

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 976**

51 Int. Cl.:

C07D 257/02 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.09.2016 PCT/IB2016/055215**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2017 WO17037639**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2016 E 16767366 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 3344608**

54 Título: **Un proceso para la preparación de compuestos de ciclam unidos por xileno**

30 Prioridad:

02.09.2015 IN 2758DE2015

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

26.05.2020

73 Titular/es:

**FRESENIUS KABI ONCOLOGY LTD (100.0%)
B-310, Som Datt Chambers I, Bhikaji Cama Place
110 066 New Delhi, IN**

72 Inventor/es:

**SINGH, HEMANT KUMAR;
KUMAR, SANDEEP;
SONAVANE, GHANASHYAM MADHUKAR;
HANDA, VISHAL;
GUPTA, CHANDAN KUMAR;
SANGHANI, SUNIL;
SIVAIAH, POTRU;
LAHIRI, SASWATA;
CABRI, WALTER y
GUPTA, NITIN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 762 976 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

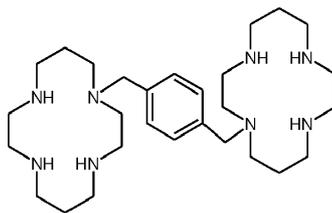
Un proceso para la preparación de compuestos de ciclam unidos por xileno

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de ciclam unidos por xileno, más particularmente, se refiere a un proceso mejorado de preparación de 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]-bis[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano] y a sus productos intermedios. En otro aspecto, se describen productos intermedios usados en los procesos anteriores.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 El compuesto 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]-bis[1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano], también conocido como plerixafor, se representa por la fórmula (I):



Fórmula (I)

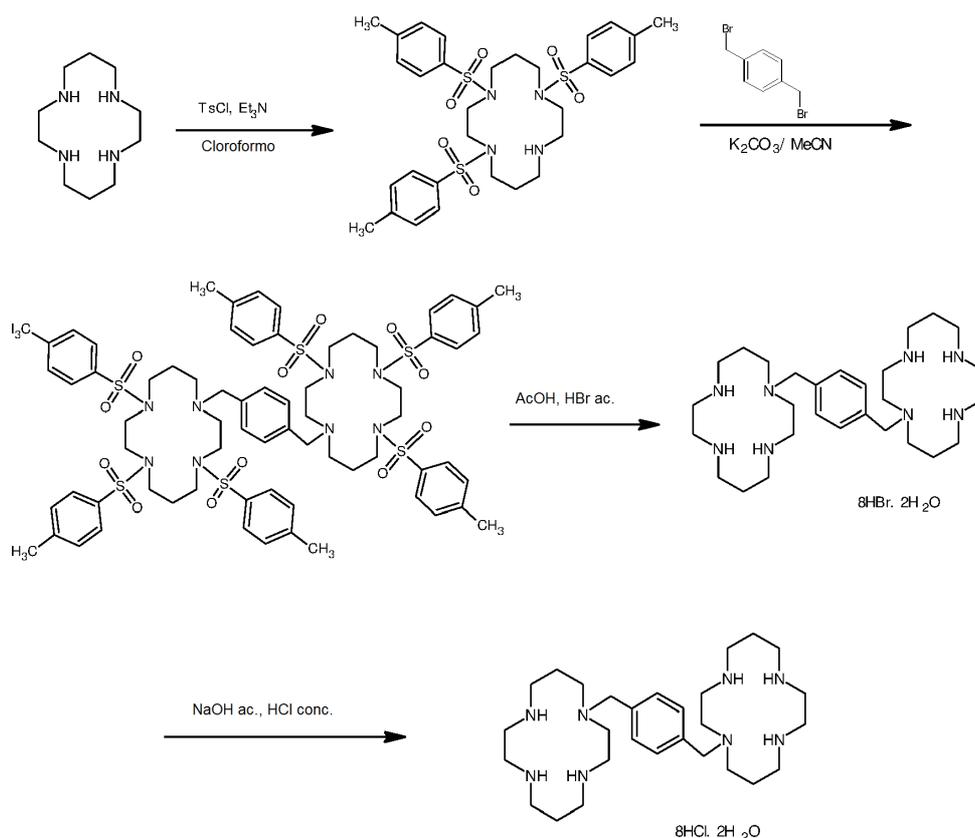
15 Plerixafor (comercializado con el nombre comercial Mozobil, Genzyme Corporation) es un movilizador de células madre hematopoyéticas y es inhibidor de los receptores de quimiocinas CXCR4. Fue autorizado por la Administración Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA) el 15 de diciembre de 2008 para movilizar células madre hematopoyéticas (HSCs) a la sangre periférica para la recogida y el posterior trasplante autólogo en pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple.

Plerixafor, como se representa por la fórmula (I), fue informado por primera vez por Ciampolini et al. en *Inorg. Chem.*, 1987, 26 (21), pp 3527-3533.

20 Se han descrito en la bibliografía diversos procesos para la preparación de plerixafor. Convencionalmente, el compuesto de la fórmula (I) se prepara por funcionalización selectiva del anillo de ciclam, seguido por reacción con α,α' -dihalo-p-xileno y dimerización. El producto se desprotege para obtener el compuesto de la fórmula (I) que se purifica adicionalmente por recristalización en diversos disolventes.

25 El documento de patente WO 93/12096 describe la síntesis de diferentes compuestos macrocíclicos de poliamina unidos por xileno como se ha explicado anteriormente, en donde el anillo de ciclam está protegido por tosilo y se hace reaccionar con un producto intermedio de xilenodiol activado para obtener un producto intermedio, que se purifica por cromatografía en columna y se desprotege para obtener el producto final.

Un proceso similar para la síntesis del compuesto de la fórmula (I) se describe en el documento de patente WO 00/28987. El esquema de síntesis se representa a continuación como el Esquema 1:

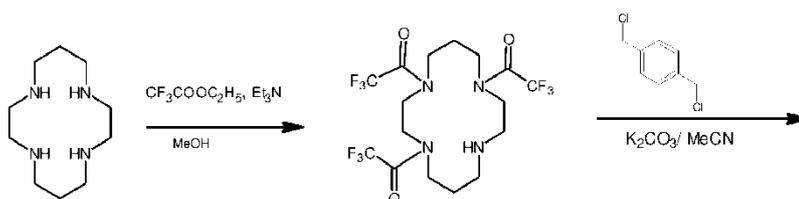


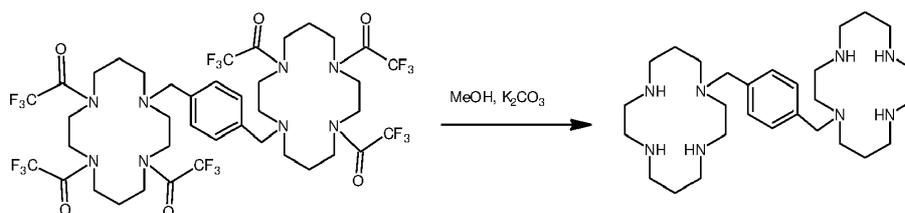
Se hace reaccionar ciclam con cloruro de p-toluenosulfonilo en presencia de trietilamina para obtener tris-(p-toluenosulfonil)-1,4,8,11-tetraazaciclodeceno con un rendimiento de 33 %. Este anillo de ciclam protegido con tosilo se hace reaccionar con α,α' -dibromo-p-xileno en presencia de base en disolvente a temperatura de reflujo dando 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]-bis[4,8,11-tris-(p-tolueno sulfonil)-1,4,8,11-tetraazaciclodeceno, que se purifica por cromatografía. Finalmente, este producto intermedio se somete a hidrólisis en una mezcla de ácido acético y ácido bromhídrico para proporcionar el compuesto final como la sal de octabromhidrato, cuya pureza no se menciona.

Además, el documento de patente WO 2014/125499 también describe un proceso similar para la preparación de plerixafor. Se protege ciclam con grupos tosilo en presencia de trietilamina en diclorometano. El rendimiento es 36,4 %. El compuesto resultante se hizo reaccionar con α,α' -dibromo-p-xileno en presencia de carbonato de potasio en dimetilformamida. El rendimiento es 40 %. La desprotección de este producto intermedio en presencia de ácido acético y ácido bromhídrico da octabromhidrato de plerixafor dihidratado con un rendimiento de 90,3 %.

Los procesos sintéticos anteriormente mencionados no proporcionan los compuestos intermedios con buen rendimiento o pureza. Se requiere cromatografía en columna para purificar los productos intermedios y, por tanto, se pierde una cantidad significativa de rendimiento.

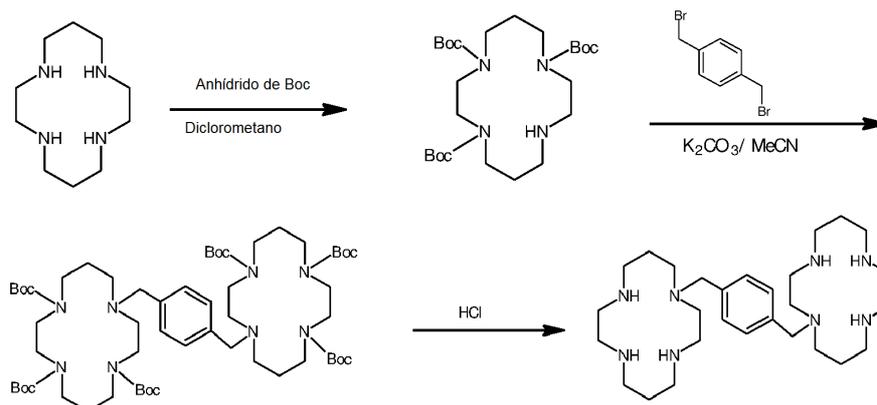
En el documento de patente WO 02/26721A1, los autores desvelan un proceso para la preparación de base de plerixafor usando trifluoroacetato de etilo como reactivo protector en lugar de cloruro de p-toluenosulfonilo. El esquema de reacción se resume a continuación en el Esquema 2.





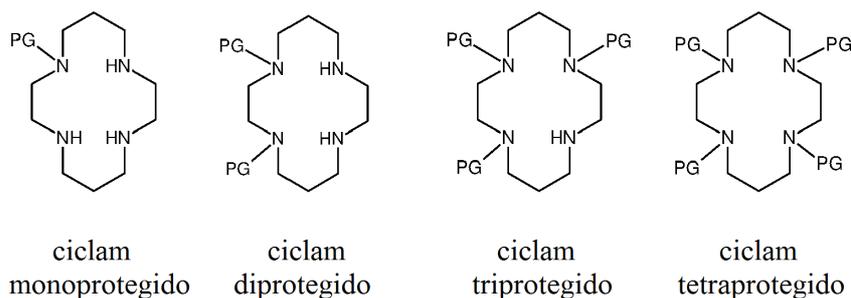
Esquema 2

- Se hace reaccionar ciclám con trifluoroacetato de etilo en presencia de trietilamina en metanol dando tris(trifluoroacetil)ciclám. El compuesto resultante se aísla por la técnica de cromatografía en columna. El rendimiento es 92,5 %. No se menciona la pureza del compuesto. El compuesto se acopla con α,α' -dicloro-p-xileno en presencia de carbonato de potasio y yoduro de potasio en acetonitrilo a temperatura de reflujo para conseguir el producto con un rendimiento de 85 %. Aquí tampoco se menciona la pureza del compuesto. La desprotección del grupo trifluoroacetilo del producto se lleva a cabo mediante tratamiento con carbonato de potasio en metanol para proporcionar base de plerixafor con un rendimiento de 86 %. El compuesto se aísla de tolueno, pero no se menciona la pureza.
- 5 Este proceso da mejor rendimiento, pero no se menciona la pureza de los productos intermedios o de la base de plerixafor. Por tanto, se requiere cromatografía en columna para el aislamiento del producto intermedio de tris(trifluoroacetil)ciclám. La cromatografía en columna es, obviamente, un proceso tedioso que hace que esta vía sea inadecuada para fines comerciales.
- 10 La solicitud de patente india IN2011CH2459 describe un proceso para la preparación de plerixafor usando terc-butoxicarbonilo como grupo protector. El esquema de reacción se resume a continuación en el Esquema 3:
- 15



Esquema 3

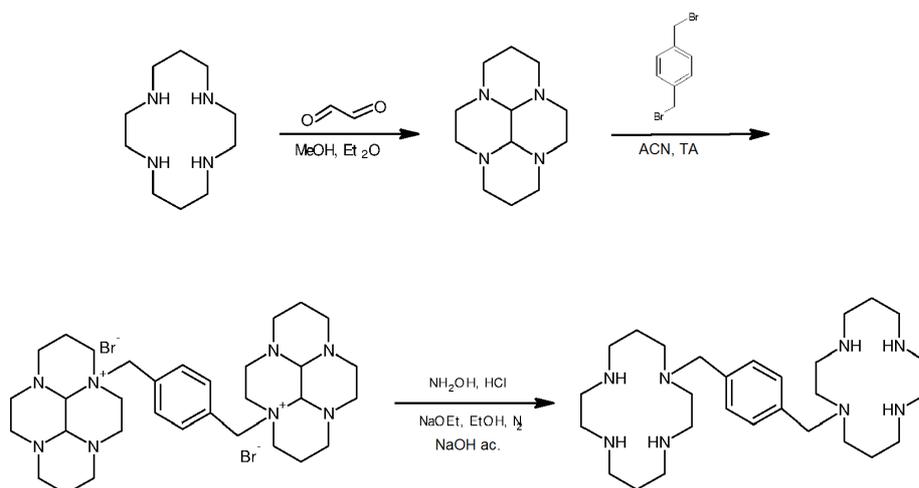
- en donde "Boc" significa terc-butoxicarbonilo. Se hace reaccionar ciclám con dicarbonato de di-terc-butilo en cloruro de metileno dando ciclám protegido por tris-Boc. El compuesto se hace reaccionar con α,α' -dibromoxileno en presencia de carbonato de potasio en acetonitrilo dando 1,1'-xilil-bis[4,8,11-tris(terc-butoxicarbonil)-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano]. El compuesto resultante se somete a tratamiento con ácido clorhídrico 1 N y después con hidróxido sódico para obtener plerixafor, que se cristaliza en acetona. No se menciona la pureza del compuesto final o productos intermedios, y el rendimiento global es extremadamente bajo.
- 20 Los inventores de la presente invención han encontrado que en todos los procesos anteriormente mencionados la pureza de los compuestos intermedios es muy baja, que conduce a pérdidas de rendimiento significativas durante la purificación. Un posible motivo para dicha alta cantidad de formación de impurezas parece ser la presencia de cuatro átomos de nitrógeno secundarios en ciclám, de los que solo se necesita proteger tres. Pero durante la reacción de ciclám con cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido de Boc o trifluoroacetato de etilo, se forma ciclám mono, di, tri y tetraprotegido. Las estructuras de estos son como se muestra a continuación:
- 25



en donde PG representa un grupo protector como tosilo o Boc, etc.

Dichos anillos de ciclám mono- o di-protectados darán reacciones secundarias que conducen a impurezas adicionales, mientras que el ciclám tetraprotégido seguirá sin reaccionar como una impureza en las etapas posteriores. Estas impurezas son difíciles de retirar y dan como resultado bajo rendimiento y pureza también de las etapas adicionales.

New J. Chem. 2001, 25, 1168-1174, describe un proceso alternativo para la preparación de plerixafor. El anillo de ciclám se protege con la ayuda de glicoxal, el anillo de ciclám protegido se hace reaccionar entonces con dibromo-p-xileno dando un producto intermedio que se desprotege con la ayuda de clorhidrato de hidroxilamina y etóxido de sodio dando el compuesto final. La síntesis global se muestra en el Esquema 4:



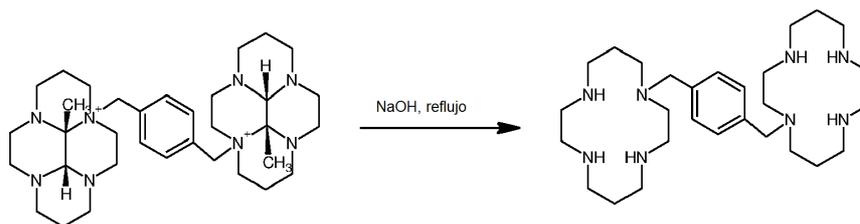
Esquema 4

La protección de glicoxal del anillo de ciclám previene la formación de impurezas mono, di o tetra-protectadas y, por tanto, se espera que el rendimiento y la pureza del compuesto final sean mejores que los de los otros procesos.

Sin embargo, se encontró que la pureza del plerixafor obtenido por este proceso es muy baja. Se encontró además por los inventores que el ciclám protegido por glicoxal es un sólido de baja fusión e higroscópico que es imposible de aislar o purificar. Cualquier impureza generada en el proceso se lleva a las siguientes etapas, conduciendo a un compuesto final impuro.

Por tanto, la reacción de desprotección final implica el uso del reactivo peligroso, difícil de manipular e higroscópico, etóxido de sodio. El uso de reactivos fuertes como etóxido de sodio conduce a grandes cantidades de formación de impurezas. Así, el compuesto final obtenido por este proceso tiene pureza muy baja.

Se han descrito en la bibliografía diversas bases inorgánicas para la retirada del puente de bis-aminal del resto de ciclám. J. Org. Chem., 2005, 70, 7042-7053 describe el uso de hidróxido sódico para la desprotección de anillos de ciclám de plerixafor. Pero no se menciona información sobre la calidad o pureza del producto.



A partir de lo anterior, es evidente que los métodos informados para la preparación de plerixafor padecen uno o más de los siguientes inconvenientes:

- 5 (a) amplia necesidad de cromatografía en columna para purificar los productos intermedios usados en el proceso,
 (b) bajos rendimientos obtenidos debido a la formación de impurezas, y
 (c) uso de reactivos peligrosos y sensibles a la humedad.

10 Así, todavía sigue existiendo la necesidad de formular un proceso sintético eficiente, simple e industrialmente viable que pueda vencer los inconvenientes del estado de la técnica y que proporcione plerixafor y sus productos intermedios libres de impurezas.

OBJETO DE LA INVENCIÓN

Es un objetivo de la presente invención vencer los inconvenientes anteriormente mencionados del estado de la técnica.

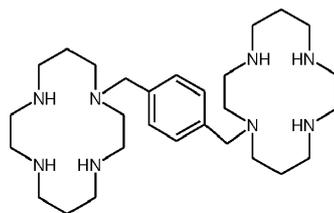
15 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un proceso mejorado y comercialmente viable para la síntesis de plerixafor sin el uso de reactivos caros y peligrosos.

Es un objetivo adicional de la presente invención desvelar productos intermedios útiles para la síntesis de plerixafor.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

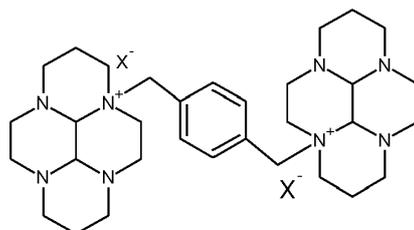
La presente invención proporciona un proceso mejorado, comercialmente viable, para la preparación de plerixafor. El proceso de la presente invención es fácil y rentable cuando se implementa a escala industrial.

20 En el primer aspecto, la presente invención desvela un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)



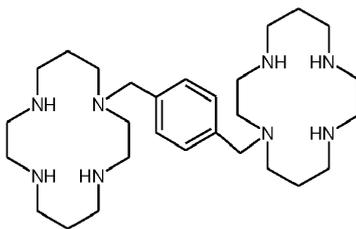
Fórmula (I)

que comprende la reacción del compuesto de la fórmula (VII)



Fórmula (VII)

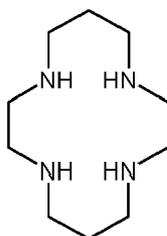
25 en donde X⁻ es el ion de un grupo saliente con hidroxilamina o clorhidrato de hidroxilamina en presencia de amina terciaria o alcóxido terciario. La presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)



Fórmula (I)

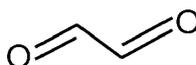
que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



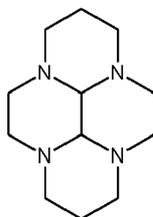
Fórmula (II)

5 con un compuesto de la fórmula (III)



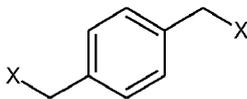
Fórmula (III)

para obtener un compuesto de la fórmula (IV) o sus sales



Fórmula (IV)

b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V)

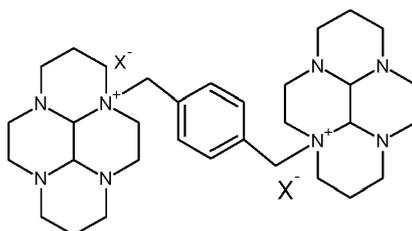


Fórmula (V)

10

en donde X es un grupo saliente

para obtener un compuesto de la fórmula (VII)



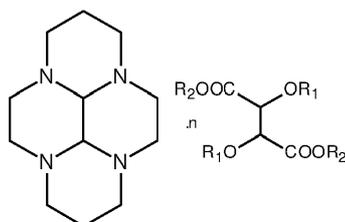
Fórmula (VII)

en donde X^- es el ión del grupo saliente, y

c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII) con hidroxilamina o clorhidrato de hidroxilamina en presencia de amina terciaria o alcóxido terciario.

5 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (I) como se ha descrito anteriormente usando el compuesto de la fórmula (VI).

Otro aspecto de la invención es desvelar un compuesto de la fórmula (VI)



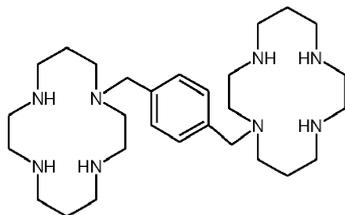
Fórmula (VI)

en donde $n=1, 2$ y R_1, R_2 se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, grupo alquilo, arilo, acilo, alquilarilo o aralquilo opcionalmente sustituido.

10 En otro aspecto, la presente invención desvela un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (VI).

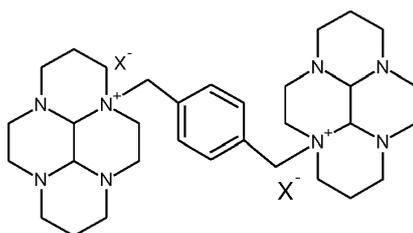
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

En un aspecto, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)



Fórmula (I)

que comprende la reacción del compuesto de la fórmula (VII)



Fórmula (VII)

15 en donde X^- es el ion de un grupo saliente
con hidroxilamina o clorhidrato de hidroxilamina en presencia de amina terciaria o alcóxido terciario.

La reacción se puede llevar a cabo opcionalmente en presencia de un disolvente.

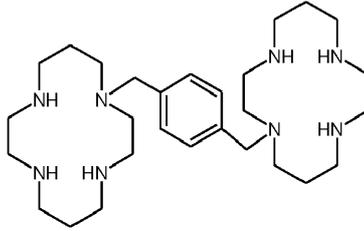
20 El disolvente usado en esta reacción se puede seleccionar del grupo que comprende de agua, alcoholes como metanol, etanol, alcohol isopropílico o hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo o ésteres como acetato de metilo, acetato de etilo o cetonas como metiletilcetona, acetona, isobutilcetona o hidrocarburos como hexano, heptanos, tolueno o disolventes apróticos polares, disolventes próticos polares, éteres o mezclas de los mismos. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de metanol, etanol o alcohol isopropílico. Lo más preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de alcohol isopropílico.

25 La amina terciaria se puede seleccionar de trietilamina o diisopropiletilamina. Los alcóxidos terciarios se pueden seleccionar de terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio.

Los métodos para la preparación de plerixafor informados en el estado de la técnica implican el uso de tediosas técnicas de purificación o el uso de productos químicos peligrosos, y el producto obtenido tiene bajo rendimiento y pureza.

- 5 Los inventores han encontrado que el proceso anteriormente mencionado, que comprende la reacción de desprotección con hidroxilamina o clorhidrato de hidroxilamina en presencia de amina terciaria o alcóxido terciario, proporciona plerixafor con alto rendimiento y pureza.

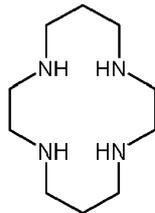
Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)



Fórmula (I)

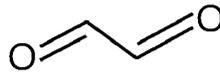
- 10 que comprende las etapas de:

- a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



Fórmula (II)

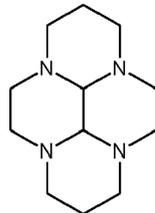
- con un compuesto de la fórmula (III)



Fórmula (III)

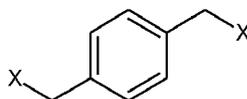
- 15

- para obtener un compuesto de la fórmula (IV) o sus sales



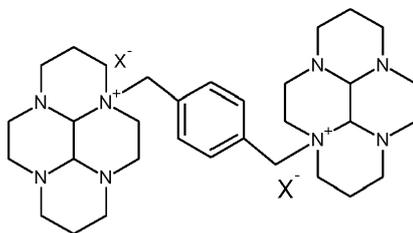
Fórmula (IV)

- b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V)



Fórmula (V)

en donde X es un grupo saliente
para obtener un compuesto de la fórmula (VII)



Fórmula (VII)

en donde X⁻ es el ion del grupo saliente, y

- 5 c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII) con hidroxilamina o clorhidrato de hidroxilamina en presencia de amina terciaria o alcóxido terciario.

El producto obtenido por este proceso tiene mayor rendimiento y pureza y no existe necesidad del uso de cromatografía en columna o productos químicos caros y peligrosos.

- 10 En una realización, la reacción de compuesto de la fórmula (II) con el compuesto de la fórmula (III) en la etapa a) se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

- 15 En una realización preferida, el disolvente usado en la etapa a) se puede seleccionar del grupo que comprende agua, alcoholes como metanol, etanol, alcohol isopropílico o hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo o ésteres como acetato de metilo, acetato de etilo o cetonas como metiletilcetona, acetona, isobutilcetona o hidrocarburos como hexano, heptanos, tolueno o disolventes apróticos polares, disolventes próticos polares, éteres o mezclas de los mismos. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de metanol, etanol o alcohol isopropílico. Lo más preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de metanol.

- 20 Como se trata anteriormente, la reacción del compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V) se lleva a cabo para producir un compuesto de la fórmula (VII) en la etapa b). En el compuesto de la fórmula (V), X es un grupo saliente, preferentemente, un halógeno o mesilo o tosilo, más preferentemente el grupo saliente es un halógeno y lo más preferentemente el grupo saliente es bromo.

- 25 La reacción se puede llevar a cabo en presencia de disolventes seleccionados del grupo que comprende hidrocarburos halogenados como diclorometano, dicloroetano o cloroformo, disolventes apróticos polares como dimetilformamida, dimetilacetamida o sulfóxido de dimetilo, nitrilos como acetonitrilo o propionitrilo. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia acetonitrilo, propionitrilo, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo. Lo más preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de acetonitrilo.

En la etapa c) de la primera realización, el compuesto de la fórmula (VII) se hace reaccionar con hidroxilamina o clorhidrato de hidroxilamina en presencia de amina terciaria o alcóxido terciario.

La amina terciaria se puede seleccionar de trietilamina o diisopropiletilamina. Los alcóxidos terciarios se pueden seleccionar de terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio.

- 30 Se encontró que la pureza y el rendimiento del producto mejoran mucho cuando se usa hidroxilamina o clorhidrato de hidroxilamina en presencia de aminas terciarias o alcóxido terciarios, a diferencia de los métodos informados en la bibliografía que conducen a la formación de producto impuro.

Los datos sobre pureza del producto obtenido usando el reactivo de clorhidrato de hidroxilamina en presencia de diversas bases se dan en la Tabla 1.

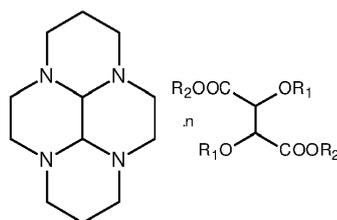
35

Tabla 1

S. No	Base usada	Reactivo usado	Pureza de producto en bruto por HPLC (%)
1	Trietilamina	Clorhidrato de hidroxilamina	91,31
2	Diisopropiletilamina	Clorhidrato de hidroxilamina	92,56
3	Terc-butóxido de potasio	Clorhidrato de hidroxilamina	84,93
4	Etóxido sódico	Clorhidrato de hidroxilamina	62,78
5	Sin base	Clorhidrato de hidroxilamina	No se forma producto

5 El disolvente usado en esta reacción se puede seleccionar del grupo que comprende agua, alcoholes como metanol, etanol, alcohol isopropílico o hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo o ésteres como acetato de metilo, acetato de etilo o cetonas como metiletilcetona, acetona, isobutilcetona o hidrocarburos como hexano, heptanos, tolueno o disolventes apróticos polares, disolventes próticos polares, éteres o mezclas de los mismos. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de metanol, etanol o alcohol isopropílico. Lo más preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de alcohol isopropílico.

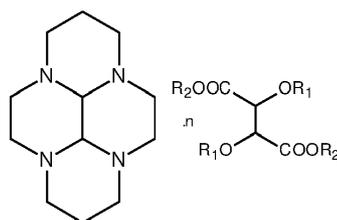
10 En otra realización, se proporciona el proceso de preparación del compuesto de la fórmula (I) como se ha descrito anteriormente que implica la reacción de una sal del compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V) para obtener un compuesto de la fórmula (VII). La sal del compuesto de la fórmula (IV) es un compuesto de la fórmula (VI)



Fórmula (VI)

15 en donde n es 1 o 2; y R₁, R₂ se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, grupo alquilo, arilo, acilo, alquilarilo o aralquilo opcionalmente sustituido.

La presente invención también desvela un compuesto de la fórmula (VI)

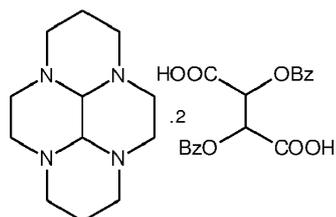


Fórmula (VI)

en donde R₁ y R₂ y n son como se han definido anteriormente.

20 El compuesto de la fórmula (VI) es una sal del compuesto de la fórmula (IV) que es un compuesto higroscópico de baja fusión que no se puede purificar, excepto por cromatografía en columna. Pero se pueden aislar y purificar las sales de ácido tartárico sustituidas.

En una divulgación preferida, el compuesto de la fórmula (VI) es un compuesto de la fórmula (X)



Fórmula (X)

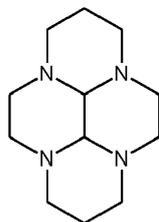
en donde Bz es grupo benzoílo.

5 El compuesto de la fórmula (X) es la sal de ácido dibenzoil-L-tartárico del compuesto de la fórmula (IV). El compuesto de la fórmula (IV), ciclam protegido con glicoxal, es un sólido higroscópico de baja fusión que es difícil de aislar o purificar. También son difíciles de aislar diversas sales adicionales de este compuesto, ya que o estas sales no precipitan y si precipitan, son altamente solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos y agua y, por tanto, no se pueden purificar.

10 Sin embargo, las sales sustituidas de ácido tartárico, especialmente la sal de ácido dibenzoil-L-tartárico, es única ya que esta sal se puede aislar, purificar y también muestra mayor estabilidad en comparación con la base libre u otras sales de este compuesto. Se usaron diversos ácidos, orgánicos e inorgánicos, para aislar la sal estable del compuesto de la fórmula (IV). Por ejemplo: ácido clorhídrico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido benzoico etc. Pero solo se encontró que los ácidos tartáricos sustituidos, representados por la fórmula (VIII), daban sales estables no higroscópicas del compuesto de la fórmula (IV).

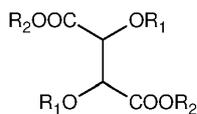
15 Otro aspecto de la presente invención es desvelar un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (I) usando el compuesto de la fórmula (VI).

Otra divulgación más de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (VI), que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (IV)



Fórmula (IV)

con un compuesto de la fórmula (VIII)



Fórmula (VIII)

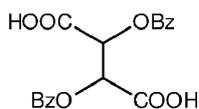
20 en donde R₁ y R₂ se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, grupo alquilo, arilo, acilo, alquilarilo o aralquilo opcionalmente sustituido

para obtener el compuesto de la fórmula (VI).

25 La reacción se puede llevar a cabo en presencia de disolvente adecuado. El disolvente adecuado se puede seleccionar de un grupo que comprende agua, alcoholes como metanol, etanol, alcohol isopropílico o hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo o ésteres como acetato de metilo, acetato de etilo o cetonas como metiletilcetona, acetona, isobutilcetona o hidrocarburos como hexano, heptanos, tolueno o disolventes apróticos polares, disolventes próticos polares, éteres o mezclas de los mismos. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de acetona o acetato de metilo o acetato de etilo. Lo más preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de acetato de etilo.

30

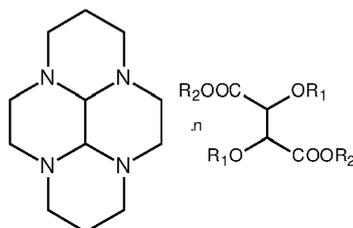
Preferentemente, el compuesto de la fórmula (VIII) es un compuesto de la fórmula (IX)



Fórmula (IX)

en donde Bz es benzoílo.

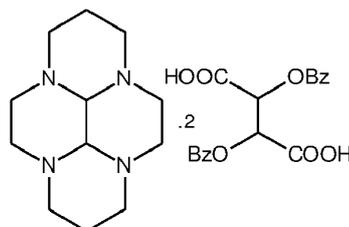
En un aspecto adicional, se desvela un compuesto de la fórmula (VI)



Fórmula (VI)

- 5 en donde $n=1, 2$ y R_1, R_2 se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, grupo alquilo, arilo, acilo, alquilarilo o aralquilo opcionalmente sustituido.

Preferentemente, el compuesto de la fórmula (VI) es un compuesto de la fórmula (X)



Fórmula (X)

en donde Bz es el grupo benzoílo.

10 PARTE EXPERIMENTAL

Se proporcionan por los siguientes ejemplos parámetros experimentales detallados adecuados para la preparación de plerixafor según la presente invención, que pretenden ser ilustrativos y no limitantes de todas las posibles realizaciones de la invención.

Ejemplo 1

- 15 Preparación de decahidro-1*H*,6*H*-3*a*,5*a*,8*a*,10*a*-tetraazapireno de ácido (2*R*,3*R*)-2,3-bis(benzoiloxi)butanodioico (Compuesto de la fórmula VI)

- 20 A una disolución con agitación de 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (50,0 g, 0,249 moles) en metanol (1625 mL) a -5 °C se añadió una disolución de glioxal (44,2 g, 0,304 moles) en metanol (250 mL) gota a gota. Después de la adición completa, se aumentó la temperatura de reacción hasta 30 °C y se agitó durante 4 horas. Se separó metanol por destilación y el residuo se agitó con acetato de etilo (750 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se añadió gota a gota a una disolución con agitación de ácido dibenzoil-L-tartárico (205,7 g, 0,574 moles) en acetato de etilo (1500 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 30 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el sólido obtenido con acetato de etilo. Se secó el producto en bruto a vacío a 55 °C durante 20 horas. El producto en bruto se lavó nuevamente en suspensión con agua y se secó dando el compuesto del título.

- 25 Rendimiento: 78,9 % (185 g)

Pureza por GC: 99,87%

Ejemplo 2

Preparación de dibromuro de 3a,3a'-(benceno-1,4-diildimetanodiil)bisdecahidro-1H,6H-5a,8a,10a-triaza-3a-azoniapireno (Compuesto de la fórmula VII)

5 A una disolución con agitación de decahidro-1*H*,6*H*-3a,5a,8a,10a-tetraazapireno de ácido (2*R*,3*R*)-2,3-bis(benzoiloxi)butanodioico (1000 g, 1,065 moles) en diclorometano (10000 mL) se añadió una disolución de carbonato de potasio (588,8 g, 4,260 moles) en agua a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos y se separaron las capas. El disolvente se separó por destilación y se añadieron acetonitrilo (4500 mL) y α,α' -dibromo-*p*-xileno (115,3 g, 0,436 moles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 horas. Se filtró el sólido obtenido y se secó a vacío y finalmente recristalizó en una mezcla de metanol e IPA obteniéndose el compuesto del título.

10 Rendimiento: 72,3 % (273,0 g)

Pureza por HPLC: 98,65 %

Ejemplo-3

Preparación de plerixafor

15 A una disolución con agitación de clorhidrato de hidroxilamina (760 g, 10,937 moles) en alcohol isopropílico (5000 mL) se añadió trietilamina (1071 g, 10,584 moles) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. A esta se añadió el producto del Ejemplo 2 (250 g, 0,353 moles) y se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C y se agitó a la misma temperatura durante 24 horas. Se separó el disolvente por destilación y se añadió agua (2500 mL). Se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico y se agitó la masa de reacción. Se dejó que se separaran las capas y se añadió diclorometano a la fase orgánica. Entonces se lavó con agua la fase orgánica. El disolvente orgánico se separó por destilación y el producto cristalizó en tolueno.

20 Rendimiento: 52 % (92,4 g)

Pureza por HPLC: 99,25 %

Ejemplo 4

25 Purificación de Plerixafor

A una mezcla con agitación de acetona (2250 mL) y agua (250 mL) se añadió plerixafor en bruto (250 g) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60 °C y se agitó durante 15 minutos. La disolución obtenida se filtró a través de papel de filtro de 5 micrómetros y el filtrado se agitó a 20 °C durante 2,5 horas. Se enfrió adicionalmente la disolución hasta 0 °C y se agitó durante 2 horas. Se filtró el sólido obtenido y se secó a vacío.

30 Rendimiento: 91,6 % (229 g)

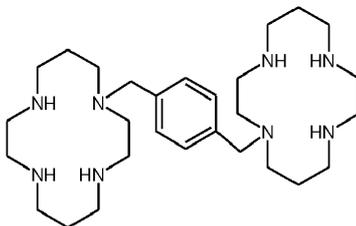
Pureza por HPLC: 99,80 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,646-1,656 (m, 4H), 1,842-1,852 (m, 4H), 2,446-2,456 (m, 4H), 2,517-2,531 (m, 4H), 2,545-2,560 (m, 4H), 2,602-2,615 (m, 4H), 2,627-2,652 (m, 4H), 2,663-2,710 (m, 4H), 2,720-2,736 (m, 4H), 2,750-2,804 (m, 4H), 2,966 (s, 4H), 3,352 (s, 2H), 3,511 (s, 4H), 7,276 (s, 4H).

35

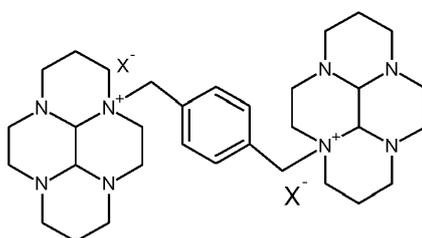
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I),



Fórmula (I)

que comprende la reacción del compuesto de la fórmula (VII)



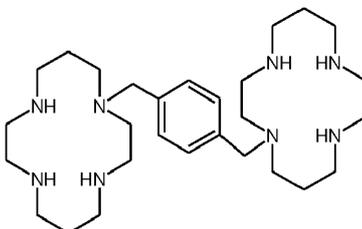
Fórmula (VII)

5

en donde X⁻ es el ion de un grupo saliente

con hidroxilamina o clorhidrato de hidroxilamina en presencia de amina terciaria o alcóxido terciario.

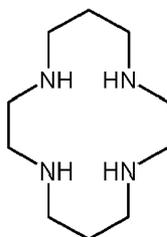
2. Un proceso según la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)



Fórmula (I)

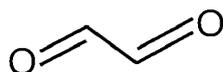
10 que comprende además las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



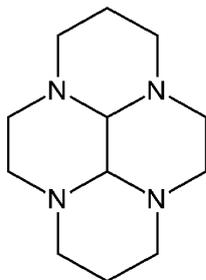
Fórmula (II)

con un compuesto de la fórmula (III)



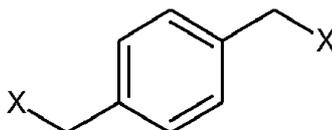
Fórmula (III)

para obtener un compuesto de la fórmula (IV) o sus sales



Fórmula (IV)

b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V)

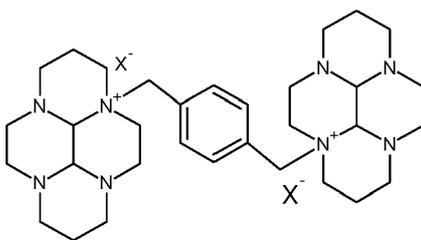


Fórmula (V)

5

en donde X es un grupo saliente

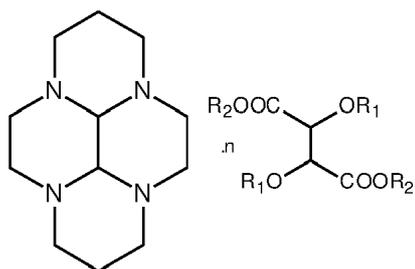
para obtener un compuesto de la fórmula (VII)



Fórmula (VII)

en donde X⁻ es el ion del grupo saliente.

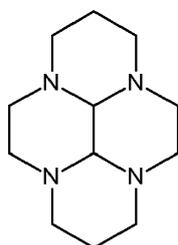
- 10 3. El proceso según la reivindicación 1 o 2, en donde el grupo saliente es halógeno, preferentemente bromo.
4. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la amina terciaria se selecciona de trietilamina, diisopropiletilamina y el alcóxido terciario es terc-butóxido de potasio.
5. El proceso según las reivindicaciones 2-4, en donde la etapa a) se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado de un grupo de metanol, etanol o alcohol isopropílico, preferentemente metanol.
- 15 6. El proceso según las reivindicaciones 2-5, en donde la etapa b) se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado de un grupo de acetonitrilo, propionitrilo, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, preferentemente acetonitrilo.
7. El proceso según la reivindicación 1, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado de un grupo de metanol, etanol o alcohol isopropílico, preferentemente alcohol isopropílico.
- 20 8. El proceso según las reivindicaciones 2-6, en donde la sal del compuesto de la fórmula (IV) es un compuesto de la fórmula (VI)



Fórmula (VI)

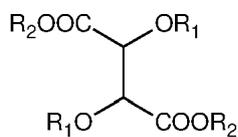
en donde n es 1 o 2; y R₁, R₂ se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, grupo alquilo, arilo, acilo, alquilarilo o aralquilo opcionalmente sustituido.

- 5 9. El proceso según la reivindicación 8, en donde el compuesto de la fórmula (VI) se prepara por un proceso que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (IV)



Fórmula (IV)

con un compuesto de la fórmula (VIII)

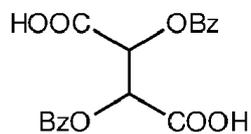


Fórmula (VIII)

- 10 en donde R₁ y R₂ se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, grupo alquilo, arilo, acilo, alquilarilo o aralquilo opcionalmente sustituido

para obtener el compuesto de la fórmula (VI).

10. El proceso según la reivindicación 9, en donde el compuesto de la fórmula (VIII) es un compuesto de la fórmula (IX)



Fórmula (IX)

- 15 en donde Bz es benzoílo.