

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 971 710**

51 Int. Cl.:

C07C 315/04 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)
C07C 317/28 (2006.01) **C07C 317/24** (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2013** **E 20150560 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2023** **EP 3702347**

54 Título: **Procesos para la preparación de (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina**

30 Prioridad:

21.02.2012 US 201261601226 P

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

06.06.2024

73 Titular/es:

AMGEN (EUROPE) GMBH (100.0%)
Floor 6-8 Suurstoffi 22
6343 Risch-Rotkreuz, CH

72 Inventor/es:

VENKATESWARALU, JASTI;
RAJENDIRAN, CHINNAPILLAI;
REDDY, NALLAMADDI RAVIKUMAR;
CONNOLLY, TERRENCE JOSEPH;
RUCHELMAN, ALEXANDER L.;
ECKERT, JEFFREY y
FRANK, ANTHONY JOSEPH

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 971 710 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

Procesos para la preparación de (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina

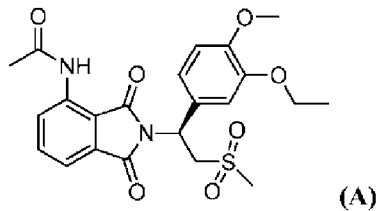
1. Campo

5 En la presente memoria, se proporcionan nuevos procesos para la preparación de intermediarios de aminosulfona para la síntesis de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona, que es útil para prevenir o tratar enfermedades o afecciones relacionadas con una actividad o nivel anormalmente alto de TNF- α . En la presente memoria, se proporcionan además procesos para la producción comercial de (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina.

2. Antecedentes

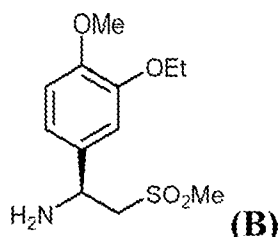
10 Las enfermedades inflamatorias tales como artritis, afecciones artríticas relacionadas (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide y artritis psoriásica), enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), sepsis, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas son dolencias prevalentes y problemáticas. La producción potenciada o no regulada de TNF- α desempeña un papel principal en la respuesta inflamatoria y la administración de sus antagonistas bloquea las respuestas crónicas y agudas en modelos animales de enfermedad inflamatoria. Muchos inhibidores de micromoléculas han demostrado capacidad para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias implicadas por TNF- α (para una revisión, véase Lowe, 1998 Exp. Opin. Ther. Patents 8:1309-1332). Una clase de moléculas de este tipo se sustituye con fenetilsulfonas como se describe en las patentes estadounidenses n.º 6.020.358, 6.962.940, 7.208.526 y 7.659.302 y en la publicación de patente estadounidense n.º 2008/0234359. Por ejemplo, el enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona, también conocido como Apremilast, o un profármaco farmacéuticamente aceptable, metabolito, polimorfo, sal, solvato o clatrato del mismo, es un inmunomodulador pluripotente oral innovador que inhibe específicamente PDE4 e inhibe la producción espontánea de TNF- α procedente de células sinoviales reumatoideas humanas y atenúa la artritis experimental. (McCann *et al.*, Arthritis Res. Ther. 2010, 12(3):R107). Este compuesto está un programa acelerado para el tratamiento de la psoriasis.

25 Sin estar limitado a la teoría, se cree que el enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona es (S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida, que tiene la siguiente estructura (Compuesto A):



30 Los métodos existentes para sintetizar el Compuesto A se describen en la patente estadounidense n.º 6.962.940, titulada "(+)-2-[1-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisindoline-1,3-dione: Methods Of Using And Compositions Thereof," o en la publicación de patente estadounidense n.º 2010/0168475. En general, la 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona racémica se puede preparar fácilmente usando los métodos descritos en la patente estadounidense n.º 6.020.358. El correspondiente enantiómero (+) se puede aislar del compuesto racémico por medio de técnicas conocidas en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, la formación de sales quirales y el uso de cromatografía de líquidos de alto rendimiento "HPLC" o quiral y la formación y cristalización de sales quirales. Véase, por ejemplo, Jacques, J., *et al.*, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw Hill, Nueva York, 1962) y Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

40 En un método específico, el enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona se sintetiza a partir de anhídrido 3-acetamidofáltico y una sal de aminoácidos quirales de (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina (Compuesto B).



Las sales de aminoácidos quirales de (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina incluyen, pero no se limitan a, sales formadas con los isómeros L de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, ornitina, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 3-aminopropiónico, ornitina, norleucina, norvalina, hidroxiprolina, sarcosina, citrulina, ácido cisteico, t-butilglicina, t-butilalanina, fenilglicina, ciclohexilalanina y N-acetil-L-leucina. Una sal de aminoácidos quirales es la sal de N-acetil-L-leucina de (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina, que se revuelve a partir de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina y N-acetil-L-leucina en metanol.

Aunque estos métodos son habilitantes y útiles para preparar el Compuesto A, existen posibilidades para alteraciones que pueden dar lugar a una síntesis más eficaz, rentable, comercialmente viable y segura.

La cita de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no se debe interpretar como un reconocimiento de que esa referencia es una técnica anterior a la presente solicitud.

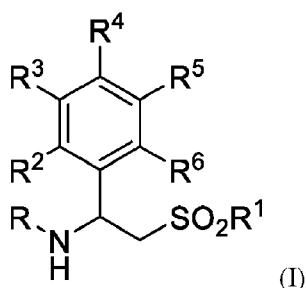
Los procesos relacionados con la preparación de compuestos de aminosulfona se pueden encontrar en los documentos WO 2010/030345; F. Velázquez et al. Org. Lett. 2006, 8, 4, 789-792; Hua Zhang et al. Org. Biomol. Chem., 2011, 9, 6502-6505; y US 2010/324108 A1.

3. Compendio

Las realizaciones de la invención se exponen en las reivindicaciones independientes adjuntas. Las subrealizaciones de la invención se exponen en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

La presente invención se refiere a un método para sintetizar 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona, en el que dicho método comprende:

(a) preparar un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o polimorfo del mismo, en donde:

R es -CH(alquilo C₁-C₆)Ar o hidrógeno;

R¹ es CH₃;

R² es H;

R³ es H;

R⁴ es -OCH₃;

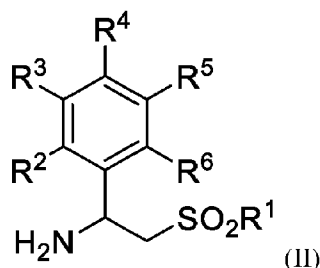
R⁵ es -OCH₂CH₃;

R⁶ es H; y

Ar es arilo,

en donde el compuesto de Fórmula (I) se prepara mediante un proceso que comprende:

- (i) acoplar un benzonitrilo opcionalmente sustituido con una dialquilsulfona;
 - (ii) hidrolizar el producto acoplado para producir una beta-cetosulfona;
 - 5 (iii) hacer reaccionar la beta-cetosulfona con un auxiliar quiral para formar una enamina quiral;
 - (iv) reducir la enamina quiral para producir una aminosulfona N-protegida; y
 - (v) opcionalmente desproteger la aminosulfona N-protegida; o
- (b) preparar un compuesto de Fórmula (II):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo, en donde:

R¹ es CH₃;

R² es H;

R³ es H;

R⁴ es -OCH₃;

15 R⁵ es -OCH₂CH₃; y

R⁶ es H,

en donde el compuesto de Fórmula (II) se prepara mediante un proceso que comprende:

- (i) condensar un auxiliar quiral con un aldehído o cetona; añadir un nucleófilo al producto condensado; y desproteger el producto de adición; o
- 20 (ii) transformaciones sintéticas seleccionadas del grupo que consiste en: adición de un auxiliar quiral a una estililsulfona, transaminación enzimática, reducción diastereoselectiva con borohidruro de un aducto de Ellman, adición estereoselectiva de anión arilo a aldimina con auxiliar quiral, epoxidación asimétrica y apertura de anillo con un nucleófilo de azufre, y combinaciones de los mismos.

25 En la presente memoria, se proporcionan procesos para la producción de un compuesto intermediario clave en la preparación de Apremilast, concretamente la aminosulfona (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina (Compuesto B), que son rentables y escalables fácilmente con reactivos comerciales, y que no implican ninguna separación quiral clásica. En una realización, se proporcionan aquí procesos para preparar aminosulfonas que comprenden las etapas de: (a) unir un benzonitrilo opcionalmente sustituido con una dialquilsulfona; (b) hidrolizar el producto unido para producir una beta-cetosulfona; (c) hacer reaccionar la beta-cetosulfona con un auxiliar quiral para

30 formar una enamina quiral; (d) reducir la enamina quiral para producir una aminosulfona N-protegida; y (e) opcionalmente, desproteger la aminosulfona N-protegida.

En otra realización, se proporcionan en la presente memoria procesos para preparar aminosulfonas, que comprenden las etapas de:

- 35 (a) condensar un auxiliar quiral con un aldehído o cetona; (b) añadir un nucleófilo al producto condensando; y (c) desproteger el producto de adición.

En aún otras realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procesos para preparar aminosulfonas como se establece en el Esquema 1, en donde R y R¹-R⁶ son como se describen a continuación.

En todavía otras realizaciones, en la presente memoria, se proporcionan en procesos para preparar aminosulfonas como se expone en los Esquemas 2 y 3, en donde R¹-R⁶ son como se describe a continuación.

En todavía otra realización, los procesos proporcionados en la presente memoria son útiles para preparar aminosulfonas o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos o polimorfos de las mismas. En aún otra realización, los procesos proporcionados en la presente memoria son útiles para preparar compuestos útiles para prevenir o tratar enfermedades o afecciones relacionadas con una actividad o nivel anormalmente alto de TNF- α . En aún otra realización, los procesos proporcionados en la presente memoria son útiles para preparar compuestos útiles para tratar o prevenir afecciones inflamatorias.

4. Descripción detallada

4.1 Terminología

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "halo", "halógeno" o similares significa -F, -Cl, -Br o -I.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, la expresión "halo de peso molecular inferior" significa -F o -Cl.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, la expresión "halo de peso molecular superior" significa -Br o -I.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" significa una cadena de hidrocarburos saturada, monovalente, ramificada o no ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo (C₁-C₆), tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo. Los grupos alquilo más largos incluyen grupos heptilo, octilo, nonilo y decilo. Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi" significa un grupo alquilo que se enlaza a otro grupo por medio de un átomo de oxígeno (es decir, -O-alquilo). Un grupo alcoxi puede estar sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes adecuados. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, grupos alcoxi (C₁-C₆), tales como -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-2-metil-1-propilo, -O-2-metil-2-propilo, -O-2-metil-1-butilo, -O-3-metil-1-butilo, -O-2-metil-3-butilo, -O-2,2-dimetil-1-propilo, -O-2-metil-1-pentilo, 3-O-metil-1-pentilo, -O-4-metil-1-pentilo, -O-2-metil-2-pentilo, -O-3-metil-2-pentilo, -O-4-metil-2-pentilo, -O-2,2-dimetil-1-butilo, -O-3,3-dimetil-1-butilo, -O-2-etil-1-butilo, -O-butilo, -O-isobutilo, -O-*t*-butilo, -O-pentilo, -O-isopentilo, -O-neopentilo y -O-hexilo.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, la expresión "alquilo inferior" significa un alquilo que tiene de entre 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y butilo terciario (*t*Bu o *t*-butilo).

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, la expresión "alquilo inferior" significa un grupo alquilo que se enlaza a otro grupo por medio de un átomo de oxígeno (es decir, -O-alquilo inferior). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi y butoxi terciario (*t*OBu o *t*-butoxi).

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "alcohol" significa cualquier compuesto sustituido con un grupo -OH.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos proporcionados en la presente memoria, que incluyen intermediarios útiles para la preparación de los compuestos proporcionados en la presente memoria, que contienen grupos funcionales reactivos (tales como, sin limitación, restos carboxi, hidroxil y amino) incluyen también derivados protegidos de los mismos. Los "derivados protegidos" son aquellos compuestos en los que un sitio o sitios reactivos se bloquean con uno o más grupos protectores (también conocidos como grupos bloqueantes). Los grupos protectores adecuados para restos carboxi incluyen bencilo, *t*-butilo y similares. Los grupos protectores adecuados para grupos amino y amido incluyen acetilo, *t*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para hidroxil incluyen bencilo y similares. Otros grupos protectores adecuados son conocidos por personas con experiencia ordinaria en la técnica. La elección y el uso de grupos protectores y las condiciones de reacción para instalar y eliminar grupos protectores se describen en T. W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "sustituido", tal como se usa para describir un compuesto o resto químico, significa que al menos un átomo de hidrógeno de ese compuesto o

resto químico se reemplaza con un segundo resto químico. En una realización, el segundo resto químico puede ser cualquier sustituyente deseado que no afecte de manera adversa la actividad deseada del compuesto. Los ejemplos de sustituyentes son los encontrados en los compuestos de ejemplo y en las realizaciones descritas en la presente memoria, así como halógeno; alquilo C₁₋₈; alqueno C₂₋₈; alquino C₂₋₈; hidroxilo; alcoxilo C₁₋₆; amino; nitro; tiol; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; oxígeno (=O); haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo); cicloalquilo carbocíclico, que puede ser monocíclico o policíclico fundido o no fundido (por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterocicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fundido o no fundido (por ejemplo, pirrolidina, piperidino, piperazino, morfolino o tiazino); arilo carbocíclico o heterocíclico, monocíclico o policíclico fundido o no fundido (por ejemplo, fenilo, naftilo, pirrolo, indolo, furano, tiofeno, imidazolo, oxazolo, isoxazolo, tiazolo, triazolo, tetrazolo, pirazolo, piridino, quinolino, isoquinolino, acridino, pirazino, piridazino, pirimidino, bencimidazolo, benzotiofeno o benzofurano); amino (primario, secundario o terciario); o-alquilo inferior; o-arilo, arilo; alquilo arilo inferior; CO₂CH₃; CONH₂; OCH₂CONH₂; NH₂; SO₂NH₂; OCHF₂; CF₃; OCF₃; -NH((C₁-C₈)alquilo); -N((C₁-C₈)alquilo)₂; -NH((C₆)arilo); -N((C₆)arilo)₂; -CHO; -CO((C₁-C₈)alquilo); -CO((C₆)arilo); -CO₂((C₁-C₈)alquilo); y CO₂((C₆)arilo) y los restos de este tipo pueden estar también opcionalmente sustituidos por una estructura de anillo fundido o puente, por ejemplo, -OCH₂O-. Opcionalmente, estos sustituyentes pueden estar además sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre los grupos de este tipo.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, una composición que está "sustancialmente libre" de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente un 20 % en peso, más preferiblemente, menos de aproximadamente un 10 % en peso, incluso más preferiblemente, menos de aproximadamente un 5 % en peso y, de manera más preferida, menos de aproximadamente un 3 % en peso del compuesto.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, la expresión "estereoquímicamente pura" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. En ciertas realizaciones, tal como se usa en la presente memoria, una composición con un exceso enantiomérico ("ee") de aproximadamente un 99 %, 95 %, 90 %, 85 % o un 80 % es estereoquímicamente pura.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, la expresión "enantioméricamente pura" significa una composición estereoquímicamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "racémico" o "racemato" significa aproximadamente un 50 % de un enantiómero y aproximadamente un 50 % del correspondiente enantiómero en relación a todos los centros quirales en la molécula. La descripción abarca todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diaestereoméricamente puras, diaestereoméricamente enriquecidas y racémicas de los compuestos proporcionados en la presente memoria.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, la expresión "el (los) proceso(s) proporcionado(s) en la presente memoria" se refiere a los métodos descritos en la presente memoria que son útiles para preparar un compuesto proporcionado en la presente memoria.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "añadir" o similares significa poner en contacto un reactante, reactivo, disolvente, catalizador o similares con otro reactante, reactivo, disolvente, catalizador o similares. Los reactantes, reactivos, disolventes, catalizadores o similares se pueden añadir individualmente, simultáneamente o por separado y se pueden añadir en cualquier orden. Estos se pueden añadir en presencia o ausencia de calor y se pueden añadir opcionalmente bajo una atmósfera inerte.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "unir" o similares significa enlazar covalentemente dos o más reactantes por medio de reacción (reacciones) química(s). La unión se puede facilitar por medio de ácido(s), base(s), agente(s) de activación, catalizador(es), etc. La unión se puede producir en presencia o ausencia de calor, luz, sonido (sonicación), radiación de microondas, etc. y se puede producir opcionalmente bajo una atmósfera inerte.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, una reacción que está "sustancialmente completa" o que se lleva a una "compleción sustancial" significa que la reacción contiene más de aproximadamente un 80 % en porcentaje de rendimiento, más preferiblemente, más de aproximadamente un 90 % en porcentaje de rendimiento, incluso más preferiblemente, más de aproximadamente un 95 % en porcentaje de rendimiento y, de manera más preferida, más de aproximadamente un 97 % en porcentaje de rendimiento del producto deseado.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido orgánico o inorgánico no tóxico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos acéticos, bencenosulfónicos, benzoicos, canforsulfónicos, cítricos, etenosulfónicos, fumáricos, glucónicos, glutámicos, hidrobromicos, hidroclicloricos, isetiónicos, lácticos, maleicos, málicos, mandélicos, metanosulfónicos, mícicos, nítricos, pamoicos, pantoténicos,

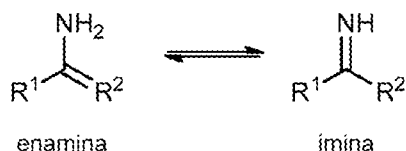
fosfóricos, succínicos, sulfúricos, tartáricos y *p*-toluenosulfónicos. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables específicas son sales de hidrocloreto, ácido maleico y ácido tartárico.

5 Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "hidrato" significa un compuesto proporcionado en la presente memoria o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente con un compuesto proporcionado en la presente memoria. El término "solvato" incluye hidratos (por ejemplo, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

10 Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "polimorfo" significa formas cristalinas sólidas de un compuesto proporcionado en la presente memoria o complejo del mismo. Los diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden exhibir diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas.

15 Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "tautómero" significa formas isoméricas de un compuesto que pueden estar en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán de entorno en el que se encuentra el compuesto y pueden ser diferentes en función de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una disolución orgánica o acuosa. Por ejemplo, las enaminas e iminas pueden exhibir las siguientes formas isoméricas, que se denominan como tautómeros entre sí:



20 Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, la expresión "enfermedades y afecciones relacionadas con una actividad o nivel anormalmente alto de TNF- α " significa enfermedades o afecciones que no surgirían, perdurarían o provocarían síntomas si el nivel o actividad de TNF- α fuera menor, o enfermedades o afecciones que se pueden prevenir o tratar al reducir el nivel o actividad de TNF- α .

25 Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "tratar", "tratamiento" o similares se refiere a la reducción o mejoría de la evolución, gravedad y/o duración de una enfermedad o afección, o a la mejoría de uno o más síntomas (preferiblemente, uno o más síntomas perceptibles) de una enfermedad o afección resultado de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos tales como un compuesto proporcionado en la presente memoria).

30 Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "prevenir", "prevención" o similares se refiere a la reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una determinada enfermedad o afección, o a la reducción o inhibición de la reaparición, aparición o desarrollo de uno o más síntomas de una determinada enfermedad o afección.

35 Los acrónimos o símbolos para grupos o reactivos tienen la siguiente definición: ProtG = grupo protector; Cbz = benciloxycarbonilo; Boc = *t*-butiloxycarbonilo; Fmoc = 9-fluorenilmetoxycarbonilo; *p*-TsOH = ácido *para*-toluenosulfónico; TFA = ácido trifluoroacético; TMSCl = cloruro de trimetilsililo; DMAP = *N,N*-dimetilaminopiridina; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; CDI = 1,1'-carbonyldiimidazol; NBS = *N*-bromosuccinimida; V AZO® = 1,1'-azobis-(ciclohexanocarbonitrilo); DMF = *N,N*-dimetilformamida; THF = tetrahidrofurano; DCM = diclorometano; MTBE = metil terc-butil éter.

40 Si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, se acuerda que la estructura representada tiene más peso. Asimismo, si no se indica la estereoquímica de una estructura o de una porción de la misma, por ejemplo, con líneas gruesas o discontinuas, la estructura o porción de la misma se debe interpretar como que abarca todos los estereoisómeros de esta.

Las realizaciones proporcionadas en la presente memoria se pueden entender de manera más completa por medio de la referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, que se pretende que ejemplifiquen realizaciones no limitantes de la invención.

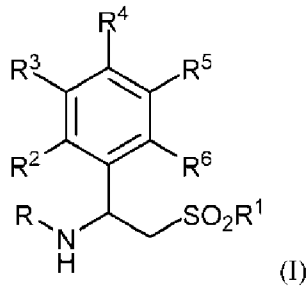
45 4.2 Procesos

En la presente memoria, se proporcionan procesos rentables y eficaces para la producción comercial de aminosulfonas quirales, que pueden ser intermediarios para la síntesis de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-

acetilaminoisindolina-1,3-diona (Apremilast), que es útil para prevenir o tratar enfermedades o afecciones relacionadas con una actividad o nivel anormalmente alto de TNF- α . En particular, en la presente memoria, se proporcionan procesos para la producción comercial de (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina (Compuesto B).

- 5 En algunas realizaciones, los procesos proporcionados en la presente memoria utilizan un auxiliar quiral para inducir quiralidad y eliminar la necesidad de resolución clásica. En otras realizaciones, los procesos proporcionados en la presente memoria utilizan transaminación enzimática. En otras realizaciones, los procesos proporcionados en la presente memoria utilizan epoxidación asimétrica y apertura de anillo.

En la presente memoria, se describen procesos para preparar un compuesto de la Fórmula I:

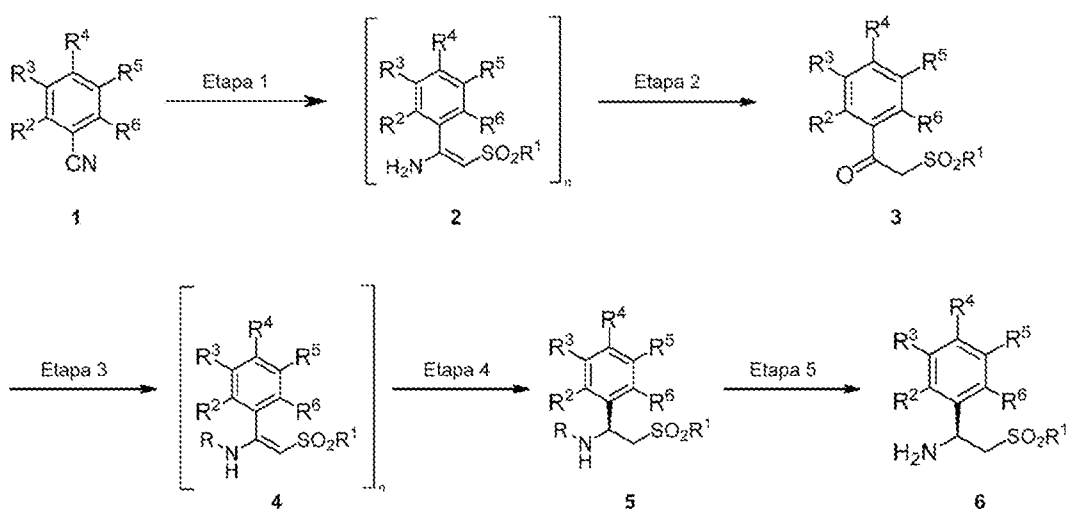


- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo, en donde:
- R es -CH(alquilo C₁-C₆)Ar o hidrógeno;
- R¹ es alquilo C₁-C₆;
- 15 cada uno de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es, en cada caso, independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -CF₃, -CN o -NO₂; y
- Ar es arilo,
- que comprende las secuencias alternativas de las etapas de: (a) unir un benzonitrilo opcionalmente sustituido con una dialquilsulfona; (b) hidrolizar el producto unido para producir una beta-cetosulfona; (c) hacer reaccionar la beta-cetosulfona con un auxiliar quiral para formar una enamina quiral; (d) reducir la enamina quiral para producir una aminosulfona N-protegida; y (e) opcionalmente, desproteger la aminosulfona N-protegida.
- 20 En la presente memoria, se describen procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula I en donde R es -CH(CH₃)fenilo.
- En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula I en donde R es hidrógeno.
- 25 En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula I en donde R¹ es -CH₃.
- En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula I en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H y R⁴ y R⁵ son cada uno alcoxi C₁-C₆.
- 30 En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula I en donde R es -CH(alquilo C₁-C₆)arilo, R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es alcoxi C₁-C₆, y R⁵ es alcoxi C₁-C₆.
- En una realización, se proporcionan en la presente memoria procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula I en donde R es -CH(CH₃)fenilo, R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es -CH₃, R⁴ es -OCH₃ y R⁵ es -OCH₂CH₃.
- 35 Se describen procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula I en donde R, R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es alcoxi C₁-C₆, y R⁵ es alcoxi C₁-C₆.
- En una realización, se proporcionan en la presente memoria procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula I en donde R, R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es -CH₃, R⁴ es -OCH₃ y R⁵ es -OCH₂CH₃.
- 40 En algunas realizaciones, la etapa de unión en el proceso descrito anteriormente se produce en condiciones básicas. En algunas realizaciones, la etapa de hidrolización en el proceso descrito anteriormente se produce en condiciones

ácidas. En algunas realizaciones, al reaccionar con una etapa de auxiliar quiral descrita en el proceso anterior se produce la presencia de un ácido. En algunas realizaciones, la enamina quiral se reduce en condiciones aquirales para producir una aminosulfona N-protegida.

- 5 En una realización, el benzonitrilo es 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo. En una realización, la dialquilsulfona es dimetilsulfona. En una realización, el auxiliar quiral es (S)- α -metilbencilamina, que se conoce también como (S)-feniletilamina. En una realización, el auxiliar quiral es (R)-terc-butilsulfinamida. En una realización, el ácido usado cuando se hace reaccionar un auxiliar quiral es un ácido de Lewis. En una realización, el ácido usado cuando se hace reaccionar con un auxiliar quiral es el ácido de tetraetóxido de titanio ($\text{Ti}(\text{OEt})_4$) de Lewis. En una realización, el ácido usado cuando se hace reaccionar con un auxiliar quiral es el ácido *para*-toluenosulfónico (*p*-TsOH) de Bronsted.
- 10 En una realización, la desprotección de la aminosulfona N-protegida es por medio de desbencilación. En una realización, la desbencilación es por medio de hidrogenación catalítica. En una realización, el agente reductor es brohidruo de sodio (NaBH_4).

Se describen en la presente memoria procesos para preparar aminosulfonas que comprenden la reducción diaestereoselectiva de una enamina derivada de un auxiliar quiral como se representa en el Esquema 1 a continuación.



Esquema 1

- 15 Cada uno de R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es como se definió anteriormente. En una realización del Esquema 1, la Etapa 1 se caracteriza como unión, la Etapa 2 es hidrólisis de enamina, la Etapa 3 es formación de enamina con el auxiliar quiral, la Etapa 4 es reducción de enamina diaestereoselectiva y la Etapa 5 es desprotección opcional de la aminosulfona N-protegida.

- 20 En una realización del Esquema 1, en la Etapa 1, la dimetilsulfona (R¹ = -CH₃) se desprotona con butillitio, y al anión resultante se le añade 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo 1 (en donde R² = R³ = R⁶ = H; R⁴ = -OCH₃, R⁵ = -OCH₂CH₃). La enamina 2 (en donde R¹ = -CH₃) resultante se hidroliza a continuación en la Etapa 2 con HCl acuoso para proporcionar la β -cetosulfona 3. Este intermediario se hace reaccionar a continuación en la Etapa 3 con el auxiliar quiral (S)- α -metilbencilamina en presencia de 2,0 equivalentes de tetraetóxido de titanio o una cantidad catalítica (0,2 equivalentes) de ácido *para*-toluenosulfónico para formar la enamina 4 quiral (en donde R = (S)- α -metilbencilo), que no se aísla, sino que, en su lugar, se reduce *in situ* en la Etapa 4 por medio de la adición de borohidruo de sodio y ácido acético, para proporcionar una aminosulfona 5 protegida con bencilo. En una realización, el compuesto 5 se puede purificar opcionalmente por medio de la conversión a una sal (por ejemplo, una sal de hidrocloreto), aislada a continuación (por ejemplo, como la sal de HCl solvato de isopropanol). En la Etapa 5 final, la desbencilación por medio de hidrogenación catalítica sobre un catalizador de Pd-C al 10 % o de Pd-C al 5 % en metanol elimina de manera selectiva el grupo α -metilbencilo "R" y suministra la aminosulfona 6, que es el Compuesto B (en donde R = R² = R³ = R⁶ = H; R¹ = -CH₃, R⁴ = -OCH₃, R⁵ = -OCH₂CH₃).

- En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula I en donde R es -CH(CH₃)fenilo.

- 35 En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula I en donde R es hidrógeno.

En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 1 para preparar un compuesto de la Fórmula I en donde R¹ es -CH₃.

En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 1 para preparar un compuesto de la Fórmula I en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H y R⁴ y R⁵ son cada uno alcoxi C₁-C₆.

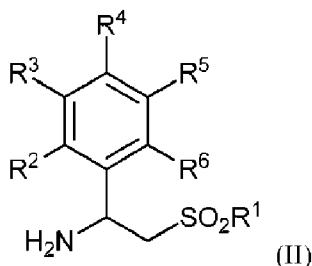
- 5 En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 1 para preparar un compuesto de la Fórmula I en donde R es CH(alquilo C₁-C₆)arilo, R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es alcoxi C₁-C₆, y R⁵ es alcoxi C₁-C₆.

- 10 En una realización del Esquema 1, se proporcionan en la presente memoria procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula I en donde R es -CH(CH₃)fenilo, R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es -CH₃, R⁴ es -OCH₃ y R⁵ es -OCH₂CH₃.

En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 1 para preparar un compuesto de la Fórmula I en donde R, R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es alcoxi C₁-C₆, y R⁵ es alcoxi C₁-C₆.

- 15 En una realización del Esquema 1, se proporcionan en la presente memoria procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula I en donde R, R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es -CH₃, R⁴ es -OCH₃ y R⁵ es -OCH₂CH₃.

En la presente memoria se describen procesos para preparar un compuesto de la Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo,

en donde:

- 20 R¹ es alquilo de C₁-C₆; y
 cada uno de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, halo, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, -CF₃, -CN o -NO₂;

que comprende las secuencias alternativas de etapas de (a) condensar un auxiliar quiral con un aldehído o cetona; (b) añadir un nucleófilo al producto condensando; y (c) desproteger el producto de adición

- 25 En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R¹ es -CH₃.

En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H y R⁴ y R⁵ son cada uno alcoxi C₁-C₆.

- 30 En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H; R¹ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es alcoxi C₁-C₆ y R⁵ es alcoxi C₁-C₆.

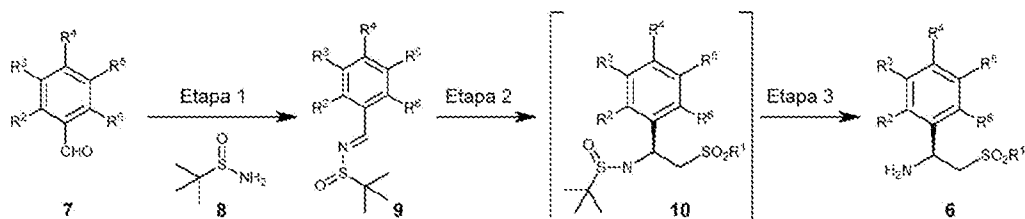
En una realización, en la presente memoria, se proporcionan procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es -CH₃, R⁴ es -OCH₃ y R⁵ es -OCH₂CH₃.

En algunas realizaciones, la etapa de adición en el proceso descrito anteriormente se produce en condiciones básicas. En algunas realizaciones, la desprotección del producto de adición se produce en condiciones ácidas.

- 35 En una realización de este proceso, el aldehído es 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído. En una realización de este proceso, el auxiliar quiral es (R)-(+)-terc-butilsulfonamida o (R)-terc-butilsulfonamida (denominada auxiliar de Ellman). Véase Liu *et al.*, JACS, (1997) 119:9913. En otra realización de este proceso, el auxiliar quiral es (S)- α -metilbencilamina. En otra realización de este proceso, el nucleófilo es el anión litio de dimetilsulfona, que se puede preparar opcionalmente por medio de desprotonación con butyllitio.

La condensación de terc-butanosulfonamida disponible comercialmente con aldehídos y cetonas tiene lugar en condiciones suaves y proporciona terc-butanosulfonil iminas en altos rendimientos. El grupo terc-butanosulfonilo activa estas iminas para la adición de muchas clases diferentes de nucleófilos. La eliminación subsecuente del grupo terc-butanosulfonilo en condiciones suaves proporciona limpiamente los productos de amina. Estas terc-butanosulfonil iminas se han usado como intermediarios en la síntesis asimétrica de muchos componentes básicos versátiles (Ellman *et al.*, *Acc. Chem. Res.*, (2002) 35:984) que incluyen beta-aminoácidos y ésteres (véase, por ejemplo, Jacobsen y Skrydstrup, *J. Org. Chem.*, (2003) 68:7122; Tang y Ellman, *J. Org. Chem.*, (2002) 67:7819; Tang y Ellman, *J. Org. Chem.*, (1999) 64:12).

En la presente memoria se describen procesos para preparar aminosulfonas que comprenden la adición diaestereoselectiva de una imina derivada de un auxiliar quiral como se representa en el Esquema 2 a continuación.



Esquema 2

Cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es, en cada caso, como se definió anteriormente. En una realización del Esquema 2, la Etapa 1 se caracteriza como formación de imina, la Etapa 2 es adición diaestereoselectiva, la Etapa 3 es desprotección de la aminosulfona N-protegida.

En una realización del Esquema 2, en la Etapa 1, se condensa 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído 7 (en donde $R^2 = R^3 = R^6 = H$; $R^4 = -OCH_3$, $R^5 = -OCH_2CH_3$) con (R)-(+)-terc-butilsulfonamida (denominada auxiliar de Ellman) 8 para producir imina 9. En la Etapa 2, se desprotona dimetilsulfona ($R^1 = -CH_3$) con butillitio, a continuación, se añade a la imina 9. En la etapa 3 final, el intermediario 10 de producto de adición resultante se desprotege a continuación en condiciones suaves (por ejemplo, HCl en metanol) para producir la aminosulfona 6, que es el Compuesto B (en donde $R^2 = R^3 = R^6 = H$; $R^1 = -CH_3$, $R^4 = OCH_3$, $R^5 = -OCH_2CH_3$).

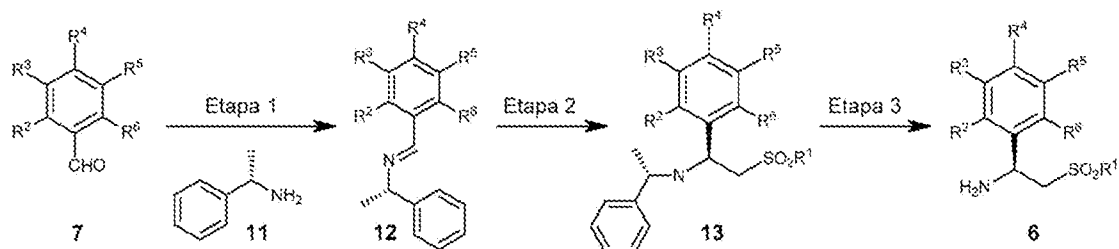
En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 2 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R^1 es $-CH_3$.

En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 2 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H y R^4 y R^5 son cada uno alcoxi C_1-C_6 .

En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 2 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H; R^1 es alquilo C_1-C_6 , R^4 es alcoxi C_1-C_6 y R^5 es alcoxi C_1-C_6 .

En una realización del Esquema 2, en la presente memoria, se proporcionan procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H, R^1 es $-CH_3$, R^4 es $-OCH_3$ y R^5 es $-OCH_2CH_3$.

En la presente memoria se describen procesos para preparar aminosulfonas que comprenden la adición diaestereoselectiva a una imina derivada de un auxiliar quiral como se representa en el Esquema 3 a continuación.



Esquema 3

Cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es, en cada caso, como se definió anteriormente. En una realización del Esquema 3, la Etapa 1 se caracteriza como formación de imina, la Etapa 2 es adición diaestereoselectiva, la Etapa 3 es desprotección de la aminosulfona N-prottegida.

- 5 En una realización del Esquema 3, en la Etapa 1, se condensa 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído 7 (en donde R² = R³ = R⁶ = H; R⁴ = -OCH₃, R⁵ = -OCH₂CH₃) con (S)-α-metilbencilamina 11 para producir imina 12. En la Etapa 2, se desprotona dimetilsulfona (R¹ = -CH₃) con butillitio, a continuación, se añade a la imina 12 (para un ejemplo de adición diaestereoselectiva a imina, véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.932.749, en donde se añade alilo de Grignard a la (S)-α-metilbencilamina de 3,4-metilenodioxibenzaldehído en rendimiento del 82 % y d.e. del 99 %). En la etapa 3 final, el intermediario 13 de producto de adición resultante (téngase en cuenta que es el mismo producto que se puede derivar como Compuesto 5 en ciertas realizaciones del Esquema 1 anterior) se desprotege a continuación (por ejemplo, hidrogenación catalítica) para producir la aminosulfona 6, que es el Compuesto B (en donde R² = R³ = R⁶ = H; R¹ = -CH₃, R⁴ = OCH₃, R⁵ = -OCH₂CH₃).

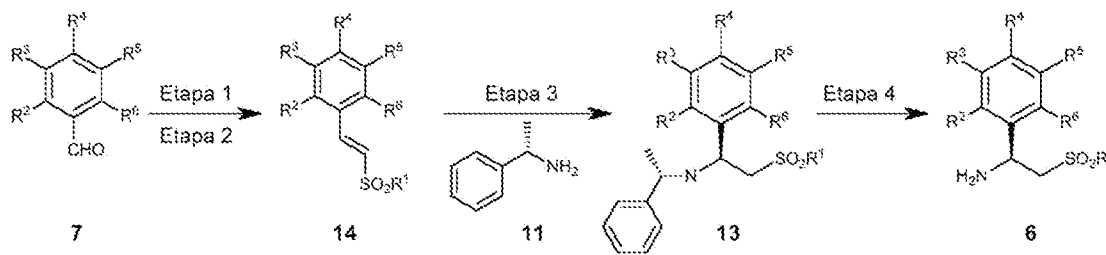
En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 3 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R¹ es -CH₃.

- 15 En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 3 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H y R⁴ y R⁵ son cada uno alcoxi C₁-C₆.

En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 3 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H; R¹ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es alcoxi C₁-C₆ y R⁵ es alcoxi C₁-C₆.

- 20 En una realización del Esquema 3, en la presente memoria se proporcionan procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es -CH₃, R⁴ es -OCH₃ y R⁵ es -OCH₂CH₃.

En la presente memoria se describen procesos para preparar aminosulfonas que comprenden la adición diaestereoselectiva de un auxiliar quiral a una sulfona aquiral como se representa en el Esquema 4 a continuación.



Esquema 4

- 25 Cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es, en cada caso, como se definió anteriormente. En una realización del Esquema 4, la Etapa 1 se caracteriza como adición nucleofílica, la Etapa 2 es deshidratación, la Etapa 3 es adición diaestereoselectiva y la Etapa 4 es desprotección de la aminosulfona N-prottegida.

- 30 En una realización del Esquema 4, en las Etapas 1 y 2, se condensa 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído 7 (en donde R² = R³ = R⁶ = H; R⁴ = -OCH₃, R⁵ = -OCH₂CH₃) con una dialquilsulfona (por ejemplo, dimetilsulfona desprotonada con butillitio, en donde R¹ = -CH₃), para producir α,β-estiril sulfona 14 no saturada. En la Etapa 3, se añade auxiliar quiral (S)-α-metilbencilamina 11, que puede estar desprotonado (por ejemplo, con base de butillitio) o en forma neutra, al producto 14 de adición para producir producto 13 intermediario (téngase en cuenta que este es el mismo producto que se puede derivar como Compuesto 5 en ciertas realizaciones del Esquema 1 anterior). En la etapa 4 final, el producto 13 se desprotege a continuación (por ejemplo, hidrogenación catalítica) para producir la aminosulfona 6, que es el Compuesto B (en donde R² = R³ = R⁶ = H; R¹ = -CH₃, R⁴ = -OCH₃, R⁵ = -OCH₂CH₃).

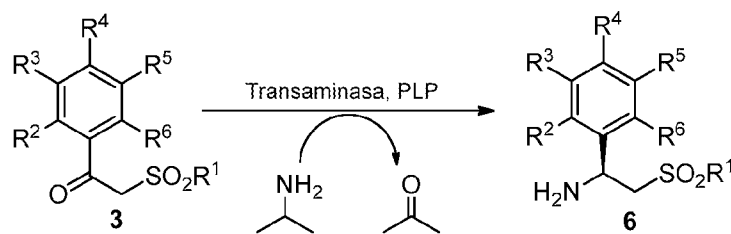
- 35 En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 4 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R¹ es -CH₃.

En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 4 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H y R⁴ y R⁵ son cada uno alcoxi C₁-C₆.

- 40 En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 4 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H; R¹ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es alcoxi C₁-C₆ y R⁵ es alcoxi C₁-C₆.

En una realización del Esquema 4, en la presente memoria se proporcionan procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es -CH₃, R⁴ es -OCH₃ y R⁵ es -OCH₂CH₃.

5 En la presente memoria se describen procesos para preparar aminosulfonas que comprenden transaminación enzimática como se representa en el Esquema 5 a continuación.



Esquema 5

10 Cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es, en cada caso, como se definió anteriormente. La producción biocatalítica de aminos usa enzimas de la clase transaminasa, que transfieren el grupo amino desde un compuesto orgánico donante tal como amina de isopropilo a un aceptador de acetona o aldehído (Curr. Org. Chem, (2010), 14:1914-1927; para un ejemplo de uso de transaminación enzimática en una etapa de formación de API, véase, Angew. Chem. Int. Ed., (2011), 50:1974-1976). En ciertas realizaciones proporcionadas en la presente memoria, el sustrato sería β-cetosulfona 3, que es también un intermediario en los esquemas descritos en la presente memoria.

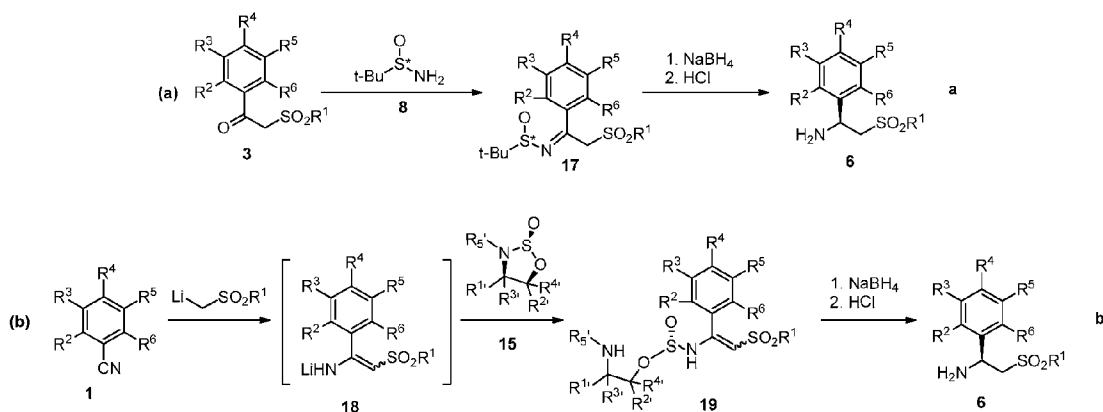
En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 5 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R¹ es -CH₃.

15 En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 5 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H y R⁴ y R⁵ son cada uno alcoxi C₁-C₆.

En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 5 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H; R¹ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es alcoxi C₁-C₆ y R⁵ es alcoxi C₁-C₆.

20 En una realización del Esquema 5, en la presente memoria se proporcionan procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es -CH₃, R⁴ es -OCH₃ y R⁵ es -OCH₂CH₃.

En la presente memoria se describen procesos para preparar aminosulfonas que comprenden la reducción diaestereoselectiva de borohidruro de un adducto auxiliar quiral como se representa en el Esquema 6 a continuación.



Esquema 6

25 Cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es, en cada caso, como se definió anteriormente. R¹-R⁴ son, en cada caso, independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones del Esquema 6a, la β-cetosulfona 3 se condensa con una sulfonamida 8 quiral. La sulfonil imina 17 quiral resultante se reduce a continuación de manera diaestereoselectiva usando borohidruro de sodio para producir la aminosulfona 6, que es similar a la ruta descrita en

5 el Esquema 1 en donde el auxiliar quiral es una sulfamida en lugar de α -metilbencilamina. En una realización del Esquema 6a, la sulfonamida 8 quiral es el auxiliar de Ellman, terc-butilsulfonamida. En otra realización como se representa en el Esquema 6b, la enamida 18 de litio derivada de unir el benzonitrilo 1 con una dialquilsulfona que se desprotona con butillitio se hace reaccionar a continuación con un derivado 15 de 2-óxido de oxatiazolidina quiral para formar una cetimina 19 de sulfinato, que se somete a continuación a reducción diaestereoselectiva tras tratamiento con borohidruro de sodio para producir la aminosulfona 6 (véase, por ejemplo, Org. Proc. Res. Dev., (2006), 10:327-333).

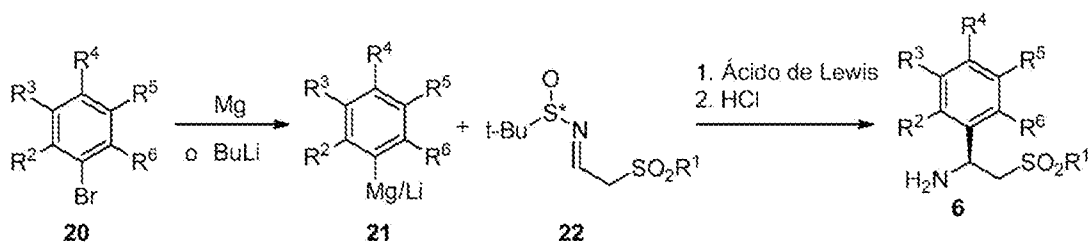
En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 6 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R^1 es $-\text{CH}_3$.

10 En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 6 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H y R^4 y R^5 son cada uno alcoxi C₁-C₆.

En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 6 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H; R^1 es alquilo C₁-C₆, R^4 es alcoxi C₁-C₆ y R^5 es alcoxi C₁-C₆.

15 En ciertas realizaciones del Esquema 6, en la presente memoria se proporcionan procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H, R^1 es $-\text{CH}_3$, R^4 es $-\text{OCH}_3$ y R^5 es $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

En la presente memoria se describen procesos para preparar aminosulfonas que comprenden la adición diaestereoselectiva de un anión arilo a aldimina con auxiliar quiral como se representa en el Esquema 7 a continuación.



Esquema 7

20 Cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es, en cada caso, como se definió anteriormente. En ciertas realizaciones del Esquema 7, un areno 21 metalado hecho a partir del bromobenceno 20 se hace reaccionar con un derivado 22 de sulfinilimina quiral de 2-(metilsulfonil)acetaldehído (por ejemplo, terc-butil sulfinilimina quiral). En algunas realizaciones del Esquema 7, es necesario activar la sulfinilimina, por ejemplo, con un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro. Las adiciones diaestereoselectivas producen la sulfonamida, y la hidrólisis subsecuente proporciona a continuación la aminosulfona 6 quiral. Se han documentado transformaciones similares en la bibliografía (JACS, (1997), 119:9913-9914; Tet. Lett., (2001), 42:2051-2054).

25

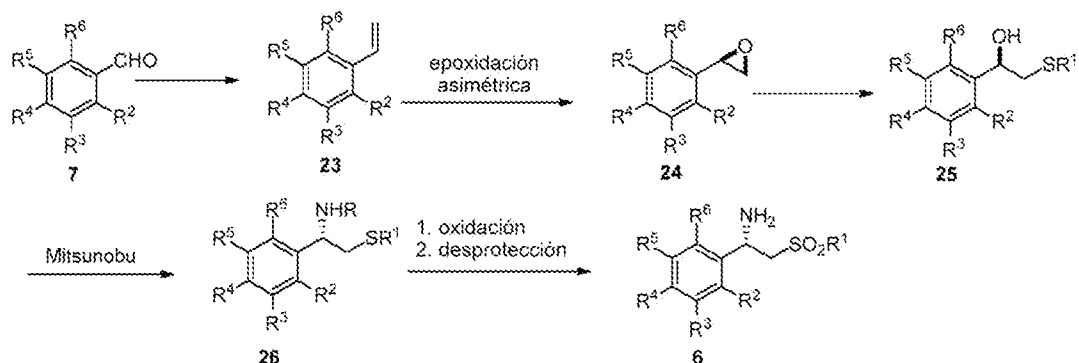
En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 7 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R^1 es $-\text{CH}_3$.

30 En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 7 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H y R^4 y R^5 son cada uno alcoxi C₁-C₆.

En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 7 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H; R^1 es alquilo C₁-C₆, R^4 es alcoxi C₁-C₆ y R^5 es alcoxi C₁-C₆.

35 En una realización del Esquema 7, en la presente memoria se proporcionan procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H, R^1 es $-\text{CH}_3$, R^4 es $-\text{OCH}_3$ y R^5 es $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

En la presente memoria se describen procesos para preparar aminosulfonas que comprenden epoxidación asimétrica y apertura de anillo con un nucleófilo de azufre como se representa en el Esquema 8 a continuación.



Esquema 8

Cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es, en cada caso, como se definió anteriormente. En ciertas realizaciones del Esquema 8, la conversión del benzaldehído 7 al correspondiente estireno 23 se puede lograr por medio de varias reacciones de metilación, por ejemplo, reacción de Wittig. La subsecuente epoxidación asimétrica proporciona a continuación un epóxido 24 quiral; se conocen varios métodos para la epoxidación asimétrica de estirenos para proporcionar óxidos de estireno enantioméricamente enriquecidos en la bibliografía (Tet., (2010), 66:6309-6320; J. Inorg. Organomet. Polym., (2010), 20:675-683). Este epóxido se puede abrir con un nucleófilo de azufre tal como tiometóxido ($R^1 = -CH_3$) para dar un derivado 25 de 2-(alquiltio)etanol. La interconversión de grupos funcionales rutinaria, tal como con la reacción de Mitsunobu, se usa a continuación para convertir el alcohol a una amina 26 (libre o protegida), con retención o inversión de la configuración según sea necesario. La oxidación del sulfuro a una sulfona, seguido por desprotección de nitrógeno opcional proporciona la aminosulfona 6 quiral.

En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 8 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R^1 es $-CH_3$.

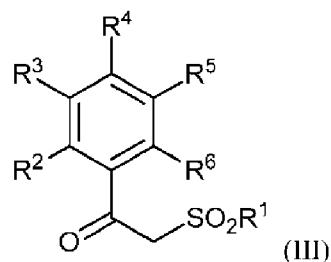
En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 8 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H y R^4 y R^5 son cada uno alcoxi C_1-C_6 .

En la presente memoria se describen procesos descritos anteriormente en el Esquema 8 para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H; R^1 es alquilo C_1-C_6 , R^4 es alcoxi C_1-C_6 y R^5 es alcoxi C_1-C_6 .

En ciertas realizaciones del Esquema 8, en la presente memoria se proporcionan procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de la Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H, R^1 es $-CH_3$, R^4 es $-OCH_3$ y R^5 es $-OCH_2CH_3$.

4.3 Compuestos

En la presente memoria se describen compuestos de la Fórmula (III):



y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y polimorfos de los mismos, en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_6 ; y

cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es, en cada caso, independientemente hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi, $-CF_3$, $-CN$ o $-NO_2$.

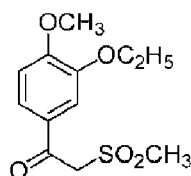
En la presente memoria se describen compuestos de la Fórmula (III), en donde R^1 es $-CH_3$.

En la presente memoria se describen compuestos de la Fórmula (III), en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H y R⁴ y R⁵ son cada uno alcoxi C₁-C₆.

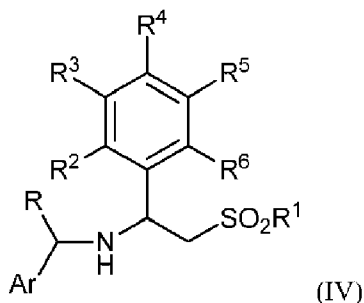
En la presente memoria se describen compuestos de la Fórmula (III), en donde R¹ es alquilo; R² es H; R³ es H; R⁴ es alcoxi C₁-C₆; R⁵ es alcoxi C₁-C₆, y R⁶ es H.

- 5 En la presente memoria se describen compuestos de la Fórmula (III), en donde R¹ es -CH₃; R² es H; R³ es H; R⁴ es -OCH₃; R⁵ es -OCH₂CH₃; y R⁶ es H.

En la presente memoria se describe un compuesto de la Fórmula (III) que es:



En la presente memoria se describen compuestos de la Fórmula (IV):



10

y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y polimorfos de los mismos, en donde:

R es alquilo C₁-C₆;

R¹ es alquilo C₁-C₆;

- 15 cada uno de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es, en cada caso, independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -CF₃, -CN o -NO₂; y

Ar es arilo.

El compuesto de la Fórmula (IV) puede ser racémico. El compuesto de la Fórmula 4 puede ser el enantiómero (+) o (-).

En la presente memoria se describen compuestos de la Fórmula (IV), en donde R¹ es -CH₃.

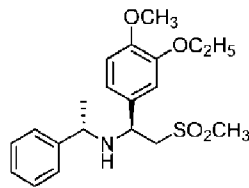
- 20 En la presente memoria se describen compuestos de la Fórmula (IV), en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H y R⁴ y R⁵ son cada uno alcoxi C₁-C₆.

En la presente memoria se describen compuestos de la Fórmula (IV), en donde R es -CH₃ y Ar es fenilo.

En la presente memoria se describen compuestos de la Fórmula (IV), en donde R es alquilo C₁-C₆; R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es H; R³ es H; R⁴ es alcoxi C₁-C₆; R⁵ es alcoxi C₁-C₆, y R⁶ es H.

- 25 En la presente memoria se describen compuestos de la Fórmula (IV), en donde R es -CH₃; R¹ es -CH₃; R² es H; R³ es H; R⁴ es -OCH₃; R⁵ es -OCH₂CH₃; R⁶ es H; y Ar es fenilo. El compuesto puede ser la sal de hidrocioruro. La sal de hidrocioruro puede ser el solvato de isopropanol.

Se describe en la presente memoria un compuesto de la Fórmula (IV) que es:



5 Las realizaciones particulares proporcionadas en la presente memoria se ilustran por medio de la síntesis del Compuesto B de aminosulfona en los esquemas anteriores. Las modificaciones de variables que incluyen, pero no se limitan a, disolventes de reacción, tiempos de reacción, temperaturas de reacción, reactivos, materiales de partida y grupos funcionales en las realizaciones particulares de la síntesis del Compuesto B resultarán evidentes a las personas con experiencia ordinaria en la técnica.

5. EJEMPLO

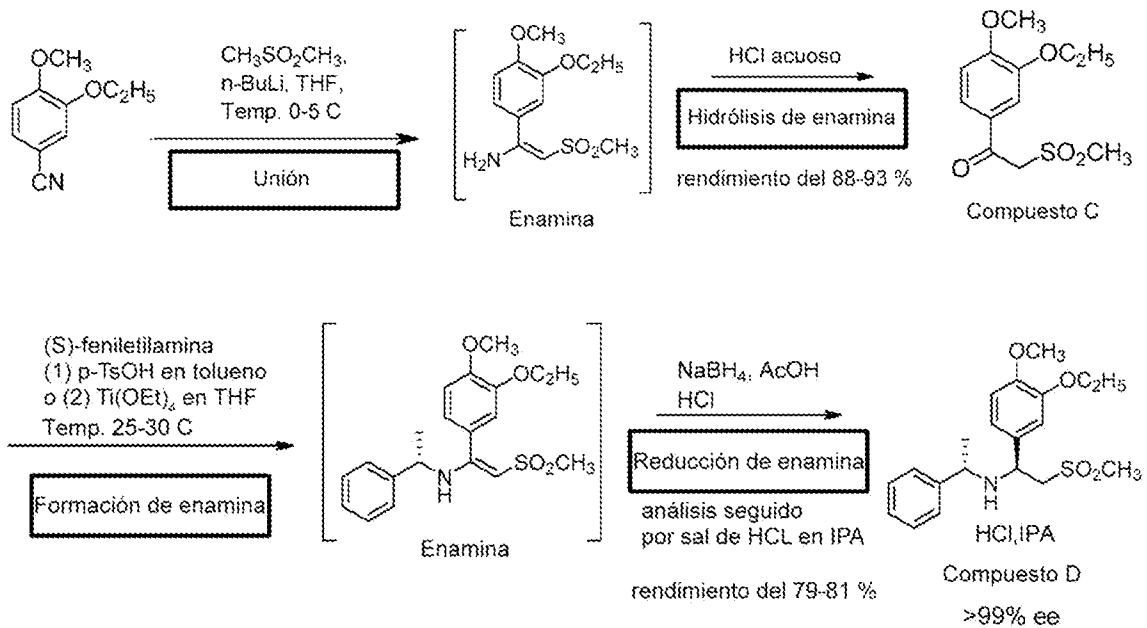
Ejemplo 1

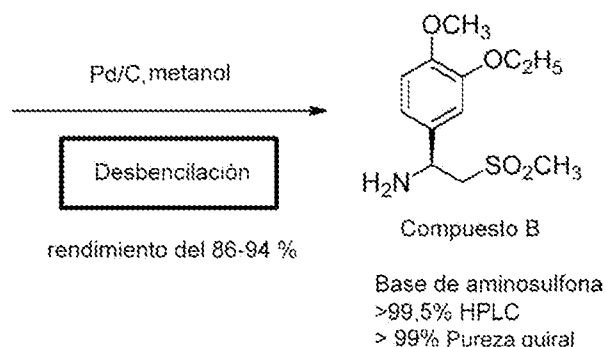
Síntesis de (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanesulfoniletilamina (Compuesto B) por medio del Esquema 1

10 En la primera etapa, se trató 3-etoxi-4-metoxi benzonitrilo (100 g, 0,564 mol) con el anión de dimetilsulfona (106,2 g, 1,128 mol, 2,0 eq), con n-BuLi (640 ml, 1,019 mol, 1,8 eq) en disolución de n-hexano al 15 %) y en tetrahidrofurano (900 ml) como disolvente para producir una enamina que, tras hidrólisis *in situ* con 2N de ácido hidrocórico acuoso (800 ml) produjo 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanesulfonil etanona (135-143 g) (Compuesto C), en rendimiento del 88-93 % y una pureza química del >98 % por medio de HPLC.

15 En la segunda etapa, tras tratamiento del derivado de ceto (100 g, 0,367 mol), Compuesto C con (S)-(-)-1-feniletilamina (150 ml, 1,165 mol, 3,17 eq) en tolueno (500 ml) como disolvente con ácido *para*-toluenosulfónico catalítico (14,0 g, 0,073 mol, 0,2 eq) y eliminación del agua por medio de destilación de Dean-Stark, se formó imina intermediaria, que se trató, sin aislamiento, con borohidrato de sodio (20,8 g, 0,551 mol, 1,5 eq) en medio ácido seguido por hidrólisis del borato resultante con hidróxido de sodio acuoso o ácido hidrocórico, para producir el derivado N-bencilado quiral de aminosulfona, [1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanesulfonil etil]-(1-feniletil)amina (Compuesto D). Este producto se aisló como el solvato de isopropanol para su sal de hidrocloruro para producir producto puro (137-141 g) en rendimiento del 79-81 % durante dos etapas, con una pureza química del >99 % y una pureza quiral del >99 %. La formación de enamina se puede lograr también al usar la base fuerte de Lewis Ti(OEt)₄ en tetrahidrofurano como disolvente.

25 Por último, el Compuesto D de derivado de aminosulfona N-bencilado (100 g, 0,211 mol) se hidrogenó con Pd/C al 5 % (5,0 g), en disolvente de metanol (1000 ml) a temperatura ambiente, para producir el Compuesto B de S-aminosulfona pura (49-54 g) con un rendimiento del 86-94 % y una pureza quiral y química del >99 %.





Datos para 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletanona (Compuesto C)

El compuesto es un sólido blanco; M R (°C) 140,1-142,0; ESI MS: 271,3 [M-1].

5 IR (cm⁻¹) 3448,8, 3325,7, 2977,1, 2929,3, 1671,9, 1594,0, 1580,0, 1522,7, 1405,1, 1343,2, 1270,1, 1248,2, 1207,2, 1179,8, 1162,1, 1124,5, 1041,0, 1015,0, 961,1, 949,1, 825,1, 804,7, 777,7.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,48 (t, J = 7,0Hz, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,15 (q, J = 7,0Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,93 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,8Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,9Hz, J = 8,4Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 14,6, 41,7, 56,2, 61,0, 64,4, 110,3, 111,6, 124,8, 128,7, 148,6, 154,9, 187,5.

Datos para (1S, 1'S)-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil]etil-N-(1'-feniletil)amina (Compuesto D)

10 El compuesto es un sólido blanco; M R (°C) 143,8-147,3; ESI MS: 378,2 [M+1].

IR (cm⁻¹) 3297,2, 2981,3, 2941,0, 2629,5, 2463,6, 1595,7, 1520,0, 1456,7, 1442,5, 1304,6, 1266,5, 1147,1, 1133,0, 1028,9, 945,9, 873,1, 762,6, 702,9.

15 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,14 (d, J=6,0Hz, 6H), 1,43 (t, J=7,0Hz, 3H), 1,60 (d, J=6,8Hz, 3H), 2,20 (bs, 1H), 2,27 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,93-3,96 (m, 1H), 4,01-4,02 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 3H), 4,47 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 6,82 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,33-7,35 (m, 3H), 9,86 (bs, 1H), 10,50 (bs, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 14,6, 18,3, 25,2 (2C), 42,2, 55,8, 57,1, 57,4, 57,6, 64,2, 64,7, 111,3, 112,0, 122,2, 123,7, 128,1 (2C), 128,8 (2C), 129,1, 135,7, 149,2, 150,4.

Datos para (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanesulfoniletilamina (Compuesto B)

El compuesto es un sólido blanco; M R (°C) 107,6-108,7; ESI MS: 274,3 [M+1].

20 IR (cm⁻¹) 3390,8, 3321,0, 2973,0, 2933,6, 1590,9, 1523,9, 1478,3, 1448,5, 1435,4, 1396,1, 1328,8, 1267,3, 1247,5, 1137,2, 1048,9, 1024,7, 963,4, 777,7.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,44 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,87 (bs, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,20 (dd, J_{1,2} = 3,0Hz, J_{1,3} = 14,0Hz, 1H), 3,30 (dd, J_{1,2} = 9,5Hz, J_{1,3} = 14,0Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,08 (q, J = 7,0Hz, 2H), 4,55 (dd, J_{1,2} = 3,0Hz, J_{1,3} = 9,5Hz, 1H), 6,81-6,90 (m, 3H).

25 ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 14,7, 42,3, 50,9, 55,9, 63,0, 64,3, 110,6, 111,5, 118,1, 135,5, 148,6, 148,9.

Esta ruta se ha demostrado en una escala de 100 kg. El Compuesto C y el Compuesto D eran desconocidos previamente en la técnica, y son intermediarios innovadores usados para la síntesis de (S)-aminosulfona.

Hubo un rendimiento global del 15 %, que mejoró en un 45 %, que es mejor que el rendimiento global del 30 % observado típicamente en el proceso tradicional.

30 Ejemplo 2

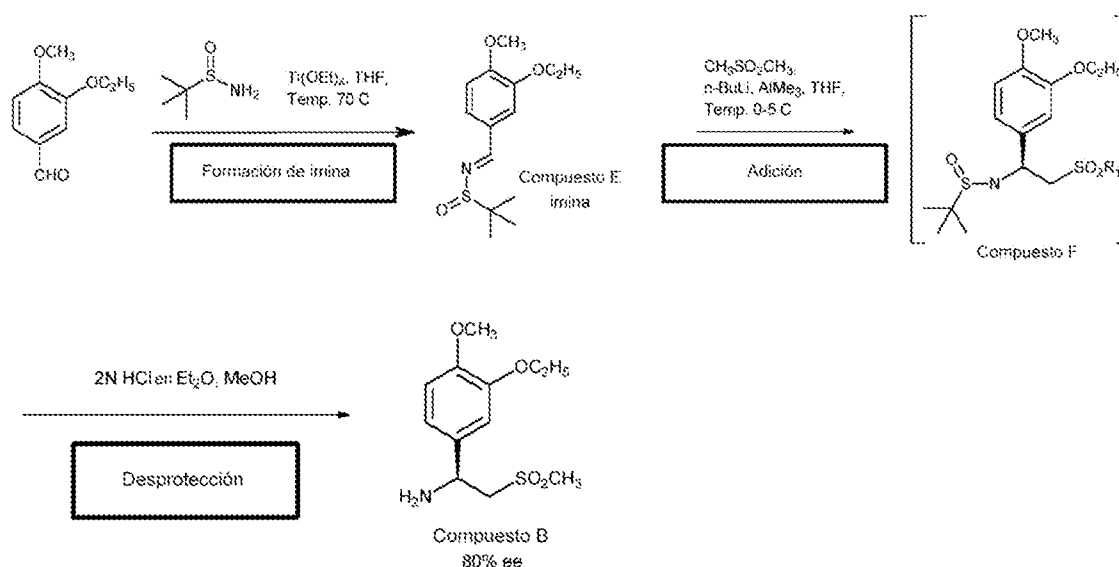
Síntesis de (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanesulfoniletilamina (Compuesto B) por medio del Esquema 2

35 En la primera etapa, se cargó un matraz de reacción con 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (2,0 g, 11 mmol), (R)-terc-butilsulfonamida (auxiliar de Ellman) (1,5 g, 12,2 mmol, 1,1 eq) y THF (20 vol.), a continuación, se trató con Ti(OEt)₄ (4,6 ml, 22 mmol, 2,0 eq, -20% de Ti). La reacción se calentó durante ~6 h a 65-67 °C y, a continuación, se enfrió a 20-25 °C y se añadió a NaCl acuoso al 2 % (20 vol.). La suspensión se filtró y el precipitado blanco (sales de titanio)

se lavaron con EtOAc. La porción orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró para producir (E)-N-(3-etoxi-4-metoxibencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Compuesto E).

En la segunda etapa, se cargó un matraz de reacción con Compuesto E (1,0 g, 3,5 mmol) $AlMe_3$ (1,9 ml, 3,9 mmol, 1,1 eq) en THF (7 vol.), a continuación, se enfrió a $-78^\circ C$. Se añadió gota a gota una disolución de Me_2SO_2 (0,4 g, 4,2 mmol, 1,2 eq), $n-BuLi$ (1,4 ml, 3,5 mmol, 1,0 eq) en THF (3 vol.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, a continuación, se calentó a $20-25^\circ C$ durante 3-4 h. Se añadió 6 N de HCl en i-PrOH (1,0 ml, 1,2 eq) seguido por MTBE (10-15 ml) y, a continuación, se agitaron durante 12 h. El sólido se recolectó por medio de filtración y se lavó con MTBE para producir N-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Compuesto F).

Por último, se cargó un matraz de reacción con Compuesto F en MeOH (10 vol.) a $20-25^\circ C$, a continuación, se trató con 2N de HCl/ Et_2O (~2 ml, 2,0 eq) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el sólido resultante se disolvió en agua/EtOAc. La porción acuosa se neutralizó, a continuación, se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, a continuación, se concentraron para proporcionar (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina (Compuesto B).



Datos para (E)-N-(3-etoxi-4-metoxibencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Compuesto E)

Parámetros de la HPLC: Aquity UPLC C18, 2,1 x 150 mm, 1,7 μm , 10:90 a 90:10, CH_3CN : H_3PO_4 al 0,1 % agua, $35^\circ C$, 0,85 ml/min, 240 nm, 98 % área. 1H NMR $DMSO-d_6$: δ 8,4 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,1 (d, 1H, $J=9Hz$), 4,07 (q, 2H, $J=6$ Hz), 3,9 (s, 3H), 1,4 (t, $J=6$ Hz), 1,2 (s, 9H).

Datos para (E)-N-(3-etoxi-4-metoxibencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Compuesto F)

LC/MS ES^+ (M + 1) 378; Parámetros de la HPLC: Aquity UPLC C18, 2,1 x 150 mm, 1,7 μm , 10:90 a 90:10, CH_3CN : H_3PO_4 al 0,1 % agua, $35^\circ C$, 0,85 ml/min, 240 nm, > 98 % área.

Datos para (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina (Compuesto B)

Parámetros de la HPLC: Aquity UPLC C18, 2,1 x 150 mm, 1,7 μm , 10:90 a 90:10, CH_3CN : H_3PO_4 al 0,1 % agua, $35^\circ C$, 0,85 ml/min, 240 nm, > 89 % área.

Parámetros de la HPLC quiral: ChiralPak AD, 250 x 4,6 mm, 10 μm , 55/45/0,1 v/v, heptanos/IPA/dietilamina, $25^\circ C$, 1 ml/min, 240 nm, R(10 %), S (90 %), 80 %ee.

1H NMR $DMSO-d_6$: δ 7,0 (s, 1H), 6,99-6,8 (d, 2H), 4,3-4,0 (m, 1H), 4,0 (q, 2H, $J=6$ Hz), 3,96 (s, 3H), 3,5-3,1 (m, 4H), 2,9 (s, 3H), 1,4 (t, 3H, $J=6$ Hz).

Los procesos descritos en la presente memoria proporcionan rutas sintéticas eficaces, rentables, viables comercialmente, respetuosas con el medio ambiente y seguras para la preparación de aminosulfonas quirales, y evitan la resolución clásica para separar los enantiómeros no deseados de la mezcla racémica, como es necesario en el proceso tradicional. En particular, ciertos procesos proporcionados en la presente memoria no requieren ninguna separación quiral para sintetizar el compuesto B de aminosulfona quiral, al eliminar la necesidad de usar N-acetil-L-

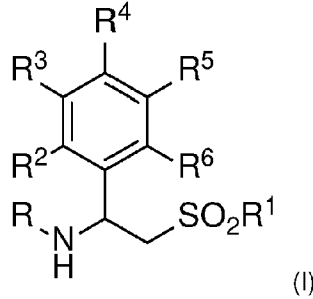
leucina quiral para la resolución quiral. La capacidad de aislar la aminosulfona de enantiómero único diana quiralmemente pura y de evitar la formación de la sal de leucina en la química posterior hacia el compuesto Apremilast (es decir, al eliminar el peso adicional de la N-acetil-L-leucina no deseada y del isómero (R)) es una ventaja añadida que permite tamaños de lote mayores dentro de las instalaciones de fabricación existentes.

- 5 Los procesos proporcionados en la presente memoria eluden la eliminación del enantiómero redundante (por ejemplo, el isómero (R) de aminosulfona después de la separación del Compuesto B de (S)-aminosulfona diana). Los procesos proporcionados en la presente memoria son más eficaces y respetuosos con el medio ambiente porque no hay formación del enantiómero no deseado, por consiguiente, no hay necesidad de tratar o incinerar el isómero no deseado; en consecuencia, el rendimiento y la calidad del isómero diana mejoran, lo que es un desarrollo químico
- 10 verde. Debido a la mejora en el rendimiento, la productividad aumenta con menos tiempo necesario para la operación.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para sintetizar 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona, en donde dicho proceso comprende:

(a) preparar un compuesto de Fórmula (I):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo, en donde:

R es -CH(alquilo C₁-C₆)Ar o hidrógeno;

R¹ es CH₃;

R² es H;

10

R³ es H;

R⁴ es -OCH₃;

R⁵ es -OCH₂CH₃;

R⁶ es H; y

Ar es arilo,

15

en donde el compuesto de Fórmula (I) se prepara mediante un proceso que comprende:

(i) acoplar un benzonitrilo opcionalmente sustituido con una dialquilsulfona;

(ii) hidrolizar el producto acoplado para proporcionar una beta-cetosulfona;

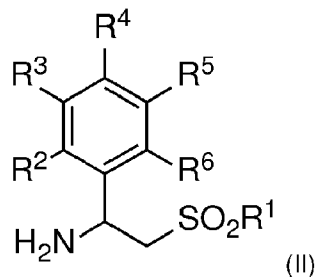
(iii) hacer reaccionar la beta-cetosulfona con un auxiliar quiral para formar una enamina quiral;

(iv) reducir la enamina quiral para producir una aminosulfona N-protegida; y

20

(v) opcionalmente desproteger la aminosulfona N-protegida; o

(b) preparar un compuesto de Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo, en donde:

R¹ es CH₃;

25

R² es H;

R³ es H;

R⁴ es -OCH₃;

R⁵ es -OCH₂CH₃; y

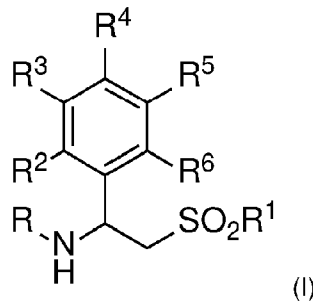
R⁶ es H,

5 en donde el compuesto de Fórmula (II) se prepara mediante un proceso que comprende:

(i) condensar un auxiliar quiral con un aldehído o cetona; añadir un nucleófilo al producto condensado; y desproteger el producto de adición; o

10 (ii) transformaciones sintéticas seleccionadas del grupo que consiste en: adición de un auxiliar quiral a una estirilsulfona, transaminación enzimática, reducción diastereoselectiva con borohidruro de un aducto de Ellman, adición estereoselectiva de anión arilo a aldimina con auxiliar quiral, epoxidación asimétrica y apertura de anillo con un nucleófilo de azufre, y combinaciones de los mismos.

2. El proceso de síntesis de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisoidolin-1,3-diona según la reivindicación 1, en donde dicho proceso comprende preparar un compuesto de Fórmula (I):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo, en donde:

R es -CH(alquilo C₁-C₆)Ar o hidrógeno;

R¹ es CH₃;

R² es H;

R³ es H;

20 R⁴ es -OCH₃;

R⁵ es -OCH₂CH₃;

R⁶ es H; y

Ar es arilo,

en donde el compuesto de Fórmula (I) se prepara mediante un proceso que comprende:

25 (i) acoplar un benzonitrilo opcionalmente sustituido con una dialquilsulfona;

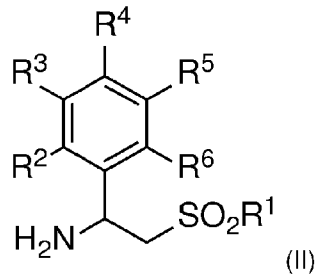
(ii) hidrolizar el producto acoplado para proporcionar una beta-cetosulfona;

(iii) hacer reaccionar la beta cetosulfona con un auxiliar quiral para formar una enamina quiral;

(iv) reducir la enamina quiral para producir una aminosulfona N-prottegida; y

(v) opcionalmente desproteger la aminosulfona N-prottegida.

30 3. El proceso de síntesis de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisoidolin-1,3-diona según la reivindicación 1, en donde dicho método comprende preparar un compuesto de Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo, en donde:

R¹ es CH₃;

R² es H;

5 R³ es H;

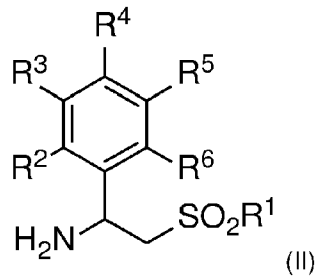
R⁴ es -OCH₃;

R⁵ es -OCH₂CH₃; y

R⁶ es H,

10 en donde el compuesto de Fórmula (II) se prepara mediante un proceso que comprende condensar un auxiliar quiral con un aldehído o cetona; añadir un nucleófilo al producto condensado; y desproteger el producto de adición.

4. El proceso de síntesis de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona según la reivindicación 1, en donde dicho proceso comprende preparar un compuesto de Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo, en donde:

15 R¹ es CH₃;

R² es H;

R³ es H;

R⁴ es -OCH₃;

R⁵ es -OCH₂CH₃; y

20 R⁶ es H,

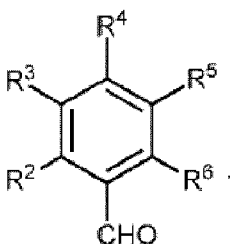
25 en donde el compuesto de Fórmula (II) se prepara mediante un proceso que comprende transformaciones sintéticas seleccionadas del grupo que consiste en: adición de un auxiliar quiral a una estirilsulfona, transaminación enzimática, reducción diastereoselectiva con borohidruro de un aducto de Ellman, adición estereoselectiva de anión arilo a aldimina con auxiliar quiral, epoxidación asimétrica y apertura de anillo con un nucleófilo de azufre, y combinaciones de los mismos.

5. El proceso de la reivindicación 2, en donde (a) R es -H o (b) R es -CH(CH₃)fenilo.

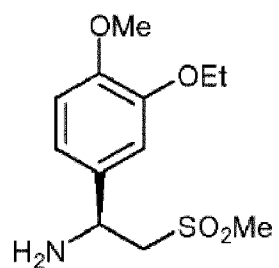
6. El proceso de la reivindicación 2, en donde

(i) el compuesto de Fórmula (I) es el enantiómero (+) o (-);

- (ii) el acoplamiento se produce en condiciones básicas, opcionalmente en donde la dialquilsulfona se desprotona con butillitio;
- (iii) la hidrolización se produce en condiciones ácidas;
- (iv) la reducción se produce usando borohidruro de sodio;
- 5 (v) el benzonitrilo es 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo;
- (vi) la dialquilsulfona es dimetilsulfona;
- (vii) el auxiliar quiral es una sulfonamida
- (viii) el auxiliar quiral es (S)- α -metilbencilamina o (R)-terc-butilsulfinamida;
- (ix) el auxiliar quiral es (S)- α -metilbencilamina;
- 10 (x) el auxiliar quiral es (R)-terc-butilsulfinamida;
- (xi) la reacción con un auxiliar quiral se produce en presencia de un ácido, opcionalmente en donde el ácido es tetraetóxido de titanio o ácido *para*-toluenosulfónico; o
- (xii) la desprotección de la aminosulfona N-protegida se realiza mediante desbencilación, opcionalmente en donde la desbencilación se realiza mediante hidrogenación catalítica.
- 15 7. El proceso de la reivindicación 2, en donde el benzonitrilo es 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo, la dialquilsulfona es dimetilsulfona, el auxiliar quiral es (S)- α -metilbencilamina, la reacción con un auxiliar quiral se produce en presencia de tetraetóxido de titanio o ácido *para*-toluenosulfónico, y la desprotección de la aminosulfona N-protegida se realiza mediante hidrogenación catalítica.
- 20 8. El proceso de la reivindicación 3, en donde el compuesto de Fórmula (II) se prepara mediante un proceso que comprende condensar un auxiliar quiral con un aldehído que tiene la fórmula:



- en donde el auxiliar quiral es (R)-(+)-terc-butilsulfinamida o (S)- α -metilbencilamina; añadir un nucleófilo al producto condensado, en donde el nucleófilo es el anión litio de dimetilsulfona; y desproteger el producto de adición.
9. El proceso de la reivindicación 3 u 8, en donde la adición de un nucleófilo se produce en condiciones básicas.
- 25 10. El proceso de la reivindicación 3 u 8, en donde la desprotección del producto de adición se produce en condiciones ácidas.
11. El proceso de la reivindicación 3 u 8, en donde el auxiliar quiral es
- (i) (R)-(+)-terc-butilsulfinamida; o
- (ii) (S)- α -metilbencilamina.
- 30 12. El proceso de la reivindicación 3, en donde el nucleófilo es el anión litio de dimetilsulfona.
13. El proceso de la reivindicación 3, en donde el auxiliar quiral es (R)-(+)-terc-butilsulfinamida o (S)- α -metilbencilamina, y el nucleófilo es el anión litio de la dimetilsulfona.
14. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el proceso es un proceso de síntesis del enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl]etil]-4-acetilaminoisoindolina-1, 3-diona.
- 35 15. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) es:



16. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el proceso comprende además usar el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) posteriormente como intermediario en la síntesis de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenilo)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona, preferiblemente como intermediario en la síntesis del enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona.

5