	2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
Dibal-H, DIBAL-H	=	Hidruro de diisobutilaluminio
DMA	=	Dimetilacetamida
DME	=	1,2-Dimetoxietano
DMF	=	N,N-Dimetilformamida
EtOH	=	Etanol
HPLC	=	Cromatografía líquida de alta presión
IPA	=	Alcohol isopropílico
2-Me-THF	=	2-Metil-tetrahidrofurano
MTBE	=	Éter metil t-butil
NMM	=	N-Metilmorfolina
NMP	=	1-Metil-2-pirrolidinona
OXONE®	=	Sal triple de monopersulfato de potasio
Níquel RANEY®	=	Aleación aluminio níquel
Red-Al	=	Hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio

46

TEA	=	Trietilamina
TEMPO®	=	[2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxi radical libre]
THF	=	Tetrahidrofurano
XRD	=	Difracción de rayos X

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término “**forma aislada**” significa que el compuesto está presente en una forma en la que está separado de cualquier mezcla sólida con otro u otros compuestos, sistema disolvente o entorno biológico. En una modalidad de la presente invención, el compuesto de la Fórmula (I) se prepara como una forma aislada. En otra modalidad de la presente invención, el compuesto de la Fórmula (I-A) se prepara como una forma aislada. En otra modalidad de la presente invención, el compuesto de la Fórmula (I-B) se prepara como una forma aislada.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término “**sustancialmente puro**” significa que el porcentaje molar de impurezas en el compuesto aislado es menor que aproximadamente 5 porcentaje molar, por ejemplo, menor que aproximadamente 2 porcentaje molar. En una modalidad, el porcentaje molar de impurezas es menor que aproximadamente 0,5 porcentaje molar, por ejemplo, menor que aproximadamente 0,1 porcentaje molar. En una modalidad de la presente invención, el compuesto de la Fórmula (I) se prepara como un compuesto sustancialmente puro. En otra modalidad de la presente invención, el compuesto de la Fórmula (I-A) se prepara como un compuesto sustancialmente puro. En otra modalidad de la presente invención, el compuesto de la Fórmula (I-B) se prepara como un compuesto sustancialmente puro.

57

- Como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, el término “**sustancialmente libre de una(s) sal(es) correspondiente(s)**” cuando se usa para describir el compuesto de la Fórmula (I) significa que el porcentaje molar de la(s) forma(s) de la(s) sal(es) correspondiente(s) en la base aislada de la
- 5 Fórmula (I) es menor que aproximadamente 5 porcentaje molar, por ejemplo, menor que aproximadamente 2 porcentaje molar. En una modalidad, el porcentaje molar de la(s) forma(s) de sal(es) correspondiente(s) es menor que aproximadamente 0,5 porcentaje molar, por ejemplo, menor que aproximadamente 0,1 porcentaje molar. En una modalidad de la presente invención, el compuesto de la Fórmula (I) se
- 10 prepara en una forma que está sustancialmente libre de la sal correspondiente. En otra modalidad de la presente invención, el compuesto de la Fórmula (I-A) se prepara en una forma que está sustancialmente libre de la sal correspondiente. En otra modalidad de la presente invención, el compuesto de la Fórmula (I-B) se prepara en una forma que está sustancialmente libre de la sal correspondiente.
- 15 La invención también incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la Fórmula (I), por ejemplo aquellos descritos anteriormente y de los compuestos específicos ejemplificados en la presente.
- Una “**sal farmacéuticamente aceptable**” significa una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado por la Fórmula (I) que es no
- 20 tóxico, biológicamente tolerable o biológicamente adecuado de alguna otra manera para su administración al sujeto. Véase, generalmente, S.M. Berge, y otros, “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl y Wermuth, Eds.,

Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Algunos ejemplos de sales

farmacéuticamente aceptables son aquellas sales farmacéuticamente efectivas y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes, sin causar toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebida. Un compuesto de la Fórmula (I) puede

5 poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos tipos de grupos funcionales, y reaccionar de manera acorde con un cierto número de bases inorgánicas u orgánicas, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen sulfatos, piro sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos,

10 fosfatos, monohidrógeno-fosfatos, dihidrógenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos,

15 metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenesulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, i-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

Si el compuesto de la Fórmula (I) contiene un nitrógeno básico, la sal

20 farmacéuticamente aceptable que se desea obtener se puede preparar por cualquier método adecuado disponible en la materia, por ejemplo, mediante el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sullámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares,

u9

o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido

5 palmitico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxilo, tal como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico,

10 ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos como aquellas incluidas como ejemplos en la presente, y cualquier otro ácido y mezcla de éstos que aquellos con experiencia en la materia consideran como equivalentes o sustitutos aceptables.

Si el compuesto de la Fórmula (I) es un ácido, tal como un ácido

15 carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable que se desea obtener se puede preparar por cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido de metal de tierras alcalinas, cualquier mezcla de bases compatible tal como aquellas

20 indicadas como ejemplos en la presente, y cualquier otra base o mezcla de éstos considerados como equivalentes o sustitutos aceptables de acuerdo con el conocimiento de las personas con experiencia en la materia. Como ejemplos ilustrativos de sales adecuadas se incluyen las sales orgánicas derivadas de

50

aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como, pirrolidinas, piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas del sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

5 La invención también se relaciona con los métodos de tratamiento que emplean profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I). El término “**profármaco**” significa un precursor de un compuesto designado que, después de ser administrado a un sujeto, produce el compuesto *in vivo* mediante una sustancia química o un proceso fisiológico como la

10 solvolisis o clivaje enzimático, o en condiciones fisiológicas (por ejemplo, al llevar un profármaco a un pH fisiológico se convierte en el compuesto de la Fórmula (I). Un “profármaco farmacéuticamente aceptable” es un profármaco que no es tóxico, biológicamente tolerable, o de otra manera, biológicamente adecuado para su administración al sujeto. Los procedimientos ilustrativos para

15 seleccionar y preparar derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

 Como ejemplos de profármacos se incluyen compuestos que tienen un residuo de aminoácido o una cadena de polipéptidos de dos o más residuos de aminoácidos (por ejemplo, dos, tres o cuatro) enlazados en forma covalente

20 mediante una amida o enlace éster a un amino libre, hidroxilo o grupo de ácido carboxílico de un compuesto de la Fórmula (I). Como ejemplos de aminoácidos se incluyen los veinte aminoácidos de origen natural, que comúnmente se denominan con tres letras, así como 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina,

51

isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, gamma-ácido aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

Se pueden producir otros tipos de profármacos, por ejemplo, al derivar grupos de estructuras de carboxilo libre de la Fórmula (I) como amidas o alquilo
5 ésteres. Como ejemplos de amidas se incluyen las derivadas del amoniaco, alquilo aminas primarias C_{1-6} y aminas secundarias $di(C_{1-6} \text{alquilo})$. Las aminas secundarias incluyen entidades anulares heterocicloalquilo ó heteroarilo con 5 o 6 elementos. Como ejemplos de amidas se incluyen las que derivan del amoniaco, C_{1-3} aminas alquilo primarias y $di(C_{1-2} \text{alquilo})$ aminas. Como ejemplos de ésteres de la invención
10 se incluyen ésteres C_{1-7} alquilo, C_{5-7} cicloalquilo, fenilo, y fenilo(C_{1-6} alquilo). Entre los ésteres preferidos se incluyen los metil ésteres. Los profármacos también se pueden preparar por derivación de grupos hidroxilo libres con grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, según los procedimientos como los descritos en *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19,
15 115. Los derivados de carbamato de los grupos hidroxilo y amino también pueden producir profármacos. Los derivados de carbonatos, ésteres sulfonatos, y ésteres sulfato de grupos hidroxilo también pueden proporcionar profármacos. La derivación de grupos hidroxilo como ésteres (aciloxi)metil y (aciloxi)etilo, en donde el grupo acilo puede ser un éster alquilo opcionalmente sustituido con una o más funcionalidades
20 de éter, amina, o ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster aminoácido según se describió anteriormente, también sirve para producir profármacos. Los profármacos de este tipo se pueden preparar según se describe en *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Las aminas libres también se pueden derivar como amidas,

52

sulfonamidas o fosfonamidas. Todas estas entidades de profármacos pueden incorporar grupos que incluyen funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico.

Los metabolitos farmacéuticamente aceptables se pueden usar también en los métodos de la invención. Un “**metabolito farmacéuticamente activo**” significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de la Fórmula (I) o la sal de éste. Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto se pueden determinar mediante técnicas de rutina conocidas o disponibles en la materia. Ver, por ejemplo, Bertolini, y otros, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan, y otros, *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 224-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); y Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen y otros, eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables, y metabolitos farmacéuticamente aceptables (colectivamente, “agentes”) de la presente invención son útiles como moduladores del receptor H_4 de histamina en los métodos de la invención. Los agentes se pueden usar en los métodos de la invención para el tratamiento o prevención de afecciones médicas, enfermedades, o trastornos mediados a través de la modulación del receptor H_4 de histamina, tal como los descritos en la presente. Los agentes de acuerdo con la invención por lo tanto se pueden usar como agentes antiinflamatorios. Se

53

pretende que los síntomas o estados de enfermedad se incluyan dentro del alcance de las “afecciones médicas, trastornos, o enfermedades”.

En consecuencia, la invención se refiere a los métodos de usar los agentes farmacéuticos descritos en la presente para tratar sujetos que se le ha
5 diagnosticado o padecen una enfermedad, trastorno, o afección mediada a través de la actividad del receptor H_4 de histamina, tal como la inflamación.

En otra modalidad, un agente de la presente invención se administra para tratar la inflamación. La inflamación se puede asociar con varias enfermedades, trastornos, o afecciones, tales como trastornos inflamatorios,
10 trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedad autoinmune, trastornos linfáticos, y trastornos de inmunodeficiencia, que incluyen las afecciones y enfermedades más específicas que se dan a continuación. Con relación a la aparición y evolución de la inflamación, las enfermedades inflamatorias o las afecciones y enfermedades mediadas por la inflamación incluyen, pero no se
15 limitan a, la inflamación aguda, inflamación alérgica, e inflamación crónica.

Los tipos ilustrativos de inflamación tratables con un agente modulador-receptor H_4 de histamina de acuerdo con la invención incluyen inflamación debida a o asociada con una cualquiera de una pluralidad de afecciones como la alergia, asma, ojo seco, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), aterosclerosis, artritis
20 reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (que incluye colitis, enfermedad de Crohn, y colitis ulcerativa), soriasis, pruritis, picazón en la piel, dermatitis atópica, urticaria (sarpullido), inflamación ocular, conjuntivitis, pólipos nasales, rinitis alérgica, picazón nasal, escleroderma, enfermedad autoinmune de las

54

tiroides, diabetes mellitus inmuno-mediada (también conocida como tipo 1) y lupus, que se caracterizan por una inflamación excesiva o prolongada en alguna etapa de la enfermedad. Otras enfermedades autoinmunes que conducen a la inflamación incluyen la Miastenia gravis, neuropatías autoinmunes, tales como Guillain-Barré,

5 uveitis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome anti-fosfolípido, vasculitis, tal como la granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiformis, pénfigo vulgar, vitiligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis y orquitis autoinmune, enfermedad autoinmune de la glándula adrenal,

10 polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, tal como la espondilitis anquilosante, y síndrome de Sjogren.

La pruritis con un agente modulador-receptor H_4 de histamina de acuerdo con la invención incluye la que es un síntoma de enfermedades cutáneas alérgicas (tales como la dermatitis atópica y sarpullido) y otras

15 enfermedades metabólicas (tales como el fallo renal crónico, colestasis hepática, y diabetes mellitus).

En otra modalidad, un agente de la presente invención se administra para tratar la alergia, asma, enfermedades autoinmunes, o pruritis.

Como se usa en la presente descripción, el término “tratar” o

20 “tratamiento” se refiere a la administración de un agente o composición de la invención a un sujeto para proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico mediante la modulación de la actividad del receptor H_4 de histamina. El tratamiento incluye reversión, mejoramiento, alivio, inhibición del avance, disminución de la

SS

gravedad o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno o afección mediados por la modulación de la actividad del receptor H₄ de histamina. El término “**sujeto**” se refiere al paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento, tal como el ser humano. Los

- 5 “**moduladores**” incluyen los inhibidores y activadores, donde “**inhibidores**” se refiere a compuestos que reducen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan hacia abajo una expresión o actividad del receptor H₄ de histamina, y “**activadores**” son compuestos que aumentan, activan, facilitan, sensibilizan, o regulan hacia arriba una expresión o actividad del receptor H₄ de histamina.

- 10 En los métodos de tratamiento de acuerdo con la invención, una cantidad efectiva de por lo menos un agente farmacéutico de acuerdo con la invención se le administra a un sujeto que sufre dicha enfermedad, trastorno o afección o a quien se le ha diagnosticado ésta. Una “cantidad efectiva” se refiere a una cantidad o dosis suficiente, generalmente, para producir el beneficio
- 15 terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección específica. Las cantidades o dosis efectivas de los agentes de la presente invención se pueden determinar con métodos de rutina como modelado, estudios de aumento de dosis o pruebas clínicas, y tomando en consideración factores de rutina, por ejemplo, el modo o ruta
- 20 de administración o suministro de fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y curso de la enfermedad, el trastorno o afección, la terapia previa o actual del sujeto, la condición de salud del sujeto y su respuesta a los fármacos y la opinión del médico tratante. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de

56

- aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 200 mg de agente por kg de peso corporal del sujeto por día, o cualquier intervalo en la misma; por ejemplo aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o cualquier intervalo en la misma; o por ejemplo, aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, o cualquier intervalo en la misma;
- 5 unidades de dosificación únicas o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un humano de 70-kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 7 g/día, o cualquier intervalo en la misma; por ejemplo aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2,5 g/día, o cualquier intervalo en la misma; por ejemplo 0,2
- 10 hasta aproximadamente 1,0 g/día, o cualquier intervalo en la misma.

Una vez producida la mejora en la enfermedad, trastorno o afección del paciente, la dosis puede ajustarse para el tratamiento de prevención o mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir en función de los síntomas, hasta un nivel en el que el

15 efecto terapéutico o profiláctico deseado se mantenga. Por supuesto, si los síntomas se alivian a un nivel adecuado, se puede concluir el tratamiento. Los pacientes pueden, de todas formas, requerir un tratamiento intermitente a largo plazo si vuelven a aparecer los síntomas.

Además, los agentes de la invención se pueden usar en conjunto

20 con otros compuestos activos en el tratamiento de las afecciones mencionadas. Se pueden coadministrar compuestos en forma separada con un agente de la Fórmula (I) o incluidos con dicho agente como un ingrediente activo adicional en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En una modalidad

5X

ilustrativa, los compuestos activos adicionales son aquellos que se conocen o se descubren efectivos en el tratamiento de afecciones, trastornos, o enfermedades mediadas por la actividad del receptor H₄ de histamina, tal como otro modulador del receptor H₄ de histamina o un compuesto activo contra otro objetivo

- 5 asociado con la afección, trastorno o enfermedad en particular. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, al incluir en la combinación un compuesto que aumente la potencia o eficacia de un agente de conformidad con la invención), reducir uno o más efectos secundarios o disminuir la dosis requerida del agente de conformidad con la invención.

- 10 Cuando se hace referencia a modular el receptor objetivo, una “**cantidad efectiva**” significa una cantidad suficiente para realizar la actividad de tal receptor. La medición de la actividad del receptor objetivo se puede realizar por métodos analíticos rutinarios. La modulación del receptor objetivo es útil en una variedad de escenarios, que incluyen los ensayos.

- 15 Los agentes de la invención se usan solos o en conjunto con uno o más ingredientes activos para formular las composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende una cantidad efectiva de al menos un agente farmacéutico de acuerdo con la invención. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es parte de alguna de las modalidades de
20 las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención.

Un “**excipiente farmacéuticamente aceptable**” se refiere a una sustancia que no tóxica, biológicamente tolerable, o de otra forma, biológicamente adecuada para la administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte,

agregada a una composición farmacológica, o de otra forma, usada como vehículo, portador o diluyente para facilitar la administración de un agente farmacéutico y que es compatible con ellos. Como ejemplos de excipientes se incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, varios azúcares y tipos de almidón, derivados de la celulosa, gelatina, aceites vegetales y glicoles de polietileno.

Las formas de suministro de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de agentes farmacéuticos se pueden preparar con excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de composición conocidas, o que estén disponibles para aquellos con experiencia en la materia. Las composiciones se pueden administrar en los métodos inventivos por medio de una vía adecuada de suministro, por ejemplo, oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o por inhalación.

La preparación puede ser en forma de tabletas, cápsulas, sachets, grageas, polvos, gránulos, pastillas, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. En un ejemplo, las composiciones se formulan por infusión intravenosa, administración tópica o administración oral.

Para la administración oral, los compuestos de la invención se pueden suministrar como tabletas o cápsulas, o en forma de solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los agentes se pueden formular para producir una dosificación de, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 200 mg/kg al día, o cualquier intervalo en la misma; por ejemplo de aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 100 mg/kg al día, o cualquier intervalo en la misma; o por ejemplo de aproximadamente 0,05 hasta

59

aproximadamente 50 mg/kg al día, o cualquier intervalo en la misma; o por ejemplo de aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 25 mg/kg/día, o cualquier intervalo en la misma; o por ejemplo, de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg/día, o cualquier intervalo en la misma.

- 5 Las tabletas orales pueden incluir el agente y cualquier otro ingrediente activo mezclado con excipientes compatibles farmacéuticamente aceptables como diluyentes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Entre los rellenos inertes adecuados se incluyen sodio y
- 10 carbonato cálcico, sodio y fosfato cálcico, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metil celulosa, estearato magnésico, manitol, sorbitol, y similares. Los ejemplos de excipientes orales incluyen etanol, glicerina, agua y similares. El almidón, el polivinilopirrolidona (PVP), el almidón gliconato de sodio, la celulosa microcristalina y el ácido algínico son ejemplos de agentes desintegrantes. Entre los agentes aglutinantes se
- 15 incluyen el almidón y la gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Si se lo desea, se pueden recubrir las tabletas con un material como monoestearato de glicerilo o glicerilo diestearato para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o con un recubrimiento entérico.

- Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de
- 20 gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura se puede mezclar el ingrediente activo con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con agua, y aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva,

60

parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de una cadena corta de ácidos grasos, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Los líquidos para administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes, o se los puede liofilizar o presentar
5 como producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usarlo. Dichas composiciones líquidas pueden contener, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes en suspensión (por ejemplo, sorbitol, metil celulosa, alginato sódico, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, estearato aluminico gel y similares); vehículos no acuosos, por
10 ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendras o aceite de nuez de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico, o agua; conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoato o ácido sórbico); agentes humectantes tales como la lecitina; y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes.

Los agentes activos de esta invención también se pueden administrar
15 por vías no orales. Por ejemplo, las composiciones se pueden formular para administración rectal en forma de supositorio. Para uso parenteral, que incluye rutas intravenosas, intramusculares, intraperitoneales o subcutáneas, se pueden proporcionar los agentes de la invención en soluciones o suspensiones acuosas estériles, reguladas a un pH adecuado e isotonicidad o un aceite parenteralmente
20 aceptable. Entre los vehículos acuosos adecuados se incluye la solución de Ringer y el cloruro sódico isotónico. Dichas formas pueden presentarse como dosis unitarias en forma de ampollas o dispositivos de inyección descartables, como multidosis, por ejemplo, frascos de los que se puede sacar la dosis adecuada, o en forma sólida o

61

preconcentrada que se puede usar para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas están en el intervalo de aproximadamente 1 a 1000 $\mu\text{g/kg/minuto}$ de agente, en mezcla con un portador farmacéutico durante un período en el intervalo de varios minutos a varios días.

- 5 Para administración tópica, los agentes se pueden mezclar con un portador farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0,1 % a 10 % del fármaco al vehículo. Otro modo de administrar los agentes de la invención puede consistir en la formulación de un parche para afectar el suministro transdérmico.

- Los agentes pueden administrarse alternativamente en los métodos
10 de esta invención por inhalación por vía nasal u oral, por ejemplo, en una formulación en atomizador que también contenga un portador adecuado.

- A continuación se darán ejemplos de agentes útiles en los métodos de la invención como referencia a esquemas sintéticos ilustrativos, para su preparación general, junto con ejemplos específicos. Los expertos reconocen
15 que para obtener los varios compuestos que conforman la presente, los primeros materiales pueden seleccionarse apropiadamente para que los sustituyentes que se desee usar en última instancia se transporten mediante un Esquema con o sin protección, de manera adecuada para obtener el producto deseado. O bien, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del último
20 sustituyente deseado, un grupo adecuado que se pueda transportar mediante el Esquema y reemplazar de manera adecuada con el sustituyente deseado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son las definidas anteriormente, con referencia a la Fórmula (I).

62

Como se describe en detalle en esta descripción escrita, los términos 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.

El experto en la materia podrá confirmar que, donde no se especifique lo contrario, la(s) etapa(s) de reacción se realizan 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 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 o diferente a la base orgánica o inorgánica del segundo paso. Además, el experto en la materia podrá confirmar que en donde 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

63

“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 equivalentes y aproximaciones debido a las

5 condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado. Siempre que un rendimiento se dé como un porcentaje, tal rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la cual se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que pudo obtenerse bajos condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan en porcentaje se refiere a una

10 relación de masa, a menos que se indique de otra forma.

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

15 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

20 descripciones detalladas que siguen en la presente. El experto en la materia, reconocerá que, el listado de dichos ejemplos no intenta ser, y no debe interpretarse como limitante de ninguna manera de la invención que se expone en las reivindicaciones que siguen más adelante.

64

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, MTBE, tolueno y acetona.

5 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. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato, ciano y triflato.

 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el
10 término "**grupo protector de nitrógeno**" significa un grupo que puede estar unido a un átomo de nitrógeno para evitar que tal átomo de nitrógeno participe en una reacción y que pueda ser eliminado fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógenos adecuados ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, carbamatos (los cuales son grupos que contienen una porción $-C(O)O-R$, en donde
15 R es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, $CH_2=CH-CH_2-$ y 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, toloilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-
20 y 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno). Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como P.G.M. Wuts & T. W. Greene Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 2007, y Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973.

b^s

El experto en la materia podrá confirmar que en donde una etapa de reacción de la presente invención pueda 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.

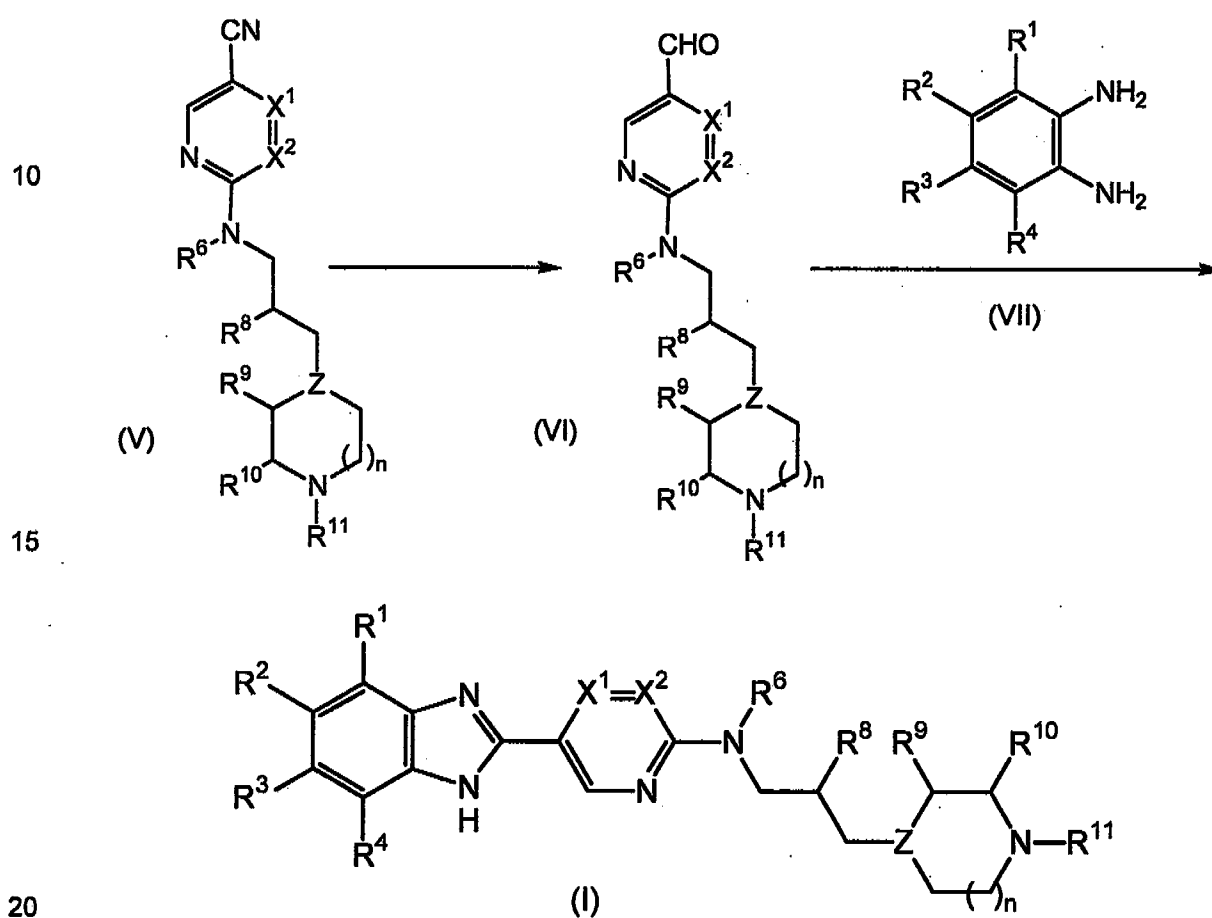
5 En donde los procesos para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención dan como resultado una mezcla de estereoisómeros. Estos isómeros pueden separarse con técnicas convencionales tales como cromatografía. Los compuestos se pueden preparar de forma racémica, o se pueden preparar enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica
10 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 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
15 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 compuestos se pueden resolver usando una columna de HPLC helicoidal.

 Durante cualquiera de los procedimientos de preparación de los
20 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;

66

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 etapa posterior conveniente con métodos conocidos en la materia.

La presente invención se dirige a un proceso para la preparación
 5 de un compuesto de la Fórmula (I) como se define con más detalle en el
 Esquema 1, a continuación.



67

Con referencia al Esquema 1, un compuesto de la Fórmula (V) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, reacciona con un sistema de agente reductor adecuadamente sustituido tal como DIBAL-H, níquel RANEY® en presencia de una fuente de hidrógeno tal como $H_2(g)$, ácido fórmico, y cualquier otra fuente de hidrógeno que se comporta como $H_2(g)$ y ácido fórmico bajo esas condiciones, Red-Al, borohidruro sódico, hidruro cúprico o trietilborohidruro de litio, para producir el compuesto de la Fórmula (VI). En algunas modalidades DIBAL-H o níquel RANEY® se usa en presencia de una fuente de hidrógeno. Cuando el sistema de agente reductor es un agente simple, tal como DIBAL-H, el sistema de agente reductor está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 5,0 equivalentes molares (con relación a los moles del compuesto de la Fórmula (V). En algunas modalidades, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes molares. En otras modalidades, a aproximadamente 2,5 equivalente molar. En otro ejemplo, el sistema de agente reductor es níquel RANEY® en presencia de una fuente de hidrógeno y níquel RANEY® está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 10,0 equivalentes molares, por ejemplo a aproximadamente 200 % en peso. En otro ejemplo, la fuente de hidrógeno es ácido fórmico, y el ácido fórmico está presente en una cantidad en exceso, por ejemplo a aproximadamente 40 equivalentes molares.

Los ejemplos de solventes adecuados incluyen los siguientes. Donde el sistema de agente reductor es DIBAL-H, la reducción se puede realizar en un

68

solvente orgánico, tal como THF, tolueno, 2-Me-THF, DME o MTBE. Tal solvente orgánico puede ser un solvente orgánico anhidro, tal como THF o tolueno. En otro ejemplo, el sistema de agente reductor es níquel RANEY® y una fuente de hidrógeno tal como ácido fórmico, en agua. La temperatura de reacción está en el intervalo de
5 aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 25 °C. En algunas modalidades, donde el sistema de agente reductor es DIBAL-H, la temperatura es de aproximadamente 5 °C hasta aproximadamente 10 °C. En otras modalidades, donde el sistema de agente reductor es níquel RANEY® y una fuente de hidrógeno tal como ácido fórmico, la temperatura es aproximadamente la temperatura ambiente.

10 El compuesto de la Fórmula (VI) reacciona con un compuesto de la Fórmula (VII) adecuadamente sustituido para producir el compuesto de la Fórmula (I), tal compuesto de la Fórmula (VII) está presente como una base libre o como su forma de sal correspondiente, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos. El compuesto de la Fórmula (VII) está presente en una
15 cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,25 equivalentes molares, por ejemplo en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,1 equivalentes molares, por ejemplo a aproximadamente 1,01 equivalentes molares. Esta reacción se realiza en presencia de un sistema de agente oxidante o agente oxidante adecuadamente
20 seleccionado, tal como Na₂SO₃/aire, Na₂S₂O₅/aire, NaHSO₃/aire, DDQ, OXONE® o TEMPO® en conjunto con hipoclorito sódico, por ejemplo Na₂SO₃/aire o Na₂S₂O₅/aire. El término "sistema de agente oxidante" se usa en la presente para referirse genéricamente a cualquier agente oxidante o sistema de agente oxidante.

69

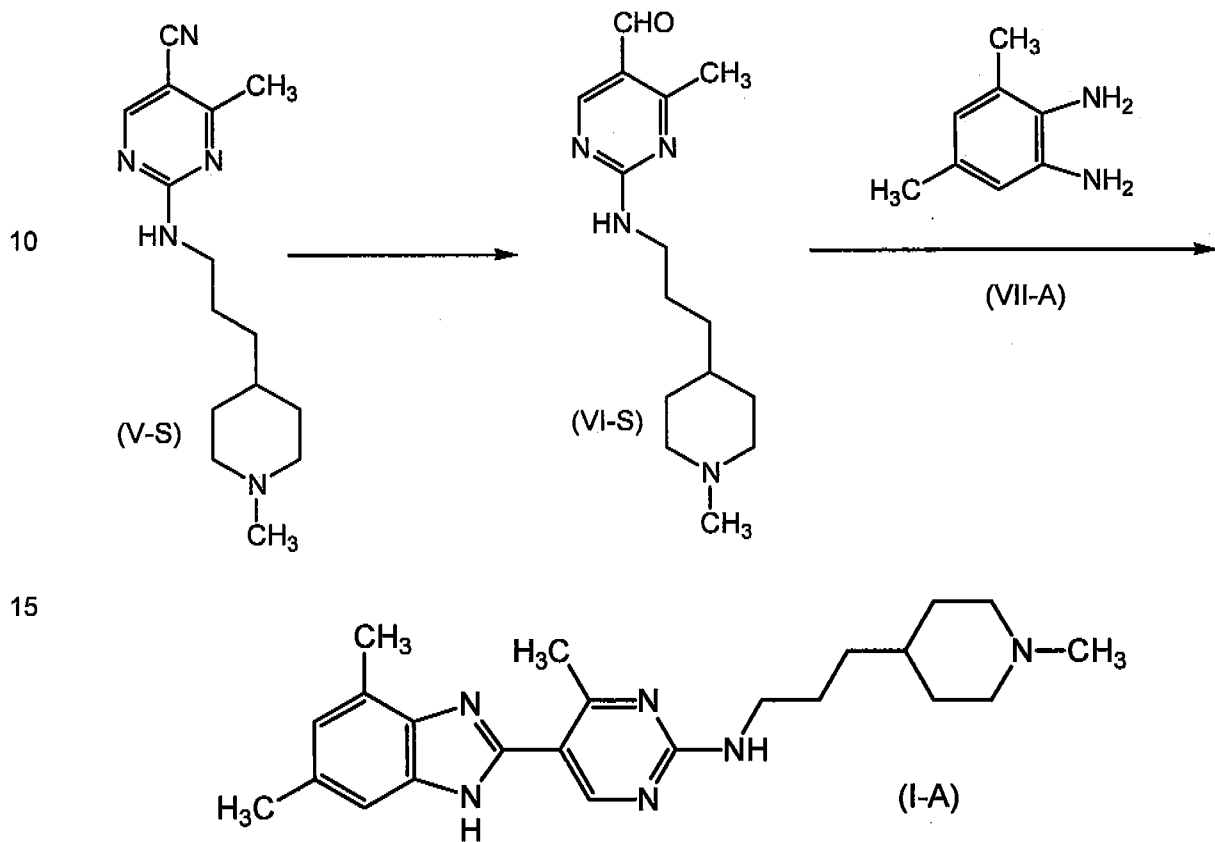
Tal agente oxidante o sistema de agente oxidante está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,90 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes molares, por ejemplo en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,95 hasta aproximadamente 1,3 equivalentes molares, por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 1,3 equivalentes molares, y aun en otro ejemplo en una cantidad de aproximadamente 1,0 equivalentes molares. Este medio de reacción es agua en algunas modalidades, o un solvente orgánico en otras modalidades. Los ejemplos de tales solventes orgánicos incluyen DMF, NMP, DMA, acetonitrilo y etanol. Algunos medios de reacción son DMF, y en otros ejemplos, éstos son agua. Esta reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 100 °C, por ejemplo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 55 °C hasta aproximadamente 65 °C.

El experto en la materia reconocerá que cuando el compuesto de la Fórmula (VI) reacciona con el compuesto de la Fórmula (VII) como su forma de sal correspondiente en un solvente orgánico, entonces la reacción se corre en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuadamente sustituida tal como NMM, TEA o K_2CO_3 , por ejemplo K_2CO_3 . El experto en la materia reconocerá, además, que la base está presente para neutralizar la forma de sal del compuesto de la Fórmula (VII) y por lo tanto liberar el compuesto diamina de la Fórmula (VII). El experto en la materia reconocerá, además, que el compuesto de la Fórmula (VI) puede reaccionar alternativamente con el compuesto de la Fórmula (VII) como su forma de sal correspondiente en agua, en presencia de un ácido adecuadamente sustituido tal

70

como HCl, H₂SO₄, y cualquier otro ácido que se comporte similar a cualquiera de estos ácidos en las presentes condiciones de reacción.

En una modalidad, la presente invención se dirige a un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I-A), se describe con más
5 detalle en el Esquema 2, a continuación.



Esquema 2

20

Con referencia al Esquema 2, un compuesto de la Fórmula (V-S) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, reacciona con un sistema de agente reductor adecuadamente

7

sustituido para producir el compuesto de la Fórmula (VI-S). Los ejemplos de sistemas de agentes reductores incluyen DIBAL-H, níquel RANEY® en presencia de una fuente de hidrógeno tal como $H_2(g)$, ácido fórmico, y cualquier otra fuente de hidrógeno que se comporte, bajo estas condiciones, similar al gas hidrógeno y ácido fórmico, Red-Al, borohidruro sódico, hidruro cúprico o trietilborohidruro de litio. En algunas modalidades, el sistema de agente reductor es DIBAL-H o níquel RANEY® en presencia de una fuente de hidrógeno.

Cuando el sistema de agente reductor es un agente simple tal como DIBAL-H, el sistema de agente reductor está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 5,0 equivalentes molares (con relación a los moles del compuesto de la Fórmula (V-S). En otras modalidades, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes molares. Aun en otras modalidades a aproximadamente 2,5 equivalente molar.

En otras modalidades, el sistema de agente reductor es níquel RANEY® en presencia de una fuente de hidrógeno y el níquel RANEY® está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 10,0 equivalentes molares, por ejemplo a aproximadamente 200 % en peso. En otras modalidades, la fuente de hidrógeno es ácido fórmico, y el ácido fórmico está presente en cantidad en exceso, por ejemplo a aproximadamente 40 equivalentes molares.

Los ejemplos de solventes para esta reacción incluyen los siguientes. El sistema de agente reductor DIBAL-H se usa en un solvente orgánico, tal como

72

THF, tolueno, 2-Me-THF, DME y MTBE. En algunas modalidades, el solvente orgánico es un solvente orgánico anhidro, por ejemplo en THF o tolueno. El sistema de agente reductor es níquel RANEY® y una fuente de hidrógeno, tal como ácido fórmico, el solvente es agua. La temperatura está en el intervalo de

5 aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 25 °C. Cuando el sistema de agente reductor es DIBAL-H, entonces la temperatura es de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 °C. En otro ejemplo, donde el sistema de agente reductor es níquel RANEY® y una fuente de hidrógeno, tal como ácido fórmico, la reacción se realiza a aproximadamente la temperatura ambiente.

10 El compuesto de la Fórmula (VI-S) reacciona con un compuesto de la Fórmula (VII-A) adecuadamente sustituido, para producir el compuesto de la Fórmula (I-A), en donde el compuesto de la Fórmula (VII-A) puede estar presente como una base libre o como su forma de sal correspondiente, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos. El compuesto de la Fórmula (VII-A)

15 está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,25 equivalentes molares. En algunas modalidades, está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,1 equivalentes molares. En aun otras modalidades, a aproximadamente 1,01 equivalentes molares. Esta reacción se realiza en presencia

20 de un sistema de agente oxidante o agente oxidante adecuadamente seleccionado, tal como Na₂SO₃/aire, Na₂S₂O₅/aire, NaHSO₃/aire DDQ, OXONE® o TEMPO® en conjunto con hipoclorito sódico. En algunas modalidades, este sistema de agente oxidante es Na₂SO₃/aire o Na₂S₂O₅/aire. El agente oxidante o sistema de agente

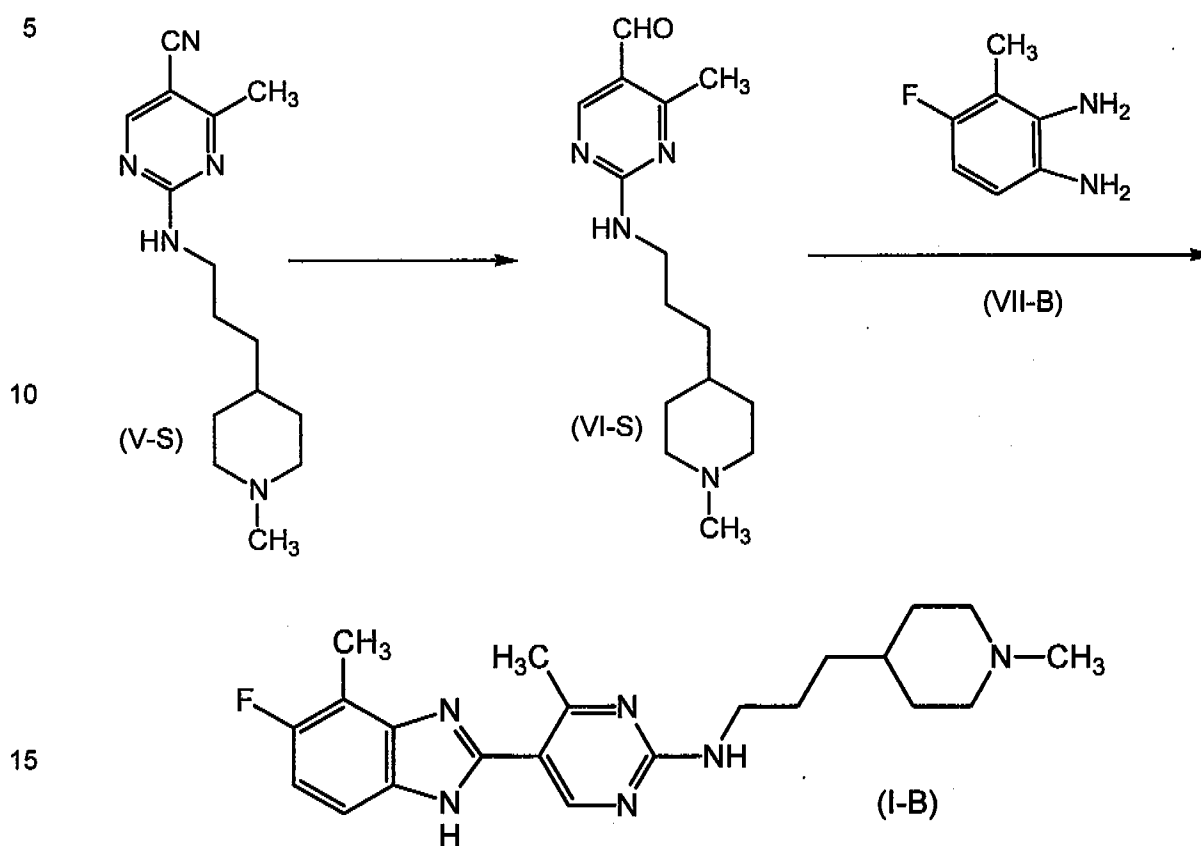
73

oxidante está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,90 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes molares. En algunas modalidades, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,95 hasta aproximadamente 1,3 equivalentes molares. En otras modalidades, en una cantidad de aproximadamente 5 1,3 equivalentes molares, y aun en otras modalidades en una cantidad de aproximadamente 1,0 equivalentes molares. El medio para esta reacción es agua o un solvente orgánico tal como DMF, NMP, DMA, acetonitrilo y etanol. En algunas modalidades, el medio es DMF, y en otros ejemplos, es agua. La temperatura de reacción está en el intervalo de aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 10 100 °C. En algunas modalidades, la temperatura está en el intervalo de aproximadamente 55 °C hasta aproximadamente 65 °C.

El experto en la materia reconocerá que cuando el compuesto de la Fórmula (VI-S) reacciona con el compuesto de la Fórmula (VII-A) como su forma de sal correspondiente en un solvente orgánico, entonces la reacción se corre en 15 presencia de una base orgánica o inorgánica adecuadamente sustituida tal como NMM, TEA o K_2CO_3 , por ejemplo K_2CO_3 . El experto en la materia reconocerá, además, que la base está presente para neutralizar la forma de sal del compuesto de la Fórmula (VII-A) y por lo tanto liberar el compuesto diamina de la Fórmula (VII-A). El experto en la materia reconocerá, además, que el compuesto de la Fórmula 20 (VI-A) puede reaccionar alternativamente con el compuesto de la Fórmula (VII-A) como su forma de sal correspondiente en agua, en presencia de un ácido adecuadamente sustituido tal como HCl, H_2SO_4 , y cualquier otro ácido que se comporte similar a los ácidos clorhídrico y sulfúrico en esas condiciones.



En una modalidad, la presente invención se dirige a un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I-B), se describe con más detalle en el Esquema 3 a continuación:



Esquema 3

Con referencia al Esquema 3, un compuesto de la Fórmula (V-S)

20 adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, reacciona con un sistema de agente reductor adecuadamente sustituido tal como Dibal-H, níquel RANEY® en presencia de una fuente de hidrógeno tal como $H_2(g)$, ácido fórmico, y cualquier otra fuente de hidrógeno que

XS

se comporta, bajo esas condiciones, como gas hidrógeno y ácido fórmico, Red-Al, borohidruro sódico, hidruro cúprico o trietilborohidruro de litio, para producir el compuesto de la Fórmula (VI-S). En algunas modalidades, el sistema de agente reductor es Dibal-H o níquel RANEY® en presencia de una fuente de hidrógeno.

5 En una modalidad, donde el sistema de agente reductor es un agente simple tal como DIBAL-H, el sistema de agente reductor está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 5,0 equivalentes molares (con relación a los moles del compuesto de la Fórmula (V-S). En otra modalidad, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 hasta
10 aproximadamente 3,0 equivalentes molares, y aun en otras modalidades, en una cantidad de aproximadamente 2,5 equivalente molar.

 Cuando el sistema de agente reductor es níquel RANEY® en presencia de una fuente de hidrógeno, el níquel RANEY® está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 10,0 equivalentes
15 molares, por ejemplo a aproximadamente 200 % en peso. Donde la fuente de hidrógeno es ácido fórmico, éste está presente en una cantidad en exceso, por ejemplo aproximadamente 40 equivalentes molares de ácido fórmico.

 Los ejemplos de solventes para esta reacción son los siguientes. Donde el sistema de agente reductor es DIBAL-H, el solvente es un solvente
20 orgánico, tal como THF, tolueno, 2-Me-THF, DME y MTBE. Tal solvente orgánico puede ser en algunas modalidades un solvente orgánico anhidro, por ejemplo THF o tolueno. Donde el sistema de agente reductor es níquel RANEY® y la fuente de hidrógeno es ácido fórmico, el solvente es típicamente agua.

76

La temperatura de reacción está en el intervalo de aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 25 °C. En algunas modalidades, donde el sistema de agente reductor es DIBAL-H, la temperatura es de aproximadamente 5 °C hasta aproximadamente 10 °C. En otras modalidades, donde el sistema de agente

5 reductor es níquel RANEY® con una fuente de hidrógeno tal como ácido fórmico, la temperatura es aproximadamente la temperatura ambiente.

El compuesto de la Fórmula (VI-S) reacciona con un compuesto de la Fórmula (VII-B) adecuadamente sustituido, en donde el compuesto de la Fórmula (VII-B) puede estar presente como una base libre o como su forma de sal

10 correspondiente, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, para producir el compuesto de la Fórmula (I-B). El compuesto de la Fórmula (VII-B) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,25 equivalentes molares. En algunas modalidades, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente

15 1,1 equivalentes molares. En otras modalidades, en una cantidad de aproximadamente 1,01 equivalentes molares. Esta reacción tiene lugar en presencia de un sistema de agente oxidante o agente oxidante adecuadamente seleccionado, tal como Na_2SO_3 /aire, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ /aire, NaHSO_3 /aire, DDQ, OXONE® o TEMPO® en conjunto con hipoclorito sódico. En algunas modalidades, se usa

20 Na_2SO_3 /aire o $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ /aire. El agente oxidante o sistema de agente oxidante está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,90 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes molares. En algunas modalidades, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,95 hasta aproximadamente 1,3

27

equivalentes molares. En otras modalidades, en una cantidad de aproximadamente 1,3 equivalentes molares, y aun en otras modalidades, en una cantidad de aproximadamente 1,0 equivalentes molares. Esta reacción tiene lugar en agua o en un solvente orgánico tal como DMF, NMP, DMA, acetonitrilo o etanol. En algunas modalidades, el medio de reacción se proporciona por DMF. La temperatura de reacción está en el intervalo de aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 100 °C. En otras modalidades la temperatura de reacción está en el intervalo de aproximadamente 55 hasta aproximadamente 65 °C.

El experto en la materia reconocerá que cuando el compuesto de la Fórmula (VI-S) reacciona con una forma de sal del compuesto de la Fórmula (VII-B) en un solvente orgánico, entonces la reacción se corre en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuadamente sustituida tal como NMM, TEA y K_2CO_3 . En algunas modalidades, se usa K_2CO_3 como la base. El experto en la materia reconocerá, además, que la base está presente para neutralizar la forma de sal del compuesto de la Fórmula (VII-B) y por lo tanto liberar el compuesto diamina de la Fórmula (VII-B). El experto en la materia reconocerá, además, que el compuesto de la Fórmula (VI-B) puede reaccionar alternativamente con el compuesto de la Fórmula (VII-B) como su forma de sal correspondiente en agua, en presencia de un ácido adecuadamente sustituido tal como HCl, H_2SO_4 , y otros ácidos que se comporten similares a los ácidos clorhídrico y sulfúrico en esas condiciones.

Los patrones de difracción de rayos X en polvo enumerados en la presente se midieron por medio del uso de un sistema difractómetro XPERT-PRO. La muestra se retrocargó en un soporte de rayos X convencional y se

78

probó a 25 °C. La muestra se exploró de 4,01°2θ a 40,98°2θ con un tamaño de la etapa de 0,0170°2θ y un tiempo por etapa de 17,44 segundos. Los ajustes de voltaje y corriente del instrumento fueron 45 kV y 40 mA.

La presente invención se dirige, además, a un hemitartrato cristalino del compuesto de la Fórmula (I-A). El hemitartrato cristalino del compuesto de la Fórmula (I-A) se puede caracterizar, por ejemplo, por su patrón de XRD en polvo, un ejemplo de esto se muestra en la Figura 1 en la presente.

En una modalidad, el hemitartrato cristalino del compuesto de la Fórmula (I-A) se puede caracterizar por su patrón de difracción de rayos X en polvo, que comprende los picos que se muestran en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1. Picos XRD

Pos. [°2θ]	FWHM [°2θ]	Espaciamiento d [Å]	Rel. int. [%]
6,49	0,15	13,62	100
8,58	0,17	10,30	48
9,17	0,20	9,64	5
10,35	0,13	8,55	10
10,75	0,20	8,23	23
12,92	0,20	6,85	4
15,37	0,40	5,77	1
16,72	0,40	5,30	6
17,46	0,20	5,08	6
18,89	0,17	4,70	9
20,72	0,54	4,29	2
22,14	0,40	4,02	4
23,60	0,22	3,77	24
25,92	0,80	3,44	2

74

28,09	0,54	3,18	1
29,88	0,27	2,99	1
35,53	0,80	2,53	0,2

En una modalidad de la presente invención, el hemitartrato cristalino del compuesto de la Fórmula (I-A) se caracteriza por su patrón de XRD en polvo que comprende picos con una intensidad relativa mayor que o igual a 5 aproximadamente 5 %, según se enumera en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2: Picos XRD

Pos. [°2θ]	FWHM [°2θ]	Espaciamiento d [Å]	Rel. int. [%]
6,49	0,15	13,62	100
8,58	0,17	10,30	48
9,17	0,20	9,64	5
10,35	0,13	8,55	10
10,75	0,20	8,23	23
16,72	0,40	5,30	6
17,46	0,20	5,08	6
18,89	0,17	4,70	9
23,60	0,22	3,77	24

En una modalidad de la presente invención, el hemitartrato cristalino del compuesto de la Fórmula (I-A) se caracteriza por su patrón de XRD en polvo que comprende picos con una intensidad relativa mayor que o igual a 10 aproximadamente 10 %, según se enumera en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3: Picos XRD

Pos. [°2θ]	FWHM [°2θ]	Espaciamiento d [Å]	Rel. Int. [%]
6,49	0,15	13,62	100

80

8,58	0,17	10,30	48
10,35	0,13	8,55	10
10,75	0,20	8,23	23
23,60	0,22	3,77	24

En una modalidad de la presente invención, el hemitartrato cristalino del compuesto de la Fórmula (I-A) se caracteriza por su patrón de XRD en polvo que comprende picos con una intensidad relativa mayor que o igual a aproximadamente 20 %, según se enumera en la Tabla 4, a continuación.

Tabla 4: Picos XRD

Pos. [°2θ]	FWHM [°2θ]	Espaciamiento d [Å]	Rel. Int. [%]
6,49	0,15	13,62	100
8,58	0,17	10,30	48
10,75	0,20	8,23	23
23,60	0,22	3,77	24

La presente invención se dirige, además, a un proceso para la preparación de un hemitartrato del compuesto de la Fórmula (I-A). El hemitartrato del compuesto de la Fórmula (I-A) se puede preparar de acuerdo con los siguientes procesos.

El compuesto de la Fórmula (I-A) se disuelve en un solvente orgánico tal como etanol desnaturalizado, metanol o IPA. En algunas modalidades, se usa etanol desnaturalizado. En otras modalidades, se usa una mezcla de etanol desnaturalizado e isopropanol.

46

El agua es opcionalmente eliminada del compuesto de la solución de la Fórmula (I-A). En algunas modalidades, el agua se elimina azeotrópicamente. Por ejemplo, al añadir un solvente orgánico adecuadamente sustituido, tal como ciclohexano, al compuesto de la solución de la Fórmula (I-A),
5 y someter la mezcla resultante a destilación azeotrópica.

Con o sin eliminación de agua, la solución del compuesto de la Fórmula (I-A), se calentó hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 35 °C hasta aproximadamente la de reflujo, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 50 °C, y se añadió ácido L-tartárico a la
10 mezcla caliente. El ácido L-tartárico se añadió en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 1,0 equivalentes molares. En algunas modalidades, en una cantidad de aproximadamente 0,5 equivalentes molares.

La mezcla con el ácido L-tartárico añadido se calentó hasta una
15 temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C hasta aproximadamente la de reflujo. En algunas modalidades, a una temperatura de aproximadamente 50 °C. En otras modalidades, a una temperatura de aproximadamente 70 °C hasta aproximadamente 75 °C. La mezcla resultante opcionalmente se filtró. Con o sin filtración, se obtiene una solución de tartrato.

20 Las modalidades de esta invención opcionalmente incluyen una o dos de las siguientes etapas adicionales para obtener un compuesto sólido hemitartrato de Fórmula (I-A).



Enfriar la solución de tartrato. En algunas modalidades, este enfriamiento se efectúa a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente. En otras modalidades, el enfriamiento se efectúa a una temperatura de aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente -5 °C. Se obtiene un precipitado del hemitartrato del compuesto de la Fórmula (I-A). Además, este precipitado también se puede aislar. El aislamiento se logra por lavado del precipitado con solvente orgánico frío, y después opcionalmente secando el precipitado de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo al vacío y/o a temperatura elevada.

La presente invención se dirige, además, a un proceso para la recristalización del hemitartrato del compuesto de la Fórmula (I-A). En algunas modalidades, la recristalización se hace como sigue.

Disolver el hemitartrato del compuesto de la Fórmula (I-A) en una mezcla de agua y un solvente orgánico, tal como etanol desnaturalizado, y opcionalmente filtrar la mezcla resultante. Los ejemplos ilustrativos de esa mezcla agua/solvente orgánico se dan por una mezcla de aproximadamente 1 % (vol/vol) agua: etanol desnaturalizado; una mezcla de agua y etanol desnaturalizado, en donde el agua está presente de aproximadamente 1,0 % hasta aproximadamente 1,5 % en peso; y una mezcla de agua y etanol desnaturalizado, en donde el agua está presente en aproximadamente 1,4 % en peso. Eliminar el agua de la mezcla así preparada para producir una mezcla con punto de ebullición de entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 80 °C. En algunas modalidades, el punto de ebullición está entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 75 °C. En

otras modalidades, el punto de ebullición está entre aproximadamente 78 °C y aproximadamente 80 °C. Esta eliminación de agua se lleva a cabo en algunas modalidades por destilación azeotrópica. La mezcla resultante posteriormente opcionalmente se filtra.

- 5 Las modalidades de esta invención opcionalmente incluyen una o dos de las siguientes etapas adicionales para obtener un compuesto hemitartrato recristalizado de Fórmula (I-A). Enfriar la mezcla para producir un precipitado del hemitartrato cristalino del compuesto de la Fórmula (I-A). Por ejemplo, enfriar a una temperatura de aproximadamente 0 °C. Posteriormente
- 10 aislar el precipitado. Por ejemplo por filtración, el cual se lava opcionalmente con un solvente orgánico frío. El precipitado lavado se seca opcionalmente de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo al vacío y/o a temperatura elevada.

- En otro aspecto, la presente invención se dirige a un proceso para
- 15 la recristalización del hemitartrato del compuesto de la Fórmula (I-A) como sigue.

- Disolver el hemitartrato del compuesto de la Fórmula (I-A) en una mezcla de solventes orgánicos, tal como una mezcla de metanol y etanol desnaturalizado. Opcionalmente calentar tal mezcla a una temperatura mayor
- 20 que aproximadamente temperatura ambiente. Ejemplos de tal temperatura incluyen aproximadamente temperatura de reflujo, y una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C hasta aproximadamente 60 °C. Posteriormente, opcionalmente filtrar la mezcla resultante.
- gu

La mezcla así preparada se enfría posteriormente para producir un precipitado del hemitartrato cristalino del compuesto de la Fórmula (I-A). En algunas modalidades, se enfría hasta aproximadamente 0 °C. En algunas modalidades, tal enfriamiento se efectúa de una manera escalonada. El precipitado así formado posteriormente se aísla. En algunas modalidades, el aislamiento se efectúa por filtración, y el precipitado aislado opcionalmente se lava con solvente orgánico frío. El precipitado se seca opcionalmente de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo al vacío y/o a temperatura elevada.

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.

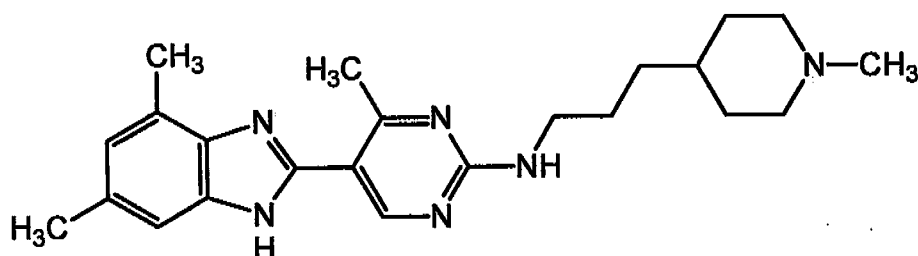
En los ejemplos que siguen, se enumeran algunos productos de síntesis por haber sido aislados como residuos. Será entendido por el experto en la materia que el término "residuo" no limita el estado físico en el que el producto fue aislado y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma,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

Ejemplo 1, las ETAPAS A-D describen recetas / procedimientos para la síntesis de los compuestos de los títulos. Varios lotes de dichos compuestos se prepararon de acuerdo con las recetas / procedimientos como se describe a continuación. Las propiedades físicas (por ejemplo, MS⁺, ¹H NMR, etc.) enumeradas al final de las descripciones de las síntesis a continuación son

85

una enumeración de las propiedades físicas medidas para una muestra representativa del compuesto preparado.

Ejemplo 1: [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina



ETAPA A:

Un reactor forrado de vidrio de 100 l se cargó con 2-metil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-benzonitrilo (5,41 kg, 19,8 mol) y tolueno

(47,13 kg). La suspensión resultante se agitó y se enfrió hasta aproximadamente

0 a -5 °C. A continuación, se añadió 1,0M hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-

H) en tolueno (40,55 kg, 47,33 mol), a través de una presión de nitrógeno,

mientras se mantenía la temperatura interna de la reacción a <2 °C. Después de completar la adición, la solución de reacción resultante se calentó hasta

aproximadamente 5-10 °C y la reacción se monitoreó hasta su terminar por

HPLC. Acetato de etilo frío (4,89 kg) se añadió después durante 30 min y la

mezcla resultante se agitó por 15-20 minutos. La mezcla resultante (que

80

contiene 2-metil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-benzaldehído) se transfirió a un receptor de vidrio de 100 l y se enjuagó con tolueno (1,00 kg).

ETAPA B:

Una solución fría de agua/ácido sulfúrico (27,05 kg/ 2,26 kg) se
5 añadió a cada uno, un reactor de Hastelloy de 100 l y un reactor forrado de vidrio de 100 l. Las soluciones ácidas acuosas resultantes se agitaron y se enfriaron hasta aproximadamente 2-5 °C. Mientras se mantenía la temperatura <30 °C todo el tiempo, 50 % (por volumen) de la mezcla preparada en la ETAPA A anterior se
10 añadió a cada uno una solución de ácido sulfúrico acuosa. Se verificó el pH de la suspensión resultante (pH objetivo de 4-5) y se agitó a aproximadamente 20-25 °C por aproximadamente 1,5-2 h. Las suspensiones se enfriaron después hasta aproximadamente 10-15 °C y el pH de las suspensiones se ajustó hasta pH~11-12, al añadir hidróxido sódico 6N (16,12 kg, 81,42 mol), durante 20 min. Las mezclas resultantes se agitaron después hasta unos 15-20 minutos adicionales, la agitación
15 se detuvo después y las fases se dejaron separar.

Las fases orgánicas se eliminaron de la parte superior de cada reactor por medio de vacío y se combinaron. Después la fase acuosa y las fases de aceite medio se drenaron a través de la válvula inferior de cada reactor y se desecharon. La fase orgánica combinada se concentró a ~40 °C para producir
20 un sólido. Este sólido se transfirió a bandejas de secado y se secó (8,0 kPa (60 Torr), 30-35 °C) toda la noche para producir 2-metil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-benzaldehído sólido.

87

ETAPA C:

En un reactor forrado de vidrio de 100 l, metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) (1,96 kg, 9,79 mol) se disolvió en agua purificada (54,63 kg), seguido por la adición de 3,5-dimetil-1,2-bencenodiamina-2HCl (2,07 kg, 9,86 mol) y la
5 mezcla resultante se agitó a aproximadamente 20-25 °C para realizar la solución. A continuación, se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,65 kg, 16,79 mol), seguido por la adición de 2-metil-4-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-benzaldehído, preparado como en la ETAPA B anterior (2,74 kg, 9,79 mol) y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 23-27 °C para
10 realizar la solución. La mezcla resultante se calentó hasta aproximadamente 57-62 °C y se monitoreó hasta su completamiento por HPLC.

La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 20-25 °C y después se añadió la mitad del volumen (~30 l), por medio de una bomba dosificadora, a un sistema reactor de vidrio de 50 l con agitación que contiene una
15 solución de carbonato potásico (3,9 kg, 28,2 mol) disuelta en agua purificada (15 kg), lo que resulta en la formación de un precipitado. El producto precipitado se agitó por ~1 h y después se dejó asentar. El sobrenadante claro (~20 l) se eliminó de la parte superior del sistema reactor de 50 l y se añadió agua purificada (~20 kg). La mezcla resultante se agitó por 10 min, se filtró, se lavó con agua (13 kg) y se secó a 35-40 °C
20 al vacío para producir [5-(4,6-dimetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina sólida.

MS: $[\text{M}=\text{H}]^+ = 393$

68

^1H NMR (600 MHz, Metanol- d_6) δ pp, 1,38-1,43 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 2H), 1,53-1,61 (br, 1H), 1,64-1,71 (m, 2H), 1,90-1,96 (br, m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,78-2,86 (br, m, 2H), 3,15-3,36 (m, 2H), 3,36-3,47 (m, 2H) 4,35 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 8,44 (br, s, 1H)

5 ETAPA D: Preparación de hemitartrato de [5-(4,6-dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina

En un reactor de Hastelloy de 100 l, se disolvió [5-(4,6-dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina, preparado como en la ETAPA C anterior (6,58 kg, 15,56 mol) en etanol

10 desnaturalizado (31,00 kg, 95/5 etanol/2-propanol) a aproximadamente 48-52 °C. Después de agitar por 15 minutos, la solución nebulosa resultante se enfrió hasta aproximadamente 25-30 °C. Se añadió sulfato magnésico (0,60 kg) y la mezcla resultante se agitó unos 30 minutos adicionales. El sulfato magnésico se filtró sobre

15 CELITE® (0,30 kg) y la solución clara resultante (KF = 0,22 %) se transfirió a un reactor forrado de vidrio de 100 l limpio y se calentó hasta aproximadamente 48-52 °C. Una solución de ácido L-tartárico (1,16 kg, 7,73 mol) en etanol desnaturalizado (10,0 kg) se cargó al reactor durante 20 minutos. La mezcla resultante se calentó hasta aproximadamente 70-75 °C y después se añejó por 1 h. La suspensión acuosa amarilla resultante se enfrió hasta aproximadamente 0-5 °C

20 durante un periodo de 2 h y después se añejó por 20 min. El producto (como un precipitado) se filtró, se lavó con etanol desnaturalizado frío (5,20 kg), después se secó a aproximadamente 75-80 °C al vacío para producir la [5-(4,6-dimetil-1H-

84

benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina, como su sal de hemitartrato sólida correspondiente.

ETAPA E: Recristalización

En un reactor de Hastelloy de 100 l, el hemitartrato de [5-(4,6-dimetil-
5 1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-
amina, preparada como en la ETAPA D anterior (5,19 kg, 11,10 mol) se disolvió
en una mezcla de etanol desnaturalizado (32,40 kg, 95/5 etanol/2-propanol) y
agua (2,62 kg) a aproximadamente 75-78 °C. La solución resultante se enfrió
hasta aproximadamente 50-55 °C y se filtró refinadamente (para eliminar
10 cualquier partícula extraña) en un reactor forrado de vidrio de 100 l limpio, seguido
por un enjuague con etanol desnaturalizado (4,15 kg). Se añadió etanol
desnaturalizado (25,62 kg) y la solución resultante se agitó y se calentó hasta
aproximadamente 78-80 °C para destilar atmosféricamente 51 l del solvente. La
solución resultante se enfrió hasta aproximadamente 55-60 °C y se añadió etanol
15 desnaturalizado adicional (27,63 kg), seguido por calentamiento hasta
aproximadamente 78-80 °C para destilar atmosféricamente 27 l del solvente. La
solución resultante se enfrió después hasta aproximadamente 50-55 °C, se
sembró (2,0 g, 4,3 mmol), después se enfrió más hasta aproximadamente 18-
22 °C y después se agitó por 1 h. El precipitado resultante se filtró, se lavó con
20 etanol desnaturalizado (5,00 kg) y se secó a aproximadamente 75-80 °C al vacío
para producir el hemitartrato sólido de [5-(4,6-dimetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-
metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina.

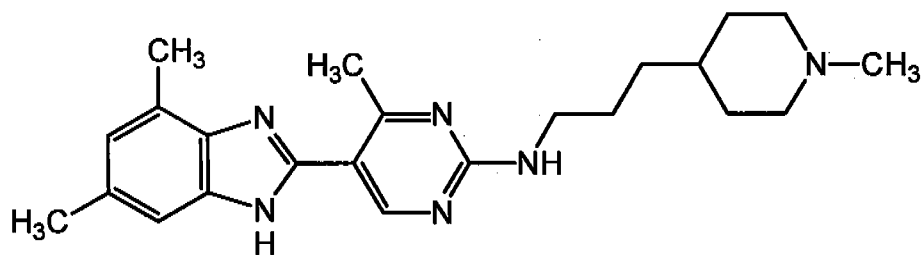
m.p. 179 °C

90

La ^1H NMR de una muestra del hemitartrato de [5-(4,6-dimetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina fue como sigue:

^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 1,34-1,75 (m, o, 7 H), 1,88-1,99 (br, m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 2,75 (s, 3H), 2,76-2,89 (o, m, 2 H), 3,35-3,48 (m, 4 H), 4,35 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 8,44 (br, s, 1 H)

Ejemplo 2: [5-(4,6-Dimetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina



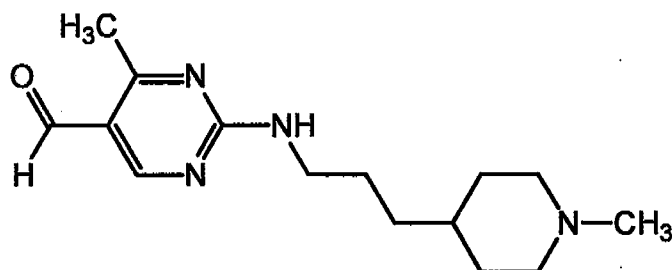
A un vial de 4 ml se añadieron 3,5-dimetil-benceno-1,2-diamina $\cdot 2\text{HCl}$ (69 mg, 0,33 mmol), 4-metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbaldehído (92 mg, 0,33 mmol), 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (75 mg, 0,33 mmol), y DMF (2 ml). Después de la adición de trietilamina (0,09 ml, 0,66 mmol), la mezcla resultante se agitó por 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó después con NaOH 1N (7,5 ml) y diclorometano (7,5 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía rápida para producir el compuesto del título.

al

MS: $[M+H]^+ = 393$

^1H NMR (600 MHz, Metanol- d_6) δ pp, 1,38-1,43 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 2H), 1,53-1,61 (br, 1H), 1,64-1,71 (m, 2H), 1,90-1,96 (br, m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,78-2,86 (br, m, 2H), 3,15-3,36 (m, 2H), 3,36-3,47 (m, 2H) 4,35 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 8,44 (br, s, 1H).

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



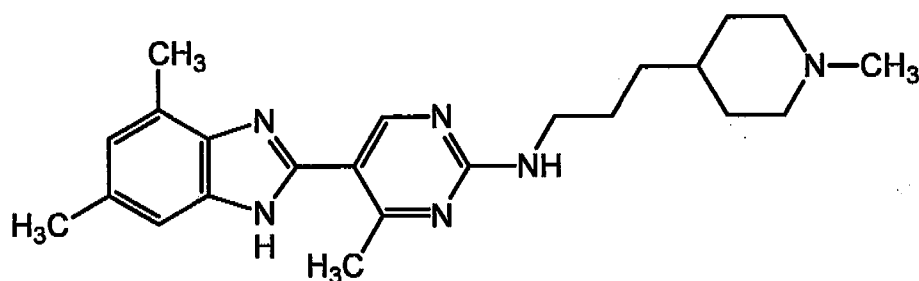
A un reactor encamisado de 5 l equipado con agitador mecánico superior, entrada de nitrógeno, sonda de termopar, y bomba de jeringa J-Kem se añadió 4-metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo (160,0 g, 585 mmol) en THF (1,6 l). La mezcla resultante se enfrió hasta 5 °C, e hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) (1 M en tolueno, 1,755 l, 1,755 mol) se añadió por medio de la bomba de jeringa durante 2,33 horas, mientras se mantenía una temperatura interna de la reacción de < 8 °C. Después del completamiento de la adición, la mezcla resultante se calentó hasta 20 °C durante 40 min, después se mantuvo unas 3 horas adicionales a temperatura ambiente. La reacción se apagó

92

después con H_2SO_4 acuoso (110 ml de ácido sulfúrico en agua, volumen total 2 l). El apagado se realizó durante 1 hora con una temperatura de la camisa de 0°C y una temperatura interna de $20\text{--}30^\circ\text{C}$ y se observó que era altamente exotérmica. (Un apagado con sal de Rochelle también se exploró. Este enfoque fue exitoso, pero requirió tiempos largos de agitación (después del apagado) para producir dos capas claras. También se empleó un apagado con HCl y produjo resultados similares al apagado con ácido sulfúrico.) La mezcla resultante se agitó después por 45 minutos y la capa acuosa y los sólidos suspendidos se drenaron. El pH de la capa acuosa se ajustó hasta $\text{pH}\sim 10,6$ con 50 % NaOH (336 ml). La extracción de la capa acuosa (2 x 2 l diclorometano) y la concentración de las capas acuosas combinadas produjo un aceite, el cual se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

MS (electrorociado): masa exacta calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5$, 276,20; m/z encontrado, 277,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 **Ejemplo 4: [5-(4,6-Dimetil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina**



20

a3

A un frasco de Erlenmeyer de 2 l se añadieron 3,5-dimetil-benceno-1,2-diamina $\cdot 2\text{HCl}$ (54,85 g, 262,3 mmol) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (64,82 g, 341,0 mmol), así como 4-metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbaldehído (preparado como en el Ejemplo 3 anterior) (72,5 g, 262,3 mmol) en DMF (725 ml). Después de la
 5 adición de trietilamina (73,1 ml, 524,6 mmol), la mezcla resultante se calentó sobre una placa caliente con agitación hasta 90 °C y se mantuvo en esta temperatura por 2 horas. La mezcla resultante se concentró después hasta casi secarse y se particionó entre diclorometano (0,7 l) y 1 N NaOH (1 l). La mezcla resultante se agitó por 1 hora y después se filtró para aislar el sólido voluminoso que se había formado. Los sólidos
 10 se secaron y después se particionaron entre cloroformo (700 ml) y NaHCO_3 saturado acuoso (700 ml). Las capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta un residuo. El residuo se recrystalizó en heptano/acetato de etilo caliente (1,8:1, volumen total 840 ml) con filtración inicial en caliente (~1 g de los residuos aceitosos se eliminaron) y lavado de la torta del filtro inicial con
 15 heptano/acetato de etilo (3:1, volumen total 250 ml) para producir el compuesto del título como un sólido cristalino.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CD_3OD) δ , 8,43 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,42 (t, $J = 7,0$, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,38-1,18 (m, 5H).

20 MS (electrorociado): masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6$, 392,27; m/z encontrado, 393,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Análisis elemental para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: calculado: C, 69,58; H, 8,25; N, 21,17; Medido: C, 69,45; H, 8,06; N, 21,30.

14

Ejemplo 5: hemitartrato de [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina

A un reactor de 50 ml equipado con un agitador mecánico superior, embudo de adición líquida, condensador de reflujo, sonda de temperatura interna y

5 entrada dinámica de nitrógeno se añadieron [5-(4,6-dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina (1,01 g, 2,58 mmol) y EtOH (15 ml, graduación del alcohol 200). La solución heterogénea resultante se calentó hasta 50 °C, en ese punto se observó que la mezcla se convirtió en una solución homogénea. A 50 °C, una solución de ácido L-tartárico (0,193 g,

10 1,29 mmol) disuelto en EtOH (5,0 ml, graduación del alcohol 200) se añadió en forma de gotas durante 2,0 minutos. Un precipitado ligero se observó en el sitio de la adición; sin embargo, el precipitado no fue persistente. Después del completamiento de la adición, la solución homogénea resultante se añejó a 50 °C por 30 minutos. La solución resultante se enfrió después hasta aproximadamente

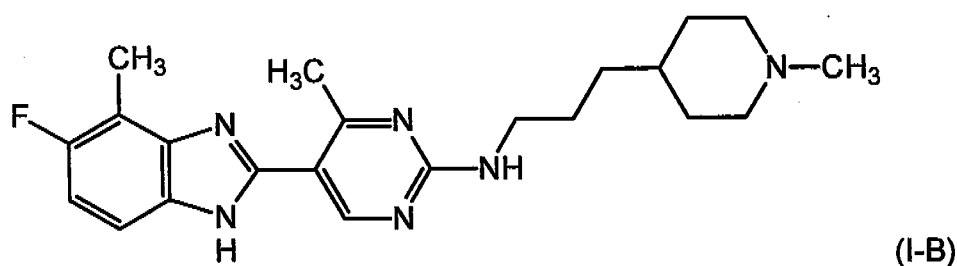
15 20 °C momento en el cual se observó la nucleación después del envejecimiento por ~30 min. La suspensión acuosa resultante se añejó a aproximadamente 20 °C por 4,5 horas. Los sólidos se recogieron por filtración por succión y se secó en un horno de vacío (bajo vacío interno) a 50 °C por 2,5 días. Después de la eliminación completa del solvente, el compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino.

Ejemplo 6: Recristalización de hemitartrato de [5-(4,6-dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina

Una muestra representativa de hemitartrato del compuesto de la Fórmula (I-A), preparado como se describió en el Ejemplo 5 anterior, se recristalizó como sigue. A un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador mecánico superior, condensador de reflujo y sonda de temperatura interna se añadieron el hemitartrato de [5-(4,6-dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina (8,03 g, 17,2 mmol) y EtOH (160 ml, graduación del alcohol 200). La mezcla heterogénea resultante se calentó hasta reflujo (77,3 °C). A reflujo, se añadió H₂O en forma de gotas por medio de una jeringa (1,6 ml) y se logró una solución homogénea. La solución resultante se añejó a reflujo por 30 minutos después se enfrió hasta aproximadamente 21,3 °C por un período de 90-minutos. Una vez que se alcanzó esta temperatura, se observó la nucleación después de ~30 min. La suspensión acuosa se añejó a esta temperatura por unas 4 horas adicionales. Los sólidos se recogieron por filtración por succión y se secaron a temperatura ambiente bajo vacío interno por 20 horas. La torta se secó posteriormente a 50 °C en un horno de vacío por 20 horas para producir el compuesto del título como un sólido cristalino.

Ejemplo 8: [5-(5-Fluoro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina

ab



5

A un frasco de Erlenmeyer de 2 l se añadieron 4-fluoro-3-metil-benceno-1,2-diamina•HCl (46,32 g, 262,3 mmol), Na₂S₂O₅ (64,82 g, 341,0 mmol), y 4-metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbaldehído (72,5 g, 262,3 mmol) en DMF (725 ml). A la mezcla resultante se añadió después trietilamina

10 (36,6 ml, 262,3 mmol), y la reacción se calentó sobre una placa caliente con agitación hasta 90 °C y se mantuvo en esta temperatura por 2 horas. La mezcla resultante se concentró después hasta casi secarse y se particionó entre diclorometano (1 l) y 1 N NaOH (1 l). Después de la separación de las capas, la capa acuosa se extrajo una segunda vez con diclorometano (1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

15 después con NaHCO₃ saturado acuoso (1,6 l). Los orgánicos se extrajeron después con un tampón de fosfato mono/dibásico 1 M (pH 5,62, 1,23 l). La capa acuosa se basificó después con 50 % NaOH (80 ml) hasta pH 10,8. La capa heterogénea resultante se extrajo después con diclorometano (1,5 l y 500 ml), y los orgánicos combinados se concentraron para producir el compuesto del título.

20

El compuesto del título se recristalizó de heptano/acetato de etilo caliente (2:1, volumen total 1,15 l) con filtración inicial en caliente y la torta del filtro inicial se lavó con heptano/acetato de etilo (3:1, volumen total 250 ml) para producir el compuesto del título como un sólido cristalino.

ax

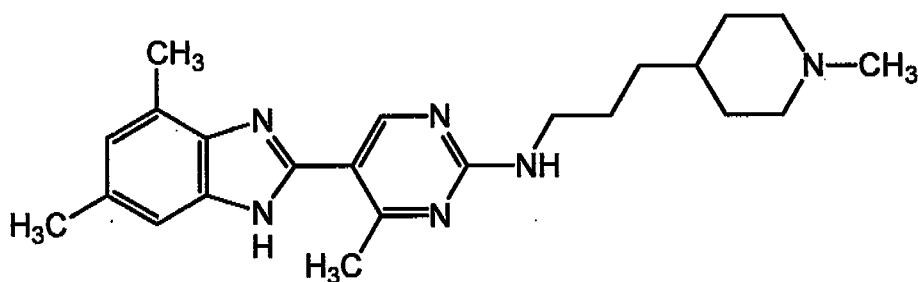
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CD_3OD) δ , 8,45 (s, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,8$, 4,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 10,3$, 8,8 1H), 3,42 (t, $J = 7,0$, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,49 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,38-1,18 (m, 5H).

5 MS (electrorociado): masa exacta calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_6$, 396,2; m/z encontrado, 397,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Análisis elemental para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_6$: Calculado: C, 66,64; H, 7,37; N, 21,19. Medido: C, 66,31; H, 7,61; N, 21,19.

10 **Ejemplo 9: [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina**

15



ETAPA A:

4-metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-
 20 carbonitrilo (10,0 g, 36,6 mmol) se hizo una suspensión acuosa en tolueno seco (80,7 g) bajo una atmósfera de nitrógeno. A 3–10 °C, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) (20 % en tolueno) (62,6 g, 88,0 mmol) se añadió durante 80 min. La mezcla resultante se mantuvo a 10–20 °C por 65 min, después se añadió acetato

as

de etilo (9,0 g, 102,1 mmol) durante 15 min. Después de agitar por 30 min a temperatura ambiente, la solución amarilla resultante se añadió en forma de gotas a una solución de 37 % ácido clorhídrico acuoso (16,0 g, 162,4 mmol) en agua (70,0 g) durante 60 min a aproximadamente 20 °C (reacción exotérmica, formación de gas). La mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se añadió hidróxido sódico (30 % en agua) (34,1 g, 255,8 mmol) durante 20 min, resultando en la formación de una tercera capa (aceite naranja). La mezcla se agitó a 35–40 °C por 30 min, después las capas se dejaron separar y la capa acuosa y la capa media naranja se eliminaron. La capa de tolueno se extrajo después con una mezcla de 37 % ácido clorhídrico acuoso (3,60 g, 36,5 mmol) y agua (60,4 g) a temperatura ambiente. La capa acuosa (que contiene 4-metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbaldehído) se usó en la próxima etapa sin aislamiento del producto o purificación adicional.

ETAPA B:

En un reactor limpio, metabisulfito sódico (4,87 g, 25,6 mmol) y 3,5-dimetil-benceno-1,2-diamina •1,5HCl (4,87 g, 25,6 mmol) se hicieron una suspensión acuosa en agua (64,9 g). Se añadió 37 % ácido clorhídrico acuoso (3,61 g, 36,5 mmol). A la mezcla resultante se añadió después la solución de la capa acuosa preparada en la ETAPA A anterior; durante 9 min a temperatura ambiente (ligera exotérmica). La mezcla resultante se calentó después hasta 55–65 °C y se mantuvo a esta temperatura por 2–3 horas (reactor abierto, O₂ del aire). Después de completar la reacción (determinado por HPLC), la

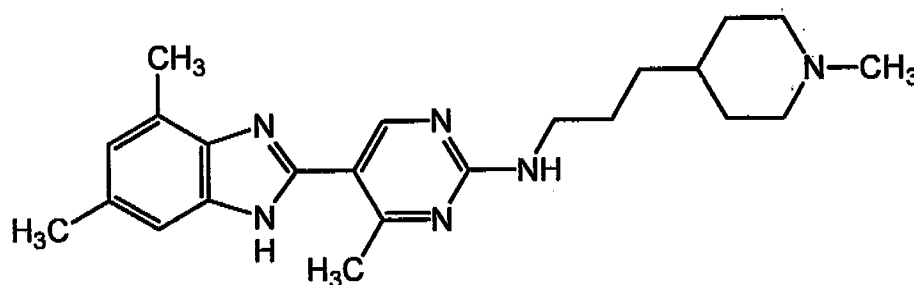
99

mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró para eliminar cualquier sal insoluble que se hubiera precipitado.

ETAPA C:

Carbonato potásico (25,3 g, 183,0 mmol) se disolvió en agua (100,0 g) a temperatura ambiente, se añadió 2-metiltetrahidrofurano (9,0 g), y después el filtrado, como se preparó en la ETAPA B, se añadió en forma de gotas durante 60 min, resultando en la precipitación del producto deseado. La suspensión resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente, el precipitado se aisló por filtración y se lavó con agua (60,5 g), para producir el compuesto del título como un sólido amarillo.

Ejemplo 10: [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina



20 ETAPA A:

4-metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbaldehído (preparado a partir de 4-metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo por reducción con níquel-Raney) (20,0 g,

100

72,4 mmol) se suspendió en agua (60,0 g) a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico (37 % en agua) en forma de gotas hasta que el sólido estuvo completamente disuelto (10,0 g, 101,5 mmol).

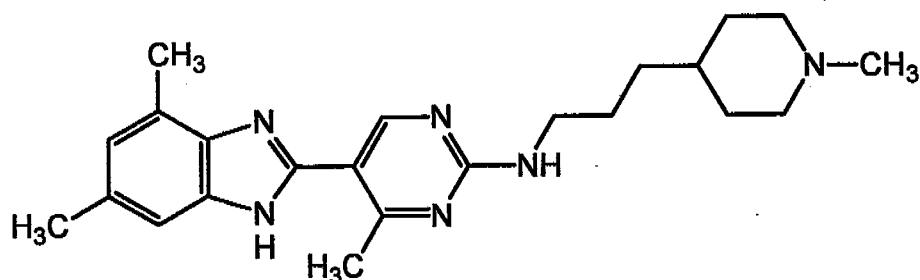
ETAPA B:

- 5 Un reactor de 1 l se cargó después con sulfito sódico (9,15 g, 72,6 mmol) y 3,5-dimetil-benceno-1,2-diamina $\cdot 2\text{HCl}$ (15,2 g, 72,7 mmol). Los sólidos se hicieron una suspensión acuosa en agua (120,0 g) a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico (37 % en agua, 4,25 g, 43,1 mmol), seguido por la adición de agua (20,0 g). La mezcla resultante se agitó por aprox. 5 min, después se calentó
- 10 hasta 45–50 °C. La solución preparada en la ETAPA A se añadió en 2 porciones durante 40 min, y la mezcla resultante se agitó (reactor abierto, O_2 del aire) por 2 h 20 min a 55–62 °C. La mezcla resultante se enfrió después hasta 45 °C y se añadió hidróxido sódico (30 % en agua) (11,5 g, 86,3 mmol) seguido por 2-
- 15 metiltetrahydrofurano (200,0 g). Después que el pH se ajustó con hidróxido sódico (30 % en agua) (27,3 g, 204,8 mmol), la mezcla bifásica resultante se agitó a 45–52 °C por 25 min. Las fases resultantes se separaron y la capa acuosa se eliminó. A la capa orgánica se añadió agua (100,0 g) y la mezcla resultante se agitó a 45–52 °C por 20 min. Las fases resultantes se dejaron separar nuevamente y la capa acuosa se eliminó. A la capa orgánica se añadió, en forma de gotas, ciclohexano (122,0 g)
- 20 durante aprox. 60 min a 50 °C. Después que se completó la adición, la mezcla resultante se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente, durante dicho tiempo la cristalización comenzó espontáneamente. La mezcla resultante se mantuvo a 0 °C

101

por 2 h, el sólido se aisló por filtración, se lavó con ciclohexano (61,0 g) y se secó al vacío a 65 °C para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 11: [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina



ETAPA A:

4-metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbaldehído (preparado a partir de 4-metil-2-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo por reducción con níquel Raney) (22,5 g, 81,4 mmol) se suspendió en agua (67,7 g) a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico (37 % en agua) (9,67 g, 98,1 mmol) en forma de gotas hasta que el sólido se había disuelto completamente.

ETAPA B:

Un reactor de 500 ml se cargó con sulfito sódico (10,30 g, 81,8 mmol) y 3,5-dimetil-benceno-1,2-diamina ·2HCl (17,10 g, 81,7 mmol). Los sólidos se hicieron una suspensión acuosa en agua (135,6 g) a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico (37 % en agua) (6,40 g, 64,9 mmol) en agua (21,6 g). La mezcla

102

resultante se calentó hasta 45–50 °C en 20 min. A la mezcla resultante se añadió después, en forma de gotas, durante 30 min. la solución preparada en la ETAPA A. La mezcla resultante se calentó después hasta 60 °C por 2,5 h (reactor abierto, O₂ del aire). Después de completar la reacción (monitoreada por HPLC), la mezcla
5 resultante se filtró para eliminar cualquier sal insoluble que se hubiera precipitado.

ETAPA C:

En un reactor limpio de 500 ml, carbonato potásico (56,27 g, 407,2 mmol) se disolvió en agua (202,5 g), y después se añadió 2-metiltetrahidrofurano (20,3 g) a temperatura ambiente. El filtrado preparado
10 como en la ETAPA B anterior se añadió después en forma de gotas durante 2 h. La suspensión amarillenta resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con agua.

El reactor se cargó después con el precipitado / producto húmedo (49,26 g) y 2-metiltetrahidrofurano (200,0 g), y la mezcla resultante se calentó hasta
15 50 °C para disolver el sólido. La solución resultante se lavó dos veces con una mezcla de hidróxido sódico (30 % en agua) (7,58 g, 60,6 mmol y 7,56, 60,8 mmol, respectivamente) en agua (40,0 g, 40,5 g, respectivamente) a 45–55 °C y una vez con agua (40,1 g). Después de la eliminación de la capa acuosa, se añadió
20 ciclohexano (135,0 g) en forma de gotas durante 50 min a 50 °C, durante dicho tiempo se observó que la cristalización comenzó espontáneamente. La mezcla resultante se enfrió después lentamente, después se mantuvo a 0 °C por 1 h. El precipitado se aisló por filtración, se lavó con ciclohexano (60,0 g) y se secó al vacío a 65 °C para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

103

Ejemplo 12: hemitartrato de [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina

Un reactor de 2 l se cargó con [5-(4,6-dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina (200,0 g, 486 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió etanol desnaturalizado (770,0 g) seguido por isopropanol (230 g) y la mezcla resultante se calentó hasta 45 °C para producir una solución amarilla clara. A esta solución se añadió una solución de ácido L-(+) tartárico (36,5 g, 243 mmol) en etanol desnaturalizado (294,0 g) a 40–50 °C durante 70 min. La solución resultante se mantuvo a 40–50 °C por 75 min, durante dicho tiempo se observó que había ocurrido la cristalización. La suspensión resultante se enfrió lentamente hasta 15 °C, se mantuvo a esta temperatura toda la noche, después se enfrió más hasta 0 °C. Después de 3 h 15 min a 0 °C, el compuesto del título como un precipitado se aisló por filtración, se lavó con etanol desnaturalizado frío (400 g) y se secó al vacío a 45 °C para producir el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo claro.

Ejemplo 13: hemitartrato de [5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina

[5-(4,6-Dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina (4,6 g, 10,8 mmol) se disolvió en etanol desnaturalizado (24,3 g) a 40–50 °C. Se añadió ciclohexano (15,6 g) y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo a presión atmosférica para destilar el solvente. La destilación azeotrópica se continuó hasta que la temperatura de reflujo alcanzó 75 °C.

104

Después de la destilación, se añadió etanol desnaturalizado (12,5 g) y la solución resultante se agitó a 40–50 °C. Una solución de ácido L-(+) tartárico (0,80 g, 5,4 mmol) en etanol desnaturalizado (6,7 g) se añadió durante 45 min, y la mezcla resultante se mantuvo a 40–50 °C por 40 min, después se sembraron los cristales del hemitartrato deseado. La suspensión delgada resultante se mantuvo a 40–50 °C por 4 h, después se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente y se mantuvo a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla resultante se enfrió después hasta 0 °C por 30 – 60 min, el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con etanol desnaturalizado (10,0 g) en 2 porciones y se secó al vacío a 40–50 °C para producir el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

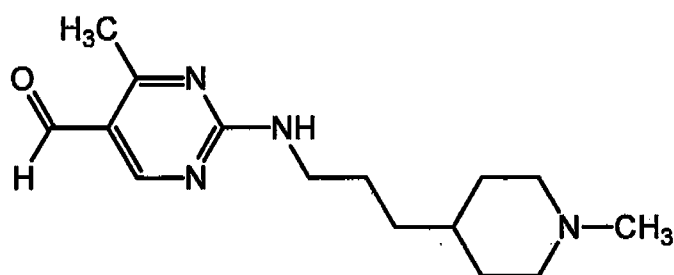
Ejemplo 14: Recristalización de hemitartrato de [5-(4,6-dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina

Un reactor de 500 ml se cargó con hemitartrato de [5-(4,6-dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-pirimidin-2-il]-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-propil]-amina (24,0 g, 25,7 mmol) y metanol (63,0 g). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C por 15 min, hasta que se observó que todos los sólidos se disolvieron. Después, se añadió etanol desnaturalizado (105,0 g) y la solución resultante se filtró (a 50 °C) para eliminar cualquier partícula restante. El filtrado se calentó brevemente hasta reflujo, después se enfrió hasta aprox. 60 °C, antes de sembrar con cristales del hemitartrato deseado. La mezcla resultante se sometió al siguiente perfil de temperatura para la cristalización: 1 h a 60 °C, enfriar hasta 40 °C durante 2 h, calentar hasta 50 °C durante 1 h, enfriar hasta 30 °C durante 2 h, calentar hasta

105

40 °C durante 1 h, enfriar hasta 20 °C durante 2 h, calentar hasta 30 °C durante 1 h, enfriar hasta 10 °C durante 2 h, calentar hasta 20 °C durante 1 h, después enfriar hasta 0 °C durante 2 h. La suspensión resultante se mantuvo a 0 °C por 7 h, después el precipitado sólido resultante se aisló por filtración por succión, se lavó
 5 con etanol desnaturalizado (3 x 30,0 g) y se secó *al vacío* a 40 °C para producir el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

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



El siguiente procedimiento representa una receta para la preparación del compuesto del título. El compuesto del título se preparó varias veces siguiendo la receta detallada a continuación.

Un recipiente a temperatura ambiente se cargó con ácido fórmico
 20 (800 ml) y 4-metil-2-(3-(1-metilpiperidin-4-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (100 g) y la mezcla resultante se agitó para producir una solución clara, después se enfrió hasta 10-15 °C. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla resultante se enfrió hasta -2 a 0 °C. A la mezcla resultante se añadió después níquel RANEY® (160 g)

106

mientras se mantenía la temperatura a -2 a 0 °C y después se agitó a esta temperatura por 2-3 horas. La mezcla resultante se filtró después para eliminar el níquel RANEY® y la torta del filtro se lavó con agua (100 ml), el filtrado se enfrió hasta 0-5 °C y después se trató lentamente con 50 % solución de carbonato sódico en agua (3,0 l) para ajustar el pH de la solución a pH~10. Se añadió tolueno (400 ml y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos, después se dejó asentar por aproximadamente 1 hora. Las capas resultantes se separaron y la capa acuosa se lavó con tolueno (400 ml X 2). La capa de tolueno combinada y lavada se destiló a 55-60 °C para eliminar el tolueno, para producir el compuesto del título como un residuo aceitoso.

Al residuo se añadió hexano (100 ml), la mezcla resultante se agitó por 30 minutos, después se destiló al vacío para producir un residuo. A este residuo se añadió hexano (200 ml) y la mezcla resultante se enfrió hasta 10-15 °C, después se agitó a esta temperatura por 1 hora, lo que resulta en la formación de un precipitado. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con hexano (50 ml) y después se secó primero al vacío y después en un horno de aire a 30-35 °C para producir el compuesto del título como un sólido blanco a amarillo claro.

Ejemplo 16 – Formulación oral

Como una modalidad específica de una composición oral, 100 mg del compuesto preparado como en el Ejemplo 1 se formularon con suficiente lactosa dividida finamente para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para completar el tamaño de una cápsula dura de gel de tamaño O.

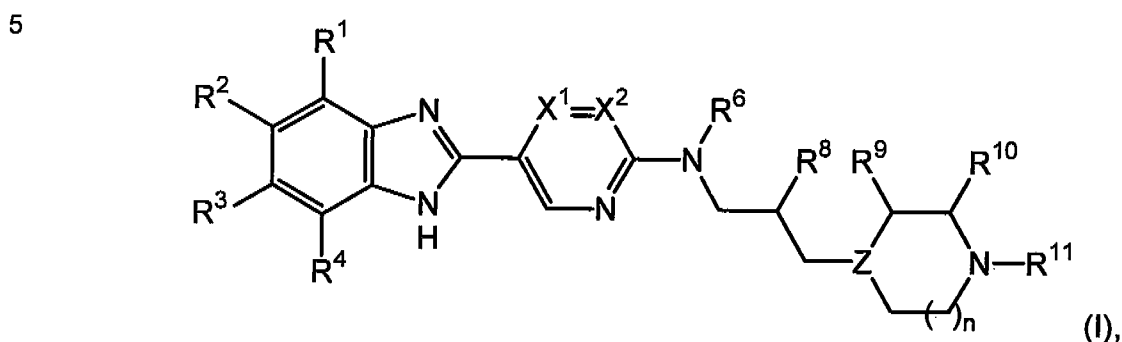
107

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 preparar un compuesto de Fórmula (I)



10

en donde

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , alquinilo de C_{2-4} , fenilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, halo, $-NO_2$, $-OC_{1-4}$ alquilo, $-SC_{1-4}$ alquilo, $-S(O)C_{1-4}$ alquilo, $-SO_2C_{1-4}$ alquilo, $-C(O)C_{1-4}$ alquilo, $-C(O)$ fenilo, $-C(O)NR^aR^b$, $-CO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-C(O)NR^aR^b$, y $-NR^aR^b$; en donde R^a y R^b se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-4} , y cicloalquilo de C_{3-7} ;

15

X^1 es $C-R^c$; en donde R^c se selecciona del grupo que consiste de H, metilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo, etilo, propilo, isopropilo, $-CF_3$, ciclopropilo, y

20

ciclobutilo;

X^2 es N;

n es 1 ó 2;

Z se selecciona del grupo que consiste de N, CH, y C(alquilo de C_{1-4});

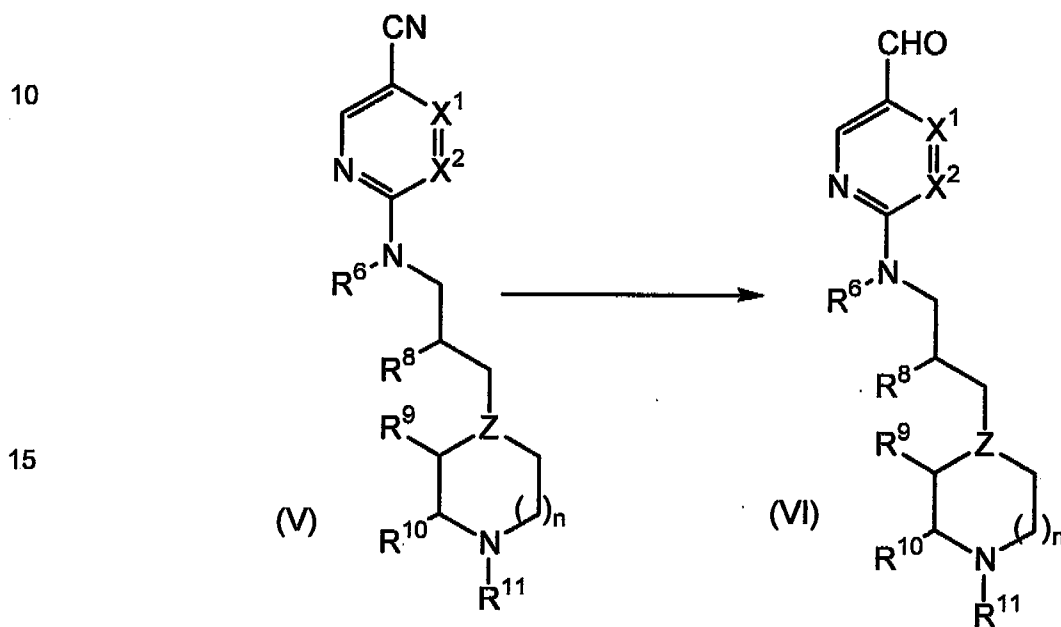
109

R^6 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-6} , y un cicloalquilo monocíclico;

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

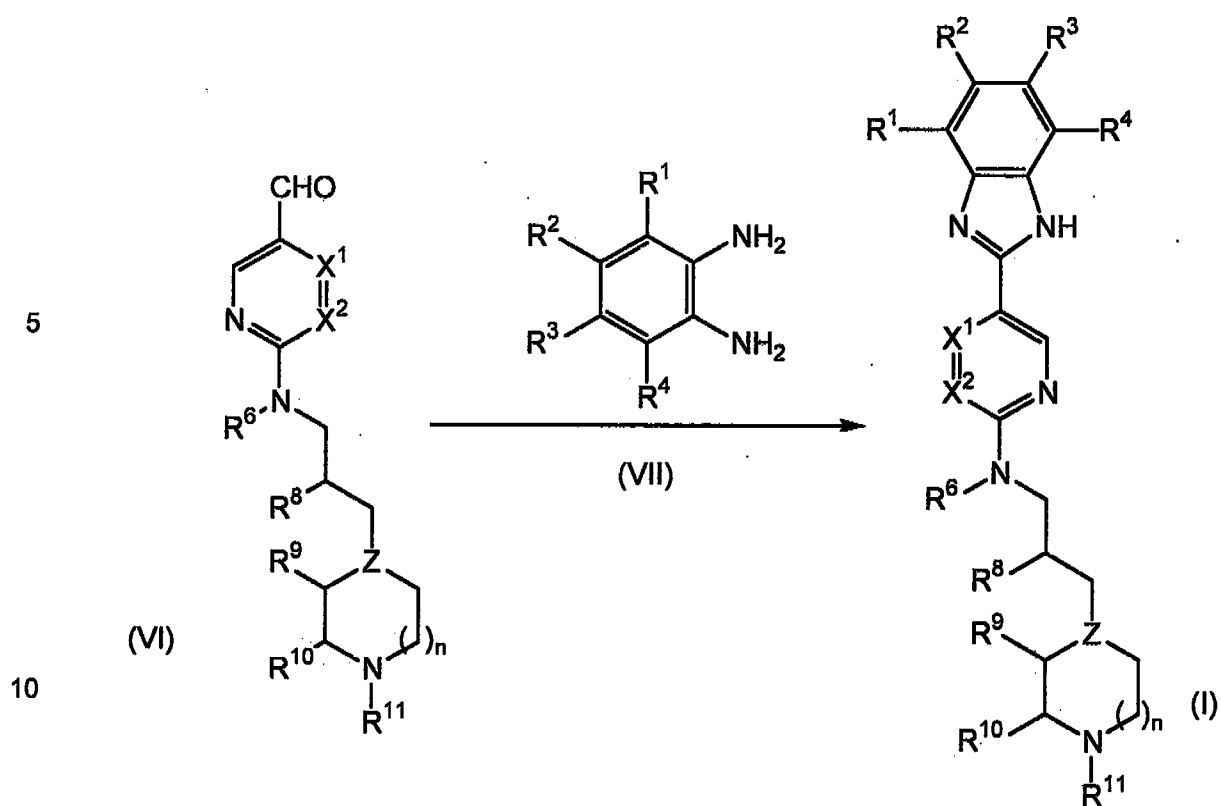
R^9 , R^{10} y R^{11} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de H y alquilo de C_{1-4} ;

o sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente aceptable de éste; que comprende



reaccionar un compuesto de la Fórmula (V) con un sistema de agente reductor; en un solvente; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 25°C , para producir el compuesto de la Fórmula (VI); y

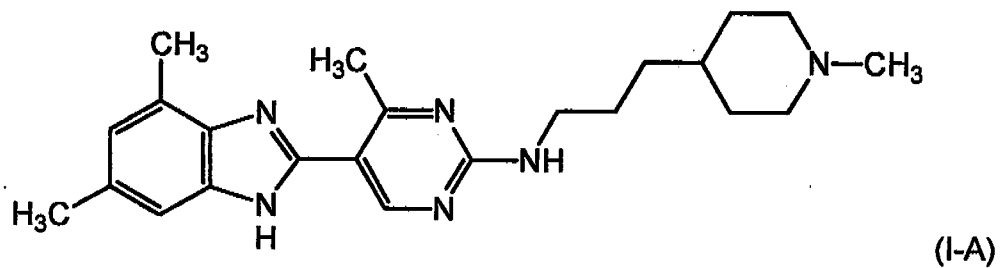
110



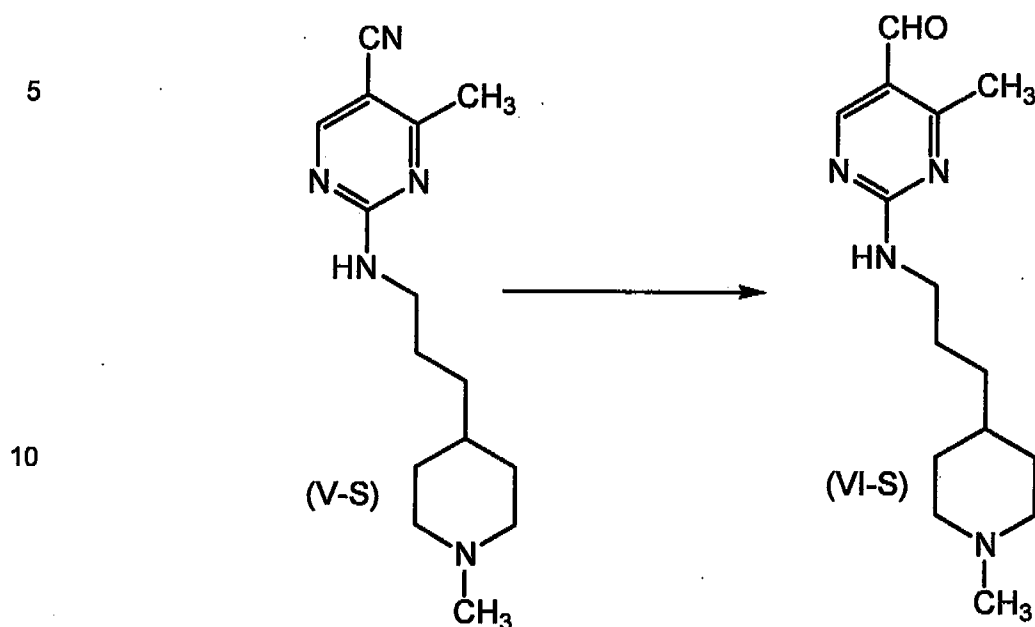
reaccionar el compuesto de la Fórmula (VI) con un compuesto de la
 Fórmula (VII) en presencia de un sistema de agente oxidante, en un solvente, a
 15 una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C hasta
 aproximadamente 100 °C.

2. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I-A)

20

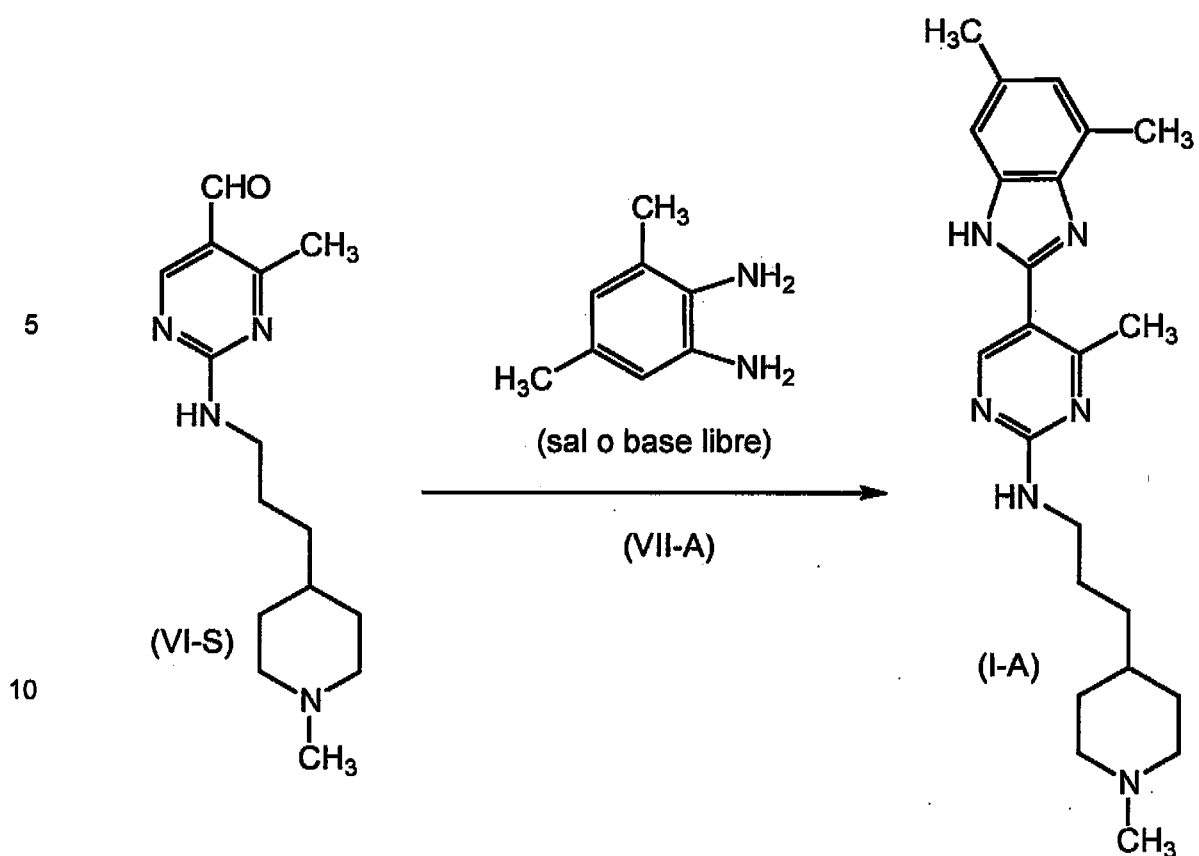


o sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente aceptable de éste; que comprende



reaccionar un compuesto de la Fórmula (V-S) con un sistema de agente

15 reductor; en un solvente; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 25 °C, para producir el compuesto de la Fórmula (VI-S);



reaccionar el compuesto de la Fórmula (VI-S) con un compuesto de la
 15 Fórmula (VII-A) en presencia de un sistema de agente oxidante, en un solvente,
 a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C hasta
 aproximadamente 100 °C, para producir el compuesto de la Fórmula (I-A).

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sistema de
 20 agente reductor se selecciona del grupo que consiste de Diabl-H, y níquel
 RANEY® y una fuente de hidrógeno.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sistema de agente reductor es DIBAL-H; en donde el DIBAL-H está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 5,0 equivalentes molares; y en donde el solvente en el compuesto de reacción de la Fórmula (V-S) se
- 5 selecciona del grupo que consiste de tolueno anhidro y THF anhidro.
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el DIBAL-H está presente en una cantidad de aproximadamente 2,5 equivalentes molares.
- 10 6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sistema de agente reductor es níquel RANEY® y una fuente de hidrógeno; en donde la fuente de hidrógeno es ácido fórmico; y en donde el solvente en el compuesto de reacción de la Fórmula (V-S) es agua.
- 15 7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el níquel RANEY® está presente en una cantidad de aproximadamente 200 % en peso y en donde el ácido fórmico está presente en una cantidad en exceso.
- 20 8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la Fórmula (V-S) reacciona con el sistema de agente reductor a una temperatura de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 25 °C.

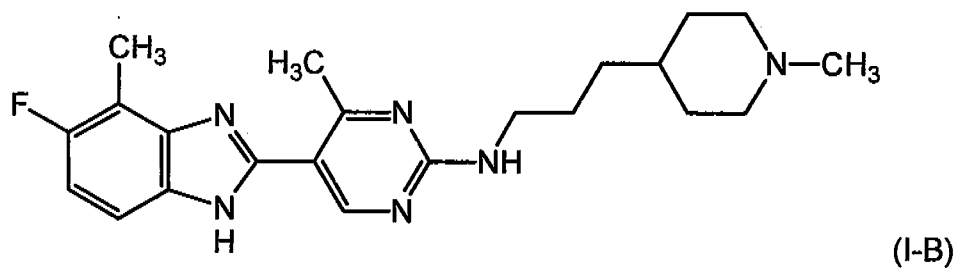
9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la Fórmula (VII-A) está presente como su base libre correspondiente.
10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la Fórmula (VII-A) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,25 equivalentes molares.
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto de la Fórmula (VII-A) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,1 equivalentes molares.
12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sistema de agente oxidante se selecciona del grupo que consiste de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ /aire y Na_2SO_3 /aire.
13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el agente oxidante o sistema de agente oxidante está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,90 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes molares.
14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el sistema de agente oxidante está presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 equivalentes molares.

15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la Fórmula (VI-S) reacciona con compuesto de la Fórmula (VII-A) en agua.

16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la Fórmula (VI-S) reacciona con compuesto de la Fórmula (VII-A) a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 55 °C hasta aproximadamente 65 °C.

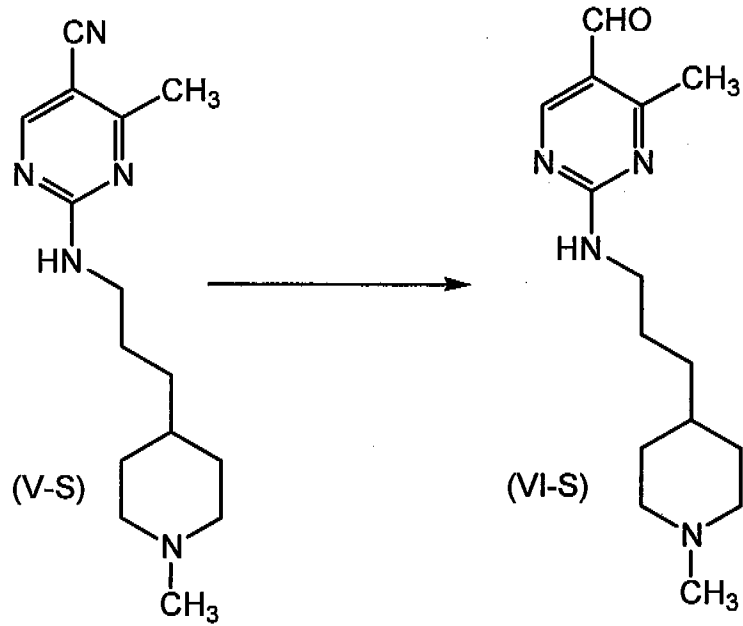
17. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I-B)

10



15 o sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco farmacéuticamente aceptable, o metabolito farmacéuticamente aceptable de éste, el proceso comprende

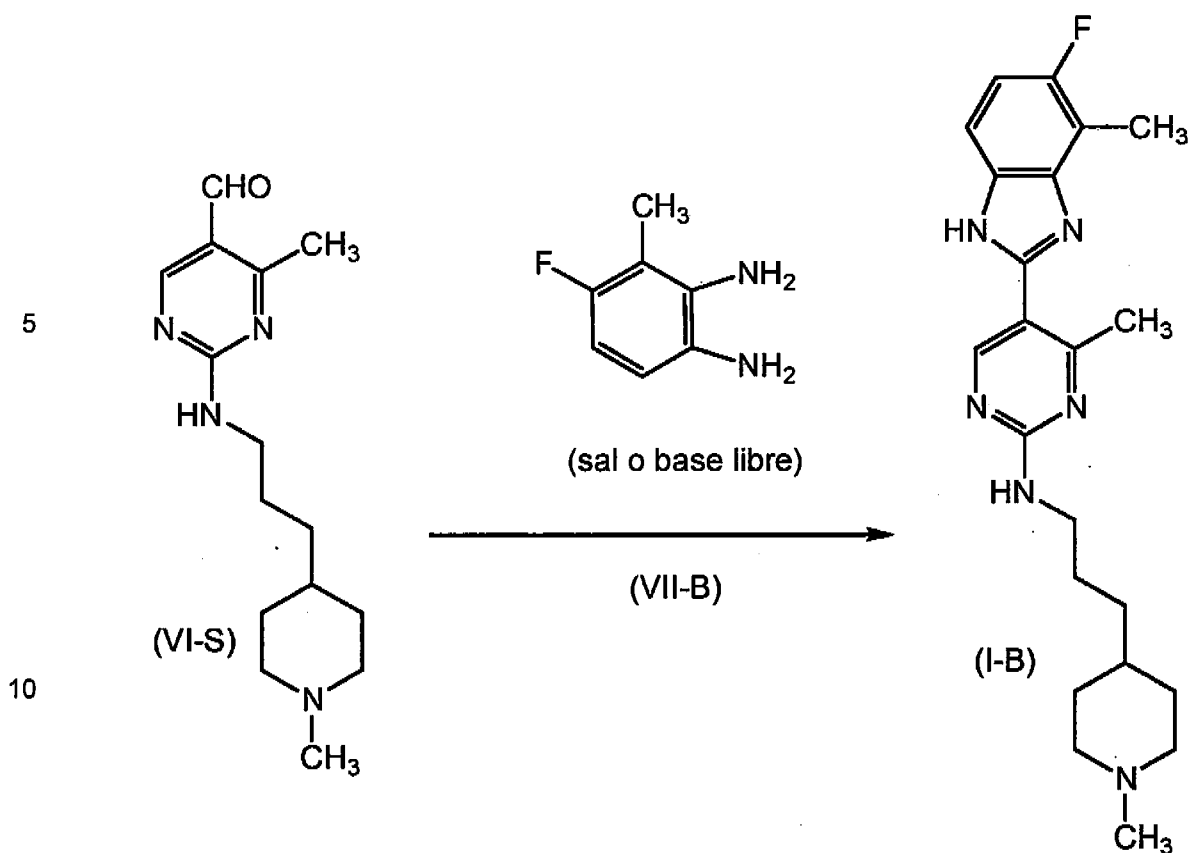
5



10

reaccionar un compuesto de la Fórmula (V-S) con un sistema de agente reductor; en un solvente; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 25 °C; para producir el compuesto de la Fórmula (VI-S); y

117



reaccionar el compuesto de la Fórmula (VI-S) con un compuesto de la
 15 Fórmula (VII-B) en presencia de un sistema de agente oxidante, en un solvente
 a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C hasta
 aproximadamente 100 °C, para producir el compuesto de la Fórmula (I-B).

18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el sistema de
 20 agente reductor se selecciona del grupo que consiste de DIBAL-H, y níquel
 RANEY® y una fuente de hidrógeno.

118

19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el sistema de agente reductor es DIBAL-H; en donde el DIBAL-H está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 5,0 equivalentes molares; y en donde el solvente en el compuesto de reacción de la Fórmula (V-S) se
- 5 selecciona del grupo que consiste de THF anhidro y tolueno anhidro.
20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el DIBAL-H está presente en una cantidad de aproximadamente 2,5 equivalentes molares.
- 10 21. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el sistema de agente reductor es níquel RANEY® y una fuente de hidrógeno; en donde la fuente de hidrógeno es ácido fórmico; y en donde el solvente en dicho compuesto de reacción de la Fórmula (V-S) es agua.
- 15 22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el níquel RANEY® está presente en una cantidad de aproximadamente 20 % en peso y en donde el ácido fórmico está presente en una cantidad en exceso.
- 20 23. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el compuesto de la Fórmula (V-S) reacciona con el sistema de agente reductor a una temperatura de aproximadamente 5 °C hasta aproximadamente 25 °C.

24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el compuesto de la Fórmula (VII-B) está presente como su base libre correspondiente.
25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el compuesto de la Fórmula (VII-B) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,25 equivalentes molares.
26. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el compuesto de la Fórmula (VII-B) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 1,1 equivalentes molares.
27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el sistema de agente oxidante se selecciona del grupo que consiste de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5/\text{aire}$ y $\text{Na}_2\text{SO}_3/\text{aire}$.
28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el sistema de agente oxidante está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,90 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes molares.
29. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el sistema de agente oxidante está presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 equivalentes molares.

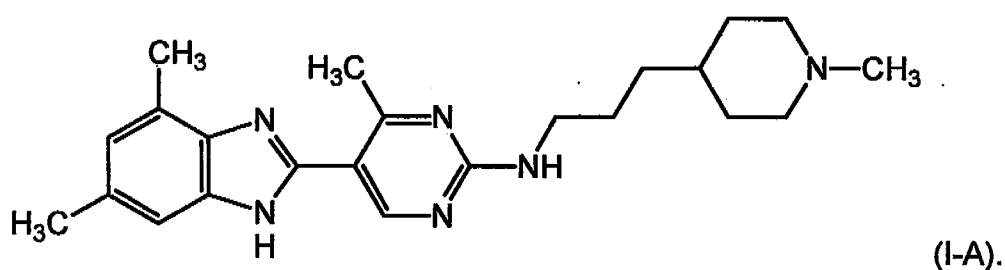
120

30. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el compuesto de la Fórmula (VI-S) reacciona con el compuesto de la Fórmula (VII-B) en agua.

31. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el compuesto de la Fórmula (VI-S) reacciona con el compuesto de la Fórmula (VII-B) a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 55 °C hasta aproximadamente 65 °C.

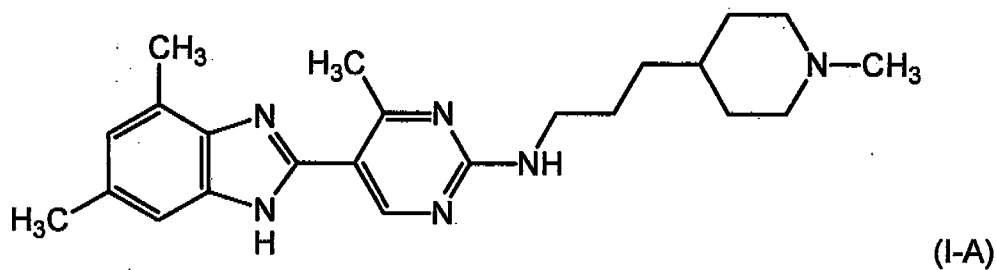
32. Un hemitartrato cristalino del compuesto de la Fórmula (I-A)

10



33. Un hemitartrato cristalino del compuesto de la Fórmula (I-A)

20



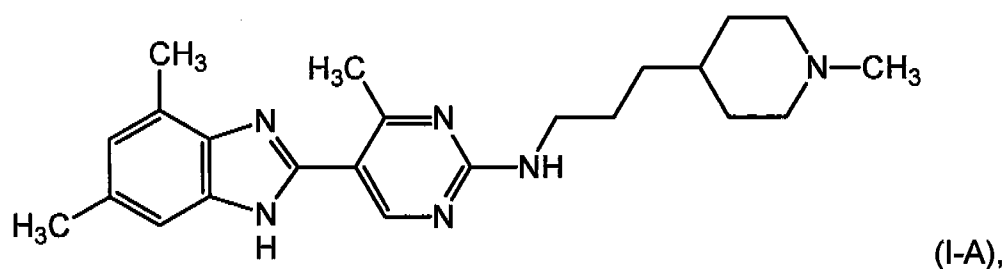
cuyo espectro de difracción de rayos X en polvo comprende los siguientes picos de difracción de rayos X en polvo:

121

Pos. [2θ]	Espaciamiento d [Å]
6,49	13,62
8,58	10,30
9,17	9,64
10,35	8,55
10,75	8,23
16,72	5,30
17,46	5,08
18,89	4,70
23,60	3,77

34. Un proceso para la preparación de un hemitartrato del compuesto de la
Fórmula (I-A)

5



10

el proceso comprende:

disolver el compuesto de la Fórmula (I-A) en un solvente orgánico para
formar una solución;

calentar la solución a una primera temperatura en el intervalo de
aproximadamente 35 °C hasta aproximadamente la temperatura de reflujo;

15

añadir ácido L-tartárico para formar una solución de tartrato; y

122

calentar la solución de tartrato a una segunda temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C hasta aproximadamente la temperatura de reflujo para formar una mezcla caliente.

5 35. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el calentamiento a la primera temperatura es aproximadamente 50 °C.

36. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el ácido L-tartárico se añade en una cantidad de aproximadamente 0,5 equivalentes molares.

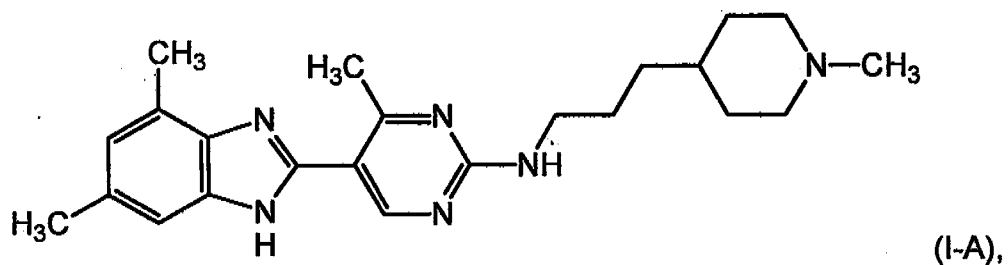
10

37. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 34, en donde la segunda temperatura es una temperatura de aproximadamente 70 °C hasta aproximadamente 75 °C.

15 38. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 34, que comprende, además, enfriar la mezcla caliente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente -5 °C.

39. Un proceso para la recristalización de un hemitartrato del compuesto de la
20 Fórmula (I-A)

123



5

el proceso comprende:

disolver el hemitartrato del compuesto de la Fórmula (I-A) en una mezcla de agua y en solvente orgánico, o en una mezcla de solventes orgánicos; y

eliminar una cantidad suficiente de agua para producir una mezcla con
10 punto de ebullición entre aproximadamente 78 °C y aproximadamente 80 °C.

40. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 39, en donde el hemitartrato del compuesto de la Fórmula (I-A) se disuelve en una de las siguientes mezclas: una mezcla de agua y etanol desnaturalizado, y una mezcla de metanol y etanol
15 desnaturalizado.

41. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el hemitartrato del compuesto de la Fórmula (I-A) se disuelve en una mezcla de agua y etanol desnaturalizado; y en donde el agua en la mezcla está presente en una cantidad
20 de aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 1,5 % en peso.

42. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 41, en donde el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 1,4 % en peso.

RM

43. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 39, en donde la disolución se realiza en una mezcla de agua y un solvente orgánico, y comprende, además, calentar el hemitartrato del compuesto de la Fórmula (I-A) en la mezcla de agua y un solvente orgánico para eliminar azeotrópicamente el agua.

125

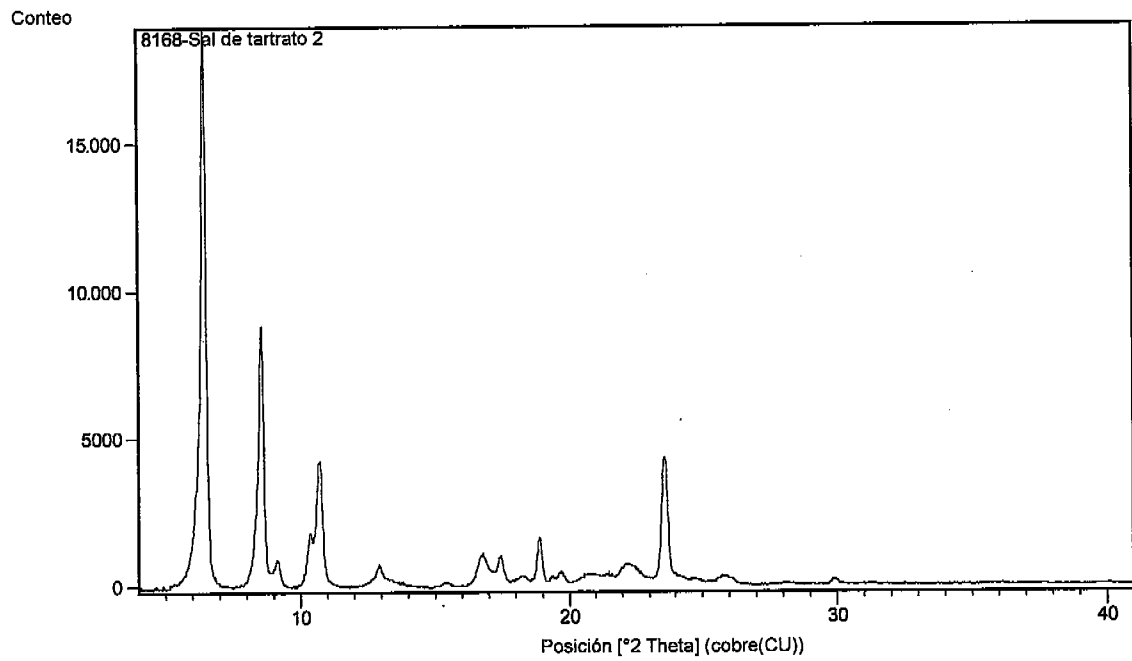


Figura 1: Patrón de XRD en polvo para una muestra de hemitartrato cristalino del compuesto de la Fórmula (I-A).

126



- (51) International Patent Classification:
C07D 403/04 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/049033
- (22) International Filing Date:
29 June 2009 (29.06.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/076,759 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). **GRIMM**, Jeffrey, S. [US/US]; 64 Country Squire Way, Somerville, NJ 08876 (US). **MANI**, Nee-lakandha, S. [US/US]; 13109 Russet Leaf Lane, San Diego, CA 92129 (US). **MAPES**, Christopher, M. [US/US]; 8255 Pasadena Avenue, La Mesa, CA 91941 (US). **PALMER**, David, C. [US/US]; 605 Covered Bridge Lane, Doylestown, PA 18901 (US). **PIPPEL**, Daniel, J. [US/US]; 13106 Caminito Mar Villa, Del Mar, CA 92014 (US). **XIAO**, Tong [CN/US]; 202 West Locust Avenue, Edison, NJ 08820 (US). **BROGGINI**, Diego [CH/CH];

Amin Bollinger Weg 5, CH-8050 Zurich (CH). **LOCHNER**, Susanne [DE/DE]; Tittisbuehl 1, D-78224 Singen (DE).

(74) Agents: **JOHNSON**, Phillip, 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:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF BENZOIMIDAZOL-2-YL PYRIMIDINE DERIVATIVES

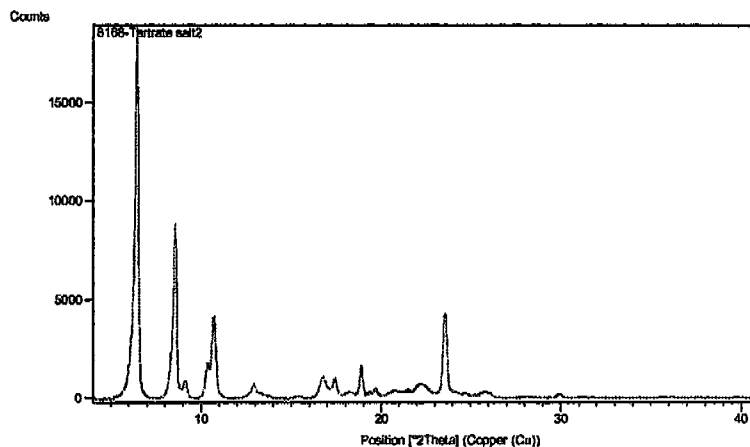


Figure 1: Powder XRD pattern for a sample of crystalline hemi-tartrate of compound of formula (I-A).

(57) Abstract: The present invention is directed to benzoimidazol-2-yl pyrimidine derivatives useful as histamine H4 receptor modulators and processes for the preparation of such compounds.

Published:

- *without international search report and to be republished
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

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	PRD2988WOPCT
I	Title of Invention	PROCESS FOR THE PREPARATION OF BENZOIM-IDAZOL-2-YL 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

129

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)	GRIMM, Jeffrey S.
III-2-5	Address	64 Country Squire Way Somerville, New Jersey 08876 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
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)	MANI, Neelakandha S.
III-3-5	Address	13109 Russet Leaf Lane San Diego, California 92129 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)	MAPES, Christopher M.
III-4-5	Address	8255 Pasadena Avenue La Mesa, California 91941 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US

130

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)	PALMER, David C.
III-5-5	Address	605 Covered Bridge Lane Doylestown, Pennsylvania 18901 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)	PIPPLE, Daniel J.
III-6-5	Address	13106 Caminito Mar Villa Del Mar, California 92014 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)	XIAO, Tong
III-7-5	Address	202 West Locust Avenue Edison, New Jersey 08820 United States of America
III-7-6	State of nationality	CN
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)	BROGGINI, Diego
III-8-5	Address	Amin Bollinger Weg 5 8050 Zurich Switzerland
III-8-6	State of nationality	CH
III-8-7	State of residence	CH

136

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)	LOCHNER, Susanne
III-9-5	Address	Tittisbuehl 1 D-78224 Singen Germany
III-9-6	State of nationality	DE
III-9-7	State of residence	DE
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.	

132

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	61/076,759	
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	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
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	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	1	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

133

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application). This declaration is directed to international application No. PCT/ (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	

134

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-4-1-8-1	Name (LAST, First)	BROGGINI, Diego
VIII-4-1-8-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Zurich, Switzerland
VIII-4-1-8-3	Mailing address:	Amin Bollinger Weg 5 8050 Zurich Switzerland
VIII-4-1-8-4	Citizenship:	CH
VIII-4-1-8-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-8-6	Date	
VIII-4-1-9-1	Name (LAST, First)	LOCHNER, Susanne
VIII-4-1-9-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Singen, Germany
VIII-4-1-9-3	Mailing address:	Tittisbuehl 1 D-78224 Singen Germany
VIII-4-1-9-4	Citizenship:	DE
VIII-4-1-9-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-9-6	Date	

138

PRD2988WOPCT

12/12

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

140



No. 11-000462- -00000-0000

Fecha: 2011-01-04 15:04:56

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 140

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

☐

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 ☐