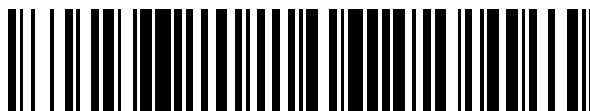


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 465**

51 Int. Cl.:

C07D 307/56 (2006.01)

C07D 307/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2016** **PCT/US2016/016616**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016** **WO16126973**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2016** **E 16705668 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020** **EP 3253742**

54 Título: **Proceso de síntesis para la preparación de 5-tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetilo**

30 Prioridad:

05.02.2015 US 201562112569 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.01.2021

73 Titular/es:

DERMIRA, INC. (100.0%)
275 Middlefield Road Suite 150
Menlo Park, CA 94025, US

72 Inventor/es:

SHAW, ANTHONY, ADRIAN;
KHUMTAVEEPORN, KANJAI y
KRASIK, PAVEL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 802 465 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso de síntesis para la preparación de 5-tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetil

Campo técnico

La presente divulgación se relaciona, generalmente, con un proceso de síntesis para la preparación de 5-tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetil, un profármaco de un mimético de ácidos grasos.

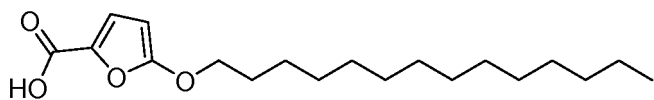
Antecedentes

La síntesis de ácidos grasos comienza con la carboxilación de acetil CoA a malonil CoA. Esta reacción irreversible es la etapa cometida en la síntesis de ácidos grasos. La síntesis de malonil CoA se cataliza mediante acetil CoA carboxilasa (ACC) (Véase, Brownsey, R.W. y col., "Regulation of acetyl-CoA carboxylase", Biochem Soc. Trans. (2006) 34: 223-227).

La inhibición de la ACC puede ser eficaz en la disminución de la síntesis de ácidos grasos. Se ha hallado que los tioésteres de acil-CoA de ácidos grasos de cadena larga (16-20 carbonos) son potentes inhibidores fisiológicos del producto final de la ACC de mamíferos.

El TOFA (ácido 5-(tetradeciloxi)-2-furoico) es un mimético de ácidos grasos conocido, que se puede convertir intracelularmente en su tioéster de acil-CoA, inhibiendo, por tanto, la actividad de la ACC con un mecanismo similar a los tioésteres de acil-CoA de ácidos grasos de cadena larga. Véase, McCune, S.A. y col., J. Biol. Chem. (1979), Vol. 254, n.º 20., páginas 10095-10101.

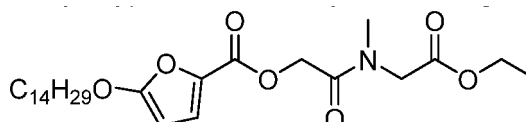
El TOFA tiene la siguiente estructura:



Se ha demostrado que el TOFA reduce los niveles de triglicéridos en plasma tanto en ratas como en macacos. Véase, por ejemplo, Parker, R.A. y col., J. Med. Chem. (1977), Vol. 20, páginas 781-791. También se ha sabido que este inhibe la síntesis de ácidos grasos hepáticos. Véanse, por ejemplo, Ribereau-Gayon, G., FEBS Lett. (1976), Vol. 62, n.º 309-312; Panek, E. y col., Lipids (1977), Vol. 12, páginas 814-818; Kariya, T. y col., Biochem. Biophys. Res. Commun. (1978), Vol. 80, páginas 1022-1024; y Harris, R.A. y col., Hormones and Energy Metabolism (Klachko, D.M. y col., eds.), Vol. III, páginas 17-42. Se sabe, además, que el TOFA inhibe los trastornos de las glándulas sebáceas mediante la disminución de la producción de sebo. Véanse, por ejemplo, la patente publicada estadounidense n.º 2010/0204317 y la patente alemana n.º 40 33 563.

El TOFA tiene una biodisponibilidad deficiente a través de la piel. Por otro lado, se ha hallado que determinados profármacos de TOFA resultan particularmente eficaces contra varios trastornos dermatológicos, incluyendo la acné común, la acné *conglobata*, la cloracné, la rosácea, la rosácea de tipo rinofima, la seborrea, la dermatitis seborreica, la hiperplasia de las glándulas sebáceas, la disfunción de la glándula de Meibomio de rosácea facial, la alopecia mitógena y la piel grasa. Véanse la patente estadounidense n.º 8.884.034, a nombre de Dermira (Canadá) Inc., y el documento relacionado WO2011/005660.

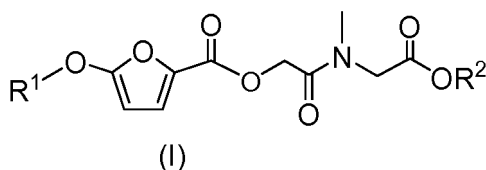
Uno de tales profármacos de TOFA es 5-tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetil, que tienen la siguiente estructura:



Existe la necesidad de modificar el enfoque de síntesis para producir profármacos de TOFA con rendimientos y una gradación según una escala mejorados.

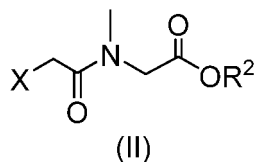
Breve resumen

Una realización proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I)

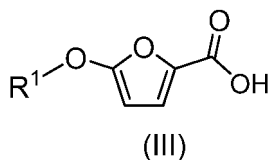


que comprende:

- 5 proporcionar un compuesto de Fórmula (II) combinado con un primer disolvente; y



- 10 acoplar el compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) en un segundo disolvente,



en donde,

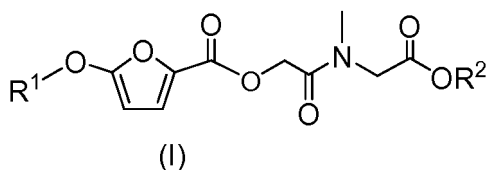
- 15 R¹ es alquilo C₁₀₋₂₀;
R² es alquilo C₁₋₄;
X es un grupo saliente;
el primer disolvente es un disolvente de éter y es el mismo que el segundo disolvente; y
20 en donde el acoplamiento del compuesto de Fórmula (II) con el compuesto de Fórmula (III) se lleva a cabo en presencia de una base orgánica.

En otra realización, la provisión del compuesto de Fórmula (II) combinado con el primer disolvente comprende acoplar un compuesto de Fórmula (IV) con X-CH₂-C(O)Cl en el primer disolvente, en donde la Fórmula (IV) tiene las siguientes estructuras:



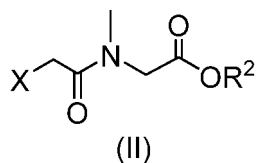
Descripción detallada

- 30 En el presente documento, se incluye la descripción de un proceso para la preparación de un compuesto representado mediante la Fórmula (I):

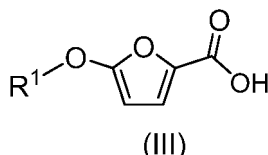


35 que comprende:

- proporcionar un compuesto de Fórmula (II) combinado con un primer disolvente; y



acoplar el compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) en un segundo disolvente,



en donde,

R¹ es alquilo C₁₀₋₂₀,

R² es alquilo C₁₋₄,

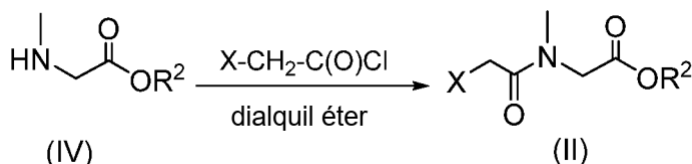
X es un grupo saliente, y

el primer disolvente es un disolvente de éter y es el mismo que el segundo disolvente.

En diversas realizaciones adicionales, X es un halógeno (*por ejemplo*, Cl, Br o I).

En diversas realizaciones adicionales, el primer solvente y el segundo solvente son dialquil éter. En otras realizaciones adicionales, el éter tiene un punto de ebullición de por debajo de 100 °C.

El primer reactivo, un compuesto de Fórmula (II), se puede preparar mediante métodos conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, la reacción de Schotten-Baumann:



El segundo reactivo, un compuesto de Fórmula (III), está disponible en el mercado (*por ejemplo*, TOFA) o se puede preparar mediante métodos conocidos en la técnica. Véase Parker, R.A. y col., (mencionado anteriormente). Este también se puede preparar mediante el método descrito en la solicitud de patente estadounidense 15/015.569 en trámite junto con la presente, a nombre de Dermira Inc.

En determinadas realizaciones, antes de la reacción de acoplamiento, los reactivos están presentes por separado en el mismo tipo de disolvente de éter (*por ejemplo*, dialquil éter). Ventajosamente, el reactivo de Fórmula (II) se puede preparar también en el mismo disolvente de éter y usar directamente en la reacción de acoplamiento con el reactivo de Fórmula (III) en presencia de una base adecuada (*por ejemplo*, una base orgánica). Las bases orgánicas adecuadas incluyen trialquilamina (*por ejemplo*, trimetilamina o trietilamina) o dialquilamina (*por ejemplo*, dimetilamina).

Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a veinticuatro átomos de carbono (alquilo C₁₋₂₄). Los alquilos de cadena larga incluyen, por ejemplo, de diez a veinte átomos de carbono (alquilo C₁₀₋₂₀) o de diez a quince átomos de carbono (alquilo C₁₀₋₁₅). Los alquilos de cadena corta incluyen, por ejemplo, de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C₁₋₈), o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C₁₋₆) o de uno a cuatro átomos de carbono (alquilo C₁₋₄). El radical de alquilo se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo y 2-metilhexilo. A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido con halo (F, Cl, Br o I), haloalquilo (*por ejemplo*, CF₃), alcoxi (es decir, -O-alquilo), hidroxilo (-OH), grupo acilo (-OC(O)alquilo) o grupo carboxilo.

"Ariilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de la presente invención, el radical de ariilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados. Los radicales de ariilo incluyen radicales de ariilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenaftileno,

antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleyadeno, pireno y trifenileno.

"Éter" se refiere a un compuesto que tiene dos grupos alquilo o arilo unidos a un oxígeno. "Dialquil éter" se refiere a un compuesto representado mediante alquil-O-alquilo, en el que el grupo alquilo es tal como se define en el presente documento y puede ser igual o diferente.

Tal como se usa en el presente documento, los disolventes de dialquil éter adecuados tienen, normalmente, puntos de ebullición bajos (*es decir*, por debajo de 100 °C), más preferentemente, el punto de ebullición es por debajo de 60 °C. Los ejemplos del disolvente de dialquil éter adecuado incluyen metil *t*-butil éter (MTBE), que tiene un punto de ebullición de 55 °C.

"Grupo saliente" se refiere a un fragmento molecular que se puede desplazar (*por ejemplo*, en una reacción de SN2) mediante un nucleófilo. Por ejemplo, un grupo saliente puede ser un halógeno (*es decir*, Br, Cl o I) o un grupo tosilo (*por ejemplo*, -OTs).

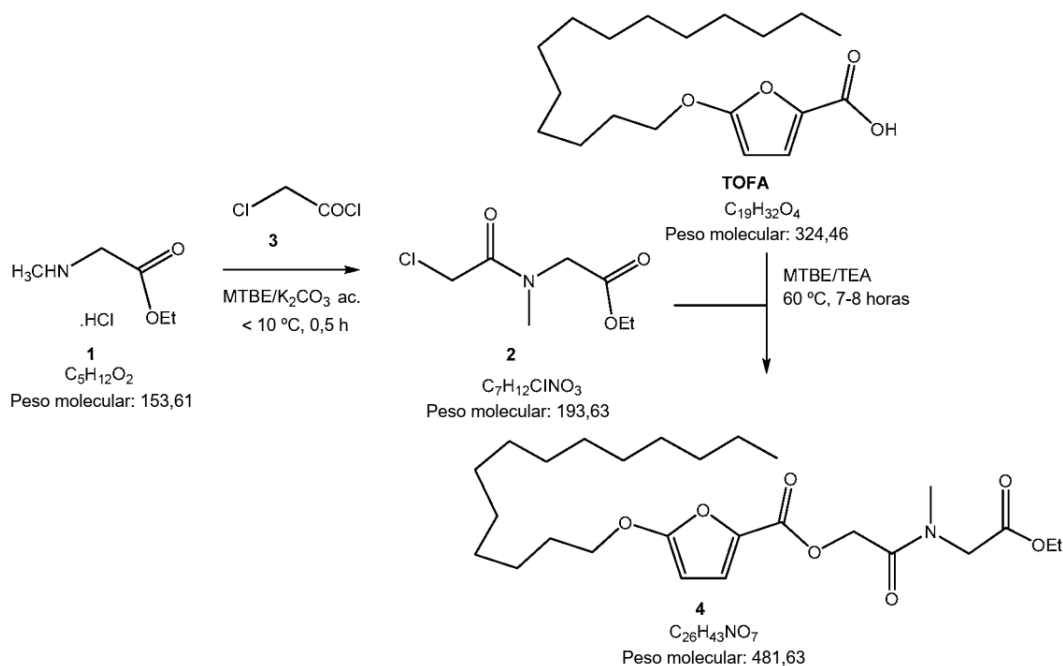
En realizaciones preferidas, R¹ es -C₁₄H₂₉.

En diversas realizaciones, R² es etilo.

En realizaciones preferidas, X es Cl.

Ejemplo

El 5-tetradeciloxi)furano-2-carboxilato de 2-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetil se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1: Preparación de **2** : un compuesto de Fórmula (II)

El Compuesto (**2**) se preparó mediante la acilación del Compuesto (**1**) en condiciones de Schotten-Baumann. Más específicamente, una solución acuosa de carbonato de potasio y cloruro de cloroacetilo (**3**) se añadió a una suspensión agitada enérgicamente de clorhidrato de etil éster de sarcosina (**1**) en un dialquil éter (*por ejemplo*, MTBE). La reacción avanzó cuantitativamente a temperatura ambiente en aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción en bruto se pudo diluir, opcionalmente, con el disolvente de dialquil éter (MTBE) y se sometió a separación de fases. Después de retirar la fase acuosa, el compuesto del título (**2**), que estaba presente en la capa orgánica (*es decir*, MTBE), se pudo usar directamente en la etapa de acoplamiento (Etapa 2).

Las condiciones de Schotten-Baumann también se pudieron modificar ligeramente para producir el Compuesto (**2**) de la siguiente manera. A una mezcla de 0,307 g (2,0 mmol) de clorhidrato de etil éster de sarcosina (**1**) en EtOAc (3 ml) y 3 ml de solución de NaHCO₃ saturada se añadió cloruro de cloroacetilo (**3**) (0,160 ml, 2 mmol). Se observó

efervescencia. Una vez que la producción de gas había cesado, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó y se concentró para producir ~0,250 g del compuesto del título (**2**) en forma de un aceite. El material en bruto se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

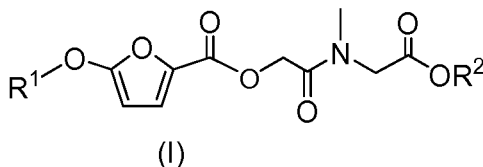
5 Se demostró que los procesos anteriores se pueden someter a gradación según una escala con cambios insignificantes. Se pudo obtener sistemáticamente una gradación según una escala de salida de 13 kg (corregida en función de la pureza) con rendimientos que variaban del 60 al 80 %.

10 Etapa 2: Acoplamiento de (**2**) y TOFA

La reacción de acoplamiento se realizó durante 7-8 horas en MTBE a reflujo (-60 °C) en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina (TEA). Después del tratamiento acuoso usando un tampón de fosfato, la fase orgánica se sometió a intercambio de disolvente con 2-propanol. La cristalización del producto de acoplamiento (**4**) se indujo mediante la adición de agua y se aisló con aproximadamente el 83 % de rendimiento de TOFA. Ventajosamente, debido a que se pudo usar el mismo disolvente (MTBE) en ambas Etapas, el volumen superior del proceso reivindicado pudo ser de menos de la mitad que el del proceso convencional, lo que mejora, de ese modo, significativamente la productividad.

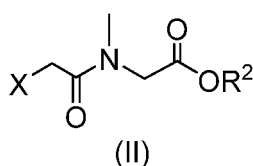
REIVINDICACIONES

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

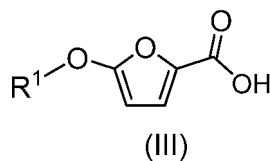


que comprende:

proporcionar un compuesto de Fórmula (II) combinado con un primer disolvente; y



acoplar el compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) en un segundo disolvente,



en las que,

R¹ es alquilo C₁₀₋₂₀;

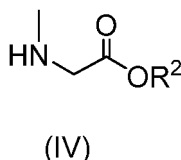
R² es alquilo C₁₋₄;

X es un grupo saliente; y

el primer disolvente es un disolvente de éter y es el mismo que el segundo disolvente; y

en donde el acoplamiento del compuesto de Fórmula (II) con el compuesto de Fórmula (III) se lleva a cabo en presencia de una base orgánica.

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde la provisión del compuesto de Fórmula (II) combinado con el primer disolvente comprende acoplar un compuesto de Fórmula (IV) con X-CH₂-C(O)Cl en el primer disolvente, en donde la Fórmula (IV) tiene las siguientes estructuras:



3. El proceso de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde X es halógeno.

4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el disolvente de éter es dialquil éter.

5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el disolvente de éter tiene un punto de ebullición de menos de 100 °C.

6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R¹ es -C₁₄H₂₉.

7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R² es etilo.

8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde X es Cl.
- 5 9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el primer disolvente y el segundo disolvente son metil *t*-butil éter.
10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la base orgánica es triálquilamina.
- 10 11. El proceso de la reivindicación 10, en donde la base orgánica es trietilamina.
12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el compuesto de Fórmula (I) es 5-tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetilo.