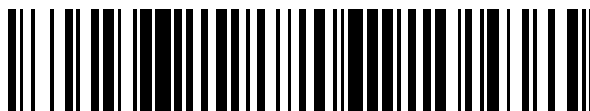


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 188**

51 Int. Cl.:

C07C 315/04 (2006.01)

C07C 317/28 (2006.01)

C07C 317/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2015 PCT/EP2015/061744**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15181249**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2015 E 15725334 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 3148968**

54 Título: **Procedimientos de preparación de compuestos de beta-aminosulfona**

30 Prioridad:

28.05.2014 EP 14170338

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

30.04.2019

73 Titular/es:

**LEK PHARMACEUTICALS D.D. (100.0%)
Verovskova 57
1526 Ljubljana, SI**

72 Inventor/es:

**STAVBER, GAJ y
CLUZEAU, JEROME**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 711 188 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimientos de preparación de compuestos de beta-aminosulfona

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a procedimientos de preparación de compuestos de β -aminosulfona. Los compuestos proporcionados son intermedios útiles en la preparación de un grupo sulfona que contiene compuestos a base de isoindolina, en particular apremilast.

Antecedentes de la invención

10 La síntesis de compuestos de sulfona y en particular de compuestos de β -aminosulfona es de interés porque estos compuestos pueden tener propiedades favorables y además pueden ser útiles en la preparación de compuestos con potencial para actividades biológicas. Las β -aminosulfonas desempeñan un papel importante en los procedimientos fisiológicos y, por ejemplo, se usan como intermedios en la síntesis de α -aminoácidos, aminoalcoholes, uridinas, adenosinas, alcaloides, β -lactamas, etc.

15 Los derivados de β -aminofenilsulfona han mostrado potencial para tratar enfermedades inflamatorias, en particular enfermedades inflamatorias relevantes a nivel mundial tales como artritis y afecciones artríticas relacionadas tales como artritis psoriásica, psoriasis y enfermedad de Crohn. Específicamente, esta clase de compuestos muestra un potencial prometedor como inhibidores selectivos del tipo de fosfodiesterasa 4 (PDE IV o PDE4).

20 La síntesis de compuestos de sulfona y en particular de compuestos de β -aminosulfona puede proporcionar de este modo intermedios útiles para la síntesis de agentes antiinflamatorios, preferiblemente activos para el tratamiento de la artritis psoriásica, y en particular para la síntesis de apremilast. Apremilast, que es *N*-{2-[(1*S*)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl) etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il}acetamida, es un inhibidor de la PDE4. Apremilast inhibe específicamente la PDE4 y la producción espontánea de TNF- α de células sinoviales reumatoideas humanas y tiene actividad antiinflamatoria.

25 El documento WO 00/25777 A1 describe la síntesis del racemato de apremilast y derivados de los mismos. El documento WO 03/080049 A1 describe la resolución óptica de un intermedio de β -aminosulfona racémico usando cantidades estequiométricas de aminoácidos quirales enantioméricamente puros para obtener apremilast. Sin embargo, en ambos casos, las rutas de síntesis generales son largas y requieren varias etapas y usan materiales costosos así como peligrosos. En el documento WO 2010/030345 A2 se describe una síntesis de apremilast que incluye, entre otras cosas, la formación de un derivado de benzonitrilo y además una etapa de reducción.

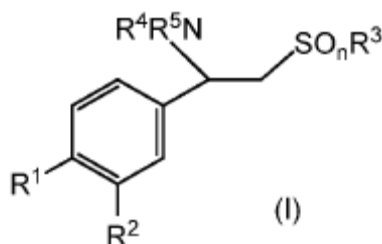
30 Los documentos WO 2013/126360 A2 y WO 2013/126495 A2 describen procedimientos para producir apremilast que incluyen la preparación de intermedios de β -aminosulfona quiral enantioméricamente puros que usan materiales costosos así como tóxicos tales como catalizadores metálicos, ligandos o auxiliares quirales. El objeto de la presente invención es proporcionar procedimientos de síntesis cortos, simples, rentables, respetuosos con el medio ambiente e industrialmente apropiados de preparación de los intermedios de β -aminosulfona, sulfóxido y sulfuro útiles para la preparación de compuestos a base de isoindolina que contengan grupos sulfona, en particular apremilast.

35 Resumen de la invención

El objeto se resuelve mediante los métodos según las reivindicaciones 1, 9, 10 y 13, el compuesto según la reivindicación 11 y el uso del compuesto según la reivindicación 12, mientras que las realizaciones preferidas se exponen en las reivindicaciones dependientes y se describirán además a continuación.

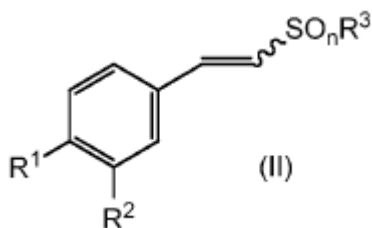
40 La presente divulgación en particular proporciona diversos aspectos, características ventajosas y realizaciones preferidas que se resumen en los siguientes elementos, que respectivamente, solos o en combinación, contribuyen particularmente a resolver el objeto de la divulgación y eventualmente proporcionan ventajas adicionales:

(1) Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I)



o una sal o solvato del mismo, el procedimiento que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula (II)



y

5 (b) poner en contacto el compuesto de fórmula (II) con R^4R^5NH o una base conjugada del mismo o con $XYC = NH$ en un solvente, para obtener el compuesto de fórmula (I),

en la que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, $-CF_3$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalcoxi C_3-C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido y aralquilo C_7-C_{12} sustituido o no sustituido;

10 R^3 representa alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, hidroxilo, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, aralquilo C_7-C_{12} sustituido o no sustituido, o $-NR^6R^7$, en la que R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, y aralquilo C_7-C_{12} sustituido o no sustituido;

15 R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido;

X e Y se seleccionan cada uno independientemente de fenilo y tert-butilo;

n es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2;

y la línea ondulada indica el isómero (E) o (Z) o una mezcla de los isómeros (E) y (Z).

(2) El procedimiento según el punto (1), en el que el compuesto de fórmula (II) es el (E) -isómero.

20 (3) El procedimiento según el punto (1) o (2), en el que el solvente comprende agua, preferiblemente el solvente es sustancialmente acuoso, y más preferiblemente el solvente es agua.

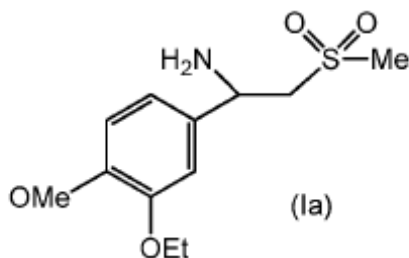
(4) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto sustancialmente racémico, preferiblemente es el compuesto racémico.

25 (5) El procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, en el que la etapa (b) no comprende una adición estereoselectiva.

(6) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que R^1 es metoxi o hidroxilo, preferiblemente es metoxi, R^2 es etoxi, y R^3 es metilo.

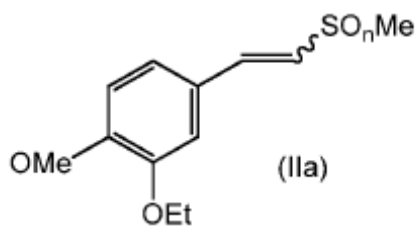
(7) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos precedentes, en la que R^4 o R^5 representa hidrógeno, preferiblemente R^4 y R^5 representan cada uno hidrógeno

30 (8) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) es 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfonyl)-eth-2-ilamina, que tiene la fórmula (Ia)



(9) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos (1) a (7), en el que el compuesto de fórmula (I) es 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfonyl)-eth-2-ilamina o 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfonil)-eth-2-ilamina.

(10) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) es un compuesto que tiene la fórmula (IIa)



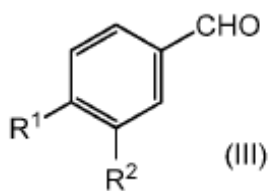
5 en la que n es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2, en la que la línea ondulada es como se define anteriormente, y en la que preferiblemente el compuesto de fórmula (IIa) es el isómero (E).

(11) El procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, en el que la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura desde 25 °C a 135 °C, preferiblemente desde 50 °C a 110 °C, más preferiblemente desde 60 °C a 100 °C, incluso más preferiblemente desde 80 °C a 100 °C, y en particular a alrededor de 80 °C.

10 (12) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de un catalizador, preferiblemente un catalizador ácido, más preferiblemente un catalizador de ácido bórico.

(13) El procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, en el que la etapa (a) comprende:

(i) proporcionar un compuesto de fórmula (III)



15 y

(ii) poner en contacto el compuesto de fórmula (III) con $R^8SO_mR^9$, opcionalmente en presencia de una base, en la que R^8 y R^9 corresponden cada uno independientemente a R^3 , y m es 1 o 2.

(14) El procedimiento según el punto (13), en el que R^8 y R^9 representan cada uno metilo.

20 (15) El procedimiento según el punto (13) o (14), en el que el contacto según la etapa (ii) se lleva a cabo en presencia de una base, más preferiblemente tert-butoxido de potasio, KOH, Et_3N , CS_2CO_3 o BuLi.

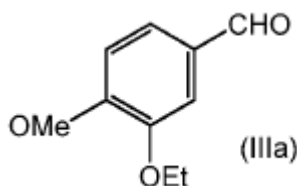
(16) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos (13) a (15), en el que m es 2.

(17) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos (13) a (15), en el que m es 1.

(18) El procedimiento según el punto (17), en el que después de la etapa (ii) se añaden el ácido fórmico y H_2O_2 .

(19) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos (13) a (18), en el que R^1 es metoxi o hidroxilo, y R^2 es etoxi.

25 (20) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos (13) a (19), en el que el compuesto de fórmula (III) es 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído, que tiene la fórmula (IIIa)



(21) Un procedimiento de preparación de apremilast o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

(aa) llevar a cabo el procedimiento según una cualquiera de los puntos anteriores, y

(bb) posteriormente llevar a cabo otra(s) etapa(s) de síntesis para obtener apremilast.

(22) El procedimiento según el punto (21), en el que R¹ es metoxi o hidroxilo, R² es etoxi y R³ es metilo.

5 (23) El procedimiento según el punto (21) o (22), en el que R⁴ o R⁵ representa hidrógeno, preferiblemente R⁴ y R⁵ representan cada uno hidrógeno.

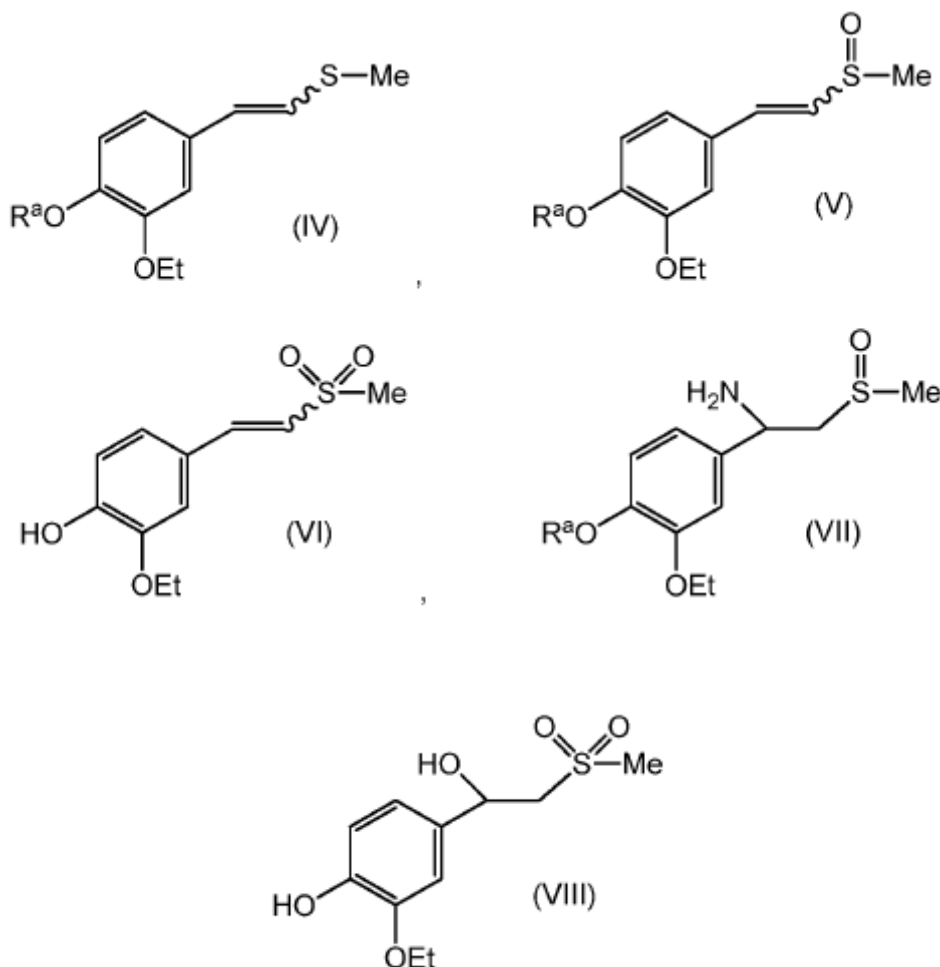
(24) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos (21) a (23), en el que el procedimiento en (bb) comprende resolución quiral o enriquecimiento quiral.

(25) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos (21) a (24), en el que R¹ es metoxi, y R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno.

10 (26) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos (21) a (25), en el que n como se define en el punto (1) es 0, 1 o 2, preferiblemente es 1 o 2, más preferiblemente es 2.

15 (27) Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende un apremilast o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, el procedimiento comprende las etapas de llevar a cabo el procedimiento según una cualquiera de los puntos (21) a (26) para obtener un apremilast o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y mezclando dicho producto de apremilast obtenido o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente con otro ingrediente farmacéutico activo, con un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

(28) Un compuesto que tiene uno cualquiera de las siguientes fórmulas:



20 o

en el que R^a es hidrógeno o metilo, y las líneas onduladas indican el isómero (E) o (Z) o una mezcla de los isómeros (E) y (Z).

(29) El compuesto según el punto (28), en el que el compuesto que tiene la fórmula (VII) y/o (VIII) es un compuesto sustancialmente racémico, preferiblemente es el compuesto racémico.

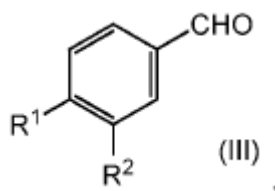
(30) El compuesto según el punto (28) o (29), en el que R^a es metilo.

5 (31) El compuesto según uno cualquiera de los puntos (28) a (30), en el que el compuesto que tiene una cualquiera de las fórmulas (IV), (V) o (VI) es el isómero (E).

(32) Uso del compuesto según uno cualquiera de los puntos (28) a (31) para preparar apremilast o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

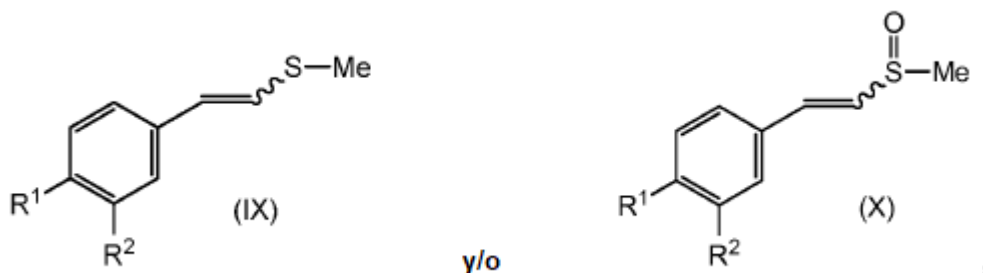
(33) Un procedimiento que comprende las etapas de:

(xa) proporcionar un compuesto de fórmula (III)



y

(xb) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con dimetilsulfóxido, opcionalmente en presencia de una base, para obtener un compuesto de fórmula



en la que R^1 y R^2 son como se definen en el punto (1), y las líneas onduladas indican el isómero (E) o (Z) o una mezcla de isómeros (E) y (Z).

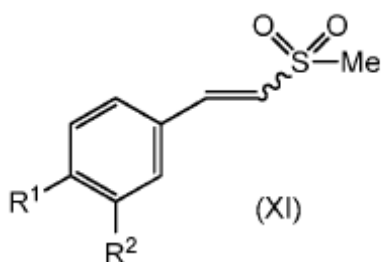
(34) El procedimiento según el punto (33), en el que el compuesto de fórmula (IX) y/o (X) es el isómero (E).

20 (35) El procedimiento según el punto (33) o (34), en el que se obtiene sustancialmente solo el compuesto de fórmula (IX) o sustancialmente solo el compuesto de fórmula (X).

(36) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos (33) a (35), en el que el contacto según la etapa (xb) se lleva a cabo en presencia de una base, más preferiblemente tert-butóxido de potasio, KOH, Et_3N , Cs_2CO_3 o BuLi.

(37) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos (33) a (36), en el que se usa dimetilsulfóxido como reactivo y el único solvente.

25 (38) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos (33) a (37), en el que la (s) reacción (es) adicional (es) se realiza (n) para obtener un compuesto de fórmula (XI)



(39) El procedimiento según el punto (38), en el que el compuesto de fórmula (XI) es el isómero (E).

(40) El procedimiento según los puntos (38) o (39), en el que el procedimiento es un procedimiento de un solo recipiente.

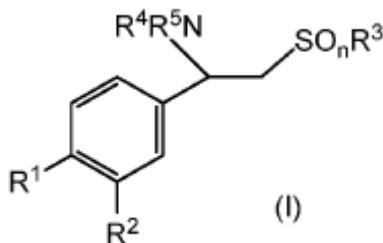
5 (41) El procedimiento según uno cualquiera de los puntos (38) a (40), en el que se usan ácido fórmico y H₂O₂ para la reacción adicional.

(42) Un procedimiento que comprende proporcionar un compuesto de fórmula (II) como se establece en el punto (1) y poner en contacto el compuesto de fórmula (II) con amoníaco acuoso para obtener el compuesto de fórmula (I) como se establece en el punto (1), en el que R⁴ y R⁵ son hidrógeno.

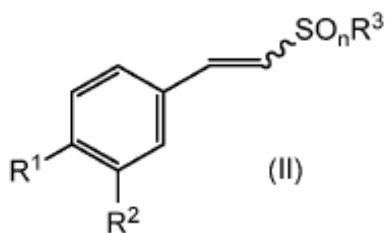
10 Descripción detallada

En lo que sigue, la presente invención se describe con más detalle al referirse a realizaciones y ejemplos preferidos, que se presentan, sin embargo, con fines ilustrativos y no se deben interpretar como limitantes de la invención de ninguna manera.

15 Un primer aspecto de la invención es un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, en el que la fórmula (I) es la siguiente:



el procedimiento que comprende las etapas de proporcionar un compuesto de fórmula (II)



20 y poner en contacto el compuesto de fórmula (II) con R⁴R⁵NH o una base conjugada del mismo o con X^YC = NH en un solvente, para obtener el compuesto de fórmula (I), en la que los sustituyentes se definen como sigue:

en la que R¹ es metoxi o hidroxilo, R² es etoxi y R³ es metilo.

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido;

X e Y se seleccionan cada uno independientemente de fenilo y tert-butilo; y

25 n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2. La línea ondulada indica el isómero (E) o (Z) o una mezcla de isómeros (E) y (Z), lo que significa que indica configuración trans y/o cis.

Se encontró ventajosamente que los compuestos útiles de β -aminosulfonilo, β -aminosulfínilo y β -aminosulfanilo de fórmula (I) se pueden obtener mediante la adición de aza-Michael. Partiendo de los compuestos de alqueno de fórmula (II), la adición de conjugado de amina y reactivos derivados de amina en la posición β puede proporcionar los compuestos de fórmula (I) en una transformación química simple y robusta.

5 Los compuestos de alqueno de fórmula (II) se pueden proporcionar como el isómero (E), el isómero (Z) o una mezcla de los mismos. Se encontró ventajosamente que en el procedimiento según la invención no se requiere una configuración específica. En una realización preferida, se proporciona el isómero (E). Adicionalmente, se encontró sorprendente y ventajosamente que esta síntesis puede llevarse a cabo en un solvente que comprende agua. En una realización preferida, se usa un solvente que es sustancialmente acuoso. El término "sustancialmente acuoso" indica en este documento que el solvente contiene al menos 50% en peso de agua, preferiblemente al menos 60% en peso, más preferiblemente al menos 70% en peso, incluso más preferiblemente al menos 80% en peso, aún más preferiblemente al menos 90% en peso y aún más preferiblemente al menos 95% en peso. En una realización particularmente preferida, el solvente usado es agua. Esto significa que se usa particularmente preferiblemente agua pura sin otro solvente. Sin embargo, cantidades pequeñas de sales inorgánicas o materia orgánica y otras impurezas pueden estar contenidas en el solvente del agua tal como se suministra. Más preferiblemente se usa agua purificada como solvente, en el que se puede usar agua destilada, agua desionizada y agua de microfiltración o ultrafiltración. El uso de solventes sustancialmente acuosos o incluso solo agua como solvente proporciona beneficios sustanciales. El agua es abundante y barata y es un medio de reacción respetuoso con el medio ambiente. De este modo, ventajosamente, el uso de solventes orgánicos contaminantes, tóxicos y volátiles se puede reducir o incluso evitar inesperadamente.

En particular, usando el reactivo R^4R^5NH como se define en el punto (1), que tiene propiedades beneficiosas que incluyen una solubilidad en agua suficientemente favorable, la adición de aza-Michael según la invención se puede llevar a cabo ventajosamente en un solvente acuoso. Por lo tanto, en una realización preferida, el procedimiento se lleva a cabo proporcionando el reactivo R^4R^5NH como se define combinado con el uso de solvente acuoso, más preferiblemente agua, proporcionando de este modo beneficios adicionales. Ventajosamente, los respectivos productos amino se pueden obtener directamente y la (s) etapa (s) adicional (es) de desprotección o escisión de los grupos auxiliares pueden ser favorables y preferiblemente evitadas.

Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 25 °C a 135 °C, más preferiblemente de 50 °C a 110 °C, incluso más preferiblemente de 60 °C a 100 °C, aún más preferiblemente desde 80 °C a 100 °C, y en particular a alrededor de 80 °C. Cuando se usa solvente acuoso o se usa agua como solvente, la temperatura de reacción se ajusta a la temperatura de ebullición o por debajo de ella, se prefiere particularmente desde 80 °C a 100 °C. Según una realización, la adición de conjugado se lleva a cabo en presencia de un catalizador, preferiblemente un catalizador ácido, más preferiblemente un catalizador de ácido bórico. El catalizador ácido puede comprender ácidos de Bronsted y/o Lewis. Los catalizadores ácidos apropiados son conocidos en la técnica.

5 Los compuestos de fórmula (I) tienen un centro quiral y pueden existir como isómeros ópticos, esto es, el enantiómero S o el enantiómero R. Tanto los racematos de estos isómeros como los isómeros individuales en sí, y también los diastereómeros en los que existen dos centros quirales, están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos quirales enantioméricamente puros se pueden obtener aislando o separando los enantiómeros del compuesto racémico usando técnicas, denominadas resolución quiral u óptica, conocidas en la técnica. Los ejemplos incluyen el uso de sales quirales y cromatografía quiral, en la que la derivación y finalmente la separación de compuestos racémicos es posible formando pares de diastereómeros con reactivos ópticamente puros.

Sin embargo, según una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto sustancialmente racémico, preferiblemente es el compuesto racémico. El término "sustancialmente racémico" indica que el exceso enantiomérico es menor que 20%, preferiblemente menor que 10%, más preferiblemente menor que 5%. Particularmente preferiblemente no hay exceso enantiomérico.

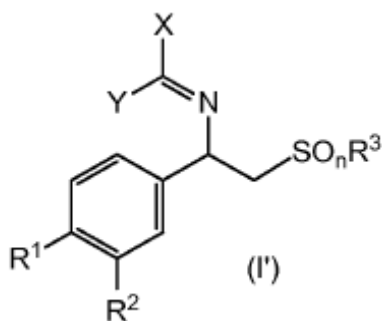
En el procedimiento según la invención para obtener el compuesto de fórmula (I), por lo tanto, preferiblemente se evita el uso de reacciones asimétricas y auxiliares quirales. Esto significa, preferiblemente, que la adición de conjugado no se realiza de manera estereoselectiva, de manera que los compuestos de fórmula (I) son sustancialmente racémicos, preferiblemente racémicos. Esto puede ser ventajoso de varias maneras. Por ejemplo, el uso de una cantidad estequiométrica de auxiliar quiral, por ejemplo, las aminas quirales, pueden ser costosas. Además, cuando se pretende proporcionar un enantiómero particular en alta pureza, un enfoque que usa un auxiliar quiral puede carecer de la eficiencia de la enantioselectividad, de manera que se requieren etapas adicionales para obtener una pureza óptica suficiente, por ejemplo, cristalizaciones y aislamiento. Además, es necesaria una etapa de desprotección o escisión que escinde el auxiliar quiral, que puede requerir reactivos costosos tales como los metales de transición, por ejemplo, Pd o Pt. Tal escisión del auxiliar quiral también puede carecer de eficacia y/o selectividad. Otra desventaja del enfoque asimétrico es que específicamente se debe proporcionar el isómero (E), o alternativamente el isómero (Z) del material de partida alqueno, que es un requisito previo para tratar de controlar el resultado de la adición estereoselectiva. Asimismo, los procedimientos enantioselectivos basados en catálisis asimétrica, por ejemplo hidrogenación catalítica asimétrica, también requiere el uso de materiales costosos, por

ejemplo, metales de transición tales como Rh o Ru y ligandos particulares, y también pueden ser ineficientes e inconvenientes.

Se encontró ventajosamente que se pueden obtener ventajas significativas preparando el compuesto de fórmula (I) en una forma sustancialmente racémica, preferiblemente racémica. Se pueden usar condiciones de reacción leves y no hay necesidad de una etapa de escisión adicional. Se pueden usar reactivos simples y baratos. Además, la reacción no requiere la provisión específicamente del isómero (E) o del isómero (Z), lo que significa que no solo se puede usar el isómero (E), o alternativamente el isómero (Z), sino también una mezcla de ambos. Por lo tanto, preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) se prepara como un producto sustancialmente racémico, preferiblemente como el producto racémico. Cuando se usa el compuesto de fórmula (I) como un precursor en otras síntesis y, si se requiere, la resolución quiral se puede usar de manera económica y eficiente de proporcionar o hacer uso del isómero deseado en alta pureza. Opcionalmente, la racemización y el consiguiente reciclaje del enantiómero no deseado se pueden llevar a cabo de proporcionar el compuesto final, por ejemplo, apremilast, en un procedimiento global aún más eficiente.

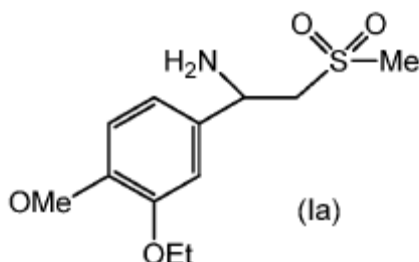
En una realización preferida, R^4 o R^5 representa hidrógeno. En una realización preferida adicional, se usa amoníaco como el reactivo de amina, incluso más preferiblemente se usa amoníaco acuoso. El reactivo de amina también puede comprender una base conjugada del compuesto amino.

Alternativamente, el producto de fórmula (I) se puede preparar usando reactivos que introducen grupos amino seleccionados de iminas de la fórmula $XYC = NH$, en la que X e Y se seleccionan cada uno independientemente de fenilo y tert-butilo. El intermedio obtenido de esta manera de fórmula (I'), preferiblemente sin purificación o aislamiento intermedio,



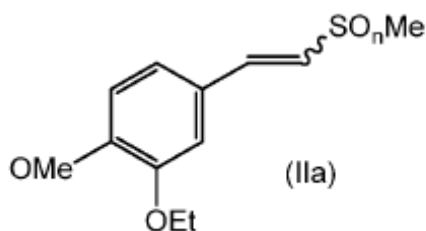
rutinariamente se transforma adicionalmente en el compuesto de fórmula I. En el caso donde R^4 y R^5 son hidrógeno, el producto se puede preparar usando medio ácido, por ejemplo, usando medio ácido en la etapa de aislamiento del producto.

Los compuestos preferidos presentan los siguientes sustituyentes: R^1 es metoxi o hidroxilo, preferiblemente es metoxi, R^2 es etoxi y R^3 es metilo. Un compuesto particularmente preferido obtenido en el procedimiento según la presente invención es la 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfonyl)-eth-2-ilamina, que tiene la fórmula (Ia)



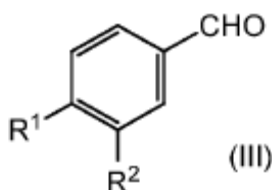
Otros compuestos obtenibles preferidos son 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfinil)-eth-2-ilamina y 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfanil)-eth-2-ilamina.

En la adición de aza-Michael según la invención, un compuesto de alqueno que tiene la fórmula (IIa)



en la que n es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2, se usa preferiblemente como material de partida. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (IIa) es el isómero (E).

5 En una realización, los compuestos de fórmula (II) se pueden proporcionar mediante un procedimiento que comprende proporcionar un compuesto de fórmula (III)



y poner en contacto el compuesto de fórmula (III) con $R^8SO_mR^9$, opcionalmente en presencia de una base, en la que R^1 es metoxi o hidroxilo, R^2 es etoxi y R^3 es metilo R^8 y R^9 corresponden cada uno independientemente a R^3 como se define anteriormente, y m es 1 o 2.

10 Se encontró ventajosamente que los compuestos de alqueno α,β -insaturados de fórmula (II) se pueden proporcionar mediante una condensación simple y robusta de los derivados de benzaldehído apropiados de fórmula (III) usando el reactivo $R^8SO_mR^9$ como se define. La transformación puede proceder a través de la formación de aductos dando el intermedio β -hidroxi seguido de la eliminación de la deshidratación.

15 En una realización preferida, se obtienen los alquenos (E). Sin querer limitarse a ninguna teoría, se cree que normalmente los alquenos trans-sustituídos se producen preferiblemente como los alquenos termodinámicamente más estables. Sin embargo, las condiciones se pueden elegir de manera que se obtengan el isómero (Z), esto es, los alquenos sustituidos con cis, se obtienen, por ejemplo, mediante el uso de un mecanismo de deshidratación de una superficie sólida. Además, no estando limitado a la realización descrita, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por cualquier método apropiado, en el que los compuestos preparados de fórmula (II) se pueden proporcionar como el isómero (E), el isómero (Z), o una mezcla de los mismos. Favorablemente, el isómero (E) y/o el isómero (Z) se pueden usar como material de partida en la adición de aza-Michael según la presente invención.

20 Preferiblemente, se usan Me_2SO_2 y dimetilsulfóxido (DMSO) en la reacción de condensación con los derivados de benzaldehído. $R^8SO_mR^9$, preferiblemente Me_2SO_2 y DMSO, se pueden activar adicionalmente usando una base. Las bases apropiadas se conocen en la técnica, por ejemplo, se pueden usar tert-butóxido de potasio, KOH, Et_3N , Cs_2CO_3 o BuLi.

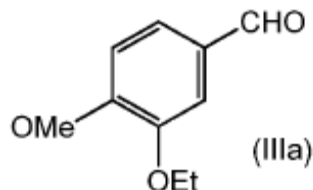
25 Los compuestos de β -hidroxi sulfonilo, sulfinilo y sulfanilo como compuestos intermedios de la reacción de condensación se pueden aislar. Es decir, los aductos β -hidroxi se pueden separar de la mezcla de reacción antes de que ocurra la eliminación de la deshidratación que produce los compuestos α,β -insaturados de fórmula (II). Los intermedios β -hidroxi se pueden usar para transformaciones posteriores y también diferentes. De este modo, en la presente invención, los respectivos compuestos β -hidroxi se pueden proporcionar como materiales de partida para diversas síntesis.

30 El uso de DMSO y Me_2SO_2 proporciona los compuestos de metilsulfonilo, metilsulfinilo y metilsulfanilo respectivos. Esto es particularmente favorable para una síntesis adicional para obtener apremilast. Específicamente, usando Me_2SO_2 , los compuestos de metilsulfonilo se pueden obtener directamente. Cuando se usa DMSO, los compuestos de metilsulfanilo se pueden obtener por condensación reductora o se pueden obtener los compuestos de metilsulfinilo. De esta manera se pueden obtener diversos compuestos intermedios apropiados, en los que n se define como en el punto (1) anterior puede ser 0, 1 o 2. Estos pueden ser útiles para diferentes síntesis adicionales.

35 Si se desea, por ejemplo en la preparación de apremilast, los compuestos de metilsulfinilo y metilsulfanilo se pueden convertir adicionalmente en los correspondientes compuestos de metilsulfonilo. Se conocen diversas reacciones de oxidación en la técnica. Por ejemplo, después de la condensación, se pueden añadir ácido fórmico y H_2O_2 a la

mezcla de reacción de manera que se formen los compuestos de metilsulfonilo. En una realización preferida, se usan los derivados de benzaldehído de fórmula (III), en la que R¹ es metoxi o hidroxilo, y R² es etoxi.

En una realización particularmente preferida, 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído, que tiene la fórmula (IIIa)



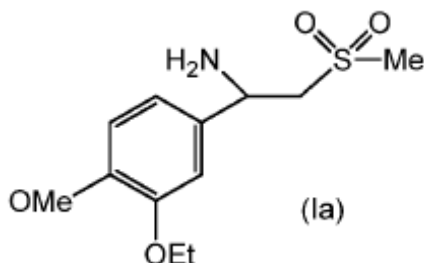
- 5 se usa como material de partida para la condensación. Este compuesto es especialmente ventajoso en vista de una síntesis corta y simple de apremilast.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser precursores e intermedios útiles para otras transformaciones y síntesis químicas. Estos incluyen, pero no se limitan a, síntesis de otros compuestos de β-aminosulfona, en particular apremilast y derivados relacionados.

- 10 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de preparación de apremilast o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende llevar a cabo el procedimiento según la invención para obtener el compuesto de fórmula (I), y posteriormente llevar a cabo la (s) etapa (s) de síntesis adicional (es) para obtener apremilast.

- 15 En la presente invención, se encontró que los compuestos intermedios especialmente ventajosos y preferibles para preparar apremilast son compuestos, en los que R⁴ o R⁵ representan hidrógeno, más preferiblemente R⁴ y R⁵ representan cada uno hidrógeno. En particular, preferiblemente R¹ es metoxi, y R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno.

Se encontró que un intermedio particularmente útil en la síntesis de apremilast es el compuesto de β-aminosulfona 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfonil)-eth-2-ilamina, que tiene la fórmula (Ia)



- 20 Este compuesto se puede preparar según la invención en un procedimiento ventajosamente corto y simple basado en la adición de conjugado aza-Michael, preferiblemente en medio acuoso.

Esto significa que el compuesto de fórmula (Ia) se puede proporcionar ventajosamente mediante la adición de conjugado de reactivo de amoníaco acuoso al enlace α, β-insaturado del compuesto de sulfonilo según la fórmula (IIa).

- 25 Usando el compuesto de fórmula (I), preferiblemente el compuesto de fórmula (Ia), la (s) etapa (s) sintética (s) para obtener apremilast es (son) fácil (es). Por ejemplo, con referencia a los documentos WO 00/25777 A1 y WO 03/08049 A1, el producto racémico de fórmula (Ia) puede resolverse ópticamente usando compuestos quirales tales como aminoácidos quirales, por ejemplo N-acetil-L-leucina. El apremilast se puede obtener, por ejemplo, en una síntesis usando anhídrido 3-acetamidofáltico y la sal de aminoácido quiral del enantiómero (S) del compuesto de β-aminosulfona de fórmula (Ia), por ejemplo, realizado en ácido acético. Opcionalmente, la racemización y el consiguiente reciclaje del enantiómero no deseado (R) del compuesto de β-aminosulfona de fórmula (Ia) se pueden llevar a cabo para proporcionar apremilast en un procedimiento general aún más eficiente.

- 35 El procedimiento de preparación de un apremilast comprende preferiblemente una resolución quiral o un enriquecimiento quiral. Cuando se usan intermedios de sulfínico o sulfanilo, se pueden llevar a cabo oxidaciones apropiadas para obtener el grupo sulfonilo. En la adición de conjugado de Michael se usa preferiblemente amoníaco, por ejemplo amoníaco acuoso

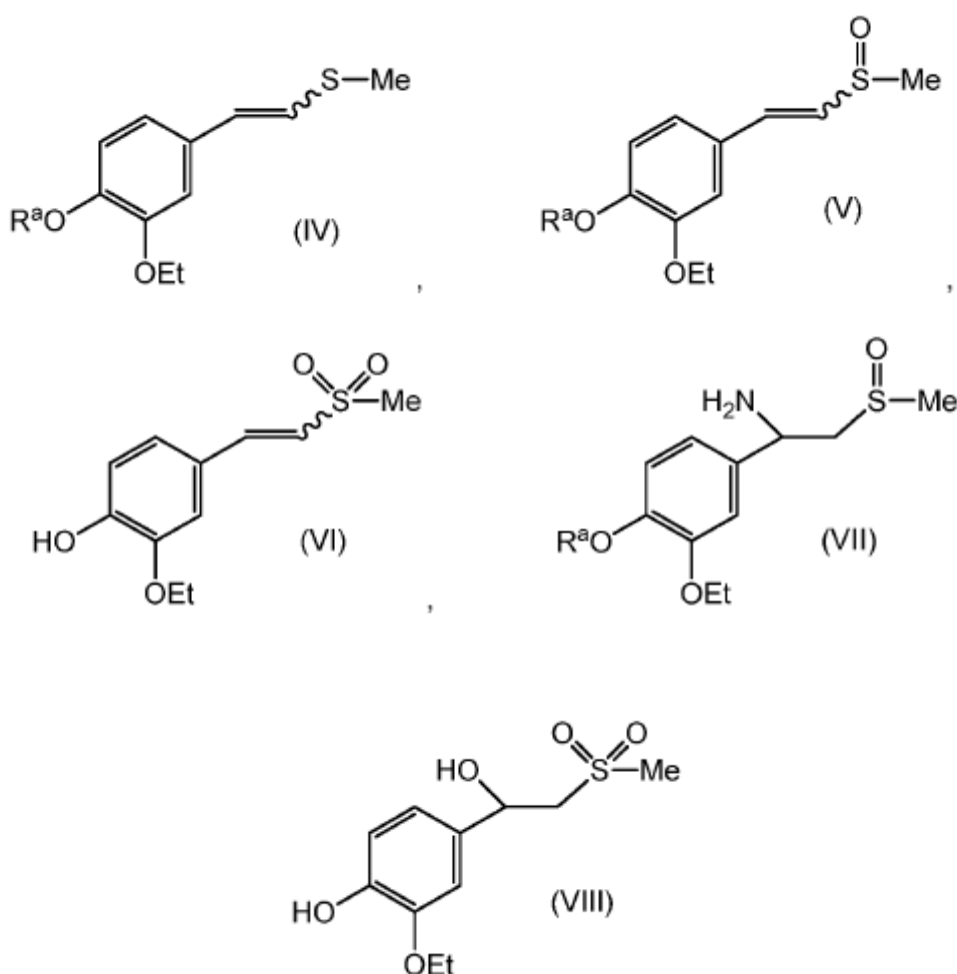
Otro aspecto de la invención es un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende un apremilast o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, el procedimiento que comprende las

etapas de llevar a cabo el procedimiento de la invención para obtener apremilast o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable. del mismo, y mezclando apremilast o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo obtenido según la invención, opcionalmente con otro ingrediente farmacéutico activo, con un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 En particular, un apremilast o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

se mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar del grupo que consiste en diluyentes, portadores, aglutinantes, agentes desintegrantes, agentes estabilizantes, conservantes, lubricantes, surfactantes, fragancias, agentes aromatizantes, edulcorantes y otros excipientes conocidos en el campo de la tecnología farmacéutica. Por ejemplo, los excipientes apropiados se pueden seleccionar del grupo que consiste en lactosa, celulosa microcristalina, derivados de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, poliacrilatos, carbonato de calcio, almidón, dióxido de silicón coloidal, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y otros excipientes conocidos en el campo de la tecnología farmacéutica.

En otro aspecto de la invención, un compuesto que tiene una cualquiera de las siguientes fórmulas:

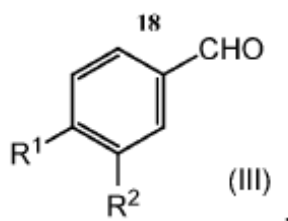


o

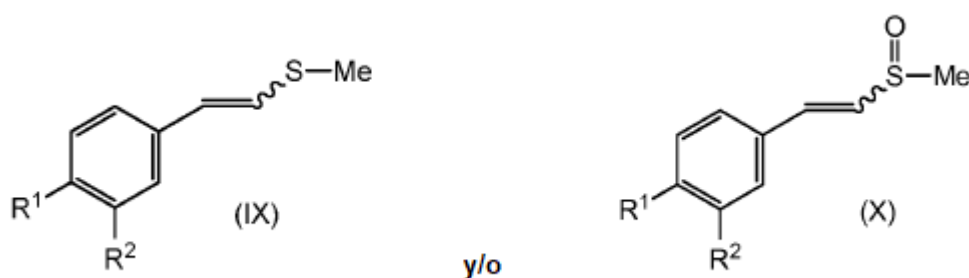
20 se proporciona, en la que R^a es hidrógeno o metilo, y las líneas onduladas indican el isómero (E) o (Z) o una mezcla de los isómeros (E) y (Z). Preferiblemente, el compuesto que tiene la fórmula (VII) y/o (VIII) es un compuesto sustancialmente racémico, más preferiblemente es el compuesto racémico. Preferiblemente, R^a es metilo. Si se desea, el grupo hidroxilo en el anillo fenilo se puede convertir adecuadamente en el grupo metoxi.

25 Los compuestos (IV), (V), (VI), (VII) y (VIII) son compuestos de sulfonilo, sulfinilo y sulfanilo, respectivamente, útiles que se pueden usar ventajosamente como precursores en transformaciones químicas y procedimientos de síntesis. En particular, estos compuestos se pueden usar favorablemente para preparar apremilast o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, así como derivados relacionados de apremilast. Preferiblemente, los compuestos de fórmulas (IV), (V) y (VI) son los isómeros (E).

Otro aspecto de la invención es un procedimiento que comprende proporcionar un compuesto de fórmula (III)



y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con dimetilsulfóxido (DMSO), opcionalmente en presencia de una base, para obtener un compuesto de fórmula



5 en la que R¹ es metoxi o hidroxilo y R² es etoxi y las líneas onduladas indican el isómero (E) o (Z) o una mezcla de los isómeros (E) y (Z).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (IX) y/o (X) es el isómero (E). Ventajosamente, el DMSO se puede usar simultáneamente como reactivo y como solvente. Preferiblemente, el DMSO es el único solvente usado en la preparación del compuesto de fórmula (IX) y/o (X) a partir del compuesto (III). Preferiblemente, el DMSO se puede activar adicionalmente por una base. Las bases apropiadas se conocen en la técnica, por ejemplo, se pueden usar

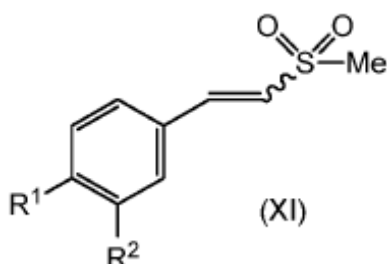
10 tert-butóxido de potasio, KOH, Et₃N, Cs₂CO₃ o BuLi.

Ventajosamente, las condiciones se pueden elegir de manera que se obtenga sustancialmente solo el compuesto de fórmula (IX), preferiblemente solo el compuesto de fórmula (IX), o sustancialmente solo el compuesto de fórmula (X), preferiblemente solo el compuesto de fórmula (X). Por ejemplo, el producto de sulfuro insaturado se puede preparar por condensación reductiva del derivado de benzaldehído en DMSO, por ejemplo, en presencia de tert-butóxido de potasio a una temperatura apropiada, por ejemplo a alrededor de 100 °C. Por otro lado, el producto de sulfóxido insaturado se puede preparar en DMSO, por ejemplo, en presencia de Cs₂CO₃ o KOH a una temperatura apropiada, por ejemplo a unos 60 °C. Sin embargo, también se pueden proporcionar mezclas de compuestos de fórmulas (IX) y (X). Estos compuestos son intermedios y precursores útiles y se pueden usar en síntesis adicionales. La transformación de los derivados de benzaldehído a los alquenos respectivos puede proceder a través de la formación de un aducto dando el intermedio β-hidroxi seguido de la eliminación de la deshidratación. Puede ser posible separar los aductos β-hidroxi de la mezcla de reacción antes de la eliminación de la deshidratación que produce los compuestos α, β-insaturados, en la que los intermedios β-hidroxi se pueden usar para transformaciones posteriores y también diferentes.

15

20

25 En una realización preferida, el compuesto de sulfuro insaturado de fórmula (IX) y/o el compuesto de sulfóxido insaturado de fórmula (X) se hace reaccionar adicionalmente para obtener un compuesto de fórmula (XI).



Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XI) es el isómero (E). Ventajosa y preferiblemente, el compuesto de fórmula (XI) se puede preparar a partir de compuesto de fórmula (III) en un procedimiento de un solo recipiente. Esto proporciona ventajas significativas, por ejemplo al evitar la necesidad de purificación y/o aislamiento intermedios. Los derivados de sulfuro, los derivados de sulfóxido y las mezclas de los mismos se pueden convertir en los

30

compuestos de sulfona de fórmula (XI) mediante reacciones de oxidación apropiadas conocidas en la técnica. Preferiblemente se usan ácido fórmico y H₂O₂. Por lo tanto, ventajosa y preferiblemente este procedimiento puede hacer uso de reactivos simples y económicos tales como DMSO, H₂O₂, ácido fórmico y bases económicas, que son preferiblemente bases suaves. Los compuestos de fórmula (XI) son intermedios útiles que se pueden usar en otras síntesis. En este caso, se proporcionan precursores particularmente ventajosos para la síntesis de apremilast.

Aunque se ha conocido la condensación de aldehídos así como la adición de aza-Michael, en referencia a, por ejemplo, en descripciones en Ma et al., Tetrahedron Letters, vol. 43, pp. 8511-8513, 2002 y Wada et al., J. Med. Chem., vol. 45, pp. 219-232, 2002, se encontró sorprendentemente que tales reacciones se pueden aplicar de manera beneficiosa, y ventajosa y preferiblemente combinadas, en los contextos sintéticos presentes específicos, proporcionando de este modo inesperadamente beneficios y ventajas significativas. En particular, se pueden usar reactivos de amina sorprendentemente simples como se establece en el punto (1), y además condensaciones simples con DMSO o Me₂SO₂, mientras se proporcionan procedimientos muy eficientes y selectivos.

Usando los procedimientos de adición de aza-Michael según la invención, y además usando los procedimientos de condensación en los derivados de benzaldehído según la invención, se proporcionan procedimientos simples, cortos y robustos para formar directamente y proporcionar los compuestos intermedios útiles según la invención. Además, inesperadamente es posible el uso de solvente acuoso en la presente adición de aza-Michael, lo que sorprendentemente proporciona otras ventajas adicionales.

Aunque, ventajosamente, se pueden evitar las etapas adicionales de protección/desprotección en los procedimientos según la invención, sin embargo, es posible el uso de grupos protectores. Los usos apropiados y la elección de grupos protectores y las condiciones de reacción respectivas para protección y desprotección son conocidos en la técnica, refiriéndose a, por ejemplo, la descripción en P. G. M. Wuts and T. W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Edition, Wiley, 2006.

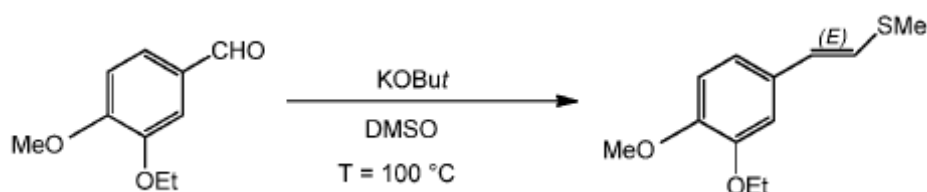
La presente invención proporciona ventajosamente procedimientos cortos y simples de preparación de los intermedios de β-aminosulfona, sulfóxido y sulfuro útiles para la preparación de compuestos a base de isoindolina que contienen grupos sulfona, en particular apremilast. A partir de derivados de benzaldehído y basados en la adición de conjugado de aza-Michael, los intermedios se pueden obtener a través de un procedimiento de 2 etapas cortas y simples. El procedimiento de síntesis general para obtener apremilast según la invención proporciona transformaciones químicas simples y robustas. Se usan reactivos simples y disponibles comercialmente, y opcionalmente catalizadores, y los intermedios se pueden formar directamente sin la necesidad de etapas adicionales de protección/desprotección. Los productos químicos peligrosos, tóxicos y costosos pueden evitarse favorablemente. Además, en la etapa de adición del conjugado aza-Michael, en lugar de solventes orgánicos contaminantes, tóxicos y volátiles, se puede usar agua, que es un medio de reacción abundante y ecológico. Además, no hay necesidad de equipos o técnicas de preparación engorrosos. En general, la presente invención proporciona de este modo procedimientos de síntesis rentables, respetuosos con el medio ambiente e industrialmente apropiados.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son solamente ilustrativos de la presente invención y no se deben considerar como limitativos del alcance de la invención de ninguna manera. Los ejemplos y modificaciones u otros equivalentes de los mismos serán evidentes para los expertos en la técnica a la luz de la presente divulgación completa.

Ejemplo 1

Ejemplo 1a: Condensación reductiva de 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído en DMSO en presencia de KOBut para formar (E)-(3-etoxi-4-metilestil)(metil)-sulfano insaturado



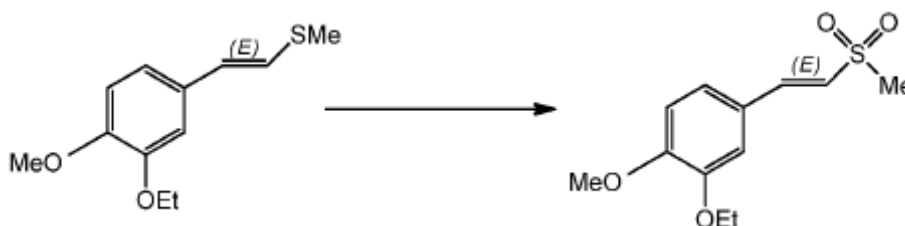
En un tubo de ensayo de 10 mL equipado con una barra de agitación magnética se colocó KOBut (1.5 mmol, 168 mg, 1.5 equiv. según el material de partida), se disolvió en DMSO anhidro (2.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió el material de partida 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (1 mmol, 180 mg) en dos porciones y tal mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 100 °C. La reacción se siguió por TLC y, una vez completada la reacción, el sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó con cromatografía instantánea

(SiO₂, n-hexano: EtOAc) y se analizó el material sólido (182 mg, 81%) y se confirmó mediante GC-MS (224 m/z) y espectroscopía de RMN.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.95-6.70 (m, 3ArH), 6.60 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.45 (t, 3H);

5 ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm) δ 148.4, 148.3, 127.1, 125.0, 118.9, 112.1, 111.7, 109.6, 64.3, 56.1, 29.7, 14.9.

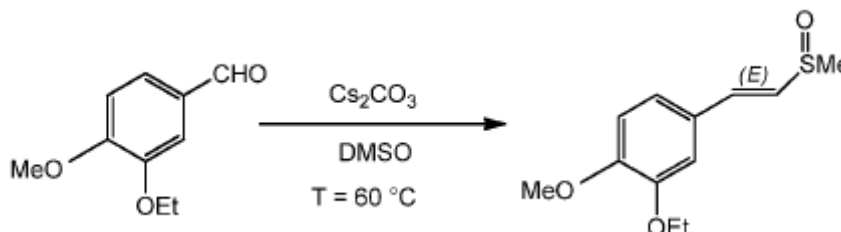
Ejemplo 1b: Síntesis de la sulfona insaturada (*E*)-2-etoxi-1-metil-4-(2-(metilsulfonil)-vinil)benceno



10 En un recipiente de 50 mL equipado con una barra de agitación magnética, se colocó el material de partida (*E*) (3-etoxi-4-metilstil) (metil) sulfano (0.45 mmol, 100 mg) y se añadió ácido fórmico para obtener una solución transparente. El sistema de reacción se enfrió a 0 °C, cuando se añadió lentamente H₂O₂ acuoso al 30% y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 27°C hasta que la TLC mostró el consumo final de material de partida. El sistema de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ y luego se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose un sólido naranja como un producto en bruto. El producto en bruto se recristalizó desde MTBE (82 mg, 71% de rendimiento) y se analizó usando GC-MS (256 m/z) y espectroscopía de ¹H RMN.

15 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.0 Hz, ArH), 7.00 (d, *J* = 2 Hz, ArH), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 6.80 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.50 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

20 **Ejemplo 2: Síntesis de sulfóxido insaturado (*E*)-2-etoxi-1-metil-4-(2-(metilsulfonil)-vinil)benceno en presencia de Cs₂CO₃**

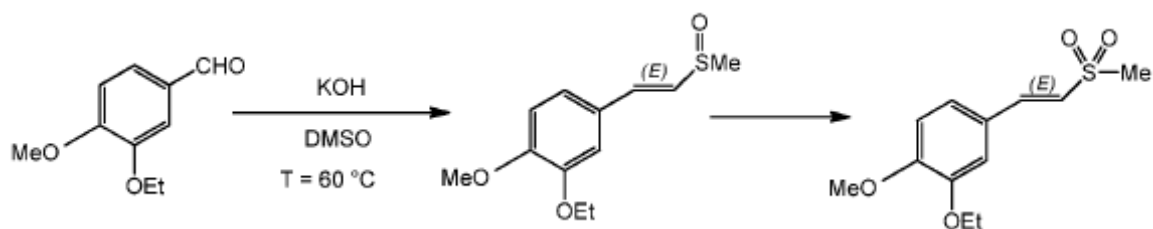


25 En un tubo de ensayo de 10 mL equipado con una barra de agitación magnética, se colocó Cs₂CO₃ (1.5 equiv., según el material de partida), se suspendió en DMSO anhidro (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió el material de partida 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (1 mmol, 180 mg) en dos porciones y tal mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 60 °C, durante dos días. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó con cromatografía instantánea (SiO₂, n-hexano: EtOAc) y se analizó el material sólido (160 mg, 62%) y se confirmó mediante GC-MS (256 m/z) y espectroscopía de RMN.

30 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.1 Hz, ArH), 6.99 (d, *J* = 2 Hz, ArH), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 6.70 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H);

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm) δ 150.8, 148.4, 136.8, 129.6, 121.3, 111.7, 110.9, 64.3, 56.1, 41.0, 14.7.

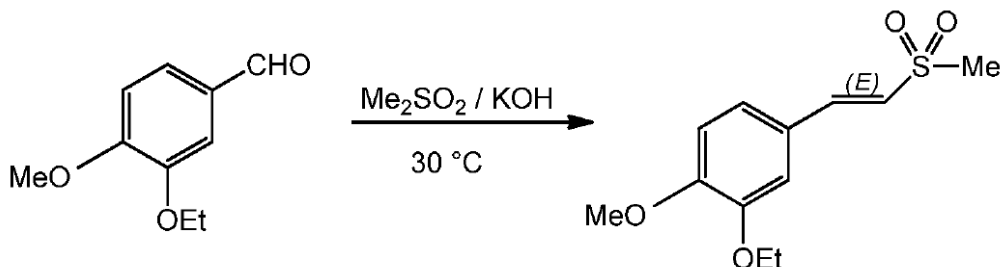
35 **Ejemplo 3: Síntesis de sulfóxido insaturado (*E*)-2-etoxi-1-metil-4-(2-(metilsulfonil)-vinil)benceno seguido de oxidación a (*E*)-2-etoxi-1-metil-4-(2-(metil-sulfonil)vinil)benceno**



5 En un reactor de vidrio de 100 mL equipado con una barra de agitación magnética se colocó KOH (1 equivalente según el material de partida), se suspendió en DMSO anhidro (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió el material de partida 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (27 mmol, 4,87 g) en dos porciones y dicha mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 60°C, durante 3 horas. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (22 mL) y se añadió ácido fórmico (1.1 mL). Posteriormente, el sistema de reacción se enfrió a 0 °C, cuando se añadió lentamente H₂O₂ acuoso al 30% y el sistema de reacción se agitó a 27 °C, durante la noche. El sistema de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ y luego se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose un sólido de color naranja como un producto en bruto. El producto en bruto se recristalizó a partir de MTBE (4.93 g, 69% de rendimiento) y se analizó usando GC-MS (272 m/z) y espectroscopía de ¹H RMN.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.0 Hz, ArH), 7.00 (d, *J* = 2 Hz, ArH), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 6.80 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.50 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 4: Síntesis directa de (E)-2-etoxi-1-metil-4-(2-(metilsulfonyl)vinil)benceno

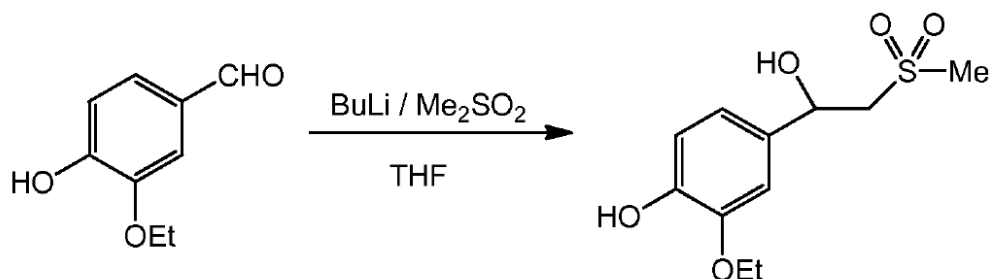


20 En un reactor de vidrio de 100 mL equipado con una barra de agitación magnética se colocaron dimetilsulfona (2.5 equiv. según el material de partida), KOH (1.5 equiv.) y se suspendieron en DMF (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió el material de partida 3-etoxi-4-metoxi-benzaldehído (27 mmol, 4.87 g) en dos porciones y tal mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 60 °C, durante 2 horas. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 60 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó con cromatografía en columna (SiO₂, elución con gradiente de n-hexano: EtOAc) para proporcionar un material sólido de color amarillento (4.2 g, 59% de rendimiento) que se analizó y confirmó usando espectroscopía de RMN.

30 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.0 Hz, ArH), 7.00 (d, *J* = 2 Hz, ArH), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 6.80 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.50 (t, *J* = 7 Hz, 3H);

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm) δ 152.2, 148.6, 144.0, 124.7, 123.4, 111.2, 64.4, 55.9, 43.5, 14.7.

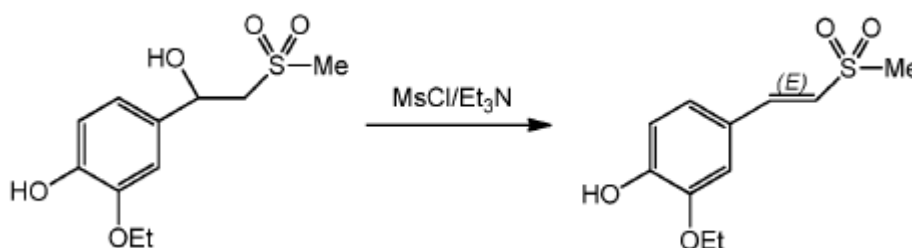
Ejemplo 5: Síntesis de 2-etoxi-4(1-hidroxi-2-(metilsulfonyl)etil)fenol



5 En un matraz de vidrio de 50 mL equipado con una barra de agitación magnética se colocó dimetilsulfona (1 equivalente según el material de partida) y se disolvió en THF. El sistema de reacción se enfrió a -70 °C, cuando se añadieron lentamente BuLi 2.7 M en n-hexano (2 equiv.; 0.74 mL) y la mezcla de reacción se agitó a baja temperatura durante 1 hora. Posteriormente, se añadió la solución de THF del material de partida 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído (1 mmol) y tal mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 27 °C, durante 3 horas y luego a 50 °C, durante la noche. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 60 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó con cromatografía en columna (SiO₂, elución con gradiente de n-hexano: EtOAc) para proporcionar un material amarillento (140 mg, rendimiento del 53%) que se analizó y confirmó usando HPLC-MS y espectroscopía de ¹H RMN.

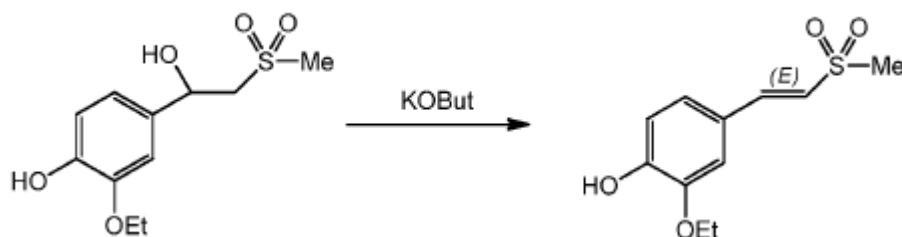
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (m, 3ArH), 5.35 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 10.3 Hz, J = 14.7 Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 6: Síntesis de (E)-2-etoxi-4-(2-(metilsulfonyl)vinil)fenol**



20 En un matraz de vidrio de 50 mL equipado con barra de agitación magnética se colocó 2-etoxi-4-(1-hidroxi-2-(metilsulfonyl) etil) fenol (1 mmol) y se disolvió en CH₂Cl₂. El sistema de reacción se enfrió a 0 °C, cuando se añadió Et₃N (2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a baja temperatura durante 15 minutos. Posteriormente, se dejó caer lentamente cloruro de metanosulfonylo (1.5 equiv.) en solución y tal mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. El sistema de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y las fases se separaron. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se analizó y confirmó con HPLC-MS (242 m/z).

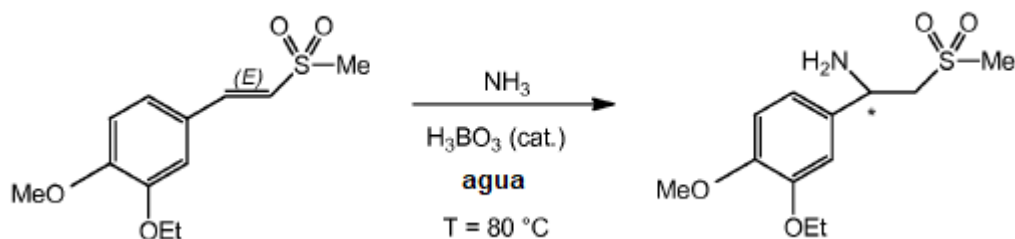
25 **Ejemplo 7: Síntesis de (E)-2-etoxi-4-(2-(metilsulfonyl)vinil)fenol**



30 En un matraz de vidrio de 50 mL equipado con barra de agitación magnética se colocó 2-etoxi-4-(1-hidroxi-2-(metilsulfonyl) etil) fenol (1 mmol) y se disolvió en DMF. Posteriormente, se añadió KOBut (1 equiv.) a la solución y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 60 °C y la reacción se siguió por TLC. El sistema de reacción se diluyó con agua, el pH se ajustó a 3.5 con HCl 1M ac. y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con

salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se analizó y confirmó con HPLC-MS (242 m/z).

Ejemplo 8: Síntesis directa de 1-(3-etoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfonyl)etanamina en medio acuoso en presencia de ácido bórico como catalizador

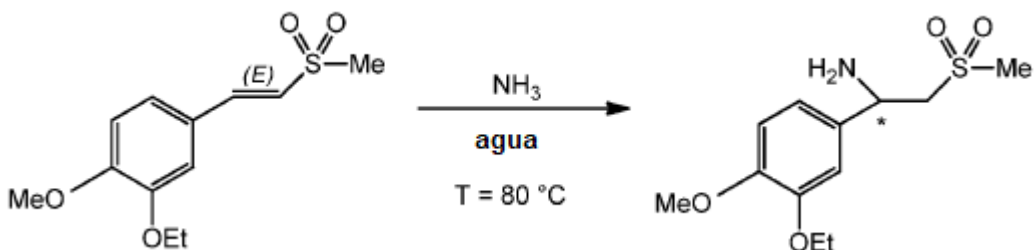


10 En un tubo de vidrio de 50 mL equipado con una barra de agitación magnética se colocó ácido bórico (30% en moles según el material de partida), se disolvió en agua (1 mL) y se agitó durante 15 minutos a 50 °C. Posteriormente, se añadió el material de partida (*E*)-2-etoxi-1-metil-4-(2-(metilsulfonyl)vinil)benceno (1 mmol) y tal sistema de reacción heterogéneo se agitó vigorosamente (900 rpm) a 60 °C, durante 10 minutos, cuando se añadió solución de amoníaco acuoso al 28-32% en peso (10 mL). El sistema de reacción homogéneo se agitó vigorosamente a 80 °C en un tubo de vidrio cerrado durante 3 días. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto sólido obtenido (205 mg, 75% de rendimiento) se caracterizó con GC-MS (273 m/z) y espectroscopía de RMN.

15 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.95-6.80 (m, 3ArH), 4.60 (dd, *J* = 9.5 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.05 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 9.5 Hz, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.85 (bs, NH), 1.45 (t, *J* = 7.05 Hz, 3H);

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm) δ 148.9, 135.5, 123.3, 111.5, 110.5, 64.3, 63.1, 58.8, 58.5, 55.9, 50.9, 43.4, 14.7.

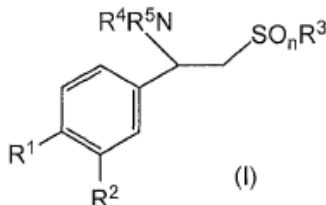
Ejemplo 9: Síntesis directa de 1-(3-etoxi-4-metilfenil)-2-(metilsulfonyl)etanamina en medio acuoso puro



25 En un tubo de ensayo de vidrio de 10 mL equipado con una barra de agitación magnética, se colocó el material de partida (*E*)-2-etoxi-1-metil-4-(2-(metilsulfonyl)vinil)benceno (1 mmol) y se suspendió 1 mL de agua. Posteriormente, se añadió una solución acuosa de amoníaco al 28-32% en peso (10 mL) y la mezcla de reacción homogénea se agitó vigorosamente a 80-100 °C en un tubo de vidrio cerrado durante la noche. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto sólido obtenido (190 mg, 69% de rendimiento) se caracterizó con GC-MS (273 m/z) y espectroscopía de RMN.

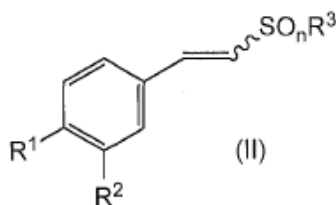
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I)



5 o una sal o solvato del mismo, el procedimiento que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula (II)



y

10 (b) poner en contacto el compuesto de fórmula (II) con R^4R^5NH o una base conjugada del mismo o con $XYC = NH$ en un solvente,

para obtener el compuesto de fórmula (I),

en la que R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, y aralquilo C_7-C_{12} sustituido o no sustituido;

15 R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido;

X e Y se seleccionan cada uno independientemente de fenilo y tert-butilo;

n es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2;

y la línea ondulada indica el isómero (E) o (Z) o una mezcla de los isómeros (E) y (Z),

en la que R^1 es metoxi o hidroxilo, R^2 es etoxi y R^3 es metilo.

20 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el solvente comprende agua, preferiblemente el solvente es sustancialmente acuoso, y más preferiblemente el solvente es agua.

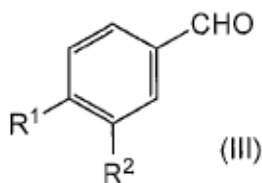
3. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto sustancialmente racémico, preferiblemente es el compuesto racémico.

25 4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^4 o R^5 representan hidrógeno, preferiblemente R^4 y R^5 representan cada uno hidrógeno.

5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de un catalizador, preferiblemente un catalizador ácido, más preferiblemente un catalizador de ácido bórico.

6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la etapa (a) comprende:

30 (i) proporcionar un compuesto de fórmula (III)



y

(ii) poner en contacto el compuesto de fórmula (III) con $R^8SO_mR^9$, opcionalmente en presencia de una base, en la que R^8 y R^9 corresponden cada uno independientemente a R^3 , y m es 1 o 2.

5 7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que R^8 y R^9 representan cada uno metilo.

8. Un procedimiento de preparación de apremilast o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

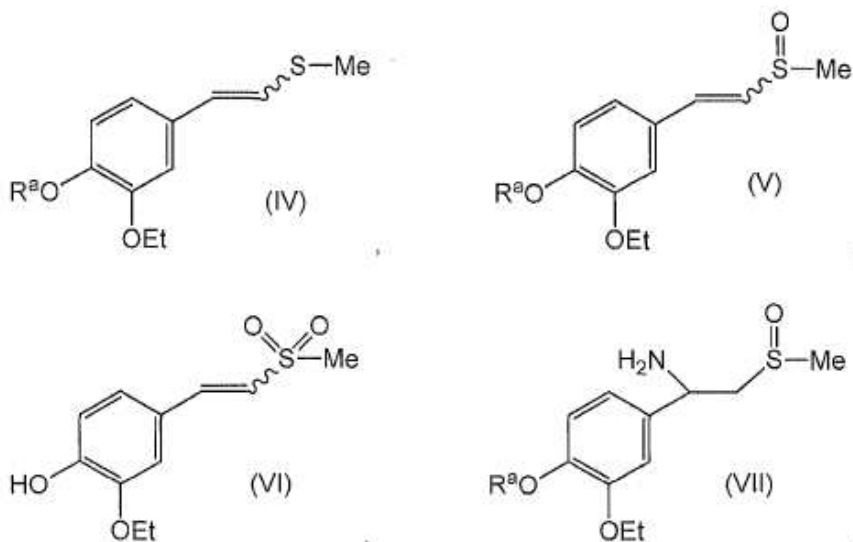
(aa) llevar a cabo el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y

(bb) posteriormente llevar a cabo la (s) etapa (s) de síntesis adicional (es) para obtener apremilast.

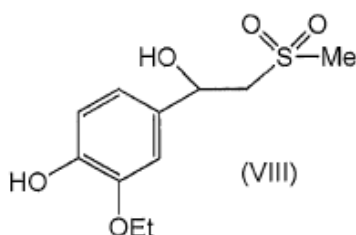
10 9. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende apremilast o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, el procedimiento comprende las etapas de llevar a cabo el procedimiento según la reivindicación 8 para obtener apremilast o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y mezclar dicho compuesto apremilast obtenido o una de sale o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente con otro ingrediente farmacéutico activo, con un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15

10. Un compuesto que tiene cualquiera de las siguientes fórmulas:



o

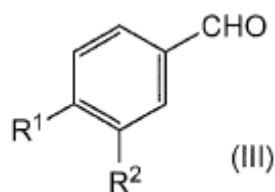


en las que R^a es hidrógeno o metilo, y las líneas onduladas indican el isómero (E) o (Z) o una mezcla de los isómeros (E) y (Z).

11. Uso del compuesto según la reivindicación 10 para preparar apremilast o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

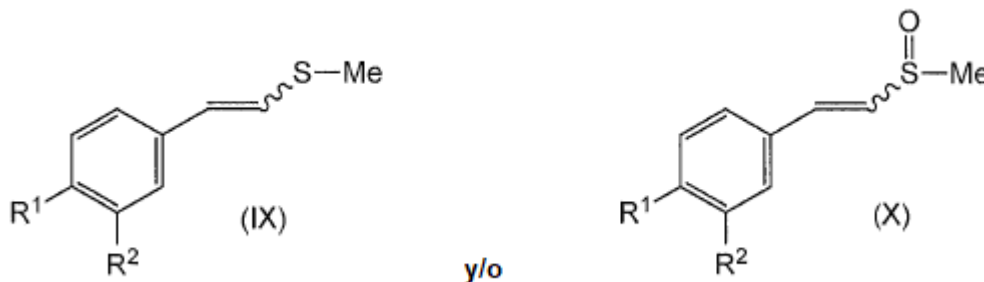
5 12. Un procedimiento que comprende las etapas de:

(xa) proporcionar un compuesto de fórmula (III)



y

10 (xb) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con dimetilsulfóxido, opcionalmente en presencia de una base, para obtener un compuesto de fórmula



en la que R¹ y R² son como se definen en la reivindicación 1, y las líneas onduladas indican el isómero (E) o (Z) o una mezcla de los isómeros (E) y (Z).

15 13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que se obtiene sustancialmente solo el compuesto de fórmula (IX) o sustancialmente solo el compuesto de fórmula (X).

14. El procedimiento según la reivindicación 12 o 13, en el que se llevan a cabo otra(s) reacción (es) para obtener un compuesto de fórmula (XI)

