

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 720**

51 Int. Cl.:

C07C 319/28 (2006.01)

C07C 327/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.02.2017 PCT/EP2017/053457**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.08.2017 WO17140754**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2017 E 17705855 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3416944**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de compuestos aminotiolesteres y sus sales**

30 Prioridad:

17.02.2016 FR 1651283

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

04.06.2020

73 Titular/es:

**ADVANCED BIODESIGN (100.0%)
"Les allées du Parc", 575/655 allée des Parcs
69800 Saint Priest, FR**

72 Inventor/es:

**ROOL, PATRICE y
DE CARNE-CARNAVALET, BENOIT**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 764 720 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

Procedimiento para la preparación de compuestos aminotiolesteres y sus sales

5 **[0001]** La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos aminotiolesteres y de sales de dichos compuestos.

[0002] Un procedimiento para la preparación de tales productos se describe en particular en el documento US2003/0181443.

10

[0003] Sin embargo, la primera etapa en este procedimiento utiliza el 3-cloro-3 metilbut-1-eno, por lo que el suministro puede ser delicado. Además, la pureza del producto comercial es variable, lo que puede tener un impacto en el resto de la cadena de reacción, en particular en términos de rendimiento. Además, las etapas de purificación para esta primera etapa parecen difíciles de transponer a gran escala y el producto de esta primera etapa tiende a sublimarse, lo que hace que estas etapas de purificación sean aún más delicadas.

15

[0004] La segunda etapa de este procedimiento utiliza el oxisulfuro de carbono (COS), que es un producto tóxico y cuyo suministro es aleatorio según el país.

20

[0005] Por lo tanto, es necesario proporcionar un procedimiento que permita resolver los inconvenientes de la técnica anterior.

[0006] Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de compuestos aminotiolesteres y sus sales que limiten el uso de productos tóxicos, en particular que no usen COS.

25

[0007] Otro objeto de la invención es proporcionar un procedimiento que use reactivos que no presenten un problema de suministro, y en particular un procedimiento que no use 3-cloro-3-metilbut-1-eno comercial.

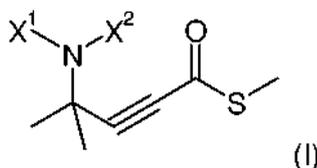
[0008] Otro objeto más de la invención es proporcionar un procedimiento para el cual los productos y reactivos no puedan sublimarse durante las diversas etapas del procedimiento y en particular durante la purificación.

30

[0009] Otros objetos aparecerán al leer la descripción que sigue.

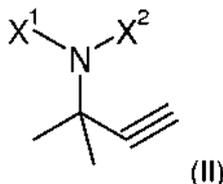
[0010] La presente invención cumple estos objetos y proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)

35



40 en la que X¹ y X², idénticos o diferentes, se eligen entre los alquilos C₁ a C₇, el fenilo, el bencilo o X¹ y X² forman con el átomo de nitrógeno que los transporta un heterociclo, en particular piperidina o morfolina, el procedimiento comprende las siguientes etapas:

a) reacción de un compuesto de fórmula (II) con un ácido inorgánico o un ácido orgánico;



45

b) reacción del compuesto obtenido en la etapa a) con una base que tiene un pKa mayor que 25;

c) reacción del compuesto obtenido en la etapa b) con CO₂

50

d) reacción del compuesto obtenido en la etapa c) con un cloroformiato de alquilo, un reactivo capaz de formar, con el compuesto obtenido en la etapa c), un haluro de ácido o un reactivo capaz de formar, con el compuesto obtenido en la etapa c), un anhídrido mixto;

e) reacción del compuesto obtenido en la etapa d) con un compuesto precursor de aniones SMe⁻.

[0011] Las etapas del procedimiento pueden llevarse a cabo sin purificación y sin aislar los productos

intermedios. Como se explica a continuación, se pueden implementar purificaciones intermedias, en particular para mejorar el rendimiento de la siguiente etapa.

5 **[0012]** En el contexto de la presente invención, por grupo C1-C7 alquilo se entiende un grupo de hidrocarburos alifáticos, lineales o ramificados, que comprenden, a menos que se especifique lo contrario, de 1 a 7 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquilos que comprenden de 1 a 3 átomos de carbono. Por "ramificado" se entiende que uno o más grupos alquilos, por ejemplo metilo, etilo o propilo están unidos a la cadena de alquilo lineal. Los ejemplos de un grupo alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, 2,2-dimetilbutilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, especialmente metilo.

10 **[0013]** En particular, los compuestos de fórmula (I) son compuestos para los cuales X¹ y X², idénticos o diferentes, se eligen entre metilo, fenilo, bencilo, siendo al menos uno de X¹ o X² un metilo, o X¹ y X² forman con el átomo de nitrógeno que los transporta un ciclo de piperidina o morfolina.

15 **[0014]** Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) se eligen entre:

- S-metil 4-metil-4- (piperidin-1-il) pent-2-iniltoato;
- S-metil 4-[bencil (metil) amino]-4-metilpent-2-iniltoato;
- S-metil 4-metil-4-[metil (fenil)amino]pent-2-iniltoato;
- 20 - S-metil 4-metil-4-(morfolin-4-il)pent-2-iniltoato;
- S-metil 4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-iniltoato;
- S-metil 4-(diheptilamino)-4-metil-pent-2-iniltoato; y/o
- S-metil 4-[heptil(metil)amino]-4-metilpent-2-iniltoato.

25 **[0015]** Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) es el S-metil 4- (dimetilamino) -4-metilpent-2-iniltoato.

[0016] El compuesto de fórmula (II) según la invención, opcionalmente en forma salificada, puede obtenerse por cualquier procedimiento conocido por un experto en la técnica. En una realización particular, el compuesto de fórmula (II) puede obtenerse por reacción 3-cloro-3-metilbut-1-eno con un compuesto de fórmula X¹X²NH. Dichas reacciones se describen en particular en Hennion et al., JACS, 1960, 4908-4912. Preferentemente en esta realización, el compuesto de fórmula (II) se obtiene mediante una etapa a1) de reacción de 3-cloro-3-metilbut-1-eno con X¹X²NH en un medio acuoso. Preferentemente, esta etapa a1) se lleva a cabo con 1 a 3 equivalentes de X¹X²NH en relación con el número de moles de 3-cloro-3-metilbut-1-eno. Preferentemente, la etapa a1) se lleva a cabo a una temperatura entre 0 y 50 °C, preferentemente entre 10 y 40 °C, preferentemente a temperatura ambiente, es decir a una temperatura entre 20 y 25 °C. El compuesto obtenido en la etapa a1) puede purificarse antes de usarse en la etapa a). La purificación puede constituir en particular una o más filtraciones, por ejemplo, en 1 filtración o en una sucesión de 2 a 10 filtraciones, preferentemente en una sucesión de 2 a 5 filtraciones, por ejemplo, en 4 filtraciones. En esta realización, el 3-cloro-3-metilbut-1-eno puede estar disponible comercialmente o puede obtenerse mediante una etapa a0) de reacción de 2-metilbut-3-in-2-ol con un ácido mineral, preferentemente el ácido clorhídrico, en presencia de un catalizador de cobre. Preferentemente, en la etapa a0), el ácido se usa en una cantidad de 3 a 10, preferentemente 5, equivalente con respecto al número de moles de 2-metilbut-3-in-2-ol. Preferentemente, la etapa a0) se realiza en presencia de cloruro de calcio (por ejemplo, CaCl₂), cloruro de cobre (por ejemplo, CuCl o CuCl₂, preferentemente CuCl₂) y Cu. Preferentemente, en la etapa a0), el cloruro de calcio se usa en una proporción de 0,1 a 1, preferentemente de 0,2 a 0,7, equivalente en relación al número de moles de 2-metilbut -3-in-2-ol. Preferentemente en la etapa a0) el cloruro de cobre se usa en una proporción de 0,1 a 1, preferentemente de 0,2 a 0,7, equivalente al número de moles de 2-metilbut-3-in-2-ol. Preferentemente, en la etapa a0), el Cu se usa en una cantidad catalítica, en particular en una proporción de 0,005 a 0,1, preferentemente de 0,007 a 0,05, equivalente al número de moles de 2-metilbut-3-in-2-ol. Preferentemente, la etapa a0) se lleva a cabo a una temperatura entre -78 °C y 10 °C, preferentemente entre -50 °C y 0 °C.

50 **[0017]** En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula (II) se puede obtener por reacción entre un acetato o un fosfato de 2-metil-3-butin-2-ol y un compuesto de fórmula NHX¹X² en presencia de un catalizador, especialmente cobre. Tal reacción se describe en particular en J.Org. Chem. 1994, 59, 2282-2284. En esta realización, el compuesto de partida es un compuesto de fórmula H-C≡C(Me)₂-OR con R que representa OP(O)(OEt)₂ u OAc. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de cloruro de cobre, en particular CuCl.

[0018] En otra realización, el compuesto de fórmula (II) se puede obtener por dimetilación de 1,1-dimetilpropargilamina (comercial), en particular por ácido fórmico en presencia de paraformaldehído acuoso, como se describe en J. Org. Chem, 1957, 22, 840-843.

60 **[0019]** La etapa a) se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente, eligiéndose dicho disolvente entre los disolventes que disuelven el ácido inorgánico o el ácido orgánico pero que no disuelven el producto formado durante la etapa a). Por ejemplo, el disolvente se elige entre los alcoholes, en particular metanol, isopropanol, dioxano y éter. Preferentemente, el disolvente es el dioxano.

65 **[0020]** Preferentemente, en la etapa a), el ácido inorgánico u orgánico se introduce en solución en dicho

disolvente, preferentemente, la solución comprende de 1 a 3 equivalentes en moles de ácido.

- 5 **[0021]** Preferentemente, en la etapa a), el ácido inorgánico se elige entre el ácido clorhídrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, preferentemente el ácido clorhídrico.
- [0022]** Preferentemente, en la etapa a), el ácido orgánico se elige entre los ácidos carboxílicos, los ácidos sulfónicos.
- 10 **[0023]** Preferentemente, en la etapa a), el ácido es un ácido inorgánico y preferentemente es el ácido clorhídrico.
- [0024]** Preferentemente, la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura entre 0 y 50°C, preferentemente entre 0 y 20°C.
- 15 **[0025]** La sal obtenida en la etapa a) puede purificarse, en particular por filtración y luego recristalización, en particular en las condiciones definidas por Hennion et al., J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 2142-2145. Preferentemente, la sal se purifica por recristalización, preferentemente en una mezcla de éster y alcohol, en particular en una mezcla de acetato de etilo y etanol.
- 20 **[0026]** Ventajosamente, la etapa a) permite obtener un producto en forma de una sal que no sublima, lo que permite superar los inconvenientes de la técnica anterior.
- [0027]** La base utilizada en la etapa b) se puede elegir entre las bases conocidas por los expertos en la técnica para desprotonar un alquino verdadero. La base se elige entre las bases que presentan un pKa mayor que 25.
- 25 **[0027]** Preferentemente, la base usada en la etapa b) se elige entre las bases basadas en litio o magnesio, preferentemente la base se elige entre el butil litio o el hexililitio. Preferentemente, la base es el butil litio y más particularmente el *n*-butil litio.
- [0028]** Preferentemente, la cantidad de base usada está entre 1,5 y 4, preferentemente entre 1,5 y 2,5, equivalentes en relación con el número de moles de la sal obtenida en la etapa a). Preferentemente, cuando el compuesto de fórmula (II) según la invención se usa como tal, la cantidad de base usada es 1,5 equivalentes y cuando se usa el compuesto de fórmula (II) según la invención en forma de sal, la cantidad básica utilizada es 2,5 equivalentes.
- 30 **[0029]** La adición de la base es una reacción exotérmica. Por lo tanto, es preferible agregar la base a una temperatura inferior a 0 °C, preferentemente a una temperatura entre -78 y 0 °C, preferentemente entre -78 y -50 °C, después de la adición, la temperatura puede no ser controlada y el medio de reacción se deja subir preferentemente a 0 °C.
- 35 **[0030]** La etapa b) se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente, en particular elegido entre los éteres, en particular elegido entre el tetrahidrofurano, el metiltetrahidrofurano, el éter dietílico, el dioxano, el diisopropil éter, el metil terc-butil éter. Preferentemente, el disolvente es el tetrahidrofurano (THF).
- 40 **[0031]** Preferentemente, la adición de CO₂ en la etapa c) se puede hacer burbujeando CO₂ en el medio de reacción o produciendo gas CO₂ in situ mediante la adición de hielo seco (o hielo carbónico) al medio de reacción. El CO₂ se usa preferentemente en un gran exceso, en particular, en el caso de que el hielo seco se use para la producción in situ de gas CO₂, la cantidad de hielo seco agregado es entre 1 y 50 veces el peso del compuesto amínico obtenido en la etapa b).
- 45 **[0032]** La adición de CO₂ en la etapa c) (por burbujeo o hielo seco) se acompaña de un aumento de la temperatura. Por ello, y preferentemente, el CO₂ se añade a una temperatura inferior a 0 °C, preferentemente a una temperatura entre -78 y 0 °C, preferentemente entre -78 y -50 °C, después de la adición la temperatura ya no puede ser controlada y el medio de reacción se deja subir preferentemente a 0 °C.
- 50 **[0033]** Ventajosamente, el producto obtenido en la etapa c) puede purificarse por cualquier procedimiento conocido por los expertos en la materia. La etapa de purificación puede en particular consistir en una adición de metanol para atrapar la base, una adición de ácido inorgánico, en particular HCl, para aislar el producto en forma de sal o una adición de agua o metanol para atrapar la base, entonces la adición de un solvente que deja la precipitación del producto formado, el solvente que se escoge en particular entre acetonitrilo, o el metanol, preferentemente acetonitrilo, y la filtración del medio de reacción obtenido. En esta etapa de purificación, el producto de la etapa c) está
- 60 **[0033]** en la retención de la filtración. Otro procedimiento de purificación es formar, después de enfriar la base mediante la adición de metanol, un hidrocioruro. Estos procedimientos son bien conocidos por los expertos en la materia.
- [0034]** El objeto de la etapa d) es activar la función ácida del compuesto obtenido en la etapa c).
- 65 **[0035]** Preferentemente, el cloroformiato de alquilo usado en la etapa d) presenta un alquilo que tiene de 1 a 6

átomos de carbono, que puede comprender al menos un doble enlace. Preferentemente, es un cloroformiato de metilo, etilo, isoprenilo, terc-butilo o isobutilo, preferentemente cloroformiato de isobutilo.

[0036] Los expertos en la materia pueden determinar los reactivos capaces de formar con el compuesto 5 obtenido en la etapa c) un anhídrido mixto o un haluro de ácido.

[0037] Preferentemente, los reactivos capaces de formar con el compuesto obtenido en la etapa c) un anhídrido mixto se eligen entre los cloruros ácidos, por ejemplo, el cloruro de pivaloilo.

10 **[0038]** Preferentemente, los reactivos capaces de formar con el compuesto obtenido en la etapa c) un haluro ácido se eligen de los reactivos capaces de formar con el compuesto obtenido en la etapa c) un cloruro o bromuro ácido, por ejemplo, se eligen entre SOCl_2 , COCl_2 , PCl_3 , PCl_5 , PBr_3 o PPh_3Br_2 .

[0039] La cantidad de cloroformiato de alquilo, de reactivo capaz de formarse con el compuesto obtenido en la 15 etapa a) un anhídrido mixto o un haluro de ácido, usado en la etapa d) puede estar entre 1 y 3, preferentemente entre 1 y 2, equivalentes con respecto al número de moles del compuesto obtenido en la etapa c).

[0040] Preferentemente, la etapa d) se lleva a cabo con un cloroformiato de alquilo.

20 **[0041]** Preferentemente, la etapa d) se lleva a cabo a una temperatura entre -78°C y 50°C , preferentemente entre -0 y 25°C .

[0042] Si el producto de la etapa c) no se purifica, no se agrega ningún disolvente adicional durante la etapa 25 d). De lo contrario, la etapa d) se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente elegido en particular de los descritos para la etapa b), preferentemente el THF.

[0043] Preferentemente, en el contexto de la presente invención, los compuestos precursores de aniones SMe^- son compuestos susceptibles, en particular en el medio de reacción o en presencia de una base, de generar el anión SMe^- . Estos compuestos se eligen en particular entre las sales de fórmula XSMe en las que X representa un metal 30 alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo Na, el metil mercaptano o $(\text{SMe})_2$. Cuando se usa metilmercaptano o $(\text{SMe})_2$, es necesario agregar una base al medio de reacción, en particular una base cuyo pKa sea superior a 14, por ejemplo, sodio, alcoholato (p.ej. alcoholato de sodio, p.ej. etanolato de sodio), etilato, metilato, butilato terciario de sodio.... Preferentemente, en la etapa e), el compuesto precursor de aniones SMe^- se elige entre los compuestos de fórmula XSMe en la que X representa un metal alcalino o alcalinotérreo, preferentemente NaSMe . En la etapa e), el NaSMe 35 se puede usar en forma de polvo o en forma de solución en agua. El compuesto precursor de anión SMe^- se usa, en particular, a fin de obtener de 1 a 3, preferentemente de 1 a 2 equivalentes de aniones Sme^- con respecto a los moles del compuesto obtenido en la etapa d).

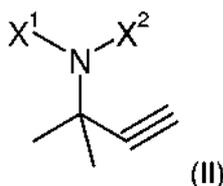
[0044] Preferentemente, la etapa e) se lleva a cabo a una temperatura entre 0 y 50°C , preferentemente a 40 temperatura ambiente (comprendida entre 20 y 25°C).

[0045] Preferentemente, el procedimiento de la invención comprende las siguientes etapas:

45 a0) opcionalmente una etapa a0) de reacción del 2-metilbut-3-in-2-ol con un ácido inorgánico, en particular ácido clorhídrico en presencia de un catalizador de cobre;

a1) opcionalmente, en el caso en que se ha implementado la etapa a0), la reacción del 3-cloro-3-metilbut-1-eno, si es necesario, se obtuvo en la etapa a0) con $\text{X}^1\text{X}^2\text{NH}$ en un medio acuoso;

50 a) reacción de un compuesto de fórmula (II) obtenido en la etapa a1) si es necesario o comercial con un ácido inorgánico, preferentemente HCl



55 b) reacción del compuesto obtenido en la etapa a) con una base, preferentemente alquil litio, preferentemente butil litio y más particularmente *n*-butil litio;

c) reacción del compuesto obtenido en la etapa b) con CO_2

d) reacción del compuesto obtenido en la etapa c) con un cloroformiato de alquilo, preferentemente cloroformiato de isobutilo;

e) reacción del compuesto obtenido en la etapa d) con SMeNa .

Las características particulares y preferidas de las diversas etapas descritas anteriormente, en particular la temperatura, la cantidad de reactivos, etc., también se aplican a la descripción de este procedimiento preferido.

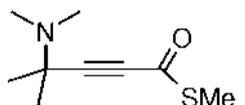
[0046] La presente invención también se refiere a la preparación de una sal de un compuesto de fórmula (I) que comprende las etapas de:

- i) preparación del compuesto de fórmula (I) según el procedimiento de la invención;
- ii) reacción del compuesto obtenido en la etapa i) con el ácido correspondiente a la sal deseada.

[0047] Preferentemente, la etapa ii) se lleva a cabo en presencia de alcohol o una mezcla de alcohol y éter. Preferentemente, el alcohol se elige entre etanol, metanol, isopropanol, preferentemente, el éter se elige entre tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dietiléter, dioxano, diisopropiléter, metiltertiobutiléter, acetato de etilo. Preferentemente, el disolvente es el tetrahidrofurano (THF). Preferentemente, el éter correspondiente al alcohol usado. Preferentemente, el alcohol es etanol y el éter es éter dietílico.

[0048] El compuesto obtenido se filtra preferentemente y se puede purificar por recristalización, por ejemplo, a partir de un alcohol, en particular isopropanol.

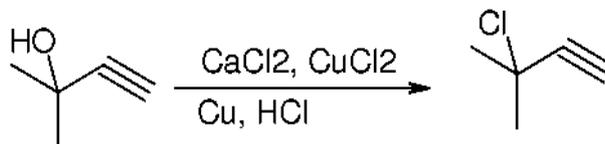
[0049] Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) es DIMATE, compuesto para el cual X¹ y X² representan metilo. DIMATE o S-metil 4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-yetioato (número CAS 350229-29-7, peso molecular: 185.29 g.mol⁻¹, fórmula: C₉H₁₅NOS), es un compuesto de fórmula (IA):



(IA)

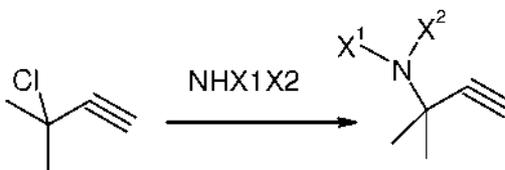
[0050] Preferentemente, la sal del compuesto de fórmula (I) es el fumarato de DIMATE, siendo el ácido usado en la etapa ii) el ácido fumárico.

[0051] Preferentemente, la etapa a0) corresponde al siguiente esquema de reacción:



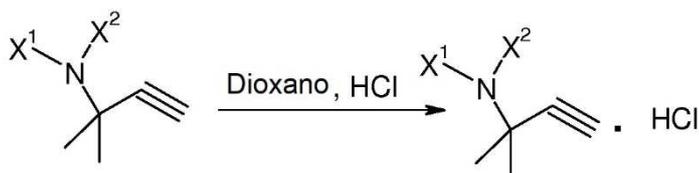
30

[0052] Preferentemente, la etapa a1) corresponde al siguiente esquema de reacción:



35

[0053] Preferentemente, la etapa a) corresponde al siguiente esquema de reacción:



40

[0054] Preferentemente, la etapa b) corresponde al siguiente esquema de reacción:

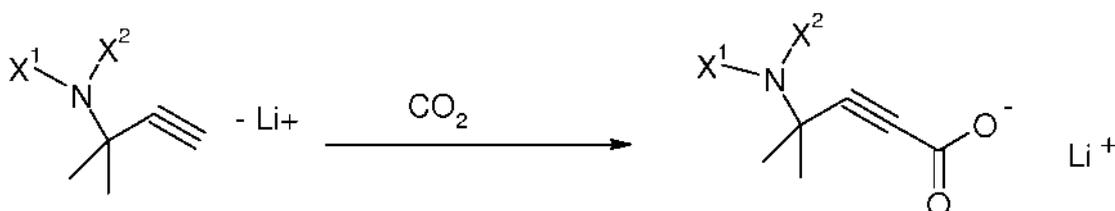
45



[0055]

Preferentemente, la etapa c) corresponde al siguiente esquema de reacción:

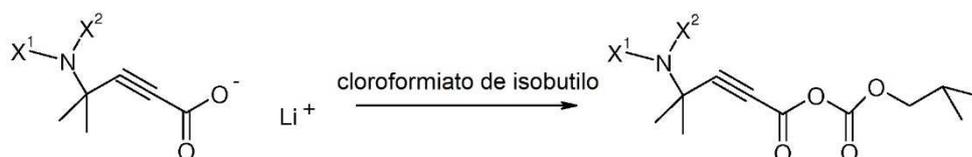
5



[0056]

Preferentemente, la etapa d) corresponde al siguiente esquema de reacción:

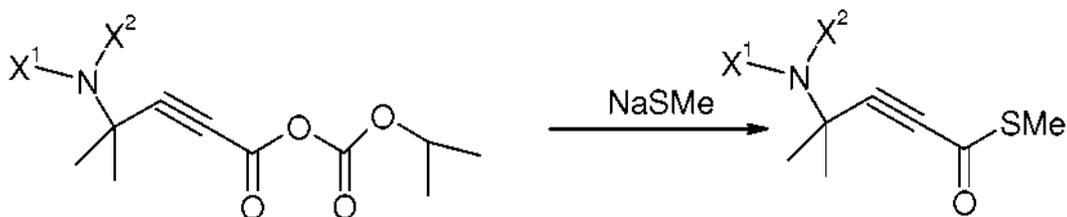
10



[0057]

Preferentemente, la etapa e) corresponde al siguiente esquema de reacción:

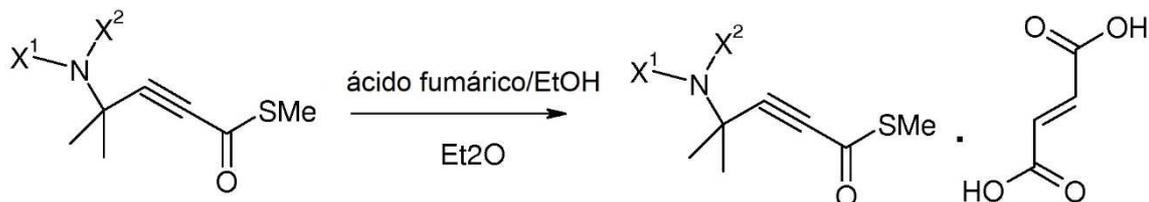
15



[0058]

Preferentemente, la etapa ii) corresponde al siguiente esquema de reacción:

20



[0059]

La presente invención se describirá ahora con la ayuda de ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1: Preparación de 4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-yetioato de S-metilo (Dimate) y el fumarato del mismo

25

1. Etapa a0)

[0060]

Se añaden 226,4 g de CaCl_2 (2,040 mol), 219,70 g de CuCl_2 (1,634 mol) y 2,440 g de Cu (0,0384 mol) a un matraz. La mezcla se coloca a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Se agregan 1770 ml de HCl (57,8 mol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Se agregan 300 g de 2-metil-3-butin-2-ol (4 mol) durante 45 minutos a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Después de 2:30 horas a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y volver a temperatura ambiente ($20\text{-}25\text{ }^\circ\text{C}$), la mezcla se deja sedimentar, luego las fases se separan y las fases orgánicas se lavan 6 veces con 140 ml de HCl al 37% y luego con agua. Las fases

orgánicas se combinan y se secan sobre K_2CO_3 y luego se destilan, sobre K_2CO_3 a 40-45 °C, 350 mbar. Se obtienen 268 g de 3-cloro-3-metilbut-1-eno (rendimiento 60%).

2. Etapa a1)

5

[0061] Se añaden 268 g del compuesto obtenido en la etapa a0) (2,61 mol) a un matraz con 476 ml de dimetilamina (40% en peso en solución acuosa) (9,41 mol). Después de 16 horas de reacción a temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra, el filtrado obtenido se mezcla y luego se filtra, esta etapa se repite 2 veces más. Se obtienen 156,5 g de la amina (rendimiento 53,8%).

10

3. Etapa a)

[0062] 156,5 g de la amina obtenida en la etapa a1) se disuelven en 7 volúmenes de dioxano y 3 volúmenes de dioxano. HCl 6,5M. Al final de la reacción a temperatura ambiente, la sal se filtra y se lava con dioxano, luego se recrystaliza en una mezcla de EtOH/AcOEt (70/30 8 volúmenes). Se obtienen 146 g de sal de la amina (rendimiento 37,8%).

15

4. Etapas b), c), d) y e)

[0063] Se introducen 500 mg de la sal obtenida en la etapa a) (0,003386 mol), en atmósfera de nitrógeno, en un matraz con 5 ml de tetrahidrofurano (0,06 mol). La mezcla de reacción se enfría a -78 °C. Se agregan 3 ml de una solución 2,5M de n-BuLi en hexano. La mezcla de reacción se deja hasta alcanzar 0 °C. Se agrega 1 g de CO_2 (0,03 mol) (por burbujeo) a 0 °C. La mezcla de reacción se deja hasta que se alcanza la temperatura ambiente (20-25 °C). La mezcla de reacción se enfría luego a 0 °C y se añaden 0,486 ml de cloroformiato de isobutilo (0,00372 mol). La mezcla de reacción se deja hasta que se alcanza la temperatura ambiente (20-25 °C). Se agregan 0,285 g de NaSMe (0,00406 mol). Después de 20 minutos a temperatura ambiente (20-25 °C), se añaden agua y acetato de etilo. Las fases acuosas se extraen con acetato de etilo y las fases orgánicas se lavan con solución saturada de NaCl, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran para dar un aceite amarillo (600 mg). El producto obtenido se purifica sobre gel de sílice con un eluyente ciclohexano/AcOEt 9/1 a 7/3 y se obtiene el DIMATE (157 mg) en forma de un aceite incoloro (rendimiento 25,02%).

20

5. Etapa ii)

[0064] Se disuelven 11,4 g de ácido fumárico (0,09821 mol) en 450 ml de etanol (7,7 mol) a temperatura ambiente, una sonicación que puede lograr la solubilización total. Esta solución se agrega gota a gota a una solución de 19,2 g de DIMATE (0,1036 mol) en 250 ml de éter (2,4 mol). Después de 30 minutos, la mezcla obtenida se filtra, se lava con éter (50 ml), se seca al vacío y se obtiene el fumarato de DIMATE en forma de un sólido blanco (19,1 g, rendimiento 64,5%).

35

40 Compuesto obtenido al final de la etapa e) (DIMATE)

[0065]

- 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 1,42 (s, 6H, $(CH_3)_2$), 2,31 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2,39 ppm (s, 3H, CH_3S).
- 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$): δ = 1,35 (s, 6H, $(CH_3)_2$), 2,20 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2,39 ppm (s, 3H, CH_3S).
- ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ = 12,1 (CH_3S), 27,5 ($(CH_3)_2$), 40,0 ($N(CH_3)_2$), 54,7 (C), 81,5 (C), 94,7 (C), 175,8 (COS) ppm

45

Compuesto obtenido al final de la etapa ii) (FUMARATO DE DIMATE):

50

[0066]

- 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$): δ = 1,36 (s, 6H, $(CH_3)_2$), 2,21 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2,39 (s, 3H, CH_3S), 6,63 (s, 2H, =CH), 13,12 ppm (s, 2H, CO_2H).
- 1H NMR (300MHz, D_2O): δ = 1,79 (s, 6H, $(CH_3)_2$), 2,46 (s, 3H, CH_3S), 2,98 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 6,68 ppm (s, 2H, =CH).
- ^{13}C NMR (75MHz, $DMSO-d_6$): δ = 12.3 (CH_3S), 27.2 ($(CH_3)_2$), 39.8 ($N(CH_3)_2$), 54.7 (C), 81.2 (C), 95.4 (C), 134.1 (=CH), 166.1 (CO_2H), 175.8 (COS) ppm

55

60 Ejemplo 2: Preparación de S-metil 4-[heptil (metil) amino]-4-metil-pent-2-enoato

[0067] El procedimiento detallado en las etapas a0) a e) se reproduce utilizando la siguiente amina (compuesto de fórmula II): N-(1,1-dimetilprop-2-inoil)-N-metil-heptan-1-amina. A la N-metilheptán-1-amina (3,84 g, 29,7 mmol) disuelta en THF (50 mL) se agregan sucesivamente a temperatura ambiente (20-25 °C) diisopropilamina (4,3 mL, 24,7 mmol), Cu (0,150 g, 2,4 mmol), CuCl (0,150 g, 1,5 mmol) y luego 3-cloro-3 metilbut-1-eno (2,54 g, 24,8 mmol) (obtenido

65

como se menciona en el ejemplo 1). El medio de reacción se agita durante 16 horas. Después de agregar 25 ml de agua y decantar, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con 10% de NH₄OH acuoso (25 ml) y solución de NaCl acuoso saturado (25 ml). Después de secar sobre Na₂SO₄, concentración en un evaporador rotatorio, el residuo se purifica por destilación al vacío en un aparato Kugelrohr (2399,8 Pascal (18 Torr), temperatura del horno: 100-150 °C). Se obtienen 2.10 g de N-(1,1-dimetilprop-2-inil)-N-metil-heptan-1-amina en forma de un aceite incoloro, rdt 43%.

- Peso molecular = 195,35
- Fórmula química = C₁₃H₂₅N.

10 • **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 3,08 (s, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,39 - 1,18 (m, 10H), 1,27 (s, 6H), 0,91 - 0,80 (m, 3H).
 • **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 86,29 (C), 70,72 (CH), 54,59 (C), 52,36 (CH₂), 36,27 (CH₃), 31,95 (CH₂), 29,36 (CH₂), 29,05 (CH₂), 28,49 (CH₃), 27,61 (CH₂), 22,69 (CH₂), 14,14 (CH₃).
 • **ESI-LRMS** 196.0 [M+H]⁺.

15 **[0068]** El producto final se obtiene de 0,51 g (2,6 mmol) de N-(1,1-dimetilprop-2-inil)-N-metil-heptan-1- amina con un rendimiento del 25% en forma de líquido (base libre) (0,176 g)

Compuesto obtenido al final de la etapa e) (S-metil 4-[heptil(metil)amino]-4-metil-pent-2-inoato)

20 **[0069]**

25 • **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 2,38 (s, 3H), 2,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,35 (s, 6H), 1,42 - 1,20 (m, 10H), 0,86 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H).
 • **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 176,38 (C), 96,50 (C), 81,03 (C), 54,98 (C), 52,39 (CH₂), 36,39, 31,85 (CH₂), 29,25 (CH₂), 28,79 (CH₂), 27,81 (2CH₃), 27,41 (CH₂), 22,62 (CH₂), 14,09 (CH₃), 12,41 (CH₃).
 • **ESI-LRMS** 270.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: Preparación de 4-(diheptilamino)-4-metil-pent-2-inoato de S-metilo

30

[0070] El procedimiento detallado en las etapas a0) ae) se reproduce utilizando la siguiente amina (compuesto de fórmula II): N-(1,1-dimetilprop-2-inil)-N-heptil-heptan-1-amina.

35 **[0071]** A la N-heptilheptán-1-amina (5,2 g, 24,4 mmol) disuelta en THF (41 mL) se agregan sucesivamente a temperatura ambiente (20-25 °C) diisopropilamina (3,54 mL, 20,3 mmol), Cu (0,120 g, 1,9 mmol), CuCl (0,120 g, 1,2 mmol) y luego 3-cloro-3 metilbut-1-eno (2,08 g, 20,3 mmol) (obtenido como se menciona en el ejemplo 1). El medio de reacción se agita durante 16 horas. Después de agregar 25 ml de agua y decantar, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con 10% de NH₄OH acuoso (25 ml) y solución de NaCl acuoso saturado (25 ml). Después de secar sobre Na₂SO₄, concentración en un evaporador rotatorio, el residuo se purifica por destilación al vacío en un aparato Kugelrohr (2399,8 Pascal (18 Torr), temperatura del horno: 100-150 °C). Se obtienen 1,50 g de N-(1,1-dimetilprop-2-inil)-N-heptil-heptan-1-amina en forma de un aceite incoloro, rdt 27%.

45 **[0072]** El producto final se obtiene de 0,51 g (1,82 mmol) de N-(1,1-dimetilprop-2-inil)-N-heptil-heptan-1- amina con un rendimiento del 29% en forma de líquido (base libre) (0,187 g).

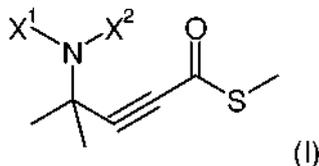
Compuesto obtenido al final de la etapa e) (S-metil 4-(diheptilamino) -4-metil-pent-2-inoato)

50 **[0073]**

- **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 176,50 (C), 98,81 (C), 80,18 (C), 54,80 (C), 51,21 (CH₂), 31,94 (CH₂), 30,05 (CH₂), 29,29 (CH₂), 28,61 (CH₃), 27,45 (CH₂), 22,67 (CH₂), 14,13 (CH₃), 12,41 (CH₃).
- **ESI-LRMS** 354.1 [M+H]⁺.

REIVINDICACIONES

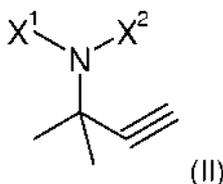
1. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)



5

en la que X¹ y X², idénticos o diferentes, se eligen entre los alquilos C₁ a C₇, el fenilo, el bencilo o X¹ y X² forman con el átomo de nitrógeno que los transporta un heterociclo, y el procedimiento comprende las siguientes etapas:

- 10 a) reacción de un compuesto de fórmula (II) con un ácido inorgánico o un ácido orgánico;



- 15 b) reacción del compuesto obtenido en la etapa a) con una base que presenta un pKa mayor que 25;
 c) reacción del compuesto obtenido en la etapa b) con CO₂
 d) reacción del compuesto obtenido en la etapa c) con un cloroformiato de alquilo, un reactivo capaz de formar, con el compuesto obtenido en la etapa c), un haluro de ácido o un reactivo capaz de formar, con el compuesto obtenido en la etapa c), un anhídrido mixto;
 e) reacción del compuesto obtenido en la etapa d) con un compuesto precursor de aniones SMe⁻.

20

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (II) se obtiene mediante una etapa a1) de reacción de 3-cloro-3-metilbut-1-eno con X¹X²NH en un medio acuoso.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el compuesto obtenido en la etapa a1) se purifica
 25 mediante una o más filtraciones.

4. Procedimiento según la reivindicación 2 o 3, en el que se obtiene 3-cloro-3-metilbut-1-eno mediante una etapa a0) de reacción de 2-metilbut-3-in-2-ol con ácido clorhídrico en presencia de un catalizador de cobre.

- 30 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ácido es un ácido inorgánico elegido entre ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la base de la etapa b) se elige entre bases basadas en litio o magnesio.

35

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la etapa d) se aplica con:

- un cloroformiato de alquilo que presenta un alquilo de 1 a 6 carbonos, que puede comprender al menos un doble enlace; o
- 40 - un reactivo capaz de formar con el compuesto obtenido en la etapa c) un anhídrido mixto elegido entre cloruros ácidos; o
- un reactivo capaz de formar con el compuesto obtenido en la etapa c) un haluro de ácido elegido entre SOCl₂, COCl₂, POCl₃, PCl₅, PBr₃ o PPh₃Br₂.

- 45 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que los compuestos precursores de aniones SMe⁻ se eligen entre las sales de fórmula XSMe en las que X representa un metal alcalino o alcalinotérreo.

9. Procedimiento para la preparación de una sal de un compuesto de fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

50

- i) preparación del compuesto de fórmula (I) según el procedimiento de las reivindicaciones 1 a 8;
- ii) reacción del compuesto obtenido en la etapa i) con el ácido correspondiente a la sal deseada.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que X¹ y X², que son idénticos,

representan un metilo.

11. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que dicha sal es el fumarato, en el que dicho compuesto de fórmula (I) tiene X^1 y X^2 , idénticos, que representan un metilo, y en el que el ácido usado en la etapa ii) es el ácido fumárico.
12. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que X^1 y X^2 forman con el átomo de nitrógeno que los transporta un heterociclo de piperidina o morfolina.
- 10 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el compuesto obtenido en la etapa a1) se purifica por 1 filtración o en una sucesión de 2 a 10 filtraciones.
14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la base de la etapa b) se elige entre el butil litio o el hexililitio.
- 15 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que los compuestos precursores de aniones SMe^- se eligen entre Na, metil mercaptano o $(SMe)_2$.