

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 552**

51 Int. Cl.:

C07C 213/08 (2006.01)

C07C 215/28 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

C07C 233/18 (2006.01)

C07C 233/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2009 E 09721774 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2268603**

54 Título: **Proceso para la preparación de 2-amino-2-[2-(4-alquil-C3-C21-fenil)etil]propano-1,3-dioles**

30 Prioridad:

19.03.2008 EP 08153033

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

26.05.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

SEDELMEIER, GOTTFRIED

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 536 552 T3

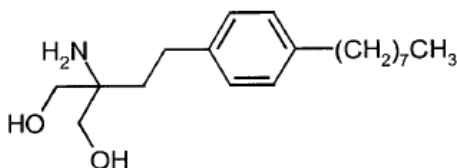
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Proceso para la preparación de 2-amino-2-[2-(4-alkil-C₃-C₂₁-fenil)etil]propano-1,3-dioles

La presente invención se refiere a procesos para la producción de 2-amino-2-[2-(4-alkil-C₂₋₂₀-fenil)etil]propano-1,3-dioles, y a compuestos para uso de éstos.

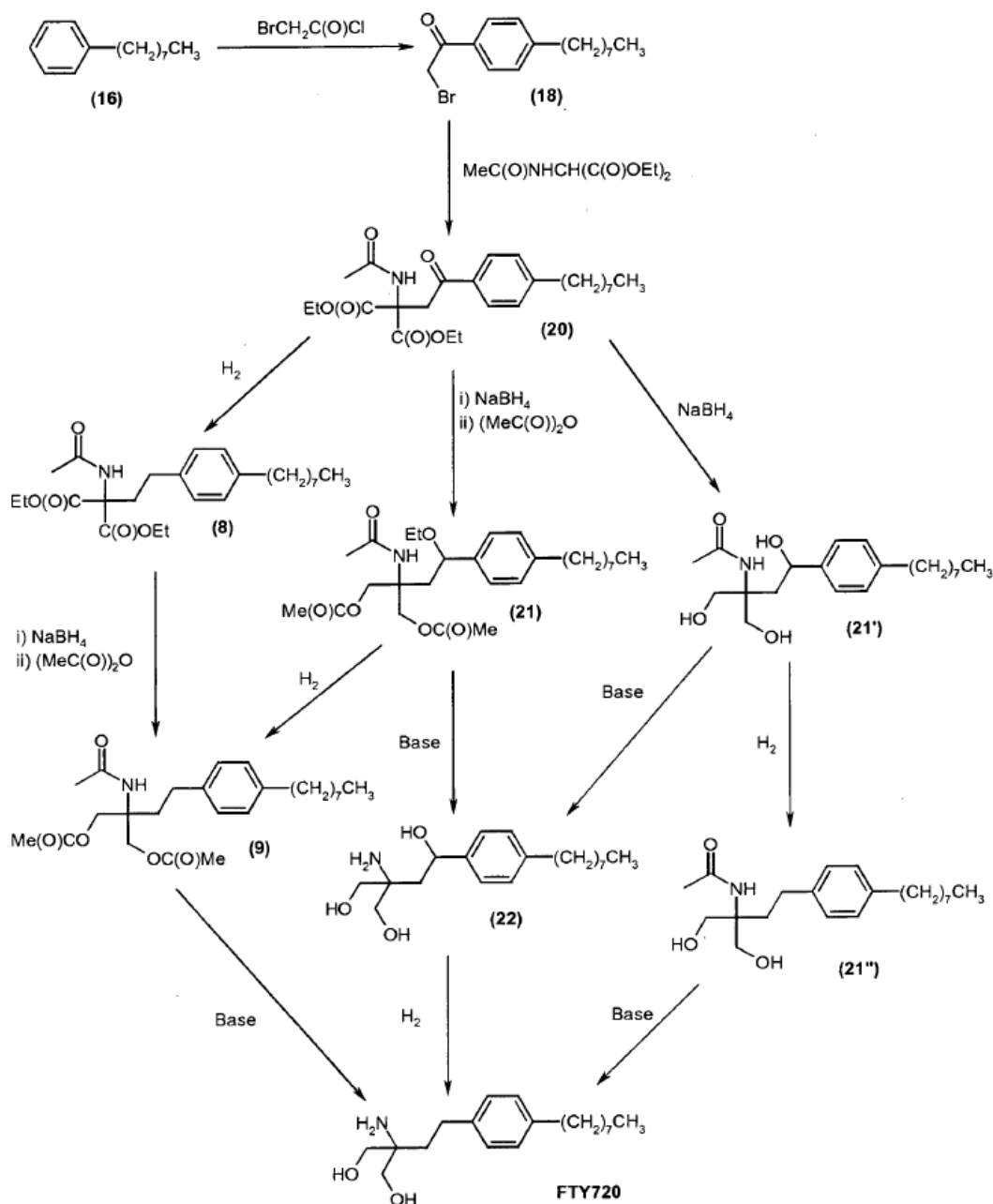
- 5 Los 2-amino-2-[2-(4-alkil-C₂₋₂₀-fenil)etil]propano-1,3-dioles se describen en EP-A-1627406 cuya descripción relevante se incorpora en la presente memoria por referencia. Tomando como base la actividad observada, se ha encontrado que los compuestos son útiles como inmunosupresores. De acuerdo con esto, los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de rechazo agudo de aloinjerto, enfermedades autoinmunes o rechazo de xenoinjerto. Un compuesto particular de este tipo es FTY720, es decir, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol, que tiene la estructura siguiente:



Se ha encontrado que FTY720 es útil en la prevención de enfermedades autoinmunes, tales como esclerosis múltiple. FTY720 es el modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (SIP) original que ha sido efectivo en ensayos clínicos para la Esclerosis Múltiple.

- 15 WO1995/03271, Pelliciani et al, J. Med. Chem 1994, No. 37, páginas 647-655 y ChemMedChem 2006, No. 1, páginas 528-531, así como Friedrich et al., Synlett. 2002, No. 4, páginas 619-621, describen determinados derivados de ácido 2-amino-4-fenil-4-oxo-butírico.

- WO 00/27798 describe varios procesos para la preparación de 2-amino-2-[2-(4-alkil-C₂₋₂₀-fenil)etil]propano-1,3-dioles. Algunos de estos procesos se ilustran en el esquema de reacción siguiente en relación con la producción de FTY720, usando los numerales de referencia proporcionados en la publicación:



Los procesos anteriores implican la formación del intermedio 18 mediante la acilación del compuesto 16. Sin embargo, el proceso de acilación resulta en una mezcla de productos sustituidos en orto, meta y para. Ninguno de estos productos tiene actividad biológica. Existe una necesidad de procesos para producir 2-amino-2-[2-(4-alkil- C_{2-20} -fenil)etil]propano-1,3-dioles, en particular FTY720 y sales de éste, que tengan regiospecificidad mejorada para la posición para del anillo de benceno.

Además, los procesos anteriores implican muchas etapas, es decir, muchas purificaciones o separaciones de los intermedios entre cada etapa, bien, por ejemplo, por cristalización, extracción filtración y/o precipitación. Existe una necesidad de una ruta de producción mejorada que requiera menos purificaciones de intermedios o procesamiento.

Según la presente invención, se proporcionan nuevos procesos para la producción de 2-amino-2-[2-(4-alkil- C_{2-20} -fenil)etil]propano-1,3-dioles, en particular FTY720, en forma libre o en forma de sal. Los procesos y otra materia relacionada de la presente invención se proporcionan en las reivindicaciones que se incorporan aquí por referencia, y en la descripción posterior.

Los nuevos procesos de la invención pueden llevarse a cabo en un modo de flujo continuo, por ejemplo, como una reacción en cascada multi-componente. Por ejemplo, la base libre de FTY720 podría desarrollarse de una manera continua, por ejemplo, sólo en una etapa. Este método mejorado puede reducir o incluso eliminar la necesidad de

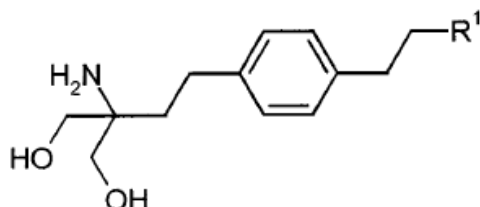
purificar o separar los diferentes intermedios. El proceso de la invención puede reducir o incluso eliminar las purificaciones y separaciones entre las etapas.

La presente invención proporciona procesos para la producción de 2-amino-2-[2-(4-alkil-C₂₋₂₀-fenil)etil]propano-1,3-dioles, en particular FTY720, en forma libre o en forma de sal, en un flujo continuo, por ejemplo, una reacción Dominó multi-componente.

La reacción en cascada multi-componente (o reacciones Dominó multi-componente) se definen como secuencias de reacciones elementales uni o bi-moleculares que proceden sin el aislamiento de intermedios o procesamiento de los compuestos formados en la o las etapas previas. Según la invención, los reactivos pueden añadirse en un orden secuencial bien definido, con o sin modificar las condiciones entre sus adiciones. En otra realización, todos los reactivos están presentes desde el comienzo del proceso, y las condiciones se cambian secuencialmente.

Las reacciones Dominó multi-componente se conocen en la técnica, y se describen, por ejemplo, en "Domino Reactions in Organic Synthesis", Angew. Chem. Int. Ed. Vol. 46, 17 Páginas: 2977-2978.

En un primer aspecto, se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (I), por ejemplo FTY720, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:

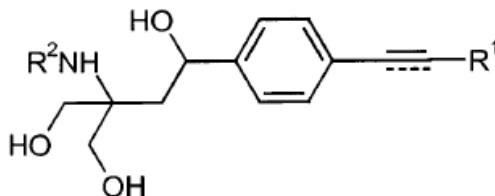


(I)

en el que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₈;

que comprende:

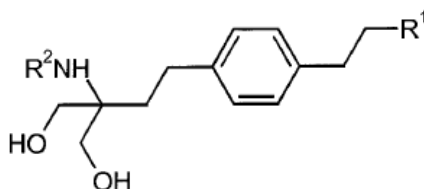
(a) reducir un compuesto de la Fórmula (III):



(III)

en el que R² es un grupo acilo; y "----" representa un tercer enlace opcional, por hidrogenación en presencia de un catalizador;

para formar un compuesto de la Fórmula (II):

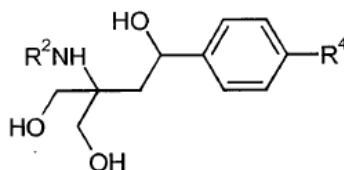


(b) desproteger el compuesto de Fórmula (II) para formar un compuesto de Fórmula (I); y

(c) opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable.

La reducción del compuesto de Fórmula (III) a un compuesto de Fórmula (II) se consigue por hidrogenación en presencia de un catalizador tal como un catalizador Pd-C.

Un compuesto de Fórmula (III) se obtiene por acoplamiento catalizado por metal, haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (V):



(V)

en el que R^4 es un grupo saliente y R^2 es un grupo acilo;
con un compuesto de la Fórmula (VI):



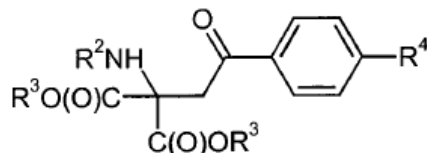
(VI)

5 en el que R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-18} .

El acoplamiento de los compuestos de Fórmulas (V) y (VI) se consigue usando procesos conocidos en la técnica, concretamente reacciones de acoplamiento catalizadas por metal. Es digno de mención particular el acoplamiento de Sonogashira (véase, por ejemplo, Synthesis (5), 761, (2007); Catalysis Communications, 7, 377 (2006); Org. Synth. Coll., 9, 117 (1998); Tet. Lett., 50, 4467 (1975); J.O.C, 63, 8551 (1998); Djakovitch et al., Adv. Synth. Catal. 346, 1782-1792 (2004); o Hua et al., Journ. Org. Chem., 71, 2535 (2006)). Así, en una realización particular, la reacción de los compuestos de Fórmulas (V) y (VI) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio. También pueden estar presentes uno o ambos de un co-catalizador de cobre y una amina.

Como ejemplo, el catalizador de paladio puede comprender uno o más ligandos seleccionados de ligandos halo (por ejemplo, cloro) y fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina). El co-catalizador de cobre puede ser, por ejemplo, un haluro de cobre, por ejemplo, yoduro de cobre. La amina puede ser, por ejemplo, trietilamina.

Un compuesto de Fórmula (V) puede obtenerse reduciendo un compuesto de la Fórmula (VII):

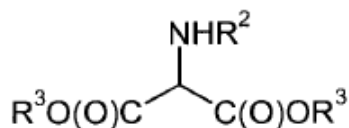


(VII)

en el que cada R^3 es independientemente alquilo C_{1-4} , R^2 es un grupo acilo y R^4 es un grupo saliente.

Como ejemplo, la reducción del compuesto de Fórmula (VII) puede conseguirse usando un agente reductor tal como un borohidruro de metal alcalino. Es digno de mención particular el borohidruro de sodio.

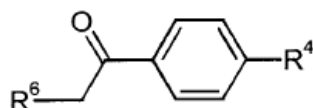
Un compuesto de Fórmula (VII) en el que R^4 es bromo se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (VIII):



(VIII)

en el que R^3 es como se ha definido anteriormente para un compuesto de la fórmula VII

25 con un compuesto de la Fórmula (IX):

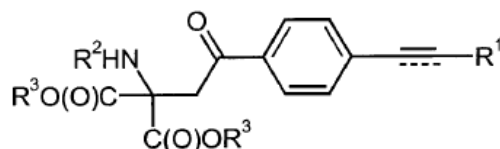


(IX)

en el que R^5 es un grupo saliente y R^4 es bromo.

La reacción de los compuestos de Fórmulas (VIII) y (IX) se lleva a cabo en presencia de una base capaz de abstraer el protón del átomo de carbono localizado en α respecto al átomo de nitrógeno del compuesto de Fórmula (VIII). Las bases ejemplares incluyen etanolato de sodio (etóxido de sodio).

- 5 Un compuesto de Fórmula (III) también se obtiene reduciendo un compuesto de la Fórmula (X):

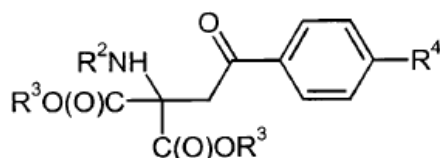


(X)

en el que cada R^2 es un grupo acilo, R^3 es independientemente alquilo C_{1-4} , R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-18} y "----" representa un tercer enlace opcional.

- 10 Como ejemplo, la reducción del compuesto de Fórmula (X) puede conseguirse usando un agente reductor tal como un borohidruro de metal alcalino. Es digno de mención particular el borohidruro de sodio.

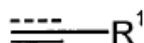
Un compuesto de Fórmula (X) se obtiene por acoplamiento catalizado por metal, haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (VII):



(VII)

en el que R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente,

- 15 con un compuesto de la Fórmula (VI):



(VI)

en el que R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-18} .

- 20 El acoplamiento de los compuestos de Fórmulas (VII) y (VI) se consigue usando procesos conocidos en la técnica, concretamente el acoplamiento de Sonogashira y otras reacciones de acoplamiento catalizadas por metal. En una realización particular, la reacción de los compuestos de Fórmulas (VII) y (VI) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio, un co-catalizador de cobre y una amina. Como ejemplo, el catalizador de paladio puede comprender uno o más ligandos seleccionados de ligandos halo (por ejemplo, cloro) y fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina). El co-catalizador de cobre puede ser, por ejemplo, un haluro de cobre, por ejemplo, yoduro de cobre.

- 25 Un compuesto de Fórmula (X) también puede obtenerse directamente haciendo reaccionar compuestos de las Fórmulas (VIII), (IX) y (VI), en un flujo continuo, por ejemplo como una reacción Dominó multi-componente. Opcionalmente, en una primera etapa, los compuestos de las Fórmulas (VIII) y (IX) se mezclan (dando lugar a la formación de un compuesto de fórmula (VII)), y en una etapa consecutiva, se añade un compuesto de fórmula (VI), dando lugar a la formación del compuesto de Fórmula (X).

- 30 La presente invención también proporciona un proceso alternativo para la producción de un compuesto de la Fórmula (I), por ejemplo FTY720, o una sal farmacéuticamente aceptable, que comprende:

(a) reducir un compuesto de la Fórmula (X) para formar un compuesto de la Fórmula (IV) (como se describe más adelante en la presente memoria) por hidrogenación en presencia de un catalizador;

(b) reducir el compuesto de Fórmula (IV) con un agente reductor para formar un compuesto de Fórmula (II);

(c) desproteger el compuesto de Fórmula (II) para formar un compuesto de Fórmula (I); y

- 35 (d) opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable.

La reducción del compuesto de Fórmula (X) en un compuesto de Fórmula (IV) se consigue por hidrogenación en presencia de un catalizador tal como un catalizador Pd-C. La reducción del compuesto de Fórmula (IV) se consigue usando un agente reductor tal como un borohidruro de metal alcalino. Es digno de mención particular el borohidruro de sodio.

- 5 En otra realización, un compuesto de Fórmula (II) puede producirse en un proceso de flujo continuo, por ejemplo, a través de una reacción dominó, directamente a partir de un compuesto de Fórmula (X), en el que el proceso comprende las etapas de:

(a) reducir un compuesto de Fórmula (X) para formar un compuesto de Fórmula (IV) por hidrogenación en presencia de un catalizador); y

- 10 (b) reducir el compuesto obtenido en la etapa (a) para formar un compuesto de Fórmula (II).

Las reducciones en las etapas (a) y (b) se llevan a cabo como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

En un proceso adicional, un compuesto de Fórmula (X) se reduce a un compuesto de Fórmula (III).

Así, la invención también proporciona un proceso para la producción de un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo FTY720, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que comprende:

- 15 (a) reducir un compuesto de la Fórmula (X) para formar un compuesto de la Fórmula (III);

(b) reducir el compuesto de Fórmula (III) para formar un compuesto de Fórmula (II);

(c) desproteger el compuesto de Fórmula (II) para formar un compuesto de Fórmula (I); y

(d) opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable,

en el que el proceso se lleva a cabo opcionalmente en un flujo continuo, por ejemplo, como una reacción dominó.

- 20 En otro proceso, un compuesto de Fórmula (X) se reduce directamente en un compuesto de Fórmula (II). Así, la invención también proporciona un proceso para la producción de un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo FTY720, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que comprende:

(a) reducir un compuesto de la Fórmula (X) para formar un compuesto de la Fórmula (II);

(b) desproteger el compuesto de Fórmula (II) para formar un compuesto de Fórmula (I); y

- 25 (c) opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable,

en el que el proceso se lleva a cabo opcionalmente en un flujo continuo, por ejemplo, como una reacción dominó.

La reducción del compuesto de Fórmula (X) en un compuesto de Fórmula (II) puede conseguirse, por ejemplo, por hidrogenación, típicamente en presencia de un catalizador tal como Pd-C. En una realización particular, el compuesto de Fórmula (X) se reduce por hidrogenación en presencia de un disolvente ácido prótico tal como ácido acético. Los procedimientos adecuados son conocidos para los expertos en la técnica.

- 30

En otro proceso más, un compuesto de Fórmula (X) se produce en un flujo continuo, por ejemplo, como una reacción dominó. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (X) se produce directamente a partir de una mezcla de un compuesto de Fórmula (VIII), un compuesto de Fórmula (IX) y un compuesto de Fórmula (VI), es decir, sin procesamiento, por ejemplo, sin purificar, el compuesto intermedio de Fórmula (VII). Los compuestos de Fórmulas (VIII), (IX) y (VI) pueden mezclarse desde el comienzo de la reacción. Alternativamente, los compuestos de Fórmulas (VIII) y (IX) pueden mezclarse en primer lugar, y sólo después, se añadirá un compuesto de Fórmula (VI). El acoplamiento de los compuestos de Fórmulas (VIII) y (IX) puede llevarse a cabo como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. El acoplamiento de los compuestos de Fórmulas (VII) y (VI) también puede llevarse a cabo como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, a través de un proceso de Sonogashira.

- 35
- 40

Así, la invención también proporciona un proceso para la producción de un compuesto de Fórmula (X), que comprende:

(a) hacer reaccionar, en presencia de una base capaz de abstraer el protón del átomo de carbono localizado en α respecto al nitrógeno del compuesto de la fórmula VII, compuestos de las Fórmulas (VIII) y (IX) para obtener un compuesto de Fórmula (VII);

- 45

(b) hacer reaccionar, por acoplamiento catalizado por metal, un compuesto de la Fórmula (VI) directamente con el compuesto obtenido en la etapa (a) para obtener un compuesto de Fórmula (X)

en el que el proceso se lleva a cabo en flujo continuo, por ejemplo, como una reacción dominó.

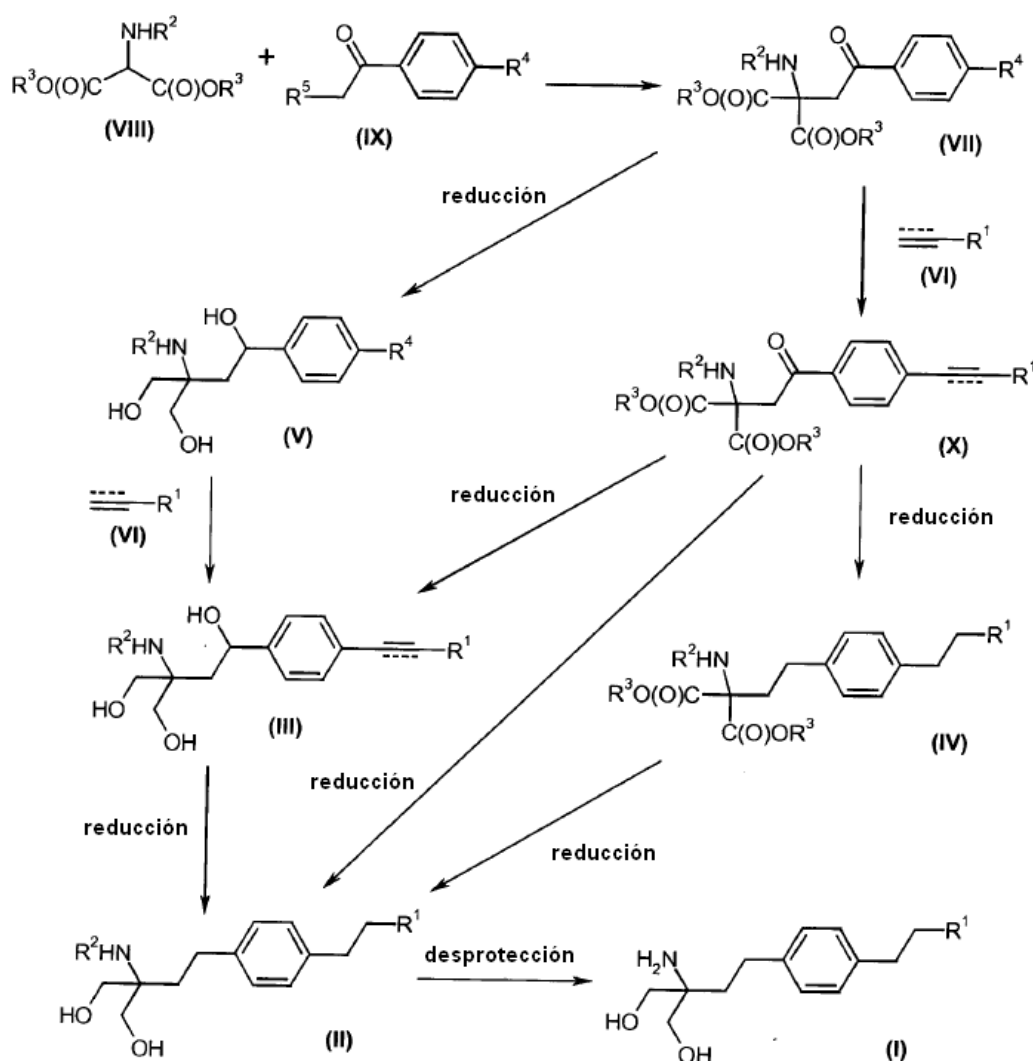
Así, la invención también proporciona un proceso continuo, por ejemplo, una reacción dominó multi-componente, para la producción de un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo FTY720, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que comprende

- 5 (a) hacer reaccionar, en presencia de una base capaz de abstraer el protón del átomo de carbono localizado en α respecto al nitrógeno del compuesto de la fórmula VII, compuestos de las Fórmulas (VIII) y (IX) para obtener un compuesto de Fórmula (VII);
- (b) hacer reaccionar, por acoplamiento catalizado por metal, un compuesto de la Fórmula (VI) directamente con el compuesto obtenido en la etapa (a) para obtener un compuesto de Fórmula (X);
- (c) reducir el compuesto directamente obtenido en la etapa (b) para obtener un compuesto de Fórmula (II);
- 10 (d) desproteger el compuesto de Fórmula (II) para formar un compuesto de Fórmula (I); y
- (e) opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable.

Opcionalmente, la etapa (c) se lleva a cabo como sigue:

- (c1) reducir el compuesto directamente obtenido en la etapa (b) por hidrogenación en presencia de un catalizador para obtener un compuesto de Fórmula (IV); y
- 15 (c2) reducir el compuesto directamente obtenido en la etapa (c1) con un agente reductor para obtener un compuesto de Fórmula (II).

Sólo para propósitos de ilustración, el esquema de reacción siguiente resume varios procesos de la invención como se define en las reivindicaciones, o de otra forma para simple descripción:



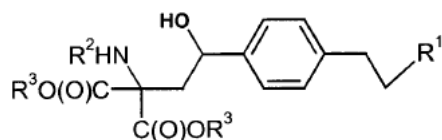
Como se puede observar en el Esquema anterior, el uso de compuestos de Fórmula (IX), que están fácilmente disponibles de fuentes comerciales, proporciona un proceso regioselectivo en el que se controla la formación de productos sustituidos en para.

- 5 La invención incluye los procesos anteriores para preparar el compuesto de Fórmula (I), así como cada etapa de éste y todas las combinaciones de etapas secuenciales, siempre que se encuentren en el alcance de las reivindicaciones. Como se ha mencionado anteriormente, el compuesto de Fórmula (I), por ejemplo FTY720, puede convertirse además en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

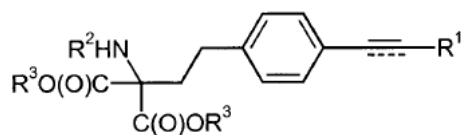
Los procesos particulares, siempre que se encuentren en el alcance de las reivindicaciones como parte de la invención, se muestran en los párrafos numerados siguientes:

- 10 1. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que comprende:
- (a) reducir un compuesto de la Fórmula (III) por hidrogenación en presencia de un catalizador para formar un compuesto de la Fórmula (II);
- (b) desproteger el compuesto de Fórmula (II) para formar un compuesto de Fórmula (I); y
- 15 (c) opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable.
2. Un proceso según el párrafo 1, en el que el compuesto de Fórmula (III) se obtiene haciendo reaccionar, por acoplamiento catalizado por metal, un compuesto de la Fórmula (V) con un compuesto de la Fórmula (VI).
3. Un proceso según el párrafo 2, en el que el compuesto de Fórmula (V) se obtiene reduciendo un compuesto de la Fórmula (VII).
- 20 4. Un proceso según el párrafo 3, en el que el compuesto de Fórmula (VII) se obtiene haciendo reaccionar, en presencia de una base capaz de abstraer el protón del átomo de carbono localizado en α respecto al nitrógeno del compuesto de la fórmula VII, un compuesto de la Fórmula (VIII) con un compuesto de la Fórmula (IX).
5. Un proceso según el párrafo 1, en el que el compuesto de Fórmula (III) se obtiene reduciendo un compuesto de la Fórmula (X) con un agente reductor.
- 25 6. Un proceso según el párrafo 5, en el que el compuesto de Fórmula (X) se obtiene haciendo reaccionar, por acoplamiento catalizado por metal, un compuesto de la Fórmula (VII) con un compuesto de la Fórmula (VI).
7. Un proceso según el párrafo 6, en el que el compuesto de Fórmula (VII) se obtiene haciendo reaccionar, en presencia de una base capaz de abstraer el protón del átomo de carbono localizado en α respecto al nitrógeno del compuesto de la fórmula VII, compuestos de las Fórmulas (VIII) y (IX) según el párrafo 4.
- 30 8. Un proceso según el párrafo 5, en el que el compuesto de Fórmula (X) se obtiene haciendo reaccionar, en presencia de una base capaz de abstraer el protón del átomo de carbono localizado en α respecto al nitrógeno del compuesto de la fórmula VII, compuestos de las Fórmulas (VIII) y (IX) y, por acoplamiento catalizado por metal, de la Fórmula (VI).
9. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que comprende:
- 35 (a) reducir un compuesto de la Fórmula (X) por hidrogenación en presencia de un catalizador para formar un compuesto de la Fórmula (IV);
- (b) reducir el compuesto de Fórmula (IV) con un agente reductor para formar un compuesto de la Fórmula (II);
- (c) desproteger el compuesto de Fórmula (II) para formar un compuesto de Fórmula (I); y
- 40 (d) opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable.
10. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que comprende:
- (a) reducir un compuesto de la Fórmula (X) para formar un compuesto de la Fórmula (II);
- (b) desproteger el compuesto de Fórmula (II) para formar un compuesto de Fórmula (I); y
- 45 (c) opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable.
11. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que comprende:

- (a) reducir un compuesto de la Fórmula (X) con un agente reductor para formar un compuesto de la Fórmula (III);
- (b) reducir el compuesto de la Fórmula (III) por hidrogenación en presencia de un catalizador para formar un compuesto de la Fórmula (II);
- (c) desproteger el compuesto de Fórmula (II) para formar un compuesto de Fórmula (I); y
- 5 (c) opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable.
12. Un proceso según el párrafo 9 o párrafo 10, en el que el compuesto de Fórmula (X) se obtiene haciendo reaccionar los compuestos de las Fórmulas (VII) y (VI) según el párrafo 6.
13. Un proceso según el párrafo 12, en el que el compuesto de Fórmula (VII) se obtiene haciendo reaccionar los compuestos de las Fórmulas (VIII) y (IX) según el párrafo 4.
- 10 14. Un proceso según el párrafo 9 o párrafo 10, en el que el compuesto de Fórmula (X) se obtiene haciendo reaccionar los compuestos de las Fórmulas (VIII), (IX) y (VI) según el párrafo 8.
15. Un proceso según cualquier párrafo anterior, que comprende convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal, por ejemplo, sal hidrocloreto.
- 15 16. Un proceso según cualquier párrafo anterior en el que el proceso se hace en un flujo continuo, por ejemplo, como una reacción dominó multi-componente.
17. Un proceso según cualquier párrafo anterior en el que el compuesto de la Fórmula (I) es FTY720.
18. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (II) o una sal de éste, que comprende reducir un compuesto de la Fórmula (III) por hidrogenación en presencia de un catalizador, o reducir un compuesto de la Fórmula (X).
- 20 19. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (III) o una sal de éste, que comprende:
- (a) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (V) por acoplamiento catalizado por metal con un compuesto de la Fórmula (VI); o
- (b) reducir un compuesto de la Fórmula (X) con un agente reductor.
20. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal de éste, que comprende reducir un compuesto de la Fórmula (X).
- 25 21. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (X) o una sal de éste, que comprende, por acoplamiento catalizado por metal, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (VII) con un compuesto de la Fórmula (VI).
22. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (X) o una sal de éste, que comprende, en presencia de una base capaz de abstraer el protón del átomo de carbono localizado en α respecto al nitrógeno del compuesto de la fórmula VII, hacer reaccionar compuestos de las Fórmulas (VIII) y (IX) y, por acoplamiento catalizado por metal, de la Fórmula (IV).
- 30 23. Un proceso según los párrafos 18 a 22 en el que el proceso se hace en un flujo continuo, por ejemplo, como una reacción dominó multi-componente.
- 35 Además, la invención se refiere a los compuestos siguientes, y las sales de éstos, que pueden formarse durante las etapas de reducción, por ejemplo durante la reducción de un compuesto de fórmula (X):



(XIb)



(XIc)

Los procesos siguientes también están abarcados por la presente descripción:

1a. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula (XIa) que comprende reducir un compuesto de fórmula (X).

Los procesos siguientes también están abarcados por la presente descripción:

- 5 1a. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula (XIb) que comprende reducir un compuesto de fórmula (X).

Los procesos siguientes también están abarcados por la presente descripción:

1a. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula (XIc) que comprende reducir un compuesto de fórmula (X).

- 10 La invención también se refiere al uso de los diferentes compuestos, por ejemplo, seleccionados de compuestos de las Formulas (III), (V), (X), (XIb) y (XIc), y sus sales, para la producción de un 2-amino-2-[2-(4-alkil-C₂₋₂₀-fenil)etil]propano-1,3-diol, por ejemplo FTY720, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

El compuesto de Fórmula (I) o los compuestos intermedios pueden purificarse y/o separarse de una manera convencional tal como recristalización, cromatografía en columna, destilación, separación por centrifugación, lavado o secado.

- 15 El compuesto de Fórmula (I) puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreto, hidrobromuro, y sulfato, sales con ácidos orgánicos, tales como sales acetato, lactato, succinato o tartarato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metanosulfonato y bencenosulfonato. Una sal preferida es una sal hidrocloreto. Los compuestos de Fórmula (I), en particular FTY720, pueden convertirse en la forma de sal hidrocloreto según métodos conocidos, por ejemplo, por
20 adición de HCl a la última etapa de reacción o antes de recristalización.

Respecto a cada una de las varias Fórmulas y procesos descritos en la presente memoria, R¹ puede ser, por ejemplo, alquilo C₁₋₁₈, en el que el grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. En una realización, R¹ es hexilo. En una realización particular, R¹ es n-hexilo, es decir, el compuesto de Fórmula (I) es FTY720.

- 25 Los grupos protectores adecuados que pueden estar representados por R² se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, J. Wiley & Sons NY (1981), 219-287. Los ejemplos incluyen acilo tal como formilo, acetilo, benzoilo; alcóxicarbonilo, por ejemplo, terc-butiloxycarbonilo; aliloxycarbonilo; tritilo; y semejantes. En una realización, R² es acilo, por ejemplo, acetilo. Los grupos acilo pueden eliminarse usando procedimientos muy conocidos en la técnica. En una realización, R² es un grupo acilo que se elimina usando un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

- 30 Cada R³ puede seleccionarse independientemente de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo.

Los ejemplos de grupos salientes que pueden estar representados por R⁴ o R⁶ incluyen halo, es decir, flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización particular, R⁴ es bromo o cloro.

- 35 Los ejemplos de grupos salientes que pueden estar representados por R⁵ incluyen halo, es decir, flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización particular, R⁵ es bromo. Otros ejemplos incluyen grupos mesilato, besilato, tosilato, nosilato y brosilato, que pueden obtenerse por esterificación de un grupo hidroxilo con un haluro de sulfonilo apropiado.

En realizaciones, el tercer enlace opcional representado por "----" está ausente. En otras realizaciones, el tercer enlace opcional representado por "-----" está presente.

- 40 Los varios compuestos intermedios descritos en la presente memoria, por ejemplo, compuestos de las Fórmulas (III), (V), (VII), (X), (XIa), (XIb) y (XIc), también pueden tener utilidad terapéutica. En particular, los compuestos intermedios, por ejemplo, compuestos de las Fórmulas (III), (V), (VII), (X), (XIa), (XIb) y (XIc) pueden ser útiles como agonistas o antagonistas del receptor de esfingosina-1 fosfato (S1P), por ejemplo, para:

- 45 a) tratamiento y prevención de rechazo de trasplante de órgano o tejido, por ejemplo para el tratamiento de los receptores de trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñón, pancreático, piel o córnea, y la prevención de enfermedad injerto frente a huésped, tal como ocurre algunas veces después del trasplante de médula ósea; particularmente en el tratamiento de rechazo agudo o crónico de alo y xenoinjerto o en el trasplante de células productoras de insulina, por ejemplo, células de islote pancreático; y

- 50 b) tratamiento y prevención de enfermedad autoinmune o de afecciones inflamatorias, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con ellas, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, uveitis, psoriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras, enfermedades alérgicas, por ejemplo, asma alérgico, dermatitis atópica, rinitis/conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica por contacto, enfermedades inflamatorias opcionalmente con

reacciones aberrantes subyacentes, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. asma intrínseco, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis irritante por contacto y más dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad ocular inflamatoria, queratoconjuntivitis, miocarditis o hepatitis.

Para los usos anteriores, la dosificación requerida variará por supuesto dependiendo del modo de administración, la afección particular que se va a tratar y el efecto deseado. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios a dosificaciones diarias de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero grande, por ejemplo, seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a 2.000 mg, administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada.

Los compuestos pueden administrarse por cualquier ruta apropiada, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en la forma de un comprimido o cápsula, tópicamente o parenteralmente, por ejemplo intravenosamente. Pueden fabricarse composiciones farmacéuticas de manera convencional mezclando los compuestos con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas unitarias de dosificación para administración oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg de sustancia activa.

Los compuestos pueden administrarse en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, como se ha indicado anteriormente. Dichas sales pueden prepararse de manera convencional y presentan el mismo orden de actividad que los compuestos libres.

Los compuestos pueden administrarse como el único ingrediente activo o junto con otros fármacos en regímenes inmunomoduladores u otros agentes anti-inflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o crónico de aloinjerto o trastornos inflamatorios o autoinmunes. Por ejemplo, pueden usarse en combinación con inhibidores de calcineurina, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM 981; un inhibidor de mTOR, por ejemplo, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, CCI779, ABT578 o AP23573 etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; otro agonista del receptor S1P, por ejemplo, FTY720 o un análogo de éste; leflunomida o análogos de éste; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato mofetil; 15-desoxiespergualina o análogos de éste; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales frente a receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2 CD3, CD4, CD 11a/CD18, CD7, CD25, CD27, B7, CD40, CD45, CD58, CD137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB o sus ligandos, por ejemplo, CD154; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de unión recombinante que tiene al menos una parte del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de éste, por ejemplo, al menos una parte extracelular de CTLA4 o un mutante de éste unido a una secuencia de proteína no de CTLA4, por ejemplo, CTLA4Ig (por ejemplo, designada ATCC 68629) o un mutante de éste, por ejemplo, LEA29Y, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo, mA b o inhibidores de bajo peso molecular incluyendo antagonistas LFA-1, antagonistas de Selectina y antagonistas VLA-4.

Cuando un compuesto se administra conjuntamente con otro agente inmunomodulador o anti-inflamatorio, las dosificaciones del agente inmunomodulador o anti-inflamatorio co-administrado variarán por supuesto dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, de la afección que se va a tratar y así sucesivamente.

Así, se describen las realizaciones siguientes, que no forman parte de la invención excepto aquellas realizaciones mencionadas en las reivindicaciones:

1. Un método para tratar o prevenir rechazo de trasplante de órgano o tejido, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos intermedios, por ejemplo, seleccionados de los compuestos de las Fórmulas (III), (V), (VII), (X), (XIa), (XIb) y (XIc), o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

2. Un método para tratar o prevenir una enfermedad autoinmune o afección inflamatoria, por ejemplo esclerosis múltiple, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos intermedios, por ejemplo, seleccionados de los compuestos de las Fórmulas (III), (V), (VII), (X), (XIa), (XIb) y (XIc), o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

3. Un compuesto intermedio, por ejemplo, seleccionado de los compuestos de las Fórmulas (III), (V), (VII), (X), (XIa), (XIb) y (XIc), o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, para uso como un agente farmacéutico.

4. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos intermedios, por ejemplo, seleccionados de los compuestos de las Fórmulas (III), (V), (VII), (X), (XIa), (XIb) y (XIc), o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Uso de uno o más compuestos intermedios, por ejemplo, seleccionados de los compuestos de las Fórmulas (III), (V), (VII), (X), (XIa), (XIb) y (XIc), o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, para la preparación de un medicamento, por ejemplo, en un método como se ha descrito anteriormente.

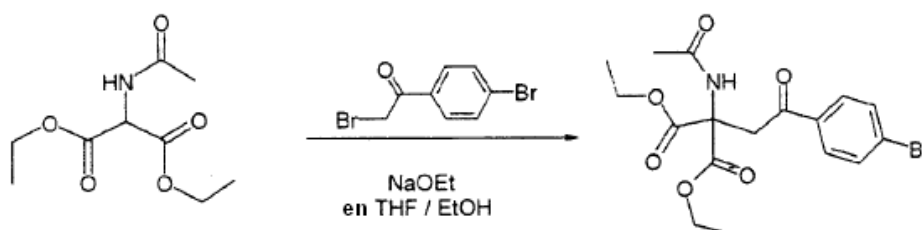
6. Una combinación farmacéutica que comprende (a) uno o más compuestos intermedios, por ejemplo, seleccionados de los compuestos de las Fórmulas (III), (V), (VII), (X), (XIa), (XIb) y (XIc), o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos; y (b) una segunda sustancia fármaco, siendo dicha segunda sustancia fármaco adecuada para la prevención o tratamiento de una afección descrita anteriormente.

5 7. Un método como se ha definido anteriormente que comprende la co-administración, por ejemplo concomitantemente o en secuencia, de (a) uno o más compuestos intermedios, por ejemplo, seleccionados de los compuestos de las Fórmulas (III), (V), (VII), (X), (XIa), (XIb) y (XIc), o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos; y (b) una segunda sustancia fármaco, siendo dicha segunda sustancia fármaco adecuada para la prevención o tratamiento de una afección descrita anteriormente.

10 La invención también proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo FTY720, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste en combinación con una proporción relativamente menor de uno o más compuestos intermedios, por ejemplo, seleccionados de los compuestos de Fórmulas (III), (V), (VII), (X), (XIa), (XIb) y (XIc), o una sal de éstos.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.

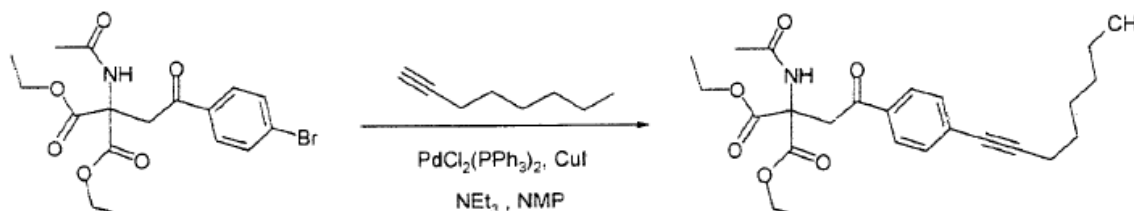
15 **Ejemplo 1:**



Un matraz seco se carga con una disolución (21% cont.) de etanolato de sodio 1,17 g (0,24 g = 3,62 mmoles) en etanol. La disolución se diluye con 2 ml de etanol abs. Después, se añaden en partes 1,04 g (4,81 mmoles) de acetamidomalonato de dietilo y se calienta hasta 60°C durante 30 minutos. La disolución amarilla clara se enfría hasta temperatura ambiente. A temperatura ambiente se añaden 0,051 g (1,81 mmoles) de 4-bromofenacilbromuro disuelto en 5 ml de etanol seco y 2 ml de THF seco mediante un embudo de adición en 10 minutos. El control por HPLC muestra conversión completa del 4-bromofenacilbromuro directamente después de completar la adición. La mezcla de reacción se para en 10% ácido cítrico (25 ml) a 0°C con agitación. Se añaden 50 ml de acetato de etilo y las fases se separan. La fase acuosa se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se extraen tres veces con disolución de KHCO₃ y finalmente se secan sobre MgSO₄. Después de filtrar, los disolventes se evaporan bajo presión reducida y finalmente en alto vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo. El producto crudo todavía contiene exceso de malonato de acetamido que se separa por cromatografía en columna en gel de sílice (tolueno:acetato de etilo = 1:1).

¹H-RMN: (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm), 1,25 (6H, t, -CH₃), 2,00 (3H, s, -CH₃ (Ac)), 4,22 (2H, s, -CH₂-), 4,28 (4H, q, O-CH₂-), 7,12 (1H, s, -NHCO), 7,62 (2H, d, arH), 7,84 (2H, d, arH). MS: [M+H]⁺ = 415

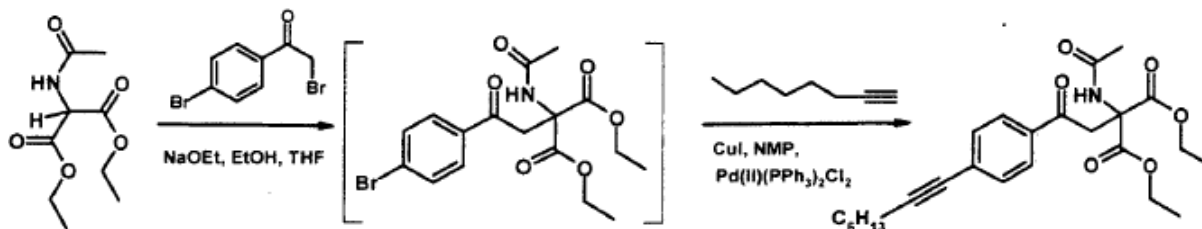
Ejemplo 2:



Un matraz seco se carga bajo nitrógeno seco con 0,83 g (2 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1, seguido de 9 ml de una mezcla NMP (N-metilpirrolidona) y trietilamina (2:1). A la disolución se añaden bajo nitrógeno 0,33 g (3 mmoles) de 1-octino, 8 mg de CuI (~ 2% en moles), y 21 mg (1,5% en moles) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche (15 h). El control por HPLC muestra conversión completa. A la mezcla de reacción naranja (suspensión) se añaden 30 ml de agua y 30 ml de t-butilmetiléter. La mezcla bifásica se agitó durante 10 min. y después se separan las fases. La fase orgánica se lava 3 veces con 20 ml de una disolución de ácido cítrico (10%) y finalmente 3 veces con 20 ml de disolución salina concentrada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora en vacío para proporcionar un aceite coloreado oscuro. El aceite crudo se desgasea finalmente en alto vacío.

^1H -RMN: (400 MHz, CDCl_3); δ_{H} (ppm) δ = 0,85 (3H, t, $-\text{CH}_3$), 1,18 (6H, t, $-\text{CH}_3$), 1,20-1,30 (4H, brm, 2 x $-\text{CH}_2-$), 1,30-1,46 (2H, brm, $-\text{CH}_2$), 1,50-1,58 (2H, m, $-\text{CH}_2$), 1,90 (3H, s, $-\text{CH}_3$ (Ac)), 2,35 (3H, t, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4,16 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 4,20 (4H, q, 2 x $-\text{O}-\text{CH}_2-$), 7,04 (1H, s, $-\text{NH}-\text{CO}$), 7,38 (2H, d, arH), 7,80 (2H, d, arH). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444,3$.

Ejemplo 3:



5

Un matraz de tres bocas de 50 ml, pre-secado bajo atmósfera de nitrógeno, se carga con 4,5 g (14 mmoles) de etóxido de sodio (disolución al 21% en etanol) y 7,5 ml de etanol seco adicional. Después, se añaden en pequeñas partes 4,5 g (21 mmoles) de dietiléster de ácido acetamido malónico a temperatura ambiente con agitación durante 10 minutos. La disolución amarilla clara se agita durante 30 min, adicionales a 25°C. Después, se añaden 1,9 g (7 mmoles) de 4-bromo-fen-acilbromuro disuelto en 7 ml de tetrahidrofurano y 23 ml de etanol mediante un embudo de adición en 30 min. a 25°C. El control por HPLC directamente después de la adición muestra conversión completa del fenacilbromuro.

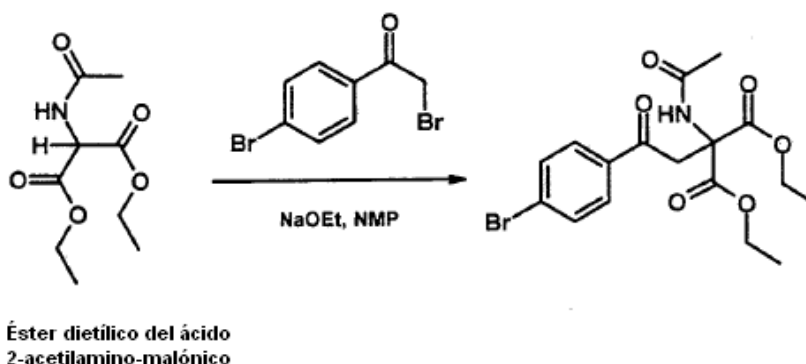
10

A la disolución de malonato alquilado se añaden 7 ml de NMP seco y 1,54 g (14 mmoles) de 1-Octino. Después, se añade la mezcla de catalizador de 0,047 g (0,25 mmoles) de yoduro de cobre y 0,197 (0,28 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-Pd(II). Posteriormente, la suspensión se calienta hasta 80°C. El análisis por HPLC después de 30 min. muestra conversión del intermedio arilbromuro. La mezcla de reacción se evapora en vacío. El residuo se disuelve en 60 ml de TBME y se extrae con 30 ml de agua. La fase acuosa se extrae dos veces con 30 ml de TBME y las fases orgánicas combinadas se lavan 4 veces con 20 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se filtra. El filtrado se evapora en vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con eluyentes (acetato de etilo:heptano, 1:2). ^1H -RMN como en el ejemplo 2.

15

20

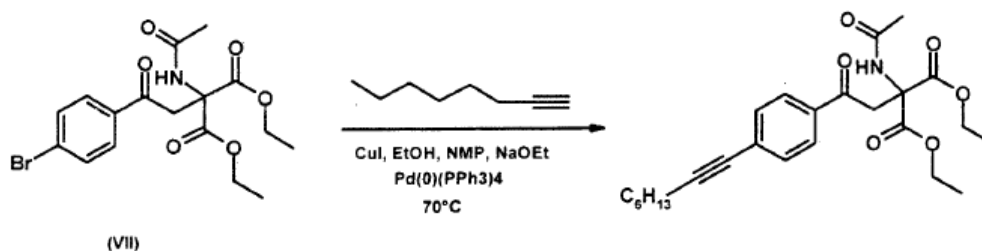
Ejemplo 4:



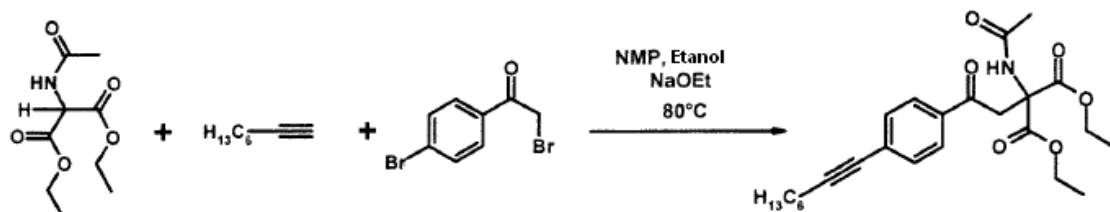
Un matraz seco se carga bajo N_2 con 3,25 g de una disolución de etóxido de sodio al 21% en etanol (correspondiente a 10 mmoles de etóxido de sodio) y 7,5 ml de NMP seco (N-metil pirrolidinona). Después, se añaden en partes 3,26 g (15 mmoles) de dietiléster de ácido 2-acetamido malónico sólido durante 10 minutos dando lugar a una suspensión marrón. Se añaden 3,0 ml de etanol seco adicionales y se calienta hasta 43°C obteniendo una disolución marrón-roja. Ahora, se añaden lentamente 1,39 g (5 mmoles) de 4-bromofenacil-bromuro disuelto en 14 ml de NMP en 25 minutos mediante un embudo de adición al malonato desprotonado. El control por HPLC directamente después de la adición muestra conversión del 4-bromo-fenacilbromuro al producto deseado.

25

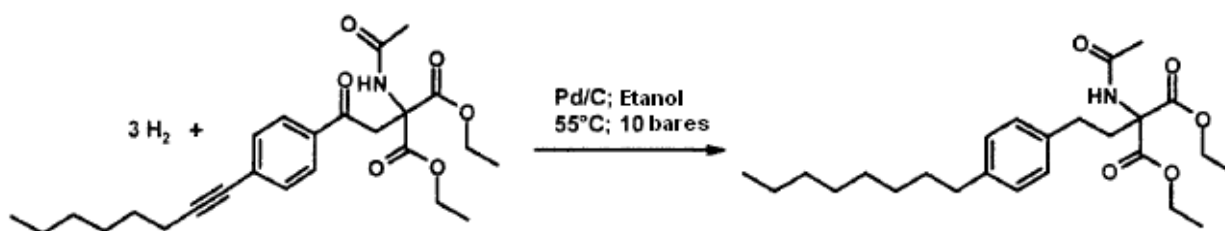
30

Ejemplo 5:

Una disolución de reacción que contiene 2 mmoles de producto VII se prepara como se describe en el ejemplo 3. La disolución se calienta hasta 65°C bajo argón. Después, se añade una disolución de 0,44 g (4 mmoles) de 1-octino, 16 mg (0,07 mmoles) de yoduro de cobre(I) y 56 mg (0,05 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)-Pd(0) en 2 ml de NMP. La reacción se calienta a 70°C. Después de 30 min., el control por HPLC muestra ya después de 25 min.

Ejemplo 6:

Un matraz de 3 bocas seco se carga bajo nitrógeno seco con 3,9 g (12 mmoles) de disolución de etóxido de sodio (21% en etanol), 15 ml de etanol, 3,9 g (18 mmoles) de dietiléster de ácido 2-acetamido-malónico. A la disolución resultante se añaden además 1,32 g (12 mmoles) de 1-octino, 0,04 g (0,2 mmoles) de yoduro de cobre (I) y 0,17 g (0,24 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-Pd-(II) resultando en una suspensión. A esta suspensión se añaden 1,7 g (6 mmoles) de 4-bromo-fenacilbromuro disuelto en 8,5 ml de NMP y 10 ml de etanol mediante un embudo de adición en 30 min. a temperatura ambiente. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se calienta con agitación a 88°C de temperatura externa (reflujo). El control por HPLC muestra después de 30 min. conversión al producto de alquilación (8,45 min.). La mezcla de reacción se evapora en vacío y se procesa y purifica como se describe en el ejemplo 3.

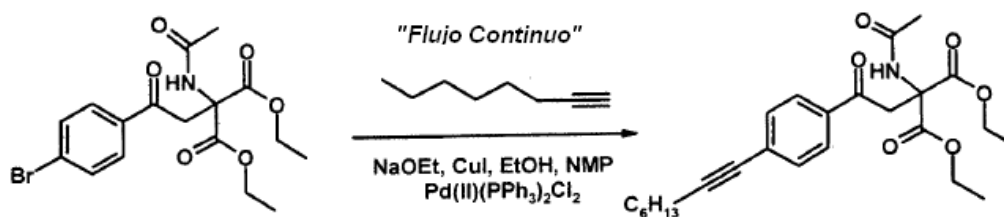
Ejemplo 7:

Un autoclave se carga con 0,91 g (2 mmoles) de material de partida del Ejemplo 5 y 40 ml de etanol, y 200 mg de catalizador Pd-C, (5%) (Degussa E-101). La mezcla de reacción se hidrogena a una temperatura de 55°C y 10 bares. Después de 18 h, la presión cayó hasta 4 bares. El análisis por HPLC muestra conversión del material de partida en un nuevo intermedio y en el producto deseado (IV). Se añadieron 200 mg más del mismo catalizador y la hidrogenación continuó a 4 bares y 55°C.

Después de 45 horas más, el control por HPLC muestra conversión neta al producto deseado (IV). La mezcla de reacción se filtra y se lava con etanol para eliminar el catalizador. El filtrado se evapora en vacío para proporcionar un aceite blanco (0,75 g) que cristalizó durante el almacenamiento a temperatura ambiente. ¹H-RMN y MS así como una comparación con una muestra auténtica prueba la estructura:

¹RMN: (400 MHz, CDCl₃); δ_H (ppm) δ = 0,85 (3H, t, CH₂-CH₃), 1,2-1,35 (16H, m, 6H: O-CH₂-CH₃, 10H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1,55 (2H, m, CH₂-CH₂-Ar), 1,95 (3H, s, CH₃-CO), 2,42 (2H, t, C-CH₂-CH₂-Ar), 2,5 (2H, t, C-CH₂-CH₂-Ar), 2,68 (2H, t, CH₂-Ar), 4,21 (4H, m, O-CH₂-CH₃), 6,75 (1H, s, NH-CO), 7,55 (4H, dd, CH_{Ar})

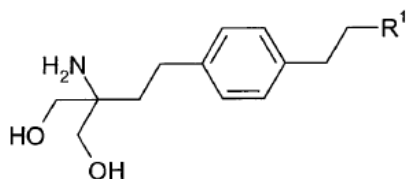
MS: [M+H]⁺ = 434

Ejemplo 8:

Se preparan 206 g de disolución de reacción con una concentración de 0,17 mmoles/g de producto VII como se describe en la primera etapa en el Ejemplo 3. Se prepara una segunda disolución de 0,23 g (1,2 mmoles) de yoduro de cobre(I), 0,98 g (1,4 mmoles) de cloruro de bis(trifenil-fosfina)-paladio-(II) y 7,71 g (69,9 mmoles) de 1-octino disuelto en 46,01 g de NMP. La disolución preparada tiene una concentración de 1,26 mmoles/g (1-octino/disolución). Ambas disoluciones se almacenan bajo nitrógeno. El microrreactor Ehrfeld se purga con etanol seco y el reactor en forma de meandro se calienta hasta 110⁰C. Después, la disolución con producto VII se ceba con 0,678 g/min y la disolución de 1-octino con 0,192 g/min. y el sistema se mantiene estable a una presión de 3,5 bares durante 45 min. y se recoge la disolución de reacción saliente. La disolución de reacción separada se procesa y lava como se describe en el Ejemplo 3.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:

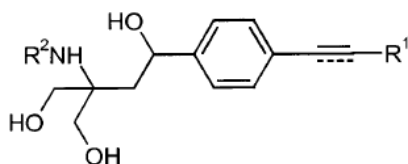


(I)

en el que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₈;

5 que comprende:

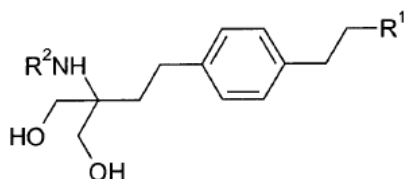
(a) reducir un compuesto de la Fórmula (III):



(III)

en el que R² es un grupo acilo; y "-----" representa un tercer enlace opcional por hidrogenación en presencia de un catalizador;

10 para formar un compuesto de la Fórmula (II):

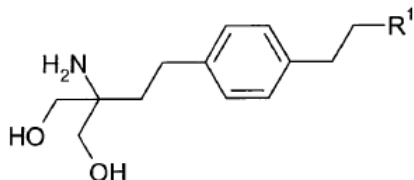


(II);

(b) desproteger el compuesto de Fórmula (II) para formar un compuesto de Fórmula (I); y

(c) opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:

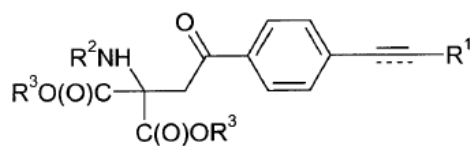


(I)

en el que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₈;

que comprende:

(a) reducir un compuesto de la Fórmula (X):

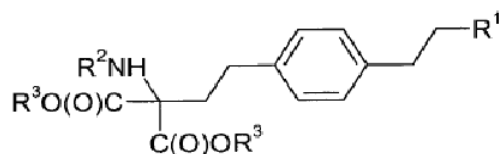


(X)

en el que R² es un grupo protector; cada R³ es independientemente alquilo C₁₋₄; y "----" representa un tercer enlace opcional

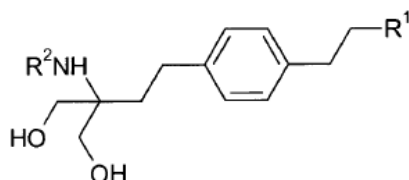
por hidrogenación en presencia de un catalizador;

- 5 para formar un compuesto de la Fórmula (IV):



(IV)

(b) reducir el compuesto de Fórmula (IV) con un agente reductor para formar un compuesto de la Fórmula (II):

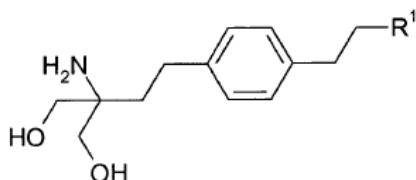


(II)

(c) desproteger el compuesto de Fórmula (II) para formar un compuesto de Fórmula (I); y

- 10 (d) opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable.

3. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:

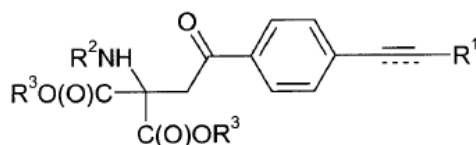


(I)

en el que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₈;

que comprende:

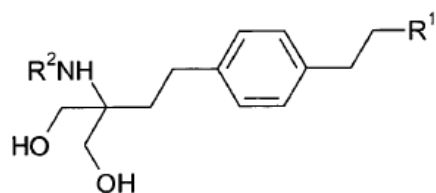
- 15 (a) reducir un compuesto de la Fórmula (X):



(X)

en el que R² es un grupo acilo; cada R³ es independientemente alquilo C₁₋₄; y "----" representa un tercer enlace opcional;

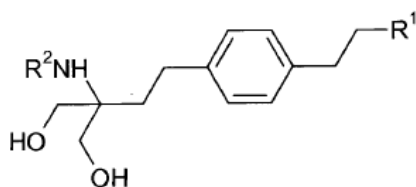
para formar un compuesto de la Fórmula (II):



(II)

- (b) desproteger el compuesto de Fórmula (II) para formar un compuesto de Fórmula (I); y
(c) opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable.

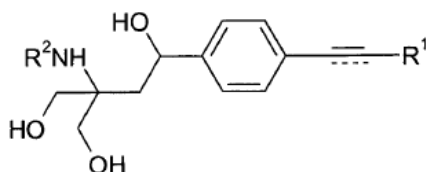
4. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (II) o una sal de éste:



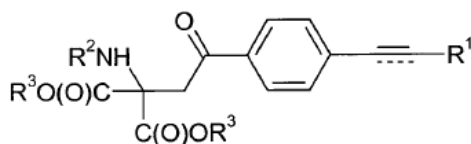
(II)

5

en el que R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-18} ; y R^2 es un grupo acilo;
que comprende reducir un compuesto de la Fórmula (III) o la Fórmula (X):



(III)

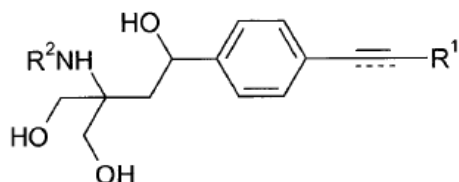


(X)

10

en los que R^2 es un grupo acilo; cada R^3 es independientemente alquilo C_{1-4} ; y "----" representa un tercer enlace opcional.

5. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (III) o una sal de éste:

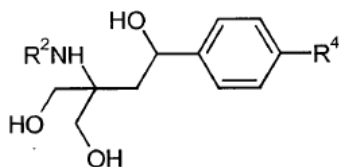


(III)

en el que R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-18} ; R^2 es un grupo acilo; y "----" representa un tercer enlace opcional.
que comprende:

15

(a) hacer reaccionar, por acoplamiento catalizado por metal, un compuesto de la Fórmula (V):



(V)

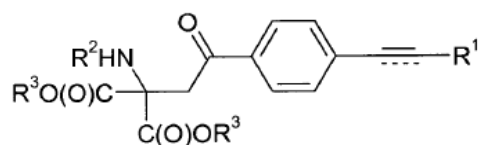
en el que R⁴ es un grupo saliente;
con un compuesto de la Fórmula (VI):



(VI)

5 o;

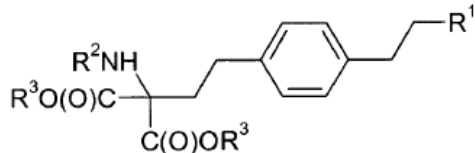
(b) reducir un compuesto de la Fórmula (X) con un agente reductor:



(X)

en el que cada R³ es independientemente alquilo C₁₋₄.

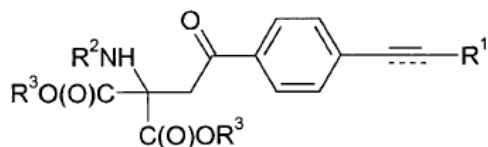
6. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal de éste:



(IV)

10

en el que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₈; R² es un grupo acilo; y cada R³ es independientemente alquilo C₁₋₄;
que comprende reducir un compuesto de la Fórmula (X):



(X)

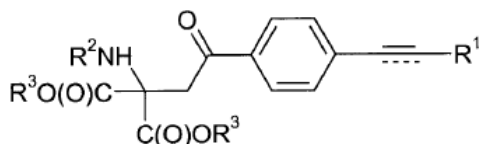
en el que "----" representa un tercer enlace opcional,

15

por hidrogenación en presencia de un catalizador.

7. Un proceso según cualquier reivindicación anterior, en el que R¹ es n-hexilo.

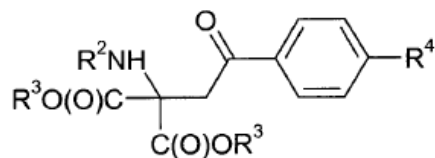
8. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (X) o una sal de éste:



(X)

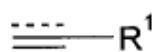
en el que R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-18} ; R^2 es un grupo acilo; cada R^3 es independientemente alquilo C_{1-4} ; y "-----" representa un tercer enlace opcional;

que comprende, por acoplamiento catalizado por metal, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (VII):



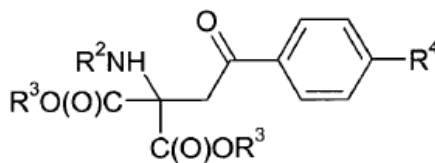
(VII)

- 5 en el que R^4 es un grupo saliente
con un compuesto de la Fórmula (VI):



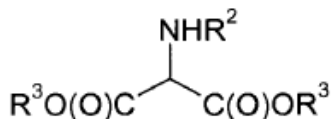
(VI)

9. Un proceso según la reivindicación 8, que comprende además, para la producción de un compuesto de la Fórmula (VII), o una sal de éste:



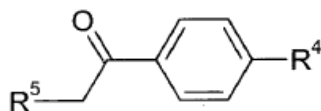
(VII)

- 10 en el que R^2 es un acilo; cada R^3 es independientemente alquilo C_{1-4} ; y el grupo saliente R^4 es un grupo bromo;
que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (VIII) presencia de una base capaz de abstraer el
protón del átomo de carbono localizado en α respecto al átomo de nitrógeno del compuesto de la fórmula (VIII):



(VIII)

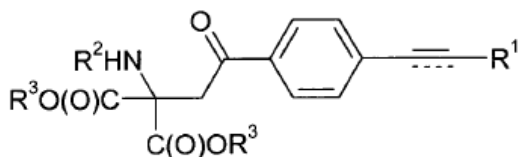
- 15 con un compuesto de la Fórmula (IX):



(IX)

en el que R^4 es un grupo bromo y R^5 es un grupo saliente.

10. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (X) o una sal de éste:



(X)

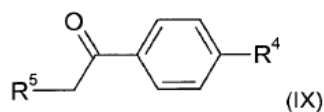
en el que R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-18} ; R^2 es un grupo acilo; cada R^3 es independientemente alquilo C_{1-4} ; y "-----" representa un tercer enlace opcional;

que comprende las etapas de:

- 5 (a) hacer reaccionar, en presencia de una base capaz de abstraer el protón del átomo de carbono localizado en α respecto al átomo de nitrógeno del compuesto de fórmula (VIII), un compuesto de la Fórmula (VIII)

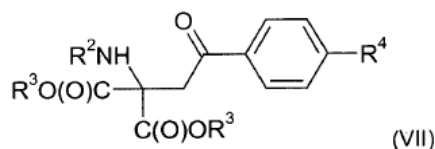


con un compuesto de la Fórmula (IX):



en el que cada R^4 y R^5 es un grupo saliente

- 10 para obtener un compuesto de Fórmula (VII):

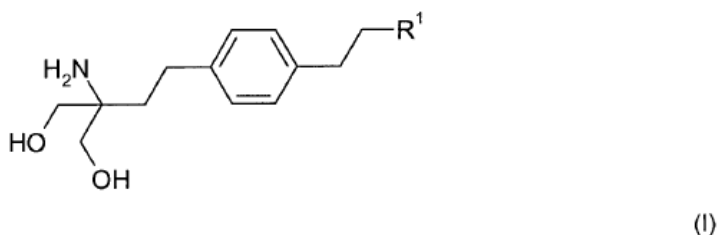


(b) hacer reaccionar, por acoplamiento catalizado por metal, un compuesto de la Fórmula (VI)



con el compuesto obtenido en la etapa (a) para obtener un compuesto de Fórmula (X).

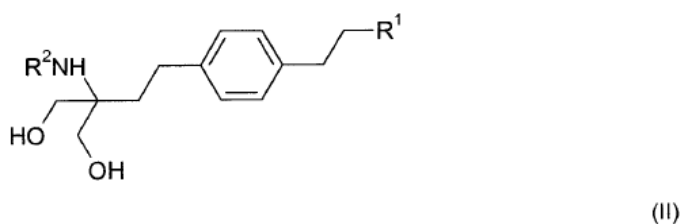
- 15 11. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



en el que R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-18} ;

que comprende

- 20 (a) preparar un compuesto de la Fórmula (X) o una sal de éste según la reivindicación 10,
(b) reducir el compuesto de la etapa (a) para formar un compuesto de fórmula (II):



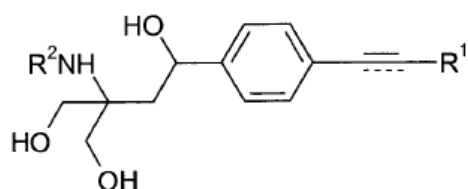
(c) desproteger el compuesto obtenido en la etapa (d) para formar un compuesto de Fórmula (I); y

(d) opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable.

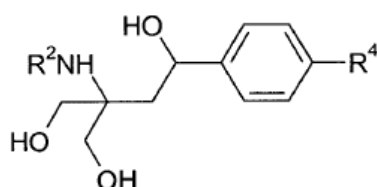
12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que se lleva a cabo en un flujo continuo.

13. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 10 u 11 que se lleva a cabo en un flujo continuo.

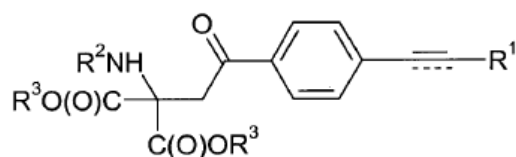
5 14. Un compuesto de una de las Fórmulas siguientes o, en cada caso, una sal de éstos:



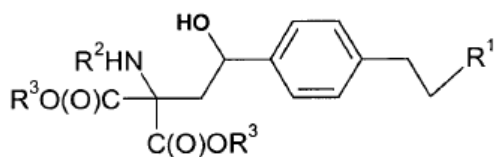
(III)



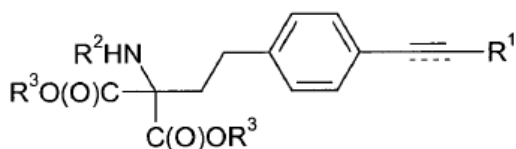
(V)



(X)



(XIb)



(XIc)

en los que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₈; R² es un grupo acilo;

cada R³ es independientemente alquilo C₁₋₄;

R⁴ es un grupo saliente;

10 y "-----" representa un tercer enlace opcional.