

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 985**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6561 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2010 E 10730679 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2448950**

54 Título: **Síntesis de sal disódica de N4-(2,2-dimetil-4-[(dihidrogeno fosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina**

30 Prioridad:

02.07.2009 US 270073 P

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

08.04.2016

73 Titular/es:

**RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 Veterans Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**FELFER, ULFRIED;
GISELBRECHT, KARL-HEINZ y
WOLBERG, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 565 985 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

Síntesis de sal disódica de N4-(2,2-dimetil-4-[(dihidrogeno fosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina

I. Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de la química farmacéutica/de procesos. En la presente memoria se divulgan métodos para sintetizar 2,4-pirimidindiaminas así como también intermedios usados en ellas. A modo de realización, en la presente memoria se proporciona un proceso para preparar sal disódica de N4-(2,2-dimetil-4-[(dihidrogeno fosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (compuesto de fórmula I), en particular hidratos (tales como hexahidrato) del compuesto de fórmula I, una 2,4-pirimidindiamina que es útil en el tratamiento y prevención de diversas enfermedades.

Sumario de la técnica anterior

Se han descubierto diversas clases de compuestos de 2,4-pirimidindiamina que tienen un gran número de usos terapéuticos. Véase, por ejemplo, la solicitud de Estados Unidos N.º Ser. 10/355.543 presentada el 31 de enero de 2003 (US 2004/0029902A1), la solicitud internacional N.º Ser. PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (documento WO 03/063794), la solicitud de Estados Unidos N.º Ser. 10/631.029 presentada el 29 de julio de 2003 (U.S. 2007/0060603), la solicitud internacional N.º Ser. PCT/US03/24087 (documento WO 2004/014382), la solicitud de Estados Unidos N.º Ser. 10/903.263 presentada el 30 de julio de 2004 (US2005/0234049) y la solicitud internacional N.º Ser. PCT/US2004/24716 (WO/2005/016893).

Uno de los procesos para preparar los compuestos de 2,4-pirimidindiamina se describe en la Solicitud de Estados Unidos N.º Ser. 11/539.074, presentada el 5 de octubre de 2006.

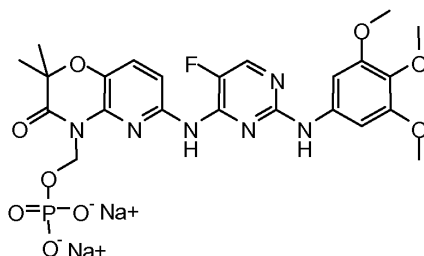
El documento WO 2008/064274 divulga profármacos de compuestos de 2,4-pirimidindiamina biológicamente activos, sales e hidratos de los profármacos, composiciones que comprenden los profármacos, intermedios y métodos para sintetizar los profármacos y métodos de uso de los profármacos en una variedad de aplicaciones.

Oslob J D et al. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 19 n.º 5, 1 de marzo de 2009) divulga profármacos solubles en agua de un inhibidor de aurora quinasa.

Chassaing C et al. (Journal of Medicinal Chemistry, vol. 51, n.º. 5, 13 de marzo de 2008) divulga la síntesis, farmacodinámica y farmacocinética de profármacos altamente solubles en agua de carbamatos de bencimidazol antihelmínticos.

II. Sumario de la invención

La invención comprende un proceso para preparar una sal disódica de N4-(2,2-dimetil-4-[(dihidrogeno fosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (compuesto de fórmula I):



I

así como sus hidratos (tales como hexahidrato). El compuesto de fórmula I (y sus hidratos) es una 2,4-pirimidindiamina que es útil en el tratamiento y prevención de diversas enfermedades. La invención además comprende intermedios de solvato útiles en el proceso.

El experto en la materia apreciará que las realizaciones resumidas anteriormente se pueden usar junto con cualquier combinación apropiada para generar realizaciones no expresamente citadas anteriormente y que dichas realizaciones se consideran parte de la presente invención.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 ilustra un experimento de calorimetría diferencial de barrido dinámico (DSC) en cubeta cerrada de fosfato de di-*terc*-butilclorometilo puro (3,834 mg).

La Figura 2 ilustra un experimento de Análisis Termo-gráfico (TGA) con fosfato de di-*terc*-butilclorometilo puro (7,7 mg).

5 La Figura 3 ilustra un experimento de calorimetría diferencial de barrido dinámico en cubeta cerrada de una solución del 36 % de fosfato de di-*terc*-butilclorometilo (5,6 mg) en DMAc.

La Figura 4 ilustra un experimento de calorimetría diferencial de barrido isoterma en cubeta cerrada de una solución del 36 % de fosfato de di-*terc*-butilclorometilo (10,9 mg) en DMAc a 80 °C.

10 Descripción detallada de la invención

1. Definiciones

Según se usa en la presente memoria, se aplican las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario.

15 A menos que se define lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen los mismos significados que se comprenden comúnmente por parte del experto en la materia a la cual pertenece la presente invención. Aunque se puedan usar cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria en la práctica o ensayo de la presente invención, ahora se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos.

20 "Amida" se refiere al grupo $R^{20}CON(R^{21})_2$ en el que R^{20} está seleccionado entre hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; y cada R^{21} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, o ambos R^{21} y el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo alifático de 4 a 6 miembros; o R^{20} y uno de R^{21} junto con el carbono y el nitrógeno al cual están unidos, respectivamente, se combinan para formar un anillo que contiene de 4 a 6 miembros y el otro R^{21} es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido. Las amidas incluyen amidas primarias, amidas secundarias (tales como, pero sin limitarse a, alquil formamidas y acetamidas, tales como *N*-metil acetamida) y amidas terciarias (tales como, pero sin limitarse a, *N,N*-dialquilacetamidas, *N,N*-dialquilformamidas, *N*-alquilpirrolidonas y *N*-alquiperidonas). Los ejemplos particulares de amidas terciarias apropiadas para su uso en los solvatos divulgados en la presente memoria incluyen, sin limitación, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidinona y *N*-metilpiperidinona.

35 "Alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, tales como, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo (CH_3-), etilo (CH_3CH_2-), *n*-propilo ($CH_3CH_2CH_2-$), isopropilo ($(CH_3)_2CH-$), *n*-butilo ($CH_3CH_2CH_2CH_2-$), isobutilo ($(CH_3)_2CHCH_2-$), *sec*-butilo ($(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$), *t*-butilo ($(CH_3)_3C-$), *n*-pentilo ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$) y neopentilo ($(CH_3)_3CCH_2-$). También a modo de ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo *n*-butilo, un grupo isobutilo, un grupo *sec*-butilo y *t*-butilo todos ellos representados por el término alquilo C_1-C_4 . De igual forma los términos que indican intervalos numéricos mayores de átomos de carbono son representativos de cualquier hidrocarbilo lineal o ramificado dentro del intervalo numérico. Este carácter inclusivo aplica a otros términos de hidrocarbilo que portan dichos intervalos numéricos.

45 "Base" se refiere a una sustancia que acepta protones. Los ejemplos de bases incluyen, pero sin limitarse a, carbonatos, tales como carbonato de cesio, carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, hidróxidos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio y amoníaco.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

50 "Solvato" se refiere a un complejo formado por medio de combinación de al menos una molécula de solvato con al menos una molécula de ion del soluto. El experto en la materia apreciará que la estequiometría del disolvente con respecto al soluto en un solvato puede ser mayor que uno, igual a uno o menor que uno. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico o una mezcla de ambos. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, pero sin limitarse a, metanol, ácido acético, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y agua. Cuando se usa en la presente memoria, no se pretende que el término "solvato" limite los compuestos de solvato descritos en la presente memoria a cualquier tipo particular de enlace (tal como enlaces iónico o covalente coordinado).

60 El término "sustituido", cuando se usa para modificar un radical o grupo especificado, significa que uno o más átomos de hidrógeno del radical o grupo especificado se sustituyen cada uno, independientemente del otro, por grupos de sustituyentes iguales o diferentes como se define a continuación.

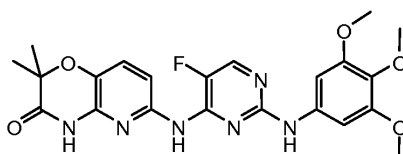
65 Grupos de sustituyentes sobre los alquilos opcionalmente sustituidos son alquilo, halo, haloalquilo, nitroso y ciano. Similarmente, se comprende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (tales como un carbono sustituido con cinco grupos, es decir, un carbono pentavalente). Dichos patrones de sustitución no permitidos se reconocen fácilmente por el experto en la materia.

2. Composiciones y proceso

Se divulgan métodos para sintetizar 2,4-pirimidindiaminas así como intermediarios usados en las mismas. A modo de realización, en la presente memoria se proporciona un proceso para preparar sal disódica de N4-(2,2-dimetil-4-[(dihidrogeno fosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido-[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidindiamina (Compuesto de fórmula I) (incluyendo sus hidratos, en particular un hexahidrato), una 2,4-pirimidindiamina que es útil en el tratamiento y prevención de diversas enfermedades.

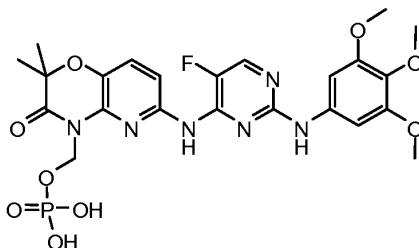
Se ha descrito el compuesto de fórmula I en la patente de Estados Unidos N.º 7.449.458, presentada el 19 de enero de 2006. Los progrupos que contienen fosfato tales como en los compuestos de fórmulas I, II, III y VI pueden aumentar la solubilidad de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina que exhiben pobre solubilidad en condiciones fisiológicas (por ejemplo, solubilidades de menos de aproximadamente 10 µg/ml). Los progrupos que contienen fosfato pueden coadyuvar la solubilidad del compuesto de 2,4-pirimidindiamina activo subyacente, lo que a su vez puede aumentar su biodisponibilidad cuando se administra por vía oral. Los progrupos de fosfato pueden metabolizarse por medio de las enzimas fosfatasa que se encuentran en el tracto digestivo, permitiendo la captación del fármaco activo subyacente.

La patente de Estados Unidos N.º 7.449.458, presentada el 19 de enero de 2006, divulga que la solubilidad y la biodisponibilidad oral de un compuesto de 2,4-pirimidindiamina biológicamente activo particular, tal como el compuesto de fórmula IV:



IV

aumenta de forma drástica cuando se formula de manera que incluye un progrupo en el átomo de nitrógeno del anillo como en el compuesto de fórmula II:

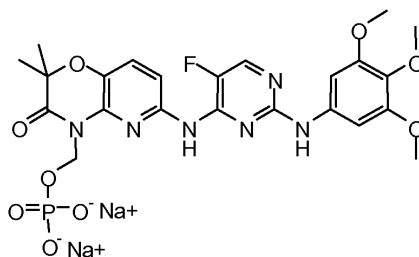


II

Cuando se encuentra que la solubilidad en agua del compuesto de fórmula IV está dentro del intervalo de aproximadamente 1-2 µg/ml en tampón acuoso en condiciones fisiológicas, se encuentra que la solubilidad del profármaco de fosfato correspondiente (compuesto de fórmula II) es mayor que 5 mg/ml en las mismas condiciones, o aproximadamente 2000 veces mayor. Esta solubilidad mayor en agua permite una mejor disolución en el intestino, facilitando de este modo la administración oral.

Se ha descrito un proceso para preparar el compuesto de fórmula I en la Solicitud de Estados Unidos N.º Ser. 11/539.074, presentada el 5 de octubre de 2006, que se incorpora por referencia en su totalidad en la presente divulgación.

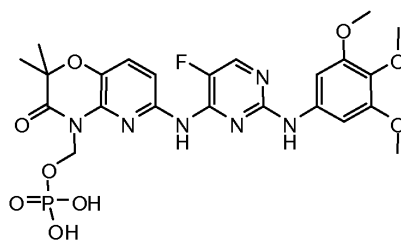
La invención incluye un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:



I

que comprende:

- a) poner en contacto un solvato de ácido de un compuesto de fórmula II:



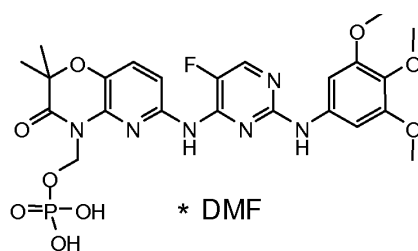
II

con una amida en condiciones apropiadas para formar un solvato de amida del compuesto de fórmula II; y

- 5 b) poner en contacto el solvato de amida con una base acuosa que comprende iones de sodio en condiciones apropiadas para formar el compuesto de fórmula I. En una realización particular, el compuesto de fórmula I es un hidrato, tal como un hexahidrato.

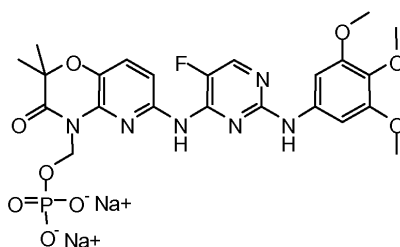
10 En algunas realizaciones, el solvato de ácido del compuesto de fórmula II es un ácido carboxílico. En algunas realizaciones, el ácido carboxílico es $R^1\text{COOH}$ en la que R^1 es -H o un alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes halo.

En otro aspecto la invención comprende el intermedio de solvato de amida nuevo de fórmula III:



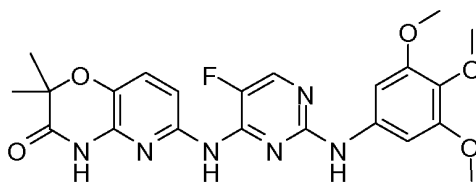
III

- 15 El solvato de amida III se puede sintetizar por medio de conversión de un solvato de ácido del compuesto de fórmula II en un solvato de amida III. El experto en la materia reconocerá, a la vista de la presente divulgación, que los solvatos de amida de fórmula II se pueden preparar por medio de otras formas de II, no solo solvatos de ácido de II.
- 20 En algunas realizaciones, las condiciones apropiadas para la formación de solvato de amida del compuesto de fórmula II comprenden poner en contacto el solvato de ácido con la amida terciaria a una temperatura de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, las condiciones apropiadas para formar el solvato de amida comprenden re-suspender el solvato de ácido en *N,N*-dimetilformamida (DMF) a una temperatura de aproximadamente 40 °C.
- 25 En algunas realizaciones, la base acuosa de la etapa b) anterior comprende hidróxido sódico (NaOH) y un alcohol, y las condiciones apropiadas para formar el compuesto de fórmula I comprenden una temperatura de entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 80 °C y un pH de aproximadamente 0 a aproximadamente 10,5. En algunas realizaciones, el alcohol incluye, pero sin limitarse a, metanol, etanol, iso-propanol, butanol, t-butanol, pentanol.
- 30 En algunas realizaciones, la base acuosa de la etapa b) anterior comprende hidróxido sódico (NaOH) y alcohol isopropílico (IPA) y las condiciones apropiadas para formar el compuesto de fórmula I comprenden una temperatura de aproximadamente 80 °C y un pH de aproximadamente 10,2.
- 35 En otro aspecto, la invención comprende un proceso para preparar un precursor (VI) del compuesto de fórmula I:



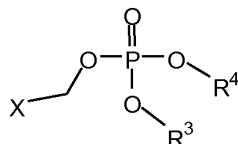
I

que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula IV:



IV

con un compuesto de fórmula V:



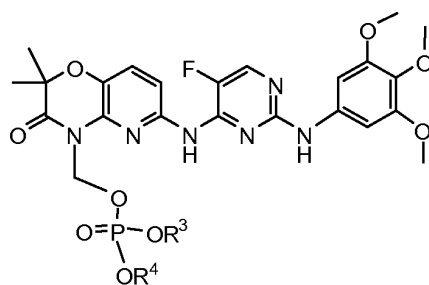
V

5

en presencia de una amida, en la que:

10 R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 ; y
X es halógeno;

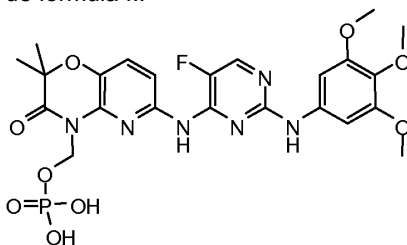
en condiciones apropiadas para formar un compuesto de fórmula VI:



VI

15 En otra realización, la invención comprende un método para convertir el precursor VI en el compuesto de fórmula I, comprendiendo el método:

a) poner en contacto el compuesto de fórmula VI con un ácido en condiciones apropiadas para formar un solvato de ácido de un compuesto de fórmula II:



II

20

b) poner en contacto el solvato de ácido del compuesto de fórmula II con una amida en condiciones apropiadas para formar un solvato de amida del compuesto de fórmula II; y

c) poner en contacto el solvato de amida del compuesto de fórmula II con una base acuosa que comprende iones de sodio en condiciones apropiadas para formar el compuesto de fórmula I.

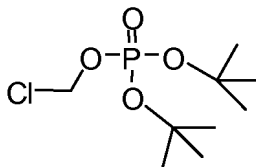
25

En una realización particular, el compuesto de fórmula I producido por medio de este método es un hidrato, tal como un hexahidrato.

En otra realización, la invención comprender la combinación secuencial de los dos métodos anteriores (es decir, un método que comprende el método para preparar el precursor VI seguido del método para convertir VI en el compuesto de fórmula I).

30

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula V es fosfato de di-*terc*-butil clorometilo:



Las condiciones apropiadas para producir el compuesto de fórmula VI pueden comprender:

- 5 (i) combinar el compuesto de fórmula IV con el compuesto de fórmula V con una base en un disolvente polar; y
 (ii) lavar el producto obtenido en la etapa (i) en una solución de base acuosa.

Los ejemplos de bases apropiadas para su uso en las etapas (i), (ii) o ambas incluyen, pero sin limitarse a, carbonatos, tales como carbonato de cesio, carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, hidróxidos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio y aminas 1^a, 2^a y 3^a tales como trietilamina, *N,N*-dimetilamina, *N,N*-dietilamina y amoníaco, así como también alcóxidos metálicos por ejemplo *t*-butóxido potásico.

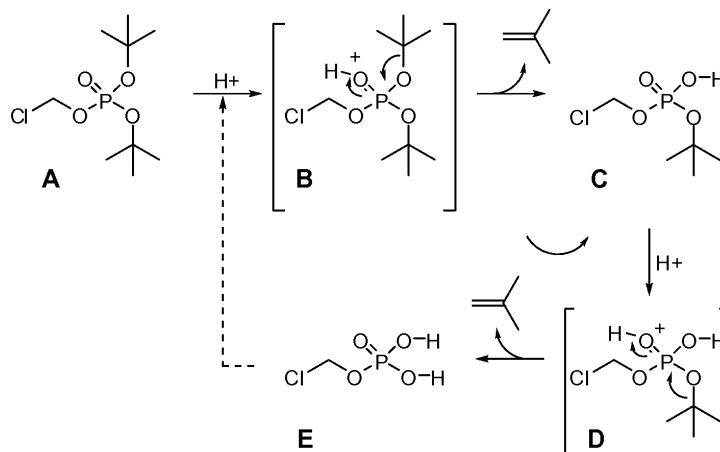
Los ejemplos de disolvente polar incluyen, pero sin limitarse a, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-diacetamida, tetrahidrofurano, diclorometano, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido. También se pueden usar mezclas de dichos disolventes como es conocido por parte del experto en la materia. Además, los expertos en la materia comprenderán que dichos disolventes polares pueden incluir componentes no polares en una mezcla con uno o más disolventes polares con tal de que la mezcla de disolventes resultante sea polar. Normalmente, los disolventes considerados polares incluyen los que tienen una constante dieléctrica, ϵ , de al menos aproximadamente 5 y normalmente mayor que aproximadamente 7 o 8. Por ejemplo, tetrahidrofurano tiene una constante dieléctrica, ϵ , de 7,6, mientras que DMF tiene una constante dieléctrica de 37.

En algunas realizaciones, la base de la etapa (i) anterior comprende al menos uno de carbonato de cesio (Cs₂CO₃) y carbonato potásico (K₂CO₃); el disolvente polar comprende al menos uno de DMF y *N,N*-dimetilacetamida (DMAc); y la base acuosa de la etapa (ii) anterior comprende al menos uno de bicarbonato potásico (NaHCO₃) e hidróxido sódico (NaOH).

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula VI no está aislado.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula V está estabilizado con disolvente de *N,N*-dimetilacetamida (DMAc).

Generalmente, el compuesto de fórmula V, tal como, fosfato de di-*terc*-butil clorometilo, es un producto inestable. A modo de ejemplo, el fosfato de di-*terc*-butil clorometilo experimenta descomposición tras el almacenamiento para proporcionar calor y gas de isobuteno. Con referencia al esquema siguiente, y sin pretender quedar ligado a teoría alguna, se piensa que la presencia de cantidades de traza de ácido cataliza la escisión de un grupo *O-terc*-butilo sobre el fosfato de di-*terc*-butil clorometilo A para proporcionar especies mono-*terc*-butílicas C con liberación de isobuteno. Las especies C pueden actuar como fuente de ácido que desempeña posteriormente la descomposición autocatalítica hasta el fosfato E. Como viene indicado por la línea de puntos del esquema siguiente, el fosfato E también puede proporcionar protones para la alimentación en la descomposición autocatalítica de A. La descomposición de A es exotérmica y produce dos moles de isobuteno por cada mol de A.



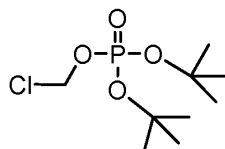
Cuando se almacena en condiciones adiabáticas, el calor y la acumulación de presión procedentes de la descomposición pueden resultar significativos. La Figura 1 ilustra que el almacenamiento de fosfato de di-*terc*-butilclorometilo en condiciones adiabáticas puede tener como resultado la descomposición, de modo que la temperatura y la presión aumenten de forma drástica. La Figura 1 ilustra un experimento de calorimetría diferencial de barrido dinámico (DSC) en cubeta cerrada de fosfato de di-*terc*-butilclorometilo puro (calentamiento desde 0 °C hasta 300 °C a una tasa de 5 °C/minuto bajo flujo de N₂ de 50 ml/minuto). En referencia a la Figura 1, tras una señal endotérmica (comienzo de la liberación de isobuteno tras la formación de subproductos ácidos; pico extrapolado a 99,10 °C con una anchura de pico de 0,33 °C y un área integrada de -108,45 mJ) se observa una señal exotérmica muy aguda a aproximadamente a 100 °C (pico extrapolado a 100,57 °C con una anchura de pico de 3,99 °C y un área integrada de 2717,05 mJ), que es típica de una descomposición autocatalítica. La Figura 2 ilustra un experimento de Análisis Termo Gráfico (TGA) con fosfato de di-*terc*-butilclorometilo puro, que muestra que la descomposición continua se observa con desprendimiento gaseoso de isobuteno. En la Figura 2, se calentó la muestra desde 20 °C hasta 300 °C a una tasa de 5 °C/minuto bajo un flujo de N₂ de 80 ml/minuto. La muestra mostró una pérdida de masa de un 41,465 % (3,189 mg) entre aproximadamente 21 °C y 119 °C; y una pérdida de masa de un 19,256 % (1,502 mg) entre aproximadamente 119 °C y 300 °C. La mayoría del isobuteno se separa de forma aguda a 110 °C; tras 1 h a 300 °C el peso de la muestra corresponde al ácido E que se ha mostrado con anterioridad. Ensayos adicionales han demostrado el aumento de presión debido a que la liberación de isobuteno puede ser tan elevada como 80 bar. De igual forma, isobuteno es un gas inflamable, por lo que la purga de grandes cantidades de iso-buteno puede resultar peligrosa.

Por tanto, normalmente, resulta crítico el diseño de un equipo para el almacenamiento del compuesto de fórmula V que pueda soportar la acumulación de presión. Se deben considerar diversas medidas de seguridad también, tales como el control de la temperatura, el tiempo de destilación y la dimensión de la válvula de seguridad, con el fin de evitar el daño sobre el equipo durante la reacción de descomposición no deseada.

No obstante, inesperadamente, se encontró que la adición de *N,N*-dimetilacetamida (DMAc) estabiliza el fosfato de di-*terc*-butilclorometilo de manera que se puede almacenar el compuesto a aproximadamente 60 °C sin descomposición autocatalítica y sin formación alguna de gas (véase las Figuras 3-4). La Figura 3 ilustra un experimento de calorimetría diferencial de barrido dinámico en cubeta cerrada de una solución del 36 % de fosfato de di-*terc*-butilclorometilo en DMAc (calentamiento desde 0 °C hasta 300 °C a una tasa de 5 °C/minuto bajo un flujo de N₂ de 50 ml/minuto). Tras la señal endotérmica (cierta pérdida de isobuteno debido al ácido en forma de traza; pico extrapolado a 116,42 °C con una anchura de pico de 6,19 °C y un área integrada de -70,78 mJ) se observa una señal exotérmica suave a 120 °C (sin señal exotérmica aguda apreciable a 99 a 100 °C; pico extrapolado a 129,74 °C con una anchura de pico de 42,52 °C y un área integrada de 1362,40 mJ). Esto indica que el sistema no está experimentando descomposición autocatalítica. La Figura 4 ilustra un experimento de calorimetría diferencial de barrido isoterma (DSC) en cubeta cerrada de una solución del 36 % de fosfato de di-*terc*-butilclorometilo en DMAc a 80 °C (bajo un flujo de N₂ de 50 ml/minuto). No se observa descomposición endotérmica o exotérmica de una solución del 36 % de fosfato de di-*terc*-butilclorometilo en DMAc a las temperaturas de almacenamiento (45, 60 e incluso 80 °C) durante 15 horas, de modo que el fosfato de di-*terc*-butilclorometilo está estabilizado. De hecho, el calentamiento isoterma a 60 °C de una solución de 68,7 g de una solución del 36 % de fosfato de di-*terc*-butilclorometilo en DMAc durante 96 horas no generó gas (isobuteno).

Debe entenderse que cualquier amida, tal como, pero sin limitarse a DMAc, puede usar para estabilizar el compuesto de fórmula V, incluyendo fosfato de di-*terc*-butilclorometilo. Dichas amidas son bien conocidas por la persona experta común en la materia. Los ejemplos de dichas amidas incluyen, pero sin limitarse a, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona. En algunas realizaciones, se puede añadir opcionalmente un disolvente a una combinación de la amida y el fosfato de di-*terc*-butilclorometilo. En algunas realizaciones, la amida puede ser también un disolvente. Por ejemplo, se puede usar DMAc como amida y también como disolvente.

Por consiguiente, en un aspecto, se proporciona una composición que consiste esencialmente en fosfato de di-*terc*-butilclorometilo:



y una amida opcionalmente en un disolvente.

En algunas realizaciones, la amida es también el disolvente.

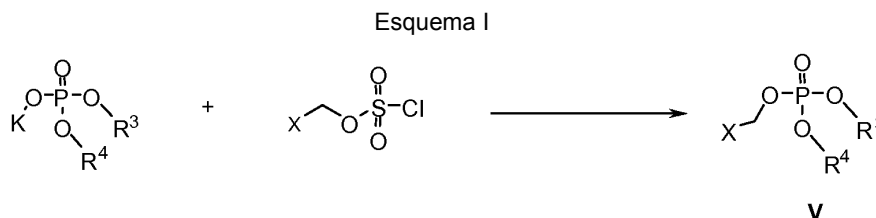
En algunas realizaciones, la amida es una amida terciaria.

En algunas realizaciones, la amida terciaria es *N,N*-dimetilacetamida (DMAc).

El proceso mejorado para la síntesis del compuesto de fórmula I es como se ilustra en los Esquemas I-VII siguientes.

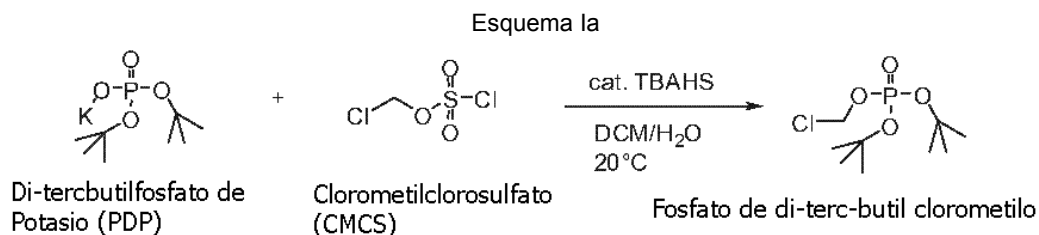
3. Esquemas sintéticos

Los materiales de partida usados en la síntesis descrita a continuación se encuentran disponibles a nivel comercial. La síntesis del compuesto de fórmula V es como se muestra en el Esquema I siguiente:



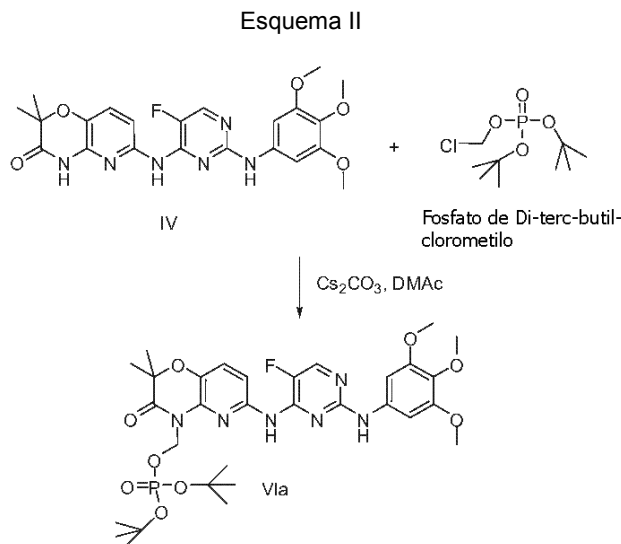
De acuerdo con el Esquema I, el compuesto de fórmula V se obtiene por medio de la reacción del grupo de dialquil fosfato de potasio (R^3 y R^4 como se ha definido con anterioridad) con un agente alquilante (X como se ha definido con anterioridad), tal como un clorosulfato de halometilo en presencia de un catalizador de transferencia de fase (PTC). Numerosos ejemplos de catalizadores de transferencia de fase resultan conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos de dichos catalizadores de transferencia de fase incluyen, pero sin limitarse a, sales de tetraalquil amonio, tales como sales de tetrabutil amonio. Por ejemplo, fosfato de di-*terc*-butil clorometilo se puede obtener por medio de reacción de di-*terc*-butil fosfato de sodio o potasio (PDP) con clorometilclorosulfato (CMCS) en presencia de bisulfato de tetrabutilamonio (TBAHS).

El Esquema la siguiente (así como las Figuras 1-4 y los Ejemplos siguientes) muestra que el ajuste de pH y la adición de *N,N*-dimetilacetamida (DMAc) estabilizan el fosfato de di-*terc*-butil clorometilo de manera que el compuesto se puede mantener a aproximadamente 60 °C sin formación alguna de gas.



Debe entenderse que la síntesis de fosfato de di-*terc*-butil clorometilo del Esquema la es con fines únicamente de ilustración. La síntesis de otros fosfatos del compuesto de fórmula V, siguiendo el Esquema la, se puede llevar a cabo por medio de adaptación rutinaria del método. Además, las sales de sodio u otras sales de fosfato de di-*terc*-butilo y otras condiciones de reacción se pueden usar para el preparar fosfato de di-*terc*-butil clorometilo.

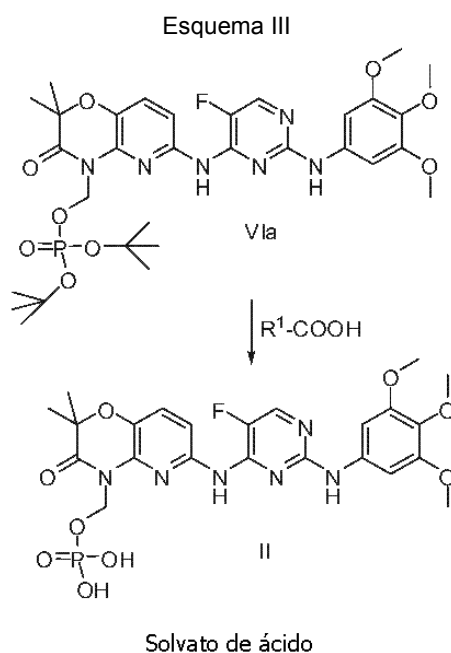
La síntesis del compuesto de fórmula VI a partir del compuesto de fórmula VI es como se muestra en el Esquema II siguiente:



De acuerdo con el Esquema II, el compuesto de fórmula IV se trata con fosfato de di-*tert*-butil clorometilo para dar como resultado el compuesto de fórmula VIa (tal como la etapa B del Ejemplo 1 de la presente memoria). Debe entenderse que la reacción de un compuesto de fórmula IV con fosfato de di-*tert*-butil clorometilo es con fines únicamente de ilustración. Otros fosfatos, tales como el compuesto de fórmula V descrito en la presente memoria, se pueden hacer reaccionar con el compuesto de fórmula IV para dar como resultado en compuesto de fórmula VI usando adaptación rutinaria del método. Las etapas descritas a continuación para el compuesto de fórmula VIa también se pueden aplicar al compuesto de fórmula VI.

En algunas realizaciones, Cs₂CO₃ como base y DMAc como disolvente en la síntesis del compuesto de fórmula VIa. La base de Cs₂CO₃ se puede sustituir por K₂CO₃ o KOtBu, cada una sola o en combinación con la otra o Cs₂CO₃. El compuesto de fórmula VIa se puede aislar como sólido pero también se puede obtener como solución en éter metil *tert*-butílico (MtBE).

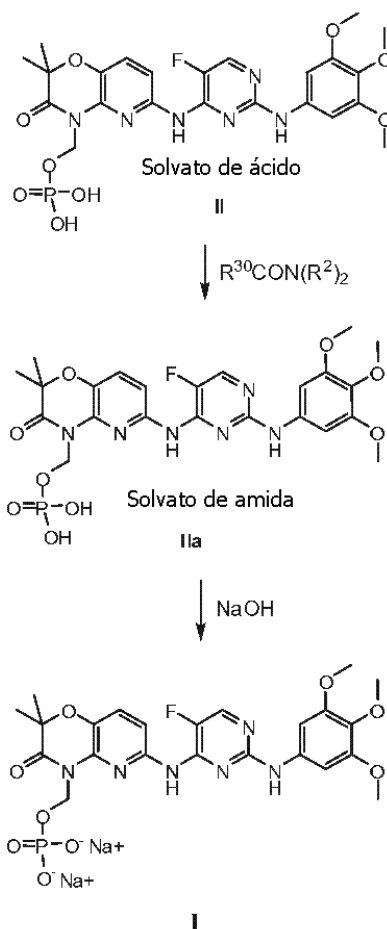
La síntesis del solvato de ácido del compuesto de fórmula II a partir de un compuesto de fórmula VIa es como se ilustra en el Esquema III y se aporta a modo de ejemplo en la etapa C del Ejemplo 1 siguiente:



De acuerdo con el Esquema III, el compuesto de fórmula VIa se disuelve en una mezcla de un ácido R¹-COOH (R¹ es como se ha definido con anterioridad) y agua y se calienta a aproximadamente 55-70 °C. Por ejemplo, como se describe en la etapa C del Ejemplo 1, el compuesto de fórmula VIa se disuelve en ácido acético y agua (4:1 AcOH:H₂O) y se calienta hasta 67 °C para dar lugar a un solvato de ácido acético del compuesto de fórmula II.

La síntesis del solvato de amida del compuesto de fórmula II a partir del solvato de ácido del compuesto de fórmula II es como se ilustra en el Esquema IV y se aporta a modo de ejemplo en la etapa C del Ejemplo 1:

Esquema IV



en la que el compuesto de fórmula I está opcionalmente en forma de un hidrato, tal como un hexahidrato.

5

La conversión del solvato de ácido del compuesto de fórmula II en el solvato de amida del compuesto de fórmula II comprende re-suspender el solvato de ácido del compuesto de fórmula II en una amida terciaria, tal como $R^3CON(R^2)_2$ (en la que R^2 y R^3 son como se ha definido con anterioridad) entre aproximadamente 20 °C-50 °C. Por ejemplo, como se describe en la etapa C del Ejemplo 1, el solvato de ácido acético del compuesto II se re-suspende en DMF a aproximadamente 40 °C para dar lugar al solvato de DMF del compuesto de fórmula II.

10

Esta etapa de re-suspensión del solvato de ácido para obtener el solvato de DMF del compuesto de II tiene como resultado un producto de mayor calidad con menos material de partida y subproductos, tal como, agotamiento del compuesto de fórmula IV hasta < 1 % en moles y de p-dímero hasta < 0,1 % en moles. El producto es estable a 40 °C durante aproximadamente 24 h. Este proceso mejorado tiene como resultado una mejor aptitud de filtración del producto. Este proceso mejorado tiene como resultado un mayor rendimiento en aproximadamente 10 %.

15

La síntesis del compuesto de fórmula I a partir del solvato de amida del compuesto de fórmula II es como se aporta a modo de ejemplo en la etapa D del Ejemplo 1. El solvato de amida del compuesto de fórmula II se introduce en un alcohol, tal como, alcohol isopropílico/agua, donde se ajusta el pH entre aproximadamente 9 y aproximadamente 10,5 por medio de la adición de una base, tal como, NaOH. La solución se calienta entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 80 °C. En una realización, el solvato de DMF del compuesto de fórmula II se trata con alcohol isopropílico/agua a una temperatura de aproximadamente 80 °C y un pH de aproximadamente 8-10,2 para da lugar al compuesto de fórmula I.

20

25

IV Ejemplos

La invención se comprenderá mejor en referencia a los siguientes ejemplos, que se pretende que constituyan únicamente ejemplos de determinados aspectos de la invención y no se pretende que limiten el alcance.

30

En los ejemplos siguientes, así como a lo largo de la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los significados siguientes. Si no se define, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

cm	= centímetro
CMCS	= clorometilclorosulfato
Cs ₂ CO ₃	= carbonato de cesio
DCM	= diclorometano
DMAc	= dimetilacetamida
h	= horas
HCl	= ácido clorhídrico
IPA	= alcohol isopropílico
mbar	= milibar
MeOH	= metanol
MtBE	= éter metil <i>terc</i> -butílico
mol	= molar
ml	= mililitro
g	= gramo
mg	= miligramo
rpm	= revoluciones por minuto
min	= minuto
mm	= milímetro
N	= normal
Na ₂ CO ₃	= carbonato sódico
NaHCO ₃	= bicarbonato sódico
NaOH	= hidróxido sódico
NMP	= <i>N</i> -metilpirrolidinona
RMN	= resonancia magnética nuclear
PDP	= di- <i>t</i> -butilfosfato
PTC	= catalizador de transferencia de fase
TBAHS	= tetrabutilamoniohidrogenosulfato
v/v	= volumen/volumen
°C	= grado Celsius
POCl ₃	= oxiclورو de fósforo

Ejemplo 1

A. Preparación de fosfato de di-*terc*-butil clorometilo:

5

Procedimiento I:

Preparación de fosfato de di-*terc*-butil clorometilo estabilizado

10

La preparación de fosfato de di-*terc*-butil clorometilo se ha descrito en la bibliografía, tal como en Mantyla et al. Tetrahedron Letters, 43(2002), 3793-3794 y Chadwick et al., US 2006/0047135. Los inventores han encontrado mejoras para estos procesos de manera que el rendimiento aumenta, con elevada pureza, y el fosfato de *ter*-butil clorometilo se estabiliza por medio de exposición a una amida. El ejemplo específico siguiente ilustra este aspecto de la invención.

15

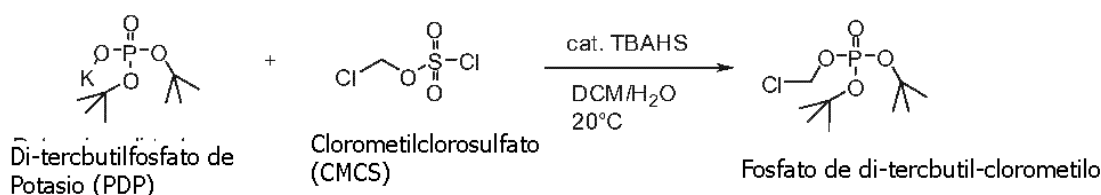
Sorprendentemente, se ha encontrado que fosfato de di-*terc*-butil clorometilo se podría sintetizar con excelente rendimiento (> 90 %) y pureza (> 99 %) dosificando 2,5 eq. de CMCS a una mezcla de dos fases de PDP y catalizador de transferencia de fase TBAHS en DCM/agua y ajustando un valor de pH a 8 al mismo tiempo por medio de adición de NaOH acuoso al 20 %. Adicionalmente se ha encontrado que la estabilidad de fosfato de di-*terc*-butil clorometilo se mejoró de forma drástica y que no se observó comportamiento alguno de descomposición autocatalítica por medio de la preparación de una solución al 30 % en peso en dimetilacetamida (DMAc).

20

Descripción del proceso:

25

El fosfato de di-*terc*-butil clorometilo se sintetizó usando una reacción catalizada por transferencia de fase TBAHS de PDP en DCM/H₂O con 2,5 eq. de CMCS a 18 °C. El pH se controló y se ajustó a 8 por medio de la adición de NaOH acuoso al 20 %.



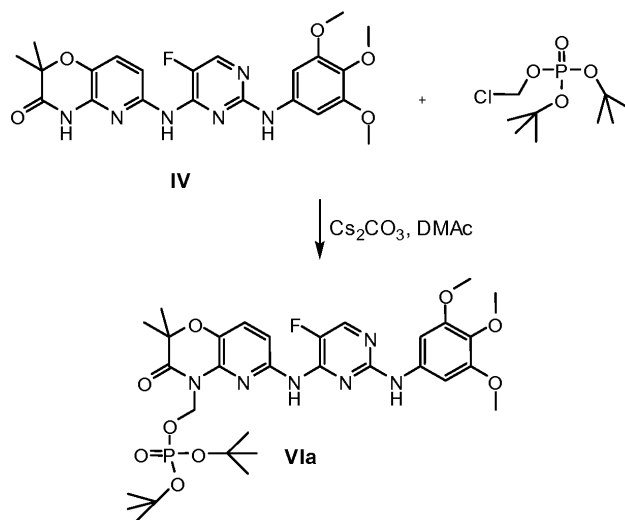
El DCM se retiró a 20 °C y un pH > 7 a presión reducida (reciclaje de DCM). Al fosfato de di-*terc*-butil clorometilo bruto se añadió MtBE, y el TBASHS se retiró por medio de lavado de la fase de MtBE con solución acuosa de bicarbonato del 2 %. Para estabilizar el fosfato de di-*terc*-butil clorometilo, se añadió DMAc, y después se destiló MtBE. El rendimiento fue > 90 % basado en el material de partida de PDP. La pureza del fosfato de di-*terc*-butil clorometilo en DMAc de acuerdo con RMN-¹H fue > 99 %.

Este procedimiento tiene al menos las ventajas siguientes: 1) se puede usar una base líquida (NaOH acuoso) en lugar de un exceso de base sólida tal como NaHCO₃, Na₂HPO₄ o Na₂CO₃; 2) la reacción se puede llevar a cabo en un estado más concentrado debido a que un exceso de fosfatos o bicarbonatos menos solubles se sustituye por cloruros solubles, minimizando de este modo los requisitos de volumen y el tiempo de reacción al tiempo que se mejora el rendimiento. También, la estabilidad del fosfato de di-*terc*-butil clorometilo mejora, hasta 40 °C, por medio de la preparación de, por ejemplo, una solución de DMAc del 30 % en peso.

En un ejemplo específico, 56,3 g de PDP (1,0 mol equivalente: 91,2 % en peso) se mezclan con 3,53 g de TBAHS (0,05 eq.), 60 g de agua y 300 g de DCM. A temperatura ambiente, 86,6 g de CMCS (2,5 eq.) se dosificaron a la mezcla de reacción durante 4 h. Durante la dosificación de CMCS, el pH se ajustó a 8 por medio de la adición de 227 g de NaOH acuoso al 20 %. La mezcla de reacción resultante de dos fases se agitó durante la noche a 20 °C. El DCM se destiló a 20 °C a presión reducida (500→300 mbar) a partir de la mezcla de dos fases. Tras la adición de 200 ml de MtBE al residuo, las fases se separaron. La fase acuosa se descartó y la fase orgánica se lavó una vez con 300 ml de NaHCO₃ acuoso al 2 % para retirar el catalizador de transferencia de fase. Tras la adición de 90 ml de DMAc, MtBE se destiló a 40 °C y presión reducida. Se borboteó nitrógeno líquido a través de la mezcla resultante durante 1 hora para retirar las trazas de DCM y MtBE. Se obtuvo el fosfato de di-*terc*-butil clorometilo (128 g de un aceite) y se analizó por medio de RMN-¹H, mostrando un rendimiento de fosfato de di-*terc*-butil-clorometilo de un 90,7 %. (fosfato de di-*terc*-butil-clorometilo: 36,4 %; DMAc: 63,4 % en peso; DCM: 0,03 % en peso; MtBE: 0,01 % en peso; PCT: 0,01 % en peso; Agua: 0,6 % en peso).

Las ventajas adicionales incluyen: 1) el DCM se puede reciclar, 2) el PTC se puede retirar en una extracción individual, 3) solo se necesita un 5 % en moles de PTC y 4) se retira todo menos las trazas diminutas de DCM y MtBE por medio de borboteo de N₂.

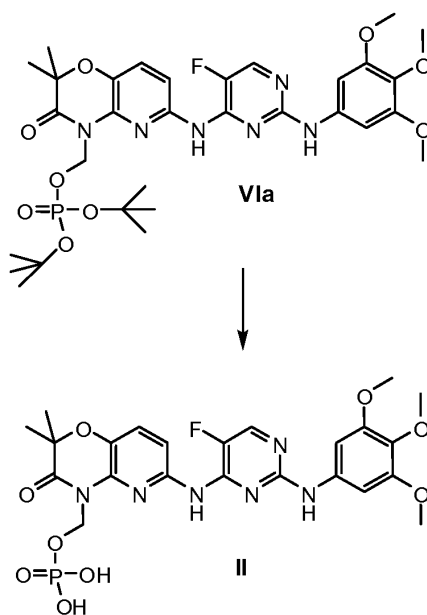
B. Preparación del compuesto de fórmula VIa en MtBE



Descripción de la síntesis del compuesto de fórmula VIa:

Se introdujeron carbonato de cesio, 27,3 g (1,2 eq.), 185 g de *N,N*-dimetilacetamida, 33,5 g del compuesto de fórmula IV (1, eq. 70 mmol) y 74 g de fosfato de di-*terc*-butil clorometilo al 30,6 % en peso (1,25 eq.) en DMAc y se agitaron a 40 °C durante la noche. El resultado fue una suspensión beis. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 118 ml de cada uno de MTBE y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con 94 ml de MTBE. Las fases orgánicas se lavaron cada una con 94 ml de agua. Las fases orgánicas dieron como resultado 187,9 g del compuesto VIa en MTBE, (rendimiento de 74 % basado en 70 mmol del compuesto de fórmula IV).

C. Preparación del compuesto de fórmula IIa (solvato de amida):

Descripción:

5 Se combinó ácido acético (168,6 g, 160,6 ml) con una cantidad igual de agua y la mezcla se calentó a 67 °C. El compuesto de fórmula VIa (187 g, 170 ml) de la solución en MTBE obtenido como se ha descrito anteriormente se añadió al ácido acético acuoso. La mayoría del MTBE se destiló a presión atmosférica y la solución resultante se agitó durante 2 h, dando como resultado una suspensión amarilla. El MBTE restante se destiló a 300 mbar y la suspensión se enfrió hasta 20 °C y se filtró para proporcionar un sólido blanquecino. La torta filtrante se lavó con acetona fría (2 x 160 ml) y se secó durante la noche a 30 °C para proporcionar 29,8 g del compuesto de fórmula II como solvato de ácido acético.

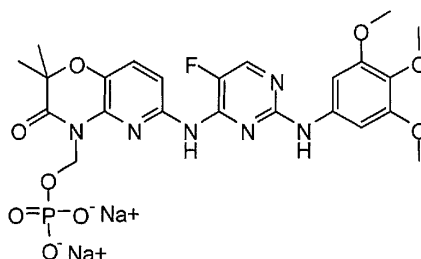
15 Se calentaron una suspensión de 29,8 g del compuesto de fórmula II como solvato de ácido acético a una estequiometría igual o aproximadamente igual a 1:1 y 150 ml de DMF a 50 °C y se agitaron durante 2 h. Después la suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. La torta filtrante se lavó tres veces con 98 ml de MTBE y se secó a vacío durante la noche a 30 °C. Se obtuvo el solvato de amida del compuesto de fórmula II (26,7 g) (rendimiento de un 55 % basado en 70 mmol del compuesto IV).

D. Preparación de un hexahidrato del compuesto de fórmula I:

20 El solvato de amida (10 g, 15 mmol) se suspendió en 100 ml de agua y se agitó durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 50 ml de IPA y el pH se ajustó desde 3,3 a 8,5 por medio de la adición de 31,9 g de NaOH 1 M. La mezcla de reacción se calentó a 82 °C, se agitó durante 1 hora, se filtró a través de un filtro de 10 micras, se enfrió a 20 °C y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se filtró y la torta filtrante se lavó dos veces con 40 ml de acetona y se secó a vacío durante la noche a 40 °C para proporcionar 8,6 g de un hexahidrato del compuesto de fórmula I (rendimiento de un 77 %).

REIVINDICACIONES

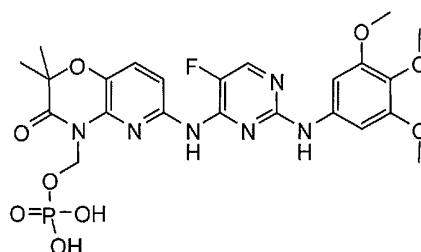
1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:



I

5 que comprende:

a) poner en contacto un solvato de ácido de un compuesto de fórmula II:



II

10 con una amida en condiciones apropiadas para formar un solvato de amida del compuesto de fórmula II; y
b) poner en contacto el solvato de amida con una base acuosa que comprende iones de sodio en condiciones apropiadas para formar el compuesto de fórmula I.

15 2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el componente de ácido del solvato de ácido del compuesto de fórmula II es un ácido carboxílico, en el que preferentemente el ácido carboxílico es $R^1\text{COOH}$ en la que R^1 es -H o un alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con hasta tres halo.

20 3. El proceso de la reivindicación 1, en el que la amida es una amida secundaria o una amida terciaria.

25 4. El proceso de la reivindicación 3, en el que la amida es $R^{30}\text{CON}(R^2)_2$, en la que R^2 es independientemente -H o alquilo C_1-C_4 o ambos R^2 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo alifático de 4 a 6 miembros, y R^{30} es -H o alquilo C_1-C_4 ; o R^{30} y uno de los R^2 junto con el carbono y nitrógeno al cual están unidos, respectivamente, se combinan para formar un anillo alifático de 4 a 6 miembros y el otro R^2 es independientemente -H o alquilo C_1-C_4 .

5. El proceso de la reivindicación 4, en el que la amida es una *N,N*-dialquilformamida, *N,N*-dialquilacetamida, *N*-alquilpirrolidinona o *N*-alquilpiperidona.

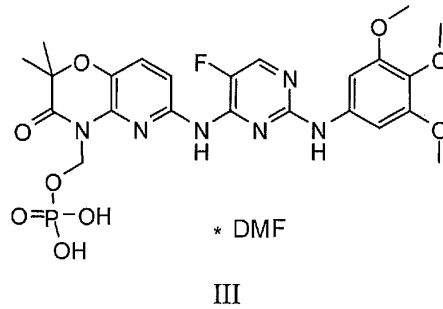
30 6. El proceso de la reivindicación 5, en el que la amida es *N,N*-dialquilformamida; y las condiciones apropiadas para formar el solvato de amida del compuesto de fórmula II comprenden una temperatura de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 70 °C; en el que preferentemente:

35 la amida es *N,N*-dimetilformamida (DMF); y las condiciones apropiadas para formar el solvato de amida comprenden re-suspender el solvato de ácido en DMF a una temperatura de aproximadamente 50 °C.

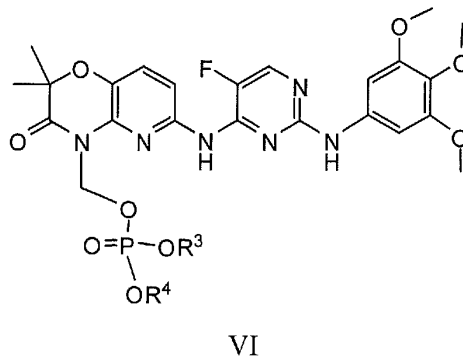
40 7. El proceso de la reivindicación 1, en el que la base acuosa de la parte b) comprende hidróxido sódico y un alcohol y las condiciones apropiadas para formar el compuesto de fórmula I comprenden una temperatura entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 80 °C y un pH de aproximadamente 8 a aproximadamente 10,5; en el que preferentemente;

la base acuosa de la etapa b) comprende hidróxido sódico (NaOH) y alcohol isopropílico (IPA) y las condiciones apropiadas para formar el compuesto de fórmula I comprenden una temperatura de aproximadamente 80 °C y un pH de aproximadamente 9.

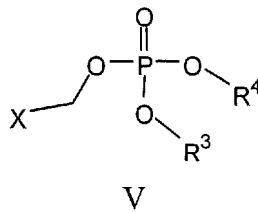
8. Un compuesto de fórmula III:



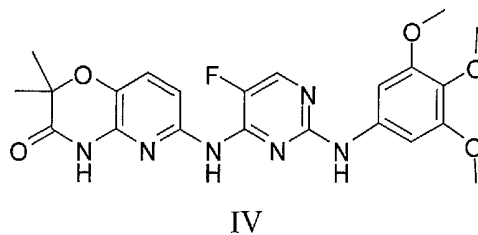
5 9. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula VI:



que comprende
proporcionar una combinación de un compuesto de fórmula V:



10 estabilizado con una amida; y después
poner en contacto un compuesto de fórmula IV:

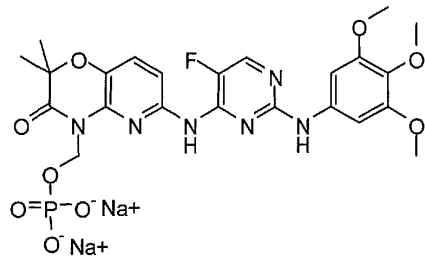


15 con la combinación del compuesto de fórmula V en presencia de la amida, en la que:

R³ y R⁴ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆; y
X es halógeno;

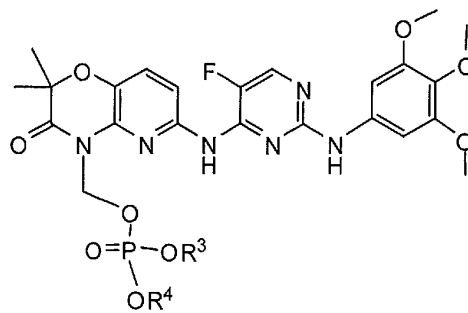
20 en condiciones apropiadas para formar un compuesto de fórmula VI.

10. Un método para preparar un compuesto de fórmula I,



I

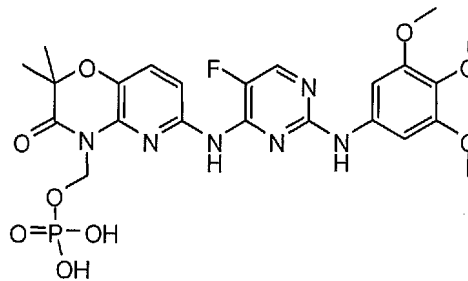
que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula VI,



VI

5

con un ácido en condiciones apropiadas para formar un solvato de ácido de un compuesto de fórmula II:



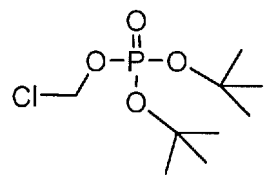
II

poner en contacto el solvato de ácido del compuesto de fórmula II con una amida en condiciones apropiadas para formar un solvato de amida del compuesto de fórmula II; y

10 poner en contacto el solvato de amida del compuesto de fórmula II con una base acuosa que comprende iones de sodio en condiciones apropiadas para formar el compuesto de fórmula I.

11. El proceso de la reivindicación 9, en el que:

15 (a) el compuesto de fórmula V es fosfato de di-*tert*-butil clorometilo:



o
20 (b) las condiciones suficientes para producir el compuesto de fórmula VI comprenden:

(i) combinar el compuesto de fórmula IV con el compuesto de fórmula V con una base en un disolvente polar; y

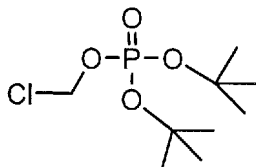
(ii) lavar un producto obtenido a partir de (i) en una solución de base acuosa; en la que preferentemente:

la base de (i) comprende al menos uno de carbonato de cesio (Cs_2CO_3) y carbonato potásico (K_2CO_3); el disolvente polar comprende al menos uno de DMF y *N,N*-dimetilacetamida (DMAc); y la base acuosa de (ii) comprende al menos uno de bicarbonato sódico (NaHCO_3) e hidróxido sódico (NaOH); o

(c) el compuesto de fórmula VI no está aislado; o

(d) la amida es *N,N*-dimetilacetamida (DMAc), *N,N*-dimetilformamida (DMF) o *N*-metilpirrolidinona (NMP).

10 12. Una composición que consiste esencialmente en fosfato de di-*tert*-butil clorometilo:



y una amida, opcionalmente en un disolvente.

15 13. La composición de la reivindicación 12, en la que la amida es también un disolvente; preferentemente en la que la amida es una amida terciaria, más preferentemente *N,N*-dimetilacetamida (DMAc).

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 10, en el que el compuesto de fórmula I está en forma de hidrato, preferentemente un hexahidrato.

20 15. El uso de una amida para estabilizar un compuesto de fórmula V como se define en la reivindicación 9.

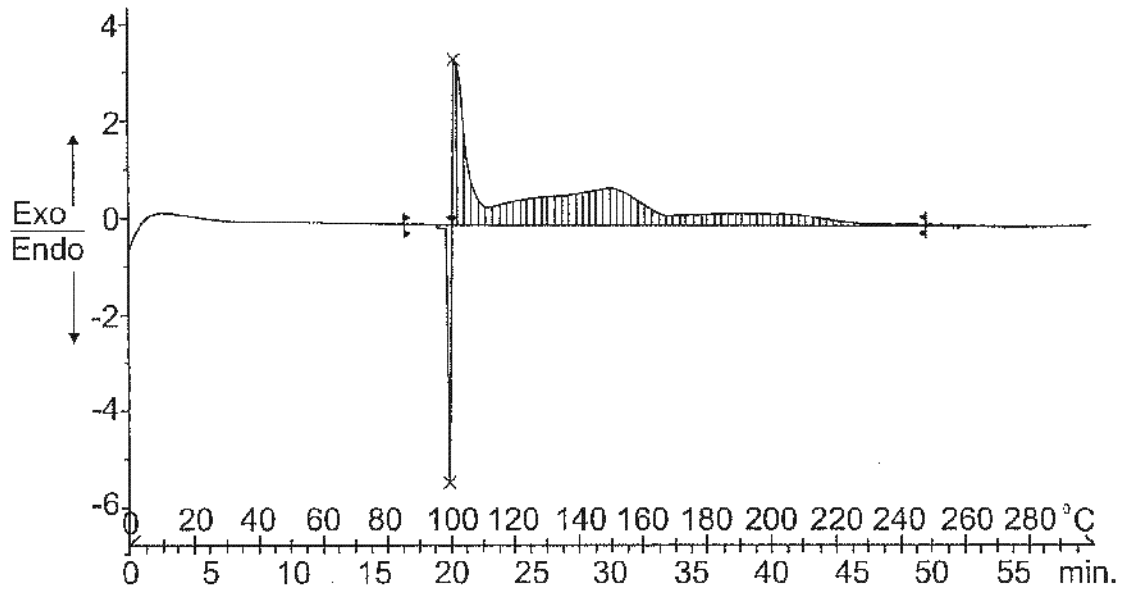


FIG. 1

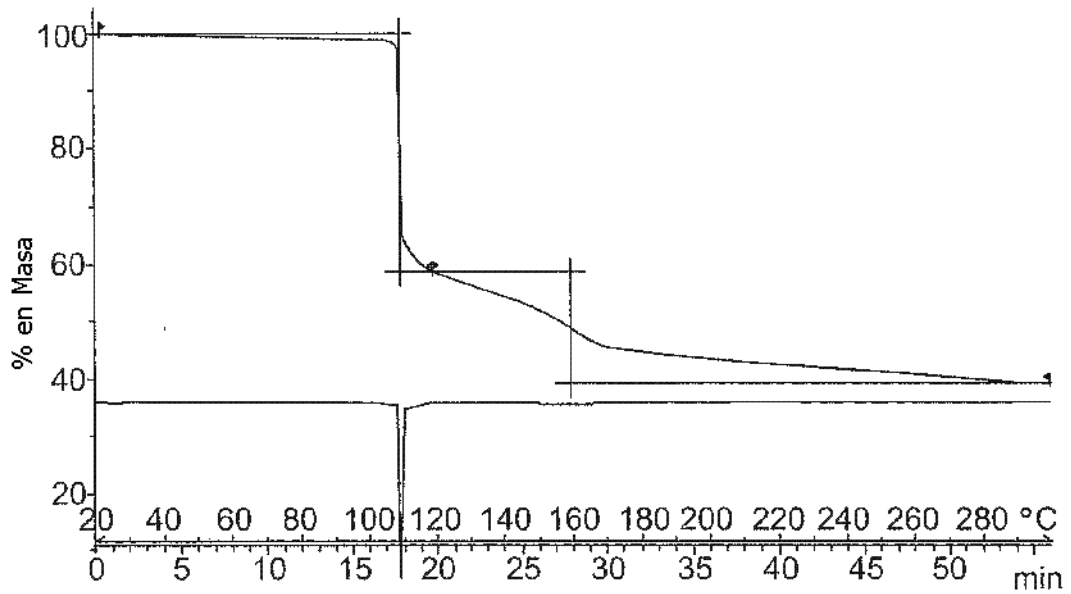


FIG. 2

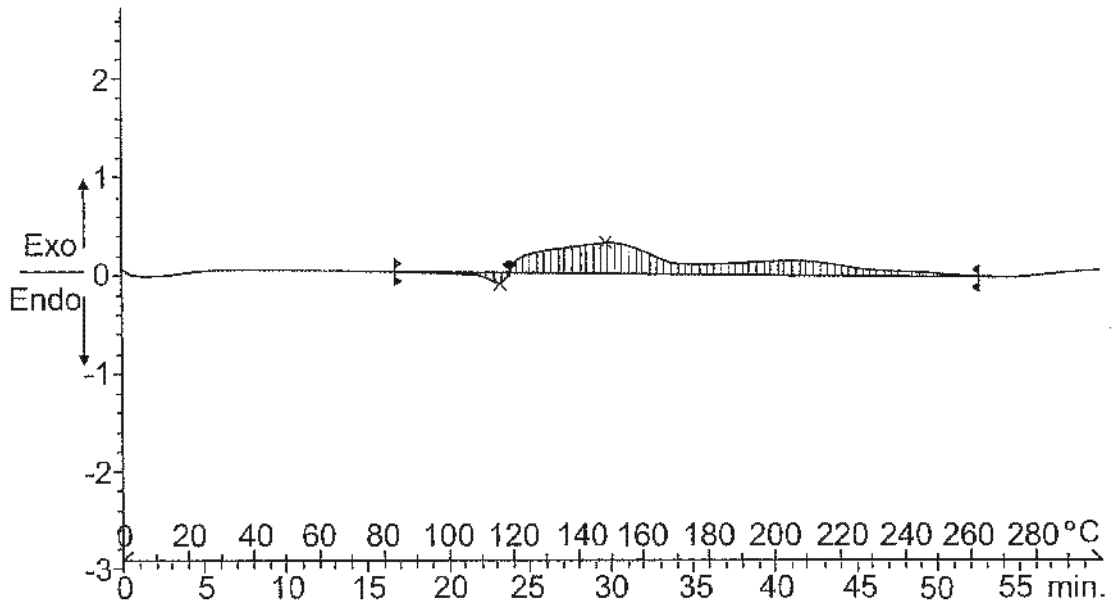


FIG. 3

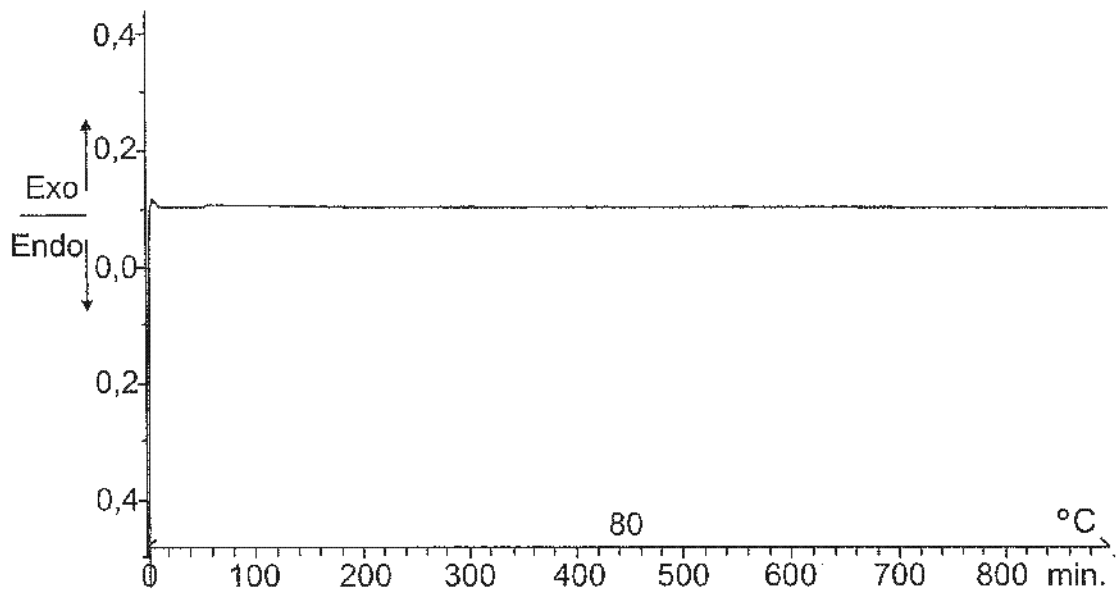


FIG. 4