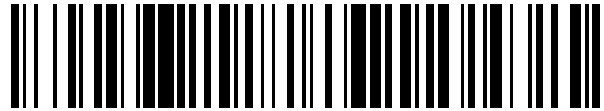


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 336**

51 Int. Cl.:

C07C 315/04 (2006.01)

C07C 317/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2009 E 09789280 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2334639**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de compuestos de aminosulfona**

30 Prioridad:

10.09.2008 US 95902 P

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

27.05.2013

73 Titular/es:

**CELGENE CORPORATION (100.0%)
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901, US**

72 Inventor/es:

**SAINDANE, MANOHAR, T. y
GE, CHUANSHENG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 404 336 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimientos para la preparación de compuestos de aminosulfona

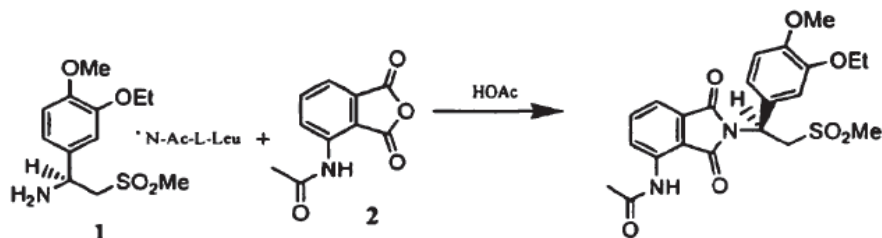
1. Campo

5 Se proporcionan procedimientos para la preparación de un compuesto de aminosulfona, por ejemplo, 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfonyl)-et-2-ilamina. El compuesto puede usarse en la fabricación de moduladores de PDE 4 que contienen sulfona, por ejemplo, la forma enantiómero S de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoidolin-1,3-diona.

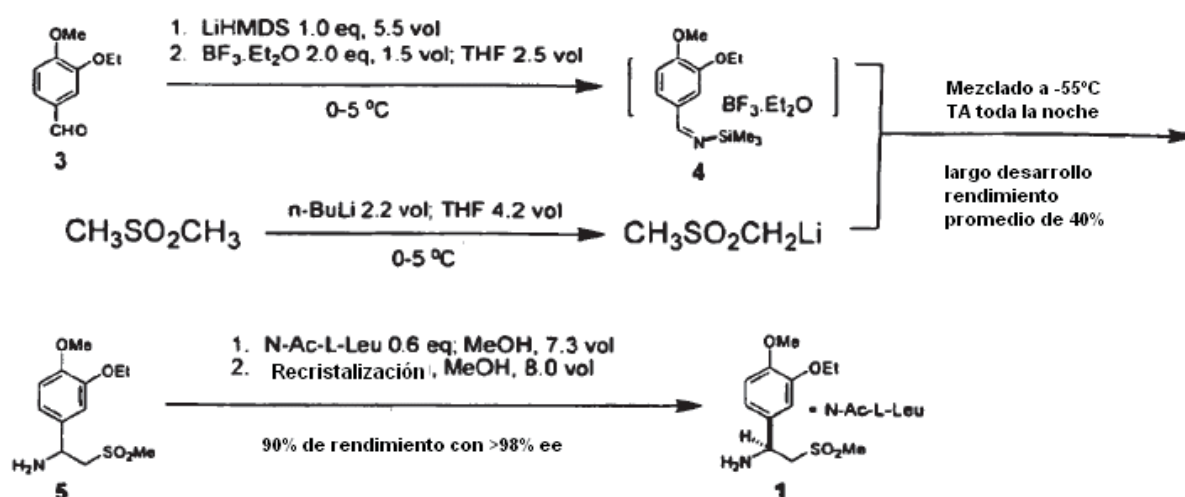
2. Antecedentes

10 La producción mejorada o no regulada del factor α de necrosis tumoral (TNF- α) se ha implicado en enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunes. Se ha mostrado que la adenosin 3',5'-cíclica monofosfato (cAMP) juega un papel en la producción de TNF- α . La elevación de cAMP en los leucocitos inflamatorios inhibe su activación y la posterior liberación de mediadores inflamatorios, que incluyen TNF- α . El mecanismo celular primario para la inactivación de cAMP es la descomposición de cAMP mediante una familia de isoenzimas denominada como nucleótido cíclico fosfodiesterasas (PDE). La inhibición de PDE, en particular el tipo PDE IV (PDE4), es eficaz en la

15 20 Por ejemplo, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoidolin-1,3-diona es un inhibidor de PDE4 que está actualmente bajo investigación como un anti-inflamatorio para el tratamiento de una variedad de procesos, que incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, soriasis y otros procesos alérgicos, autoinmunes y reumatológicos. La forma de enantiómero S de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoidolin-1,3-diona puede prepararse mediante reacción de (S)-aminosulfona 1 con el intermedio 2.



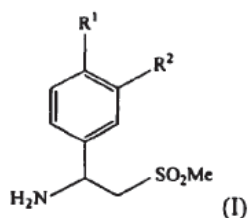
Actualmente, la (S)-aminosulfona 1 se prepara convirtiendo 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído 3 a aminosulfona 5 racémica seguido por resolución con N-Ac-L-Leu.



25 El procedimiento actual para preparar aminosulfona 5 racémica, como se muestra en el esquema anterior, es ineficaz debido a su largo tiempo de ciclo del procedimiento y bajo rendimiento. Métodos alternativos para la preparación de aminosulfona 5 racémica, particularmente para la producción a escala de fabricación, son así deseables.

3. Compendio

Se proporcionan procedimientos para la preparación de compuestos de aminosulfona. En una realización, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula I:



5 o una sal, solvato que incluye un hidrato, estereoisómero o polimorfo del mismo, en donde R^1 y R^2 se definen en este documento en otra parte.

En una realización, el compuesto de aminosulfona es un compuesto de Fórmula (I), en donde R_1 es metoxi y R_2 es etoxi, es decir, 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfonyl)-et-2-ilamina. Dicho compuesto de aminosulfona puede usarse para proporcionar, por ejemplo, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona en procedimientos adicionales.

10 4. Descripción detallada

4.1. Definición

15 Como se usa en este documento y a menos que se indique otra cosa, el término “procedimiento(s)” proporcionado en este documento se refiere a los métodos descritos en este documento que son útiles para preparar un compuesto proporcionado en este documento. Las modificaciones a los métodos descritos en este documento (por ejemplo, materiales de partida, reactivos, grupos protectores, disolventes, temperaturas, tiempos de reacción, purificación) están también incluidos por la presente descripción.

20 Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, el término “añadir”, “reaccionar”, “tratar” o similar, significa poner en contacto un reactante, reactivo, disolvente, catalizador, grupo reactivo o similar con otro reactante, reactivo, disolvente, catalizador, grupo reactivo o similar. Los reactantes, reactivos, disolventes, catalizadores, grupos reactivos o similar pueden añadirse de forma individual, simultánea o separada, y pueden añadirse en cualquier orden. Pueden añadirse en presencia o ausencia de calor y pueden añadirse opcionalmente bajo una atmósfera inerte. “Reaccionar” puede referirse a la formación *in situ* o reacción intramolecular donde los grupos reactivos están en la misma molécula.

25 Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, una reacción que está “esencialmente completa” o se conduce a “terminación sustancial” significa que la reacción contiene más que aproximadamente 80% en porcentaje de rendimiento, en una realización más que aproximadamente 90% en porcentaje de rendimiento, en otra realización más que aproximadamente 95% en porcentaje de rendimiento, y en otra realización más que aproximadamente 97% en porcentaje de rendimiento del producto deseado.

30 Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, el término “sal” incluye, aunque no está limitado a, sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos descritos en este documento. Los compuestos que son básicos en la naturaleza son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de dichos compuestos básicos son aquellos que forman sales que comprenden aniones que incluyen, aunque no están limitados a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, bromuro, yoduro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, muscato, napsilato, nitrato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, trietiyoduro y pamoato. Los compuestos que incluyen un grupo amino pueden también formar sales con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los compuestos que son ácidos en la naturaleza son capaces de formar sales básicas con diversos cationes. Ejemplos no limitantes de dichas sales incluyen sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo y, en algunas realizaciones, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio y hierro. Los compuestos que son ácidos en la naturaleza también son capaces de formar sales básicas con compuestos que incluyen un grupo amino.

45 Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, el término “hidrato” significa un compuesto o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, el término “solvato” significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente a un compuesto. El término “solvato” incluye hidratos (por ejemplo, mono-hidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

5 Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, el término “polimorfo” significa formas cristalinas sólidas de un compuesto o complejo del mismo. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden mostrar diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, el término “amino” o “grupo amino” significa un grupo monovalente de la fórmula $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo})$, $-NH(\text{arilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$, $-N(\text{arilo})_2$ o $-N(\text{alquilo})(\text{arilo})$.

10 Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, los acrónimos o símbolos para grupos o reactivos tienen la siguiente definición: HPLC = cromatografía líquida de alta resolución; TFA = ácido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; CH_3CN = acetonitrilo; HOAc = ácido acético; DCM = diclorometano; ácidos de Lewis = Et_2AlCl , $EtAlCl_2$, BF_3 , $SnCl_4$, $AlCl_3$, $Ti(\text{isopropóxido})_4$ y $TiCl_4$.

15 Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, el término “sustituido” o “sustitución”, cuando se usa para describir una estructura o resto químico, se refiere a un derivado de la estructura o resto en donde uno o más de sus átomos de hidrógeno se sustituye con un sustituyente tal como, aunque no limitado a: alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo; alcoxilalquilo; aroilo; halo; haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo); heterocicloalquilo; haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi); hidroxilo; alcoxi; cicloalquiloxi; heterociclooxi; oxo; alcanoililo; arilo; heteroarilo (por ejemplo, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo y pirimidilo); arilalquilo; alquilarilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquilheteroarilo; heterociclo; heterocicloalquil-alquilo; ariloxi, alcanoiloxi; amino; alquilamino; arilamino; arilalquilamino; cicloalquilamino; heterocicloamino; amino mono- y di-sustituido; alcanoilamino; aroilamino; aralcanoilamino; aminoalquilo; carbamilo (por ejemplo, $CONH_2$), carbamilo sustituido (por ejemplo, $CONH$ -alquilo, $CONH$ -arilo, $CONH$ -arilalquilo o ejemplos donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno); carbonilo; alcoxicarbonilo; carboxi; ciano; éster; éter; guanidino; nitro; sulfonilo; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; arilalquilsulfonilo; sulfonamido (por ejemplo, SO_2NH_2); sulfonamido sustituido; tiol; alquiltio; ariltio; arilalquiltio; cicloalquiltio; heterociclotio; alquiltiono; ariltiono; y arilalquiltiono. En algunas realizaciones, un sustituyente en sí mismo puede sustituirse con uno o más restos químicos tales como, aunque no limitados a, los descritos en este documento.

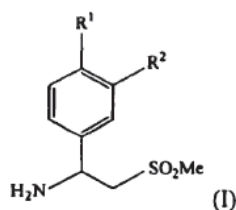
25 Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, el término “aproximadamente” se usa para especificar que los valores dados son aproximados. Por ejemplo, el término “aproximadamente”, donde se usa en conexión con temperaturas de reacción, denota que las desviaciones de temperatura dentro del 30%, 25%, 20%, 15%, 10% o 5% están incluidas por la temperatura indicada. De forma similar, el término “aproximadamente”, donde se usa en conexión con el tiempo de reacción, denota que las desviaciones de periodo de tiempo dentro del 30%, 25%, 20%, 15%, 10% o 5% están incluidas por el periodo de tiempo indicado.

30 Si la estereoquímica de una estructura o una parte de la misma no está indicada, por ejemplo, con líneas gruesas o de trazos, la estructura o parte de la misma se va a interpretar como que incluye todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas y racémicas de los compuestos.

La descripción puede entenderse más completamente por referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, que se pretende que ejemplifiquen realizaciones no limitantes.

40 4.2. Procedimientos

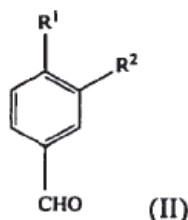
Se proporcionan en este documento procedimientos para la preparación de compuestos de aminosulfona. En una realización, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I):



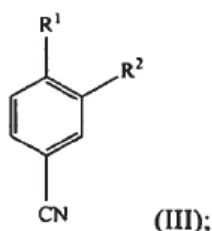
45 o una sal, solvato que incluye un hidrato, estereoisómero o polimorfo del mismo, en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1 - C_6) sustituido o no sustituido, alcoxi (C_1 - C_6) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C_3 - C_{18}), cicloalcoxi (C_3 - C_6), ciano o cicloalquil (C_3 - C_{18})-alcoxi (C_1 - C_6),

que comprende las etapas de:

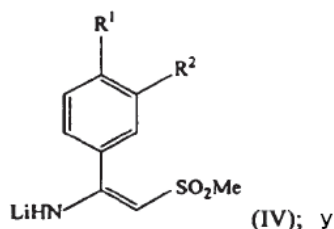
(1) hacer reaccionar un aldehído de Fórmula (II):



con hidroxilamina, o una sal de la misma, para formar un nitrilo de Fórmula (III):



5 (2) hacer reaccionar el nitrilo de Fórmula (III) con $\text{LiCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, para formar una enamina de Fórmula (IV):



(3) reducir la enamina de Fórmula (IV) para formar el compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo.

10 En la etapa (1), la reacción entre el aldehído de Fórmula (II) y la hidroxilamina, o una sal de la misma, puede darse en un disolvente tal como, aunque no limitado a, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, dietiléter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metilpirrolidinona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, ácido fórmico, ácido acético y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es acetonitrilo. En otra realización, el disolvente es ácido fórmico. En otra realización, el disolvente es ácido acético.

En la etapa (1), la temperatura de reacción puede estar entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 90°C. En una realización, la temperatura de reacción está entre aproximadamente 65°C y aproximadamente 85°C.

15 En la etapa (1), el tiempo de reacción puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, dependiendo de la temperatura de reacción. En general, cuanto mayor es la temperatura de reacción, menor es el tiempo de reacción. En una realización, el tiempo de reacción es aproximadamente 5 horas donde la temperatura de reacción está entre aproximadamente 65°C y aproximadamente 85°C.

20 En una realización, la reacción entre el aldehído de Fórmula (II) y la hidroxilamina, o una sal de la misma, se da en acetonitrilo a una temperatura entre aproximadamente 65°C y aproximadamente 85°C durante aproximadamente 5 horas. En otra realización, la reacción entre el aldehído de Fórmula (II) y la hidroxilamina, o una sal de la misma, se da en ácido fórmico a una temperatura entre aproximadamente 65°C y aproximadamente 85°C durante aproximadamente 5 horas. En una realización adicional, la reacción entre el aldehído de Fórmula (II) y la hidroxilamina, o una sal de la misma, se da en ácido acético a una temperatura entre aproximadamente 65°C y
25 aproximadamente 85°C durante aproximadamente 5 horas.

En la etapa (2), la reacción entre el nitrilo de Fórmula (III) y $\text{LiCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ puede darse en un disolvente tal como, aunque no limitado a, dietiléter, tetrahidrofurano, N-metilpirrolidinona, MTBE, glime, diglime, tolueno, xileno, hexanos y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es una mezcla de tetrahidrofurano y hexanos.

30 En la etapa (2), la temperatura de reacción puede estar entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 60°C. En una realización, la temperatura de reacción está entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C.

En la etapa (2), el tiempo de reacción puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, dependiendo de la temperatura de reacción. En general, cuanto mayor es la temperatura de reacción, menor es el

tiempo de reacción. En una realización, el tiempo de reacción es aproximadamente 2 horas a una temperatura de reacción entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C.

En otra realización, la reacción entre el nitrilo de Fórmula (III) y $\text{LiCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ se da en tetrahidrofurano y hexanos a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C durante aproximadamente 2 horas.

5 El $\text{LiCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ en la etapa (2) puede prepararse haciendo reaccionar dimetilsulfona con butil-litio. La reacción entre dimetilsulfona y butil-litio puede darse en un disolvente tal como, aunque no limitado a, dietiléter, tetrahidrofurano, N-metilpirrolidinona, MTBE, glime, diglime, tolueno, xileno, hexanos y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es una mezcla de tetrahidrofurano y hexanos.

10 La reacción entre dimetilsulfona y butil-litio puede darse a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 20°C. En una realización, la temperatura de reacción está entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 5°C.

15 El tiempo de reacción entre dimetilsulfona y butil-litio puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, dependiendo de la temperatura de reacción. En general, cuanto mayor es la temperatura de reacción, menor es el tiempo de reacción. En una realización, el tiempo de reacción es aproximadamente 2 horas a una temperatura de reacción entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 5°C.

En una realización, el $\text{LiCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ en la etapa (2) se prepara haciendo reaccionar dimetilsulfona con butil-litio en tetrahidrofurano y hexanos a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 5°C durante aproximadamente 2 horas.

20 Cualquier agente reductor conocido en la técnica para reducir una enamina a una amina puede usarse para la reducción en la etapa (3). En una realización, el agente reductor es $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. En otra realización, el agente reductor es NaBH_4 .

25 La reducción en la etapa (3) puede darse en presencia de una fuente de ácido tal como, aunque no limitado a, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido 4-(trifluorometil)benzoico, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y mezclas de los mismos. En una realización, la fuente de ácido es ácido trifluoroacético. En otra realización, la fuente de ácido es ácido acético. En otra realización, la fuente de ácido es una mezcla de ácido trifluoroacético y ácido acético.

La reducción en la etapa (3) puede darse en un disolvente tal como, aunque no limitado a, acetato de etilo, dietiléter, tetrahidrofurano, ácido acético, acetonitrilo, N-metilpirrolidinona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexanos y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es una mezcla de tetrahidrofurano y hexanos.

30 La reducción en la etapa (3) puede darse a una temperatura entre aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C. En una realización, la reducción se da a una temperatura entre aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C. La reducción se lleva a cabo generalmente hasta que la reacción está esencialmente completa. En otra realización, la reducción se lleva a cabo durante al menos aproximadamente 1 hora a una temperatura entre aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C.

35 En una realización, la reducción en la etapa (3) se da a una temperatura entre aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C durante aproximadamente 1 hora en tetrahidrofurano y hexanos en presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y ácido trifluoroacético. En otra realización, la reducción en la etapa (3) se da a una temperatura entre aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C durante aproximadamente 1 hora en tetrahidrofurano y hexanos en presencia de NaBH_4 y ácido acético. En otra realización, la reducción en la etapa (3) se da a una temperatura entre
40 aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C durante aproximadamente 1 hora en tetrahidrofurano y hexanos en presencia de NaBH_4 , ácido trifluoroacético y ácido acético.

En los procedimientos donde la reducción en la etapa (3) forma una sal de Fórmula (I), tal como una sal de borato, la sal se hidroliza adicionalmente para formar el compuesto de Fórmula (I).

45 La hidrólisis puede darse en presencia de un catalizador ácido tal como, aunque no limitado a, ácido trifluoroacético, ácido 4-(trifluorometil)benzoico, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, anhídrido acético, y ácidos de Lewis (por ejemplo, Et_2AlCl , EtAlCl_2 , BF_3 , SnCl_4 , AlCl_3 , $\text{Ti}(\text{isopropóxido})_4$ y TiCl_4).

La hidrólisis puede ser una hidrólisis básica. Ejemplos no limitantes de bases incluyen NaOH , KOH , LiOH y $\text{Ca}(\text{OH})_2$. En una realización, la fuente de base es NaOH .

50 La hidrólisis puede darse a una temperatura entre aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C. En una realización, la reacción se da a una temperatura entre aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C. La hidrólisis se lleva a cabo generalmente hasta que la reacción está esencialmente completa. En una realización, la reacción se lleva a cabo durante al menos aproximadamente 1 hora a una temperatura entre aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C.

En otra realización, la hidrólisis se da a una temperatura entre aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 1 hora en presencia de NaOH.

5 Los compuestos de aminosulfona obtenidos usando los métodos descritos en este documento pueden usarse en procedimientos adicionales para proporcionar diversos compuestos descritos en, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. núms. 6.667.316 y 6.692.940.

10 En una realización, el compuesto de aminosulfona obtenido por los métodos proporcionados en este documento es un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ y R² son ambos alcoxi (C₁-C₆). En otra realización, el compuesto de aminosulfona obtenido por los métodos proporcionados en este documento es un compuesto de Fórmula (I) en donde R¹ y R² son ambos alquilo (C₁-C₆). En otra realización, el compuesto de aminosulfona obtenido por los métodos proporcionados en este documento es un compuesto de Fórmula (I) en donde uno de R¹ y R² es alcoxi (C₁-C₆), y el otro de R¹ y R² es alquilo (C₁-C₆). En otra realización, el compuesto de aminosulfona obtenido por los métodos proporcionados en este documento es un compuesto de Fórmula (I) en donde uno de R¹ y R² es alcoxi (C₁-C₆), y el otro de R¹ y R² es cicloalcoxi (C₃-C₆).

15 En una realización, R¹ es metoxi y R² es etoxi, es decir, el compuesto obtenido usando los métodos proporcionados en este documento es 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfonil)-et-2-ilamina. El compuesto puede usarse para proporcionar además, por ejemplo, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona, o una sal, solvato o estereoisómero del mismo, usando métodos conocidos en la técnica o descritos en este documento en algún sitio.

5. Ejemplos

20 5.1. 3-Etoxi-4-metoxibenzonitrilo

5.1.1. Método 1

25 Se cargaron 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (1000 g, 5,54 moles, de Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI) e hidroxilamina.HCl (462,5 g, 6,6 moles, de Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI) a un matraz de tres cuellos de 12 L a temperatura ambiente, seguido por la adición de acetonitrilo (5 L, de Fisher Scientific, Pittsburgh, PA). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15-20 minutos, y se observó una endoterma latente (~5-15°C por debajo de la temperatura ambiente). Después que la endoterma había bajado, la mezcla de reacción se calentó a 65-72°C. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a reflujo a 78-84°C. Después de 2-3 horas de reflujo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió con 1 L de agua desionizada. Se destilaron 3,5-4,0 L de acetonitrilo de la mezcla de reacción al vacío. El residuo concentrado se diluyó con 4 L de agua desionizada, y se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 horas. La mezcla se filtró entonces a temperatura ambiente al vacío. El sólido filtrado se lavó con 3-4 L de agua desionizada. El sólido se secó en una bandeja a 30-32°C durante 24-36 horas bajo una presión de 100-125 mm Hg (13,332-16,665 KPa). El rendimiento de 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo se encontró que era 940 g (95,5%) en base a la entrada de 1000 g de 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (el HPLC indicó 99,2% de pureza por el área del pico).

35 5.1.2. Método 2

De forma alternativa, se preparó 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo de forma similar según el procedimiento descrito en la Sección 5.1.1 anterior, excepto que el acetonitrilo se sustituyó con ácido fórmico (de Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI). El rendimiento de 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo se encontró que fue 90%.

5.1.3. Método 3

40 De forma alternativa, se preparó 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo de forma similar según el procedimiento descrito en la Sección 5.1.1 anterior, excepto que el acetonitrilo se sustituyó con ácido acético (de Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI). El rendimiento de 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo se encontró que fue 81% y 70% en base a 100 g y 500 g de entrada de 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído, respectivamente.

5.2. 2-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfonil)-et-2-ilamina a partir de 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo

45 5.2.1. Método 1

50 Se cargaron dimetilsulfona (191,1 g, 2,03 moles, de Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI) y tetrahidrofurano (1,65 L, de Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI) a un matraz de tres cuellos de 12 L a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0-5°C. Se añadió n-BuLi (750 ml de disolución 2,5M en hexanos, de Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI) al matraz a una velocidad tal que la mezcla de reacción se mantuvo a 0-5°C. Un enjuague en línea con 150 ml de tetrahidrofurano siguió. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 60-70 minutos. Después se cargó 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo (300,0 g, 1,69 moles, en 750 ml de tetrahidrofurano) al matraz a una velocidad tal que la mezcla de reacción se mantuvo a 0-5°C. Un enjuague en línea con 300 ml de tetrahidrofurano siguió. La mezcla se agitó a 0-5°C durante otros 10-15 minutos. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5-2 horas, mientras se purgaba con nitrógeno. Se cargaron entonces NaBH₄ (83,1

g, 2,20 moles, de Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI) y 150 ml de tetrahidrofurano a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 15-30 minutos. Se cargó HOAc (450 ml, 7,83 moles, de Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) al matraz a una velocidad tal que la mezcla de reacción se mantuvo a 0-5°C. La mezcla se agitó a 0-5°C durante unas 2-3 horas adicionales. La mezcla se cargó entonces con 2,25 L de NaOH (2,5N, pH 12 a 13, de Fisher Scientific, Pittsburgh, PA), y se agitó a 0-5°C durante otros 15-30 minutos. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo a aproximadamente 60°C. Después del reflujo durante 12-14 horas, la mezcla se enfrió a 35-40°C, y se añadieron 3,0 L de agua. La mezcla se enfrió adicionalmente a 0-5°C durante un periodo de 1,5-2 horas. La mezcla se filtró al vacío, y el sólido filtrado se lavó con 2 L de agua desionizada. El sólido se secó en una bandeja a 50-55°C al vacío. El rendimiento de 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfonil)-et-2-ilamina se encontró que era 352 g (76,1%) en base a 300 g de entrada de 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo (el HPLC indicó 99,74% de pureza por área del pico).

5.2.2. Método 2

De forma alternativa, se preparó 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfonil)-et-2-ilamina de forma similar según el procedimiento descrito en la Sección 5.2.1 anterior, excepto que se añadió ácido trifluoroacético junto con NaBH₄ como se describe en lo siguiente.

Se cargaron dimetilsulfona (14,1 g, 150 mmoles, de Aldrich Chemicals) y tetrahidrofurano (55 ml, de Aldrich Chemicals) a un RBF de tres cuellos a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 5-10°C. Se añadió n-BuLi (55 ml de disolución 2,5M en hexanos, de Aldrich Chemicals) al matraz a una velocidad tal que la mezcla de reacción se mantuvo a 5-10°C. Un enjuague en línea con 11 ml de tetrahidrofurano siguió. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 80 minutos. Se cargó entonces 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo (22,2 g, 125 mmoles, en 45 ml de tetrahidrofurano) al matraz a una velocidad tal que la mezcla de reacción se mantuvo a 0-5°C. Un enjuague en línea con 11 ml de tetrahidrofurano siguió. La mezcla se agitó a 0-5°C durante otros 10-15 minutos. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante otras 1,5-2 horas y después se transfirió a un RBF de tres cuellos de 1 L que contenía una suspensión de NaBH₄ (6,1 g, 163 mmoles, de Acros) en 90 ml de tetrahidrofurano mantenida a -10-0°C. Un enjuague en línea con 11 ml de tetrahidrofurano siguió. La mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 30 minutos. Se cargó TFA (43,3 ml, 563 mmoles, de Aldrich Chemicals) al matraz a una velocidad tal que la mezcla de reacción se mantuvo a 0-5°C. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 40 minutos y unas 15 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se cargó entonces con 22,3 ml de agua DI durante 5 minutos a 15-20°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se cargó NaOH acuoso (10N, 40 ml) al matraz durante 10-15 minutos a 45-50°C. La mezcla se agitó a 45-50°C durante 2 horas, a 60°C durante 1,5 horas, a temperatura ambiente toda la noche y 0-5°C durante 75 minutos. La mezcla se clarificó a 0-5°C y el filtrado se concentró en un Rotavapor. El material residual se cargó con agua DI (110 ml) y Alcohol reactivo (110 ml) y se agitó a 0-5°C durante 2 horas. La mezcla se filtró al vacío, y el sólido filtrado se lavó con Alcohol reactivo frío (3 x 22 ml) seguido por agua DI hasta que el pH del lavado alcanzó aproximadamente 8. El sólido se secó al aire, dando 24,1 g (70,5%) de 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfonil)-et-2-ilamina (el HPLC indicó 96,78% de pureza por el área del pico).

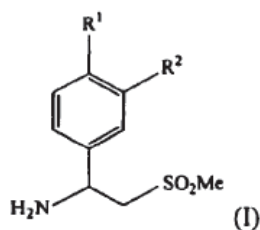
5.2.3. Método 3

De forma alternativa, se preparó 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfonil)-et-2-ilamina de forma similar según el procedimiento descrito en la Sección 5.2.1 anterior, excepto que se sustituyó NaBH₄ con NaBH(OAc)₃ (de Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI). En vez de NaBH₄, se añadieron 2,0 equivalentes de NaBH(OAc)₃ y 7,0 equivalentes de ácido trifluoroacético a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12-24 horas. La reacción se apagó con NaOH. La mezcla se filtró entonces al vacío, y el sólido filtrado se lavó con 2 L de agua desionizada. El sólido se secó en una bandeja a 50-55°C al vacío. El rendimiento de 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfonil)-et-2-ilamina se encontró que era 70% en base a 9 g de entrada de 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo.

De forma alternativa, se aisló 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfonil)-et-2-ilamina por extracción con DCM. El rendimiento de 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfonil)-et-2-ilamina por extracción se encontró que era 90% en base a 50 g de entrada de 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo.

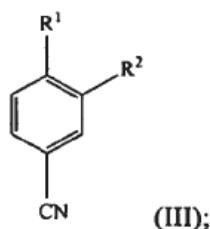
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (I):

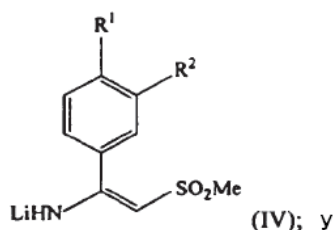


5 o una sal, solvato o estereoisómero del mismo, en donde R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) sustituido o no sustituido, alcoxi (C₁-C₆) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₈), ciano o cicloalquil (C₃-C₁₈)-alcoxi (C₁-C₆), que comprende las etapas de:

(1) hacer reaccionar un nitrilo de Fórmula (III):

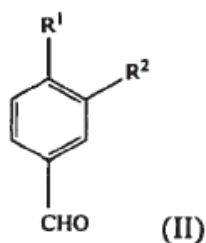


con LiCH₂SO₂CH₃, para formar una enamina de Fórmula (IV):



10 (2) reducir la enamina de Fórmula (IV) para formar el compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo del mismo.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el nitrilo de Fórmula (III) se forma haciendo reaccionar un aldehído de Fórmula (II):



15 con hidroxilamina, o una sal de la misma.

3. El procedimiento según la reivindicación 2, en donde la reacción entre el aldehído de Fórmula (II) y la hidroxilamina, o una sal de la misma, se da en un disolvente, en donde el disolvente es acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, dietiléter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metilpirrolidinona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, ácido fórmico, ácido acético, y una combinación de los mismos; y/o

20 en donde la reacción entre el aldehído de Fórmula (II) y la hidroxilamina, o una sal de la misma, se da a una temperatura entre 10°C y 90°C.

4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde $\text{LiCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ se prepara haciendo reaccionar Me_2SO_2 con n-BuLi.
5. El procedimiento según la reivindicación 4, en donde la reacción entre Me_2SO_2 y n-BuLi se da en un disolvente, en donde el disolvente es dietiléter, tetrahidrofurano, N-metilpirrolidinona, MTBE, glime, diglime, tolueno, xileno, hexanos o una combinación de los mismos; y/o
- en donde la reacción entre Me_2SO_2 y n-BuLi se da a una temperatura entre 0°C y 20°C .
6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la reacción entre el nitrilo de Fórmula (III) y $\text{LiCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ se da en un disolvente, en donde el disolvente es dietiléter, tetrahidrofurano, N-metilpirrolidinona, MTBE, glime, diglime, tolueno, xileno, hexanos, o una combinación de los mismos; y/o
10. en donde la reacción entre el nitrilo de Fórmula (III) y $\text{LiCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ se da a una temperatura entre 0°C y 60°C .
7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la enamina de Fórmula (IV) se reduce por $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o NaBH_4 ; y/o
- en donde la reducción de la enamina de Fórmula (IV) se da en presencia de un ácido, en donde el ácido es ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido 4-(trifluorometil)benzoico, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o una combinación de los mismos; y/o
15. en donde la reducción de la enamina de Fórmula (IV) se da en un disolvente, en donde el disolvente es acetato de etilo, dietiléter, tetrahidrofurano, ácido acético, acetonitrilo, N-metilpirrolidinona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexanos o una combinación de los mismos; y/o
- en donde la reducción de la enamina de Fórmula (IV) se da a una temperatura entre 0°C y 25°C .
20. 8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la reducción forma una sal de Fórmula (I); opcionalmente en donde la sal de Fórmula (I) se hidroliza para proporcionar el compuesto de Fórmula (I).
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en donde la hidrólisis se da a una temperatura entre 0°C y 80°C ; y/o
- en donde la hidrólisis se da en presencia de una base, en donde la base es NaOH, KOH, LiOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ o una combinación de las mismas, o en presencia de un ácido, en donde el ácido es ácido trifluoroacético, ácido 4-(trifluorometil)benzoico, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, anhídrido acético, un ácido de Lewis, o una combinación de los mismos.
25. 10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^1 y R^2 son ambos alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$).
11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^1 y R^2 son ambos alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$).
12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde uno de R^1 y R^2 es alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), y el otro de R^1 y R^2 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$).
30. 13. El procedimiento según la reivindicación 10, en donde R^1 es metoxi, y R^2 es etoxi.
14. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde uno de R^1 y R^2 es alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y el otro de R^1 y R^2 es cicloalcoxi ($\text{C}_3\text{-C}_6$).