

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 826 401**

51 Int. Cl.:

C07K 5/065 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2016 PCT/EP2016/060242**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2016 WO16180740**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2016 E 16722854 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 3280721**

54 Título: **Procedimiento de preparación de derivados de mostaza de nitrógeno**

30 Prioridad:

08.05.2015 GB 201507903

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

18.05.2021

73 Titular/es:

**ONCOPEPTIDES AB (100.0%)
Västra Trädgårdsgatan 15
111 53 Stockholm, SE**

72 Inventor/es:

**WAHLSTRÖM, NIKLAS HÅKAN y
WENNERBERG, JOHAN ANDERS**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 826 401 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de derivados de mostaza de nitrógeno

5 **Campo de la invención**

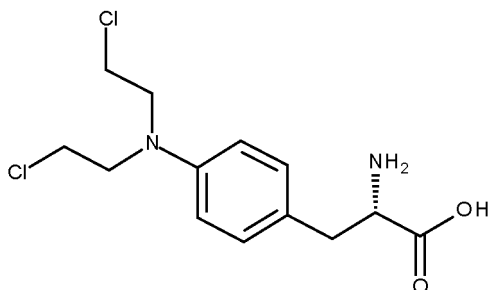
La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado de preparación de melflufen, o una sal del mismo, y melfalán, o una sal del mismo. La invención además proporciona novedosos compuestos intermedios formados en el procedimiento de la invención.

10

Antecedentes de la invención

Agentes alquilantes, tales como fármacos derivados de mostaza de nitrógeno, es decir, derivados de bis(2-cloroetil)amina, se usan como fármacos quimioterapéuticos en el tratamiento de una amplia variedad de cánceres. El melfalán, o-pis-(2-cloroetil)-amino-L-fenilalanina (compuesto (Id), N.º CAS 148-82-3), es un agente alquilante que es un conjugado de mostaza de nitrógeno y el aminoácido fenilalanina (documento US 3.032.584). El melfalán se usa clínicamente en el tratamiento de melanomas metastásicos, pero tiene eficacia limitada, toxicidades limitantes de la dosis y puede desarrollar resistencia.

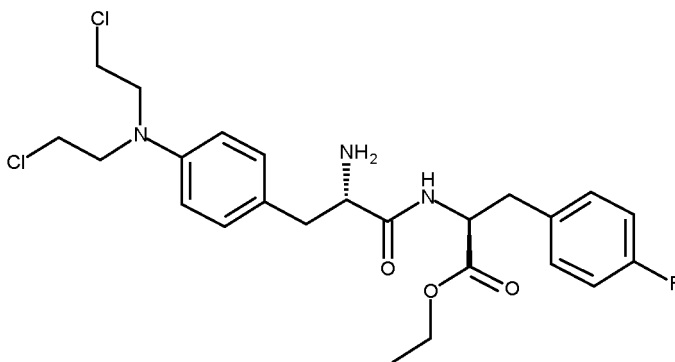
15



(Id)

20

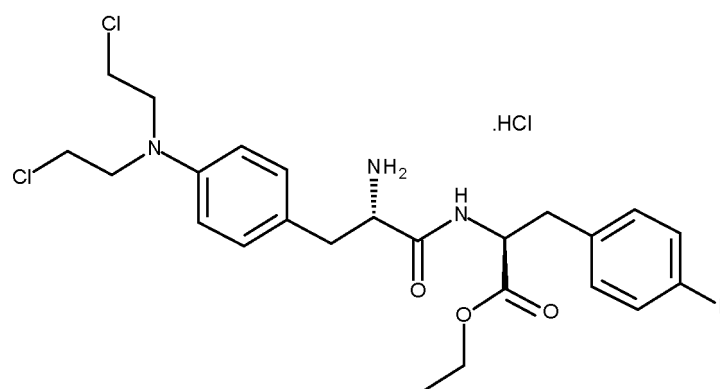
El melfalán flufenamida éster etílico (éster etílico de L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, melflufen, compuesto (Ib)) es un derivado de melfalán conjugado con el aminoácido fenilalanina, creando un dipéptido (documento WO 01/96367):



(Ib)

25

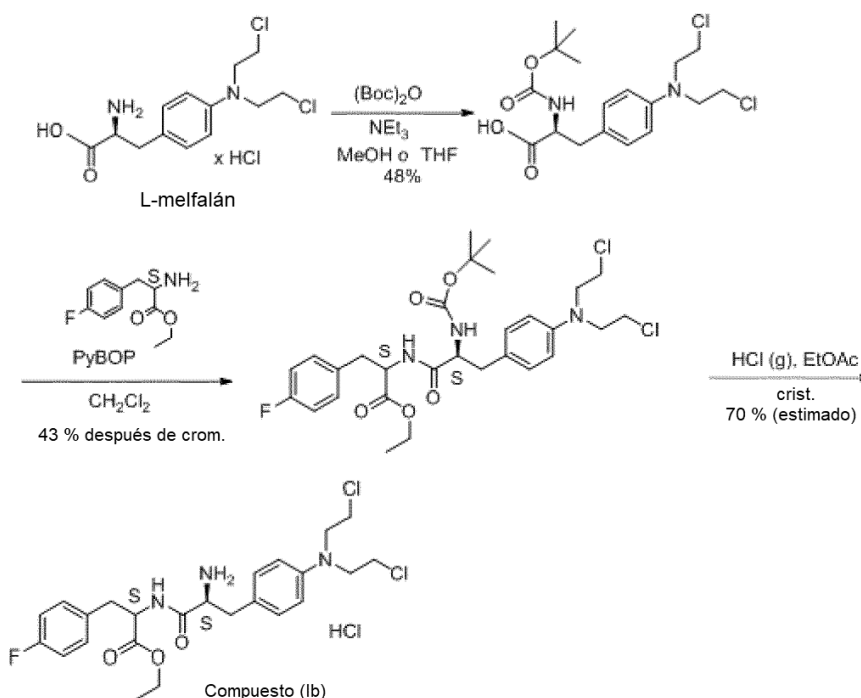
La sal monoclóhidrato de melflufen (monoclóhidrato de éster etílico de L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina; sal clóhidrato de (Ib); N.º CAS 380449-54-7) es referida como clóhidrato de melflufen.



sal clorhidrato de (Ib)

Cuando se estudió en cultivos de células tumorales humanas que representaban aproximadamente 20 diferentes diagnósticos de cánceres humanos, incluyendo mieloma, melflufen mostró 50 a 100 veces mayor potencia en comparación con la de melfalán (<http://www.oncopeptides.se/products/melflufen/> consultada el 26 de Marzo de 2015). Los datos divulgados en Arghya, et al., resumen 2086 "A Novel Alkylating Agent Melfphalan Flufenamide Ethyl Ester Induces an Irreversible DNA Damage in Multiple Myeloma Cells" (2014) "5th ASH Annual Meeting and Exposition", sugieren que melflufen desencadena un daño del ADN rápido, fuerte e irreversible, lo cual puede explicar su capacidad para superar la resistencia a melfalán en células de mieloma múltiple. Melflufen actualmente se está sometiendo a ensayos clínicos fase I/IIa en mieloma múltiple.

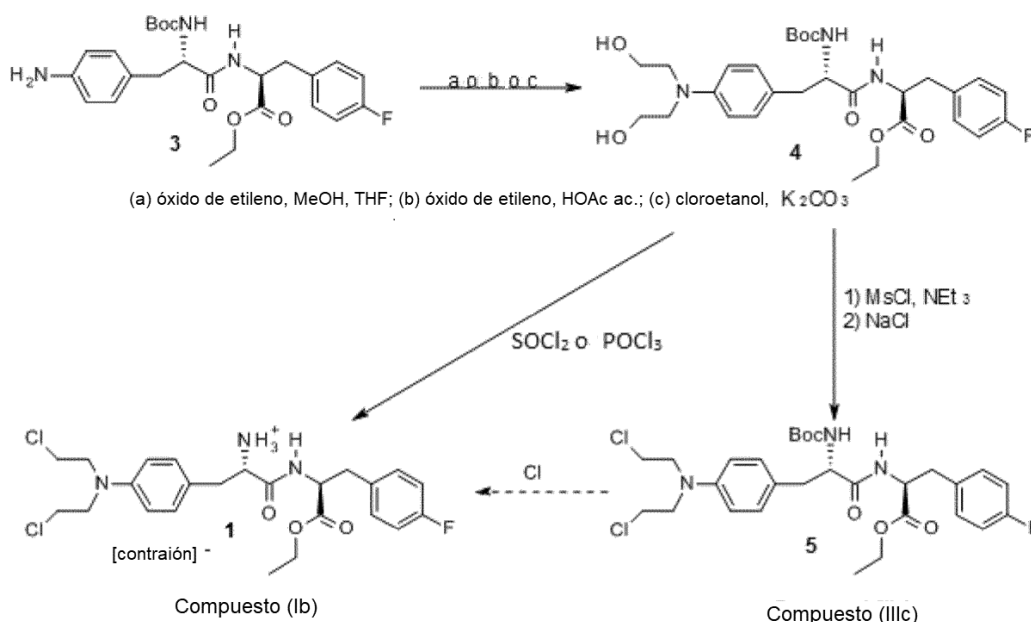
Un procedimiento de preparación de melflufen en forma de sal clorhidrato se describe en el documento WO 01/96367, y se ilustra en el Esquema 1, a continuación. En ese procedimiento N-*tert*-butoxicarbonil-L-melfalán se hace reaccionar con éster etílico de *p*-fluorofenilalanina para dar éster etílico de N-*tert*-butoxicarbonil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina. Después de la purificación mediante cromatografía en columna por gradiente el rendimiento de esa etapa es del 43 %.

**Esquema 1. Ruta actual para melflufen (en forma de sal clorhidrato)**

Como se muestra en el Esquema 1, el procedimiento conocido de preparación de melflufen (en forma de sal clorhidrato) usa el agente citotóxico melfalán como material de partida, y melflufen se sintetiza en una secuencia multietapa. Melfalán es altamente tóxico, por tanto, los materiales de partida y todos los intermediarios, y también el flujo de residuos generado, son extremadamente tóxicos. Eso es una desventaja importante en términos de seguridad,

impacto medioambiental y coste cuando se usa el procedimiento a gran escala. Por lo tanto, un procedimiento mejorado y más seguro es muy deseado, especialmente para la producción de melflufen a gran escala. Además, la pureza del melfalán disponible en el mercado es escasa debido a su escasa estabilidad, el rendimiento en cada etapa del procedimiento es escaso, y la pureza del producto final producido por el procedimiento conocido no es alta. En *J. Med. Chem.* (1997), 40, páginas 1.726-1.730 (Lidia Kupczyk-Subotkowska *et al.*), se describe un procedimiento de preparación de melfalán en el que la fenil amina primaria se hace reaccionar con ácido acético, seguido de la reacción con una mezcla de cloración de trifenilfosfina, tetracloruro de carbono y diclorometano.

Un procedimiento de preparación de melfalán se describe en el documento WO 2014/141294. En el documento WO 2014/141294 la etapa para introducir el grupo bis(2-cloroetil) en la molécula comprende conversión de una fenil amina primaria en un diol de fenil amina terciaria, mediante reacción con gas de óxido de etileno. Esto da un rendimiento del 52,6 %. A continuación, el diol de amina se convierte en una bis(2-cloroetil) fenilamina mediante reacción con cloruro de fosforilo. Usar óxido de etileno, o cloroetanol, para convertir una amina aromática en la correspondiente bis-(2-hidroxietil) amina, seguido de cloración de ese intermediario, es una técnica común de producción de bis-(2-cloroetil) aminas aromáticas. También se conoce partir de un cloroareno y dejarlo someterse a una reacción SNAr con dietanolamina. Los presentes inventores han aplicado esos procedimientos para producir melflufen (en su forma de sal), mostrado en el Esquema 2 a continuación.



Esquema 2. Rutas alternativas para melflufen

Los inventores han descubierto que al usar óxido de etileno en THF (ruta (a) del Esquema 2), no se da alquilación a 55 °C; el incremento de la temperatura a 60 °C conduce a que se forme intermediario dialquilado, pero la reacción era muy lenta. Para incrementar el rendimiento y la tasa de reacción la reacción requeriría altas temperaturas, pero esto causaría presión incrementada de manera que la reacción necesitaría ser realizada en un reactor a presión. Es probable que tales condiciones conduzcan a la formación de productos secundarios. Condiciones de reacción similares pero usando una mezcla 50:50 de óxido de etileno y ácido acético (ruta (b) del Esquema 2) conducen a tiempos de reacción más rápidos pero a la formación de productos secundarios. Usar carbonato de potasio y cloroetanol (ruta (c) del Esquema 2) también conduce a la formación de producto secundario, posiblemente debido a que el cloroetanol se estaba sometiendo a transesterificación parcial con el éster etílico.

Los inventores también intentaron la cloración del compuesto dialquilado. La cloración del bis-(2-hidroxietilo) compuesto (4) del Esquema 2 usando cloruro de tionilo en diclorometano condujo a formación significativa de producto secundario desprotegido. La cloración del bis-(2-hidroxietilo) compuesto (4) del Esquema 2 usando POCl_3 requiso alta temperatura y largos tiempos de reacción. Además, tanto el cloruro de tionilo como POCl_3 son complejos de manejar a gran escala debido a temas de seguridad. Los inventores también convirtieron el bis-(2-hidroxietilo) compuesto (4) del Esquema 2 en el correspondiente dimesilato por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina. A continuación, el dimesilato se trató con cloruro de sodio en DMF a 120°C . Sin embargo, el producto bruto de esta reacción contenía productos secundarios significativos haciendo esta ruta inadecuada para usarse de manera económica a gran escala.

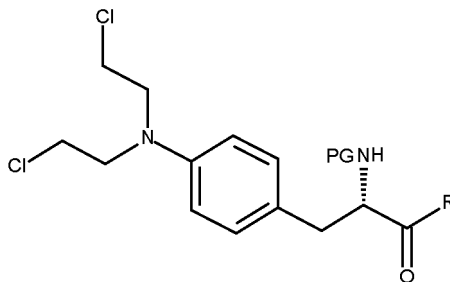
En resumen, ninguna de estas rutas se encontraron que eran adecuadas para la producción a gran escala de melflufen de alta pureza. No funcionan bien para la síntesis de melflufen, dando como resultado escasos rendimientos y son

ineficaces. Además, las rutas mostradas en el Esquema 2 requieren múltiples etapas para formar la *N,N*-bis-cloroetil amina y usan reactivos tóxicos.

- 5 Los presentes inventores han descubierto un procedimiento mejorado de producción de melflufen (en particular, melflufen en forma de su sal clorhidrato), el cual proporciona el compuesto en un rendimiento excelente y con un muy alto nivel de pureza.

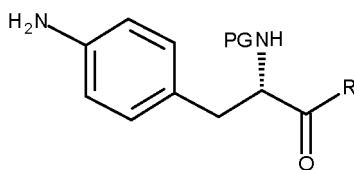
Sumario de la invención

- 10 La presente invención proporciona un procedimiento de producción del compuesto (III) o un producto desprotegido del mismo:



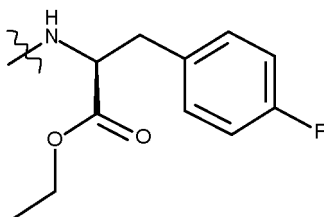
(III)

- 15 que comprende hacer reaccionar el compuesto (II)



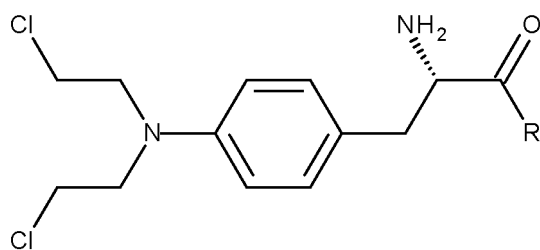
(II)

- 20 con ácido cloroacético, en presencia de un agente reductor;
en el que PG es un grupo protector y R es OH en una forma adecuadamente protegida o



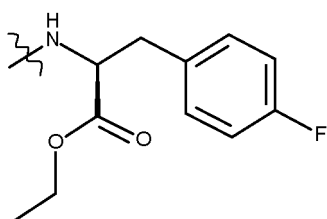
- 25 Sorprendentemente ha sido descubierto por los inventores que la conversión del compuesto de amina aromática (II) en mostaza de nitrógeno se puede conseguir en una única etapa, con alto rendimiento y alta pureza.

La presente invención también proporciona un procedimiento de producción del compuesto (I), o una sal del mismo:

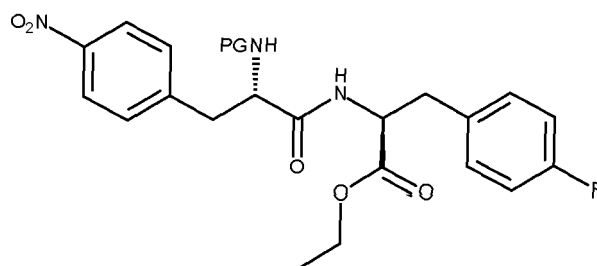


(I)

el cual comprende llevar a cabo el procedimiento de producción del compuesto (III) anteriormente descrito, y además desproteger el compuesto (III) para producir el compuesto (I), o una sal del mismo, en el que R es OH opcionalmente en una forma adecuadamente protegida o

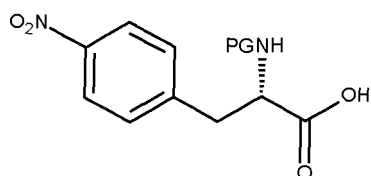


La presente invención además proporciona un procedimiento de producción del compuesto (VIb):



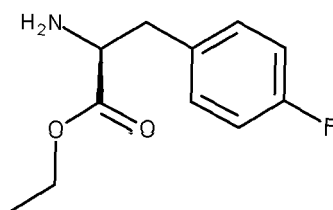
(VIb)

que comprende hacer reaccionar el compuesto (IV):



(IV)

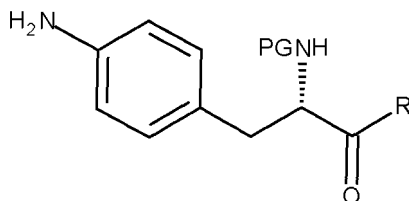
con el compuesto (V):



(V)

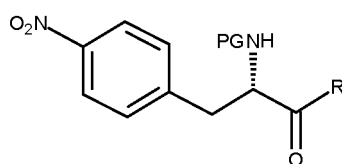
en el que PG es un grupo protector.

También se divulga un procedimiento de producción del compuesto (II):



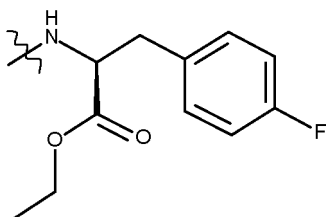
(II)

que comprende hacer reaccionar el compuesto (VI):

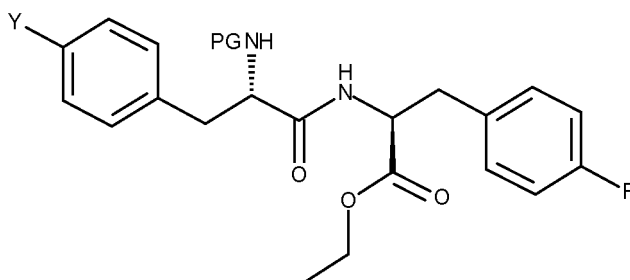


(VI)

con un agente reductor,
en el que PG es un grupo protector y R es OH opcionalmente en una forma adecuadamente protegida o



La presente invención además proporciona compuesto que tiene la siguiente estructura:



en el que Y es NH₂ o NO₂, y PG es un grupo protector.

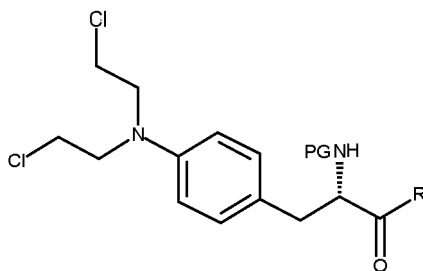
Descripción detallada

La presente invención proporciona un procedimiento mejorado de síntesis de melflufen, o una sal del mismo, o melfalán, o una sal del mismo, que comprende convertir una amina primaria aromática (compuesto (II)) en una *N,N*-bis-cloroetil amina aromática en una etapa única usando ácido cloroacético y un agente reductor. Este procedimiento funciona muy bien y devuelve buenos rendimientos del producto con alta pureza. El procedimiento es especialmente eficaz debido a dos etapas sencillas, la bis-hidroalquilación y la cloración se reemplazan por una operación en un recipiente.

Para disipar cualquier duda, cuando se hace referencia a "melflufen" en el presente documento, a menos que se indique explícitamente lo contrario, eso puede hacer referencia a melflufen o una sal del mismo (por ejemplo, clorhidrato de melflufen).

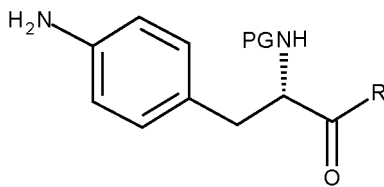
Melfalán tiene estereoquímica "L"; melflufen tiene estereoquímica "LL", y es la estereoquímica "L" y "LL" que está en las estructuras representadas en esta solicitud. Los procedimientos de la presente invención, y los compuestos descritos en el presente documento, son igualmente aplicables a los isómeros "D", o "DL", "LD" y "DD" o mezclas (incluyendo mezclas racémicas) de los isómeros.

La presente invención proporciona un procedimiento de producción del compuesto (III), o un producto desprotegido del mismo:



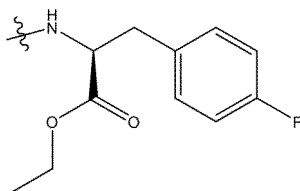
(III)

que comprende la siguiente etapa:
(c) hacer reaccionar el compuesto (II)

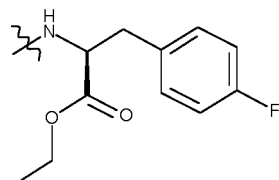


(II)

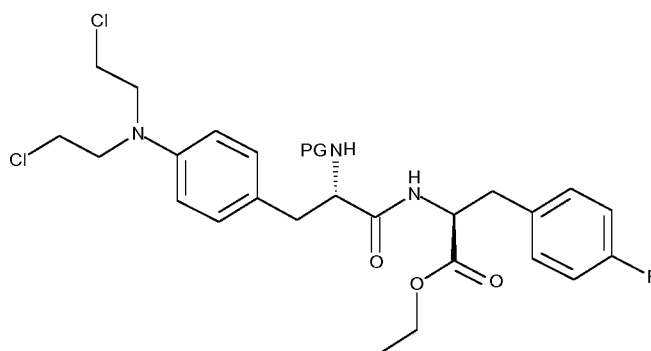
con ácido cloroacético, en presencia de un agente reductor;
en el que PG es un grupo protector; y R es OH en una forma adecuadamente protegida o



En las realizaciones preferidas de la invención, R es



Por tanto, la invención proporciona un procedimiento de producción del compuesto (IIIb), o un producto desprotegido del mismo:

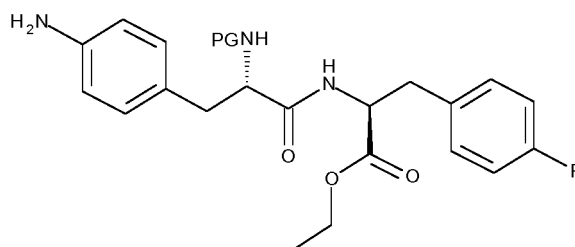


(IIIb)

que comprende la siguiente etapa:

(c) hacer reaccionar el compuesto (IIb)

5



(IIb)

con ácido cloroacético, en presencia de un agente reductor;
en el que PG es un grupo protector.

10

PG es un grupo protector adecuado para la protección de una amina primaria. Tales grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la técnica, véase por ejemplo Wuts, P.G. M., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 5ª Edición (2014) John Wiley & Sons, Inc. La elección de un grupo protector es convencional y está dentro de la práctica habitual de los expertos en la técnica. Por ejemplo, PG se puede seleccionar del grupo que consiste en metil oxycarbonilo, etil oxycarbonilo, 9-fluorenilmetil oxycarbonilo (Fmoc), *t*-butil oxycarbonilo (Boc), bencil oxycarbonilo (Cbz), *p*-metoxibencil oxycarbonilo (Moz), 1-adamantil oxycarbonilo (Adoc), *p*-bromobencil oxycarbonilo, trifluoroacetilo, cloroacetilo, fenilacetilo, benzacetilo, *p*-toluenosulfonilo (tosilo, Ts), 2-nitrobencenosulfonilo (Nps), *t*-butil sulfonilo (Bus), 2- o 4-nitrobencenosulfonilo (Nosilo), 2,4-dinitronencesulfonilo (DNs), y 2-naftalenosulfonilo.

15

20

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (IIIb) puede ser: metil oxycarbonil-L-melfalán, etil oxycarbonil-L-melfalán, 9-fluorenilmetil oxycarbonil-L-melfalán, *t*-butil oxycarbonil-L-melfalán, bencil oxycarbonil-L-melfalán, *p*-metoxibencil oxycarbonil-L-melfalán, 1-adamantil oxycarbonil-L-melfalán, *p*-bromobencil oxycarbonil-L-melfalán, trifluoroacetil-L-melfalán, cloroacetil-L-melfalán, fenilacetil-L-melfalán, benzacetil-L-melfalán, *p*-toluenosulfonil-L-melfalán, 2-nitrobencenosulfonil-L-melfalán, *t*-butil sulfonil-L-melfalán, 2- o 4-nitrobencenosulfonil-L-melfalán, 2,4-dinitronencesulfonil-L-melfalán, 2-naftalenosulfonil-L-melfalán; éster etílico de metiloxycarbonil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, éster etílico de etil oxycarbonil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, éster etílico de 9-fluorenilmetil oxycarbonil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, éster etílico de *t*-butil oxycarbonil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, éster etílico de bencil oxycarbonil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, éster etílico de *p*-metoxibencil oxycarbonil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, éster etílico de 1-adamantil oxycarbonil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, éster etílico de *p*-bromobencil oxycarbonil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, éster etílico de trifluoroacetil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, éster etílico de cloroacetil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, éster etílico de fenilacetil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, éster etílico de benzacetil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, éster etílico de *p*-toluenosulfonil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, éster etílico de 2-nitrobencenosulfonil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, éster etílico de *t*-butil sulfonil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, éster etílico de 2- o 4-nitrobencenosulfonil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, éster etílico de 2,4-dinitronencesulfonil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina, o éster etílico de 2-naftalenosulfonil-L-melfalanil-L-*p*-fluorofenilalanina.

25

30

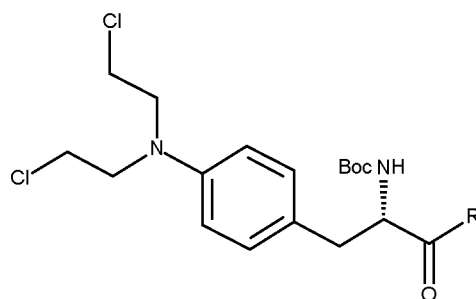
35

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (II) puede ser: (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(metiloxycarbonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-

(etiloxicarbonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(9-fluorenilmetiloxicarbonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(benciloxicarbonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(*p*-metoxibenciloxicarbonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(1-adamantiloxicarbonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(*p*-bromobenciloxicarbonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(trifluoroacetilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(cloroacetilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(fenilacetilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(benzacetilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(*p*-toluenosulfonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(2-nitrobencenosulfonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(*t*-butilsulfonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(4-nitrobencenosulfonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(2-nitrobencenosulfonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(2,4-dinitronencesulfonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, o (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-aminofenil)-2-(2-naftalenosulfonil amino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo.

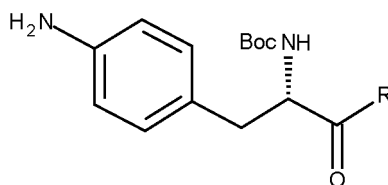
Preferentemente PG se selecciona del grupo que consiste en Fmoc, Boc, Cbz, Moz, Adoc, carbamato de bromobencilo, y trifluoroacetamida. Más preferentemente PG es Boc.

Por tanto, la invención proporciona un procedimiento de producción del compuesto (IIIa), o un producto desprotegido del mismo:



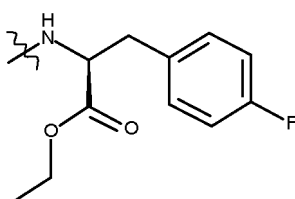
(IIIa)

que comprende la siguiente etapa:
(c) hacer reaccionar el compuesto (IIa)



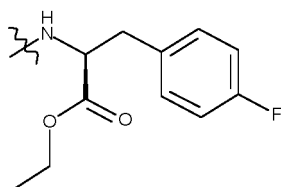
(IIa)

con ácido cloroacético, en presencia de un agente reductor; en el que y R es OH en una forma adecuadamente protegida o

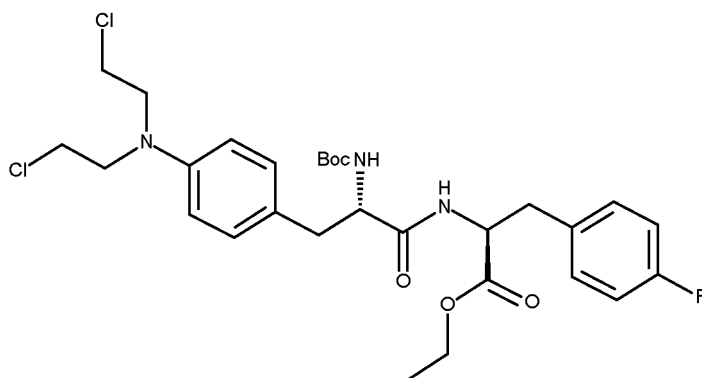


En las realizaciones en las que R es OH en una forma adecuadamente protegida, el grupo OH (y opcionalmente el grupo carbonilo adyacente) puede estar protegido por cualquier grupo adecuado para la protección de un ácido carboxílico. Tales grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la técnica, véase por ejemplo Wuts, P.G. M., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 5ª Edición (2014) John Wiley & Sons, Inc. La elección de un grupo protector para un ácido carboxílico es convencional y está dentro de la práctica habitual de los expertos en la técnica. Por ejemplo, el grupo protector se puede seleccionar del grupo que consiste en éster metílico, éster metoximetílico, éster 9-fluorenilmetílico, éster *t*-butílico, éster bencílico, éster difenilmetílico, éster trifenilmetílico, éster 2,6-dimetilfenílico, éster trimetilsilílico, éster trietilsilílico, éster 2-(trimetilsilil)etoximetílico, éster 2-(trimetilsilil)etilico, éster *S*-*t*-butílico, y 2-alquil-1,3-oxazolina.

En una realización especialmente preferida, PG es Boc y R es

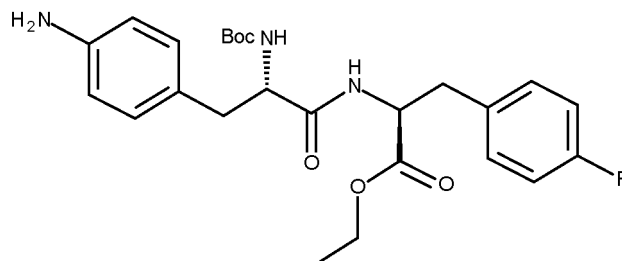


Por tanto, la invención proporciona un procedimiento de producción del compuesto (IIIc), o un producto desprotegido del mismo:



(IIIc)

que comprende la siguiente etapa:
(c) hacer reaccionar el compuesto (IIc)



(IIc)

con ácido cloroacético, en presencia de un agente reductor.

El agente reductor para usar en la etapa (c) de la presente invención puede ser, por ejemplo, un agente reductor adecuado para usar en una reacción de aminación reductora o alquilación reductora. Preferentemente el agente reductor es un donador de hidruro, por ejemplo, un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en un borano,

un complejo de borano-base Lewis, un borohidruro, un hidruro metálico, y H_2 en presencia de un catalizador metálico. En determinadas realizaciones de la invención el agente reductor se selecciona del grupo que consiste en B_2H_6 , $B_{10}H_{14}$, BH_3SMe_2 (dimetilsulfuro de borano, BMS), BH_3THF , $NaBH_4$, $LiBH_4$, $NaBH_3CN$, hidruro de aluminio (alano), hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio y H_2 en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo, un catalizador seleccionado del grupo que consiste en paladio, platino, níquel, rutenio, rodio, y un compuesto del mismo (por ejemplo, un óxido del mismo), opcionalmente sobre un soporte, por ejemplo, carbono). Cuando el agente reductor es H_2 preferentemente el catalizador es paladio (H_2/Pd). Más preferentemente el agente reductor se selecciona del grupo que consiste en un borano y un complejo de borano-base Lewis, por ejemplo, B_2H_6 , $B_{10}H_{14}$, BH_3SMe_2 , BMS o BH_3THF . Lo más preferentemente el agente reductor se selecciona del grupo que consiste en BMS y BH_3THF . Aún más preferentemente el agente reductor es BMS.

La reacción se realiza preferentemente en presencia de disolvente. La elección de un disolvente adecuado es convencional y está dentro de la práctica habitual de los expertos en la técnica. Preferentemente el disolvente es un disolvente polar, aprótico. Por ejemplo, el disolvente puede ser un disolvente seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF), metil ciclopentil éter y dibutil éter mezclas de los mismos. Más preferentemente el disolvente se selecciona del grupo que consiste en THF y 2-MeTHF. En una realización preferida el disolvente es THF. En otra realización preferida el disolvente es 2-MeTHF.

Preferentemente la temperatura de reacción está en el intervalo de 1 a 80 °C. En determinadas realizaciones preferidas la temperatura de reacción está en el intervalo de 1 a 50, preferentemente 4 a 45, más preferentemente 5 a 40 °C, por ejemplo, en el intervalo de 5 a 30 °C. En una realización preferida la reacción se lleva a cabo en el intervalo de 5 a 20 °C, por ejemplo, la reacción se puede realizar comenzando a 5 a 7 °C y, a continuación, la temperatura se incrementa hasta alrededor de 20 a 30 °C, por ejemplo, alrededor de 20 °C, durante la reacción.

En otra realización preferida la reacción se lleva a cabo en el intervalo de 1 a 50 °C (más preferentemente 4 a 45 °C), por ejemplo, la realización se puede realizar comenzando a alrededor de 1 a 10 °C (por ejemplo, 3 a 7 °C, preferentemente 4 a 6 °C) y, a continuación, la temperatura se incrementa hasta alrededor de 20 a 30 °C, por ejemplo, alrededor de 20 a 25 °C, durante la reacción. Más preferentemente, la realización se puede realizar comenzando a alrededor de 1 a 10 °C (por ejemplo, 3 a 7 °C, preferentemente 4 a 6 °C) y, a continuación, la temperatura se incrementa hasta alrededor de 5 a 15 °C, por ejemplo, 5 a 13 °C, a continuación, posteriormente hasta alrededor de 20 a 30 °C, por ejemplo, alrededor de 20 a 25 °C, durante la reacción.

En una realización, la temperatura de reacción inicialmente se incrementa hasta alrededor de 40 a 50 °C. Por ejemplo, la temperatura de reacción se incrementa hasta 45 °C, a continuación, se enfría hasta alrededor de 1 a 10 °C (por ejemplo, 3 a 7 °C, por ejemplo, 3, 4, 5, 6 o 7 °C, preferentemente alrededor de 4 a 6 °C) y, a continuación, la temperatura se incrementa hasta alrededor de 20 a 30 °C, por ejemplo, alrededor de 20 a 25 °C, durante la reacción. Más preferentemente, la temperatura de reacción se incrementa hasta 45 °C, a continuación, se enfría hasta alrededor de 1 a 10 °C (por ejemplo, 3 a 7 °C, por ejemplo, 3, 4, 5, 6 o 7 °C, preferentemente alrededor de 4 a 6 °C) y, a continuación, la temperatura se incrementa hasta alrededor de 5 a 15 °C, por ejemplo, 5 a 13 °C, a continuación, posteriormente hasta alrededor de 20 a 30 °C, por ejemplo, alrededor de 20 a 25 °C, durante la reacción.

Preferentemente, la relación molar del compuesto (II):ácido cloroacético es igual a o menor de 1:2, preferentemente igual a o menor de 1:5, más preferentemente igual a o menor de 1:10, lo más preferentemente igual a o menor de 1:20. En determinadas realizaciones preferidas, la relación molar del compuesto (II):cloroacético es de 1:2 a 1:100; preferentemente 1:5 a 1:40; más preferentemente 1:10 a 1:35; aún más preferentemente 1:15 a 1:30; y lo más preferentemente 1:20 a 1:28, por ejemplo, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23, 1:24, 1:25, 1:26, 1:27 o 1:28, preferentemente 1:26).

Preferentemente la relación molar del compuesto (II):agente reductor es igual a o menor de 1:1, preferentemente igual a o menor de 1:3, y más preferentemente igual a o menor de 1:7. En determinadas realizaciones preferidas, la relación molar del compuesto (II):agente reductor es de 1:1 a 1:50; preferentemente 1:3 a 1:30; más preferentemente 1:5 a 1:20; aún más preferentemente 1:8 a 1:18; y lo más preferentemente 1:10 a 1:15, por ejemplo, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14 o 1:25, preferentemente 1:13.

Los presentes inventores sorprendentemente además han descubierto que la reacción del compuesto (II) para obtener el compuesto (III) como se ha descrito anteriormente se mejora más cuando se lleva a cabo en presencia de un agente tampón, por ejemplo, un agente tampón proporcionado por sal cloroacetato que actúa como un tampón en combinación con el ácido cloroacético. Los inventores descubrieron que el uso de una sal cloroacetato como agente tampón da como resultado el compuesto (III) a obtener en un rendimiento aún mayor, con mayor pureza, en comparación con el procedimiento que usa ácido cloroacético solo. Se observa que hay menos subproductos cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una sal cloroacetato, en particular menos productos secundarios que surgen de la desprotección del grupo PG. Por ejemplo, cuando el compuesto (II) es el compuesto (IIc), se observa que hay menos productos secundarios que surjan de la pérdida del grupo Boc.

En determinadas realizaciones preferidas la reacción se realiza en presencia de un agente tampón. Un agente tampón es el que puede actuar para mantener el pH de una solución cerca de un valor elegido después de la adición de otro ácido o base. En el disolvente no acuoso normalmente usado para la reducción de la invención, cualquier compuesto

que pueda eliminar ácido (es decir, protones) de la solución se puede considerar que es un agente tampón. Por ejemplo, el agente tampón puede ser un ácido o base débil, en combinación con la sal de un ácido o base débil, por ejemplo, ácido fosfórico y una sal fosfato, tal como fosfato de sodio y/o hidrogenofosfato de sodio y/o dihidrogenofosfato de sodio. Cuando el ácido cloroacético está presente en la reacción, el agente tampón puede ser una sal de ácido cloroacético.

En determinadas realizaciones particularmente preferidas el agente tampón es una sal cloroacetato. La sal cloroacetato se puede seleccionar del grupo que consiste en cloroacetato de sodio, cloroacetato de potasio, cloroacetato de magnesio, cloroacetato de calcio y mezclas de los mismos. Preferentemente la sal cloroacetato es cloroacetato de sodio, es decir, la reacción se realiza en presencia de un cloroacetato de sodio.

Preferentemente cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una sal cloroacetato, la cantidad de sal cloroacetato y ácido cloroacético es de manera que se obtiene una solución tampón. Una solución tampón es una solución que resiste cambios en el pH o, en disolventes no acuosos, la cantidad de ácido (es decir, protones) en la solución, cuando se añaden a la misma cantidades pequeñas de un ácido o un álcali.

En realizaciones en las que la reacción se realiza en presencia de una sal cloroacetato, los inventores han descubierto que la formación de producto secundario se minimiza usando determinadas relaciones molares del compuesto (II):sal cloroacetato. Preferentemente, cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una sal cloroacetato, la relación molar del compuesto (II):sal cloroacetato es igual a o menor de 1:3; más preferentemente, igual a o menor de 1:4; y aún más preferentemente igual a o menor de 1:7, por ejemplo, igual a o menor de 1:9, igual a o menor de 1:12, igual a o menor de 1:15. En determinadas realizaciones preferidas, la relación molar del compuesto (II):sal cloroacetato es de 1:4 a 1:50; preferentemente 1:5 a 1:30; más preferentemente 1:7 a 1:20; y aún más preferentemente 1:8 a 1:15, por ejemplo, 1:10.

En determinadas realizaciones preferidas, la relación molar del ácido cloroacético: sal cloroacetato es al menos 1:1, preferentemente al menos 2:1. En determinadas realizaciones preferidas, la relación molar de ácido cloroacético:sal cloroacetato es de 1:1 a 10:1, preferentemente 1:1 a 6:1; más preferentemente 2:1 a 5:1; y aún más preferentemente 2:1 a 4:1, por ejemplo, 2,6:1).

Preferentemente cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una sal cloroacetato, por cada equivalente molar del compuesto (I), hay al menos 2 equivalentes molares de ácido cloroacético, al menos 1 equivalente molar de sal cloroacetato; y al menos 1 equivalente molar de agente reductor. Más preferentemente, por cada equivalente molar del compuesto (I), hay al menos 8 equivalentes molares de ácido cloroacético, al menos 4 equivalentes molares de sal cloroacetato; y al menos 4 equivalentes molares de agente reductor. Aún más preferentemente, por cada equivalente molar del compuesto (I), hay al menos 14 equivalentes molares de ácido cloroacético, al menos 7 equivalentes molares de sal cloroacetato; y al menos 7 equivalentes molares de agente reductor. Aún más preferentemente por cada equivalente molar del compuesto (I), hay al menos 20 equivalentes molares de ácido cloroacético, al menos 7 equivalentes molares de sal cloroacetato; y al menos 10 equivalentes molares de agente reductor. Lo más preferentemente por cada equivalente molar del compuesto (I), hay al menos 24 equivalentes molares de ácido cloroacético (por ejemplo, 24, 26, 28 o 30 equivalentes molares), al menos 9 equivalentes molares de sal cloroacetato (por ejemplo, 9, 10, 12 o 15 equivalentes molares); y al menos 12 equivalentes molares de agente reductor (por ejemplo, 12, 13 o 15 equivalentes molares).

En determinadas realizaciones preferidas, por cada equivalente molar del compuesto (I), hay de 2 a 60 equivalentes molares de ácido cloroacético, de 1 a 50 equivalentes molares de sal cloroacetato; y de 1 a 30 equivalentes molares de agente reductor. Más preferentemente, hay de 8 a 60 equivalentes molares de ácido cloroacético, de 4 a 50 equivalentes molares de sal cloroacetato; y de 4 a 30 equivalentes molares de agente reductor. Aún más preferentemente por cada equivalente molar del compuesto (I), hay de 14 a 40 equivalentes molares de ácido cloroacético, de 7 a 25 equivalentes molares de sal cloroacetato; y de 7 a 20 equivalentes molares de agente reductor; y lo más preferentemente por cada equivalente molar del compuesto (I), hay de 24 a 30 (por ejemplo 26) equivalentes molares de ácido cloroacético, de 9 a 15 (por ejemplo 10) equivalentes molares de sal cloroacetato; y de 12 a 15 (por ejemplo 13) equivalentes molares de agente reductor.

Preferentemente, una vez que se complete la etapa de reacción (c), la reacción se interrumpe con un disolvente polar, prótico, por ejemplo, un alcohol o agua. En una realización preferida, la reacción se interrumpe con etanol. En otra realización preferida, la reacción se interrumpe con agua.

En determinadas realizaciones preferidas, el compuesto (III) formado de acuerdo con la presente invención se recristaliza en uno o más disolventes (por ejemplo, un disolvente seleccionado de etanol, acetato de etilo, acetona, 2-MeTHF y mezclas de los mismos) y uno o más antidisolventes (por ejemplo, heptano) para eliminar las impurezas. En las realizaciones en las que el compuesto (III) es el compuesto (IIIc), los inventores han descubierto que disolver el compuesto (IIIc) en etanol, acetato de etilo, acetona o 2-MeTHF a temperatura elevadas, bajar la temperatura y añadir, por ejemplo, heptano puede incrementar la pureza. Por ejemplo, la recristalización a 50 °C en aproximadamente siete volúmenes de acetona, seguido de la adición de heptano y enfriamiento, puede mejorar la pureza del producto de 96,8 a 98,6 % en área según HPLC. En determinadas realizaciones, el compuesto (III) (por ejemplo, compuesto (IIIc)) se

recristaliza en una mezcla de acetona/heptano o una mezcla de 2-MeTHF/heptano.

En las realizaciones en las que la reacción se interrumpe con agua, después de la adición de agua el compuesto (III) se puede precipitar fuera de la solución de reacción (por ejemplo, enfriando la solución de reacción alrededor de 4 a 8 °C) y, a continuación, disolver de nuevo en la solución de reacción a temperaturas elevadas (por ejemplo, alrededor de 30 a 40 °C). A continuación, se pueden separar las fases orgánicas y acuosas, y la lavar fase orgánica (por ejemplo, lavar con solución de sal acuosa (por ejemplo, NaCl acuoso, preferentemente NaCl acuoso al 20 %)). A continuación, la fase orgánica se puede concentrar para precipitar fuera del compuesto (III). A continuación, preferentemente el compuesto (III) se puede lavar con disolvente, por ejemplo, un disolvente aprótico, o mezcla de disolvente aprótico, y más preferentemente una mezcla 2-MeTHF/heptano. En las realizaciones en las que el compuesto (III) es el compuesto (IIIc), los inventores han descubierto que estas etapas de aislamiento dan como resultado una pureza sorprendentemente alta del compuesto (IIIc) sin la necesidad de etapas de purificación adicionales (por ejemplo, recristalización).

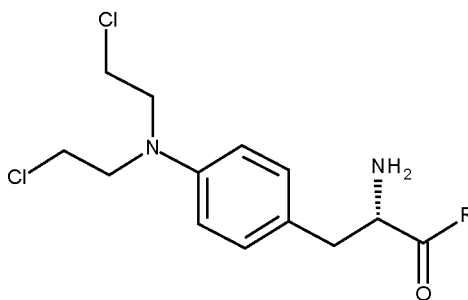
Un producto desprotegido del compuesto (III) o (IIIa) de acuerdo con la presente invención es un compuesto de fórmula (III) o (IIIc) en el que se elimina el grupo protector PG o, cuando R es OH en una forma adecuadamente protegida, se elimina el grupo protector OH. Preferentemente, se elimina el grupo protector PG (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)). Más preferentemente se elimina el grupo protector PG y, cuando R es OH en una forma adecuadamente protegida, se elimina el grupo protector OH.

Un producto desprotegido del compuesto (IIIb) o (IIIc) de acuerdo con la presente invención es un compuesto de fórmula (IIIb) o (IIIc) en el que se elimina el grupo protector PG (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ib)).

En determinadas realizaciones de la invención se forma una sal del compuesto (III) o una sal de un producto desprotegido del compuesto (III). Como tal, la invención también proporciona un procedimiento de producción de una sal del compuesto (III) (por ejemplo, una sal del compuesto (IIIa), (IIIb) o (IIIc)), o una sal de un producto desprotegido del compuesto (III) (por ejemplo, una sal de un producto desprotegido del compuesto (IIIa), (IIIb) o (IIIc)), que comprende un procedimiento de producción del compuesto (III) (por ejemplo, (IIIa), (IIIb) o (IIIc)) como se ha descrito anteriormente, y una etapa de formación de la sal, por ejemplo, una etapa de formación de la sal clorhidrato.

La etapa de formación de una sal del compuesto (III), o una sal de un producto desprotegido del compuesto (III), puede ser una etapa separada de la etapa de formación del compuesto (III) o un producto desprotegido del mismo; o la etapa de formación de la sal se puede llevar a cabo como parte de la etapa de formación del compuesto (III) o un producto desprotegido del mismo.

El procedimiento puede comprender opcionalmente la etapa adicional (d) de eliminación del grupo protector PG del compuesto (III) para obtener el compuesto (I), o una sal del mismo:



(I);

en el que PG y R son como se han definido anteriormente para la etapa (c).

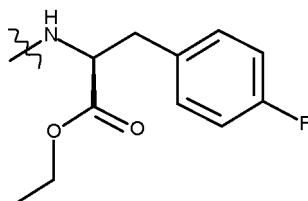
Preferentemente, la sal del compuesto (I) es una sal farmacéuticamente aceptable (es decir, sales del compuesto (I) que son farmacéuticamente aceptables son adecuadas para usar en medicina que son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable). Preferentemente la sal del compuesto (I) es una sal ácida farmacéuticamente aceptable, y más especialmente una sal clorhidrato.

En particular, las sales adecuadas formadas con ácidos de acuerdo con la invención incluyen las formadas con ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, tales como aminoácidos o con ácidos organosulfónicos, tales como ácidos alquil(C₁-C₄)- o arilsulfónicos que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo con halógeno. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de ácidos clorhídricos,

bromhídricos, sulfúricos, nítricos, cítricos, tartáricos, acéticos, fosfóricos, lácticos, pirúvicos, acéticos, trifluoroacéticos, succínicos, perclóricos, fumáricos, maleicos, glicólicos, lácticos, salicílicos, oxaloacéticos, metanosulfónicos, etanosulfónicos, p-toluenosulfónicos, fórmicos, benzoicos, malónicos, naftaleno-2-sulfónicos, bencenosulfónicos, isetiónicos, ascórbicos, málicos, ftálicos, aspárticos y glutámicos, lisina y arginina.

En las realizaciones preferidas de la invención, se obtiene la sal del compuesto (I). Más preferentemente se obtiene una sal farmacéuticamente aceptable, y lo más preferentemente sal ácida farmacéuticamente aceptable, y más especialmente una sal clorhidrato.

En una realización preferida R es



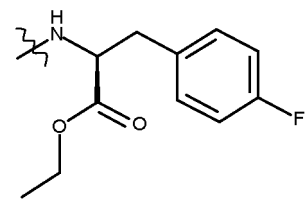
y la etapa (d) comprende eliminar el grupo protector PG del compuesto (IIIb) para obtener el compuesto (Ib) (melflufen), o una sal del mismo; en el que PG es como se ha definido anteriormente para la etapa (c).

Preferentemente, se obtiene la sal del compuesto (Ib). Más preferentemente se obtiene una sal farmacéuticamente aceptable, lo más preferentemente una sal ácida farmacéuticamente aceptable, y más especialmente la sal clorhidrato.

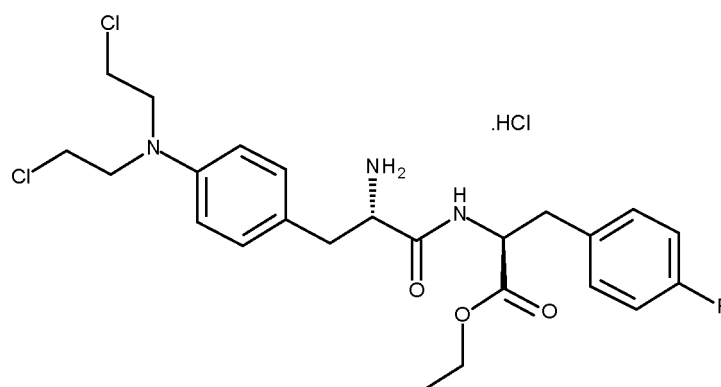
Se puede usar un intervalo muy amplio de las condiciones de reacción para efectuar la eliminación del grupo protector PG en la etapa (d). Las condiciones de reacción necesarias en la etapa (d) son dependientes de la naturaleza del grupo protector PG. La elección de las condiciones para la eliminación de un grupo protector de acuerdo con la definición de PG en la etapa (c), anteriormente, es convencional y está dentro de la práctica habitual de los expertos en la técnica. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo carbamato, se puede usar un ácido tal como ácido clorhídrico (HCl) o ácido trifluoroacético (TFA) (preferentemente HCl) para eliminar el grupo protector. Las condiciones adecuadas para la eliminación de los grupos protectores se enseñan en, por ejemplo, Wuts, P.G. M., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 5ª Edición (2014) John Wiley & Sons, Inc.

Por ejemplo, cuando PG es Boc (es decir, el compuesto (III) es el compuesto (IIIa)), la etapa (d) comprende hacer reaccionar el compuesto (IIIa) bajo condiciones de reacción ácidas, para obtener el compuesto (I) (melflufen o melfalán) o una sal del mismo (preferentemente la sal clorhidrato del mismo); en el que PG y R son como se han definido anteriormente para la etapa (c).

En otra realización preferida PG es Boc y R es



y la etapa (d) comprende eliminar el grupo protector PG del compuesto (IIIc) para obtener el compuesto (Ib) (melflufen), o una sal del mismo. Preferentemente, se obtiene una sal del compuesto (Ib). Más preferentemente se obtiene una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (Ib), lo más preferentemente una sal ácida farmacéuticamente aceptable del compuesto (Ib), y más especialmente la sal clorhidrato del compuesto (Ib):



En las realizaciones en las que PG es un grupo protector lábil ácido, por ejemplo, Boc, preferentemente el compuesto (III) (por ejemplo, el compuesto (IIIa) o (IIIc)) se hace reaccionar bajo condiciones de reacción ácidas, preferentemente con HCl, para eliminar el grupo protector, para formar el compuesto (I) (por ejemplo, (Ib)), o una sal del mismo. Preferentemente, se forma la sal clorhidrato del compuesto (I) (por ejemplo, (Ib)).

Ejemplos de una fuente de HCl adecuadas para la etapa (d) incluyen 1,3 M HCl/EtOH, 2,5 M HCl/EtOH, 1 M HCl/EtOAc, 3 M HCl/EtOH, y 5-6 M HCl/PrOH. Preferentemente la relación molar del compuesto (III): HCl es de 1:1: a 1:50; más preferentemente es de 1:3 a 1:30; aún más preferentemente 1:5 a 1:20; lo más preferentemente 1:7 a 1:17, por ejemplo, 1:10.

Preferentemente el disolvente para la desprotección se selecciona del grupo que consiste en etanol (EtOH), alcohol isopropílico, acetato de etilo, THF, acetona, y mezclas de los mismos. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en una mezcla de HCl/EtOH, acetato de etilo/HCl/EtOH, acetona/HCl/EtOH, o THF/HCl/EtOH. Por ejemplo, HCl/EtOH, acetona/HCl/EtOH, o THF/HCl/EtOH. Preferentemente la reacción se lleva a cabo en una mezcla de HCl/EtOH o acetato de etilo/HCl/EtOH.

El producto de la etapa (d) se puede purificar, por ejemplo, purificar lavando con disolvente (por ejemplo, uno o más lavados con etanol, por ejemplo, 3 lavados con etanol) y/o cristalización (por ejemplo, recristalización en etanol y/o recristalización en metil *terc*-butil éter; por ejemplo, recristalización en metil *terc*-butil éter; o, por ejemplo, recristalización en metil *terc*-butil éter seguido de recristalización en etanol).

Preferentemente, la desprotección es una etapa separada después de la etapa (c) en la que se forma la *N,N*-bis-cloroetil amina. Sin embargo, en determinadas realizaciones, la desprotección se lleva a cabo como parte de la etapa (c) en una síntesis en un solo recipiente. En ese caso, el procedimiento de la invención proporciona el producto desprotegido, el compuesto (I), directamente.

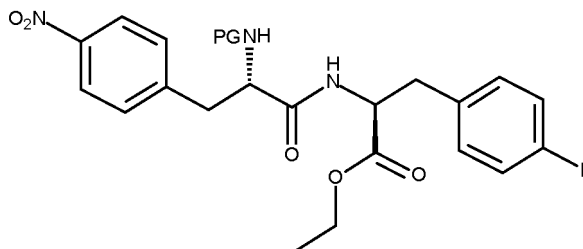
En determinadas realizaciones de la invención se forma una sal del compuesto (I) (por ejemplo, una sal del compuesto (Ib)). Como tal, la invención también proporciona un procedimiento de producción de una sal del compuesto (I) (por ejemplo, una sal del compuesto (Ib)), que comprende un procedimiento de producción del compuesto (I) (por ejemplo, (Ib)) como se ha descrito anteriormente, y una etapa de formación de una sal del compuesto (I) (por ejemplo, una sal del compuesto (Ib)), por ejemplo, una etapa de formación de la sal clorhidrato.

La etapa de formación de una sal del compuesto (I) (por ejemplo, una sal del compuesto (Ib)) puede ser una etapa separada después de la etapa de desprotección (d), o la etapa de formación de la sal se puede llevar a cabo como parte de la etapa de desprotección (d). En una realización preferida, la etapa de formación de la sal del compuesto (I) (por ejemplo, la sal del compuesto (Ib)), preferentemente la sal clorhidrato del compuesto (Ib)) se lleva a cabo como parte de la etapa de desprotección (d). En tal realización, preferentemente PG es un grupo protector lábil de ácido, por ejemplo, Boc; y preferentemente el compuesto (III) (por ejemplo, el compuesto (IIIa) o (IIIc)) se hace reaccionar bajo condiciones de reacción ácidas, y más preferentemente con HCl, para eliminar el grupo protector para formar el compuesto (I) (por ejemplo, (Ib)) en sal del mismo. Más preferentemente, se forma la sal clorhidrato del compuesto (I) (por ejemplo, (Ib)).

En otra realización, la etapa de formación de una sal del compuesto (I) (por ejemplo, una sal del compuesto (Ib)) y la etapa de desprotección se pueden llevar a cabo como parte de la etapa (c) en una síntesis en un solo recipiente. En ese caso, el procedimiento de la invención proporciona la sal del producto desprotegido, el compuesto (I), directamente.

Los presentes inventores además han descubierto un procedimiento novedoso que comprende hacer reaccionar dos fenilalaninas sustituidas: PG-*p*-nitro-L-fenilalanina (compuesto (IV)) y éster etílico de *p*-fluoro-L-fenilalanina (compuesto (V)), en las que PG es como se ha definido para la etapa (c), anteriormente, para producir el compuesto

(VIb):

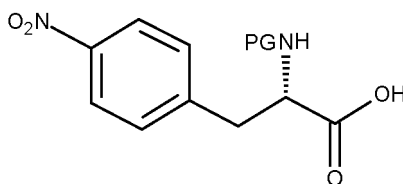


(VIb)

Los aminoácidos se acoplan para formar el compuesto (VIb). A continuación, el compuesto (VIb) se puede reducir para formar el compuesto de amina aromática (IIb). El procedimiento para formar el compuesto (IIb) usa materiales de partida no tóxicos, y por tanto cuando se usa en un procedimiento de síntesis de melflufen, evita la producción de productos tóxicos antes de la etapas finales. Como tal, este procedimiento es mucho más seguro que usar un material de partida que contiene bis-(2-cloroetilo), como se usa en el procedimiento conocido de síntesis de melflufen.

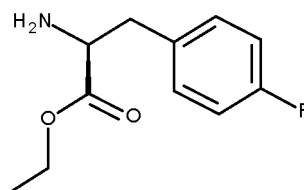
Por tanto, la presente invención también proporciona un procedimiento de producción del compuesto (VIb) que comprende la siguiente etapa:

(a) hacer reaccionar el compuesto (IV):



(IV)

con el compuesto (V):

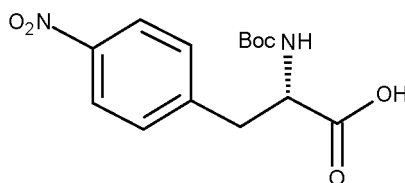


(V)

en el que PG es como se ha definido anteriormente para la etapa (c).

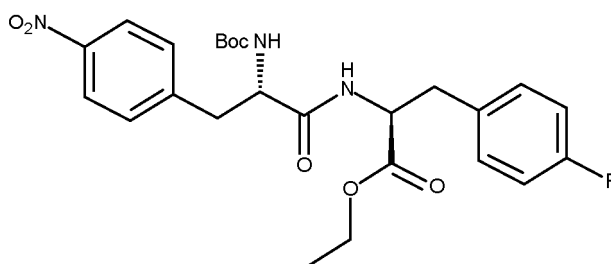
En determinadas realizaciones preferidas, PG es Boc, y el procedimiento comprende la siguiente etapa:

(a) hacer reaccionar el compuesto (IVc):



(IVc)

con el compuesto (V) para obtener el compuesto (VIc):



(VIc).

5

La etapa (a) del procedimiento de la invención se puede llevar a cabo bajo cualquier condición adecuada para una reacción de acoplamiento de amida. La elección de las condiciones de la reacción de acoplamiento de amida es convencional y está dentro de la práctica habitual de los expertos en la técnica. Las condiciones de reacción necesarias pueden depender de la naturaleza del grupo protector PG.

10

Los reactivos de acoplamiento de amida adecuados para usar en la presente invención incluyen: carbodiimidas, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de etil-(N,N'-dimetilamino)propilcarbodiimida (EDC); reactivos basados en fosfonio, por ejemplo, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP); reactivos basados en aminio, por ejemplo, hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio (HBTU), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-oxid (HATU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HCTU), tetrafluoroborato de O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TDBTU); reactivos basados en imonio aminio, por ejemplo, hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)-N,N-dimetilmetaniminio (BOMI), hexafluorofosfato de 5-(1H-benzotriazol-1-iloxi)-3,4-dihidro-1-metil 2H-pirrolidino (BDMP) y hexafluorofosfato de 5-(7-azabenzotriazol-1-iloxi)-3,4-dihidro-1-metil 2H-pirrolidino (AOMP); agentes que generan cloruros de ácidos, por ejemplo, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, trifosgeno, triazinas (por ejemplo, cloruros cianúricos, fluoruro cianúrico, y derivados de los mismos), hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio (TFFH), bis(tetrametileno)fluoroformamidinio (BTFFH), y hexafluorofosfato de 1,3-dimetil-2-fluoro-4,5-dihidro-1H-imidazol (DFIH); u otros reactivos de acoplamiento, por ejemplo, 3-(dietilfosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), carbonildimidazol (CDI), anhídrido propilfosfónico (T3P), y N-Etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina (EEDQ).

15

20

25

30

Se puede incluir un agente adicional en las condiciones de acoplamiento de amida para suprimir la racemización, por ejemplo, hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), 2-ciano-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (oxyma). Preferentemente, el agente adicional para suprimir la racemización es HOBt.

35

En determinadas realizaciones preferidas, el acoplamiento de amida se realiza usando HATU o HBTU con N,N-Diisopropiletilamina (DIPEA) o N-metilmorfolina (NMM); usando EDC e hidroxibenzotriazol (HOBt) con DIPEA o NMM; usando anhídrido propilfosfónico (T3P) con DIPEA; o usando PyBOP con DIPEA.

40

Preferentemente, la etapa (a) se realiza en presencia de EDC. Más preferentemente la etapa (a) se realiza en presencia de EDC, HOBt y NMM. Usando estas condiciones de reacción, el compuesto (VIb) se puede obtener con una muy alta pureza bruta, por ejemplo, por encima del 96 % de pureza. Lo más preferentemente, la etapa (a) se realiza en presencia de 1,1 equivalentes de EDC, 0,1 equivalentes de HOBt, 3,5 equivalentes de NMM y usando aproximadamente 1 equivalente de cada uno del compuesto (IV) y el compuesto (V).

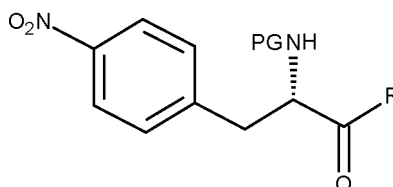
La elección de un disolvente para las condiciones específicas de reacción de acoplamiento de amida es convencional

y está dentro de la práctica habitual de los expertos en la técnica. Preferentemente, el disolvente para la reacción es un disolvente aprótico. Por ejemplo, el disolvente se puede seleccionar del grupo que consiste en acetato de etilo, acetona, THF, 2-MeTHF, diclorometano, dimetilformamida; ciclopentil metil éster y mezclas de los mismos. Preferentemente, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en DMF, acetato de etilo, acetona, 2-MeTHF y mezclas de los mismos. Más preferentemente es acetato de etilo o acetona. Los presentes inventores han descubierto que la acetona es un disolvente sorprendentemente eficaz para la reacción de acoplamiento de amida de la invención, que mantiene la mezcla de reacción como una solución durante toda la reacción. Como tal, lo más preferentemente el disolvente es acetona. El producto de la etapa (a) se puede purificar más antes de la próxima etapa de reacción, por ejemplo, purificar por cristalización. Como alternativa, el producto de la etapa (a), se puede usar directamente en la etapa (b) del procedimiento (descrita más adelante) sin aislamiento o purificación adicional del compuesto (VIb).

Se ha descubierto que la pureza del producto en cada etapa de (a) a (d) de la reacción es de importancia, ya que las impurezas en cada etapa se pueden llevar por todo el procedimiento, por ejemplo, la pureza del producto de la etapa (a) tiene un efecto sobre la pureza de las posteriores etapas de reacción (b), (c) y (d). Por lo tanto, es de importancia que cada etapa en el procedimiento conduzca a un producto con tan alta pureza como sea posible, para obtener la mayor pureza del compuesto (III) y por consiguiente el compuesto (I). Cada una de las etapas (a) a (d) de la presente invención da como resultado productos con alta pureza, haciendo al proceso de reacción en conjunto particularmente eficaz para la producción del compuesto (III), y por consiguiente el compuesto (I), teniendo alta pureza.

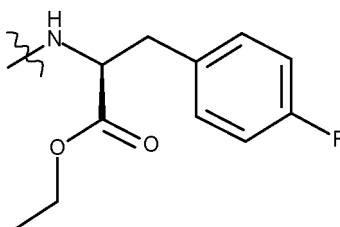
También se divulga un procedimiento de la invención de producción del compuesto (II) que comprende la siguiente etapa:

(b) hacer reaccionar el compuesto (VI)



(VI)

con un agente reductor, en el que PG es como se ha definido anteriormente para la etapa (c) y R es OH opcionalmente en una forma adecuadamente protegida o

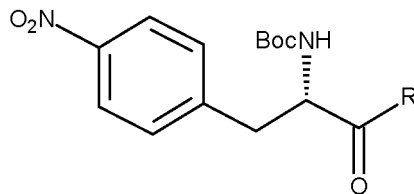


Por ejemplo, el compuesto de fórmula (VI) puede ser: (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(metiloxicarbonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(etiloxicarbonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(9-fluorenilmetiloxicarbonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(benciloxicarbonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(*p*-metoxibenciloxicarbonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(1-adamantiloxicarbonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(*p*-bromobenciloxicarbonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(trifluoroacetilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(cloroacetilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(fenilacetilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(benzacetilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(*p*-toluenosulfonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(2-nitrobencenosulfonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(*t*-butilsulfonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(4-nitrobencenosulfonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(2-nitrobencenosulfonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(2,4-dinitronencesulfonilamino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo, o (2S)-2-[[[(2S)-3-(4-nitrofenil)-2-(2-

naftalenosulfonil amino)propanoil]amino]-3-(4-fluorofenil)propanoato de etilo.

Por ejemplo, cuando PG es Boc, el procedimiento puede comprender la etapa:
(b) hacer reaccionar el compuesto (VIa):

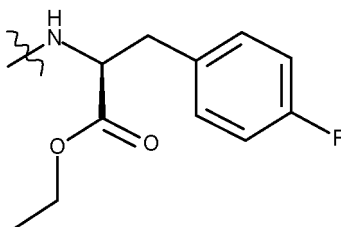
5



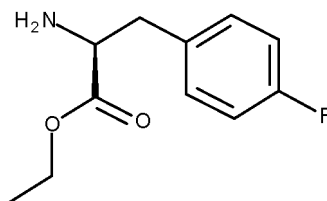
(VIa)

con un agente reductor, por ejemplo, H₂/Pd/C,
para obtener el compuesto (IIa), en el que R es OH opcionalmente en una forma adecuadamente protegida o

10



En determinadas realizaciones preferidas en las que R es



15

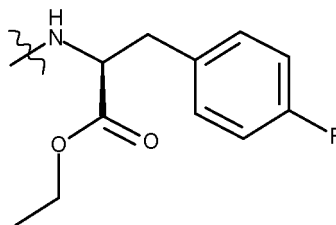
el procedimiento puede comprender la etapa:

(b) hacer reaccionar el compuesto (VIb) con un agente reductor, por ejemplo, H₂/Pd/C, para obtener el compuesto (IIb)

20

en el que PG es como se ha definido en la etapa (c) anteriormente.

En determinadas realizaciones preferidas en las que PG es Boc y R es



25

el procedimiento puede comprender la etapa:

(b) hacer reaccionar el compuesto (VIc) con un agente reductor, por ejemplo, H₂/Pd/C, para obtener el compuesto (IIc).

30

La etapa (b) del procedimiento de la invención se puede llevar a cabo bajo condiciones adecuadas para reducir un grupo nitro a un grupo amino. Las condiciones de reacción necesarias pueden ser dependientes de la naturaleza del grupo protector PG. La elección de las condiciones de la reacción de reducción es convencional y está dentro de la

práctica habitual de los expertos en la técnica.

En determinadas realizaciones preferidas, la reacción de reducción de la etapa (b) puede ser una reacción de hidrogenación, más preferentemente una reacción de hidrogenación catalítica, es decir, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un hidrógeno y un catalizador. Por lo tanto, el agente reductor de la etapa (b) puede ser hidrógeno (H₂) y un catalizador. Preferentemente, el catalizador es un catalizador metálico, por ejemplo, un catalizador seleccionado del grupo que consiste en platino, paladio, rodio, rutenio, níquel (por ejemplo, níquel Raney o níquel Urushibara), hierro, y un compuesto del mismo (por ejemplo, un óxido del mismo). El catalizador puede ser homogéneo o heterogéneo; preferentemente es heterogéneo. Preferentemente el catalizador es un soporte catalizador, por ejemplo, un soporte catalizador seleccionado del grupo que consiste en carbono, alúmina, sílice y carbonato de calcio. Lo más preferentemente el soporte catalizador es carbono.

En una realización preferida de la invención, el catalizador es paladio (Pd), y más preferentemente paladio sobre carbono (Pd/C), es decir, la reacción de reducción (b) usa gas H₂ con catalizador Pd/C (H₂/Pd/C) (es decir, el agente reductor de la etapa (b) es H₂/Pd/C). Más preferentemente, el catalizador Pd/C es 1 a 15 % de Pd sobre carbono activado, preferentemente 1 a 10 % de Pd sobre carbono activado, más preferentemente 3 a 6 % de Pd sobre carbono activado, lo más preferentemente 3 a 5 % de Pd sobre carbono activado. Preferentemente el catalizador Pd/C es un catalizador húmedo a aproximadamente el 50 %.

Preferentemente, la presión de H₂ es de 1 a 8 bar, más preferentemente de 1 a 3 bar. El catalizador está preferentemente presente de 1 a 30 % p/p, más preferentemente de 3 a 20 % p/p; aún más preferentemente de 3 a 10 % p/p, y lo más preferentemente de 3 a 6 % p/p, por ejemplo, 3, 4, 4,5, 5 o 6 % p/p.

La elección de un disolvente para la reacción de hidrogenación es convencional y está dentro de la práctica habitual de los expertos en la técnica. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen 2-MeTHF, acetato de etilo, etanol y mezclas de los mismos. Preferentemente el disolvente es 2-MeTHF.

Tras completarse, el catalizador se puede eliminar por filtración, por ejemplo, por filtración a través de una frita de carbono.

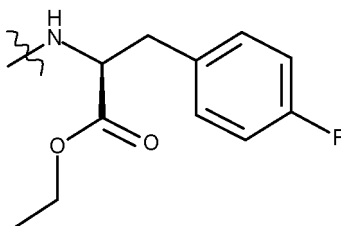
El producto de la etapa (b) (compuesto (II)) se puede cristalizar en uno o más disolventes (por ejemplo, etanol, acetato de etilo, 2-MeTHF y mezclas de los mismos) y uno o más antidisolventes (por ejemplo, heptano) para eliminar las impurezas antes de usarse en la etapa (c) del procedimiento. Los inventores han descubierto que disolver el compuesto (II) en, por ejemplo, etanol, acetato de etilo, o 2-MeTHF, o mezclas de los mismos, a temperatura elevadas, bajar la temperatura y añadir, por ejemplo, heptano incrementa la pureza. Preferentemente el compuesto (II) se cristaliza a partir de una mezcla de 2-MeTHF/heptano.

La etapa (b) como se ha descrito anteriormente se puede usar en combinación con las etapas (c) y/o (d) descritas anteriormente. Por tanto, la presente invención proporciona un procedimiento que comprende una o más de las siguientes etapas:

(b) Un procedimiento de producción del compuesto (II) que comprende hacer reaccionar el compuesto (VI) con un agente reductor;

(c) Un procedimiento de producción del compuesto (III), o un producto desprotegido del mismo, o una sal de un producto desprotegido del mismo, que comprende hacer reaccionar el compuesto (II) con ácido cloroacético, en presencia de un agente reductor; y/o

(d) Un procedimiento de producción del compuesto (I), o una sal del mismo, que comprende desproteger el compuesto (III) para producir el compuesto (I) o una sal del mismo; en el que PG es un grupo protector y R es OH opcionalmente en una forma adecuadamente protegida o

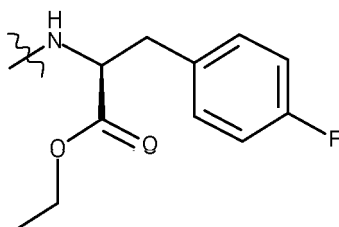


Preferentemente PG es Boc.

En una realización preferida, la etapa (c) es un procedimiento de producción de un producto desprotegido del

compuesto (III), y el procedimiento comprende además una etapa de formación de una sal del producto desprotegido del compuesto (III). En otra realización preferida, la etapa (d) es un procedimiento de producción de una sal del compuesto (I), y el procedimiento comprende además una etapa de formación de una sal del compuesto (I).

5 En una realización preferida en la que R es



10 las etapas (a) y/o (b) como se han descrito anteriormente se pueden usar en combinación con las etapas (c) y/o (d) descritas anteriormente. Por tanto, en el presente documento se divulga un procedimiento que comprende una o más de las siguientes etapas

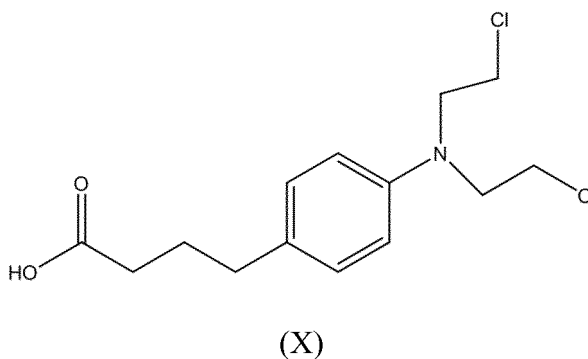
- (a) un procedimiento de producción del compuesto (VIb) que comprende hacer reaccionar el compuesto (IV) con el compuesto (V); y/o
- 15 (b) Un procedimiento de producción del compuesto (IIb) que comprende hacer reaccionar el compuesto (VIb) con un agente reductor; y/o
- (c) Un procedimiento de producción del compuesto (IIIb), o un producto desprotegido del mismo, que comprende hacer reaccionar el compuesto (IIb) con ácido cloroacético, en presencia de un agente reductor; y/o
- 20 (d) Un procedimiento de producción del compuesto (Ib), o una sal del mismo, que comprende desproteger el compuesto (IIIb) para producir el compuesto (Ib) o una sal del mismo, en el que PG es como se ha definido anteriormente para la etapa (c).

En tal realización, preferentemente PG es Boc.

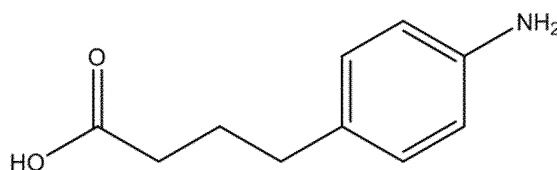
25 En una realización preferida, la etapa (c) es un procedimiento de producción de un producto desprotegido del compuesto (IIIb), y el procedimiento comprende además una etapa de formación de una sal del producto desprotegido del compuesto (IIIb). En otra realización preferida, la etapa (d) es un procedimiento de producción de una sal del compuesto (Ib), y el procedimiento comprende además una etapa de formación de una sal del compuesto (Ib).

30 En el presente documento también se divulga el compuesto (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o un producto desprotegido de los mismos, o una sal de un producto desprotegido de los mismos, producido por un procedimiento descrito en el presente documento; un compuesto de fórmula (I), (Ib), o una sal del mismo, producido por un procedimiento descrito en el presente documento; un compuesto de fórmula (VIb) producido por un procedimiento descrito en el presente documento; o un compuesto de fórmula (II) o (IIc) producido por un procedimiento descrito en el presente documento.

35 En el presente documento también se divulga un procedimiento de producción del compuesto (X), o una sal del mismo, opcionalmente en una forma adecuadamente protegida:



40 que comprende la siguiente etapa:
(c) hacer reaccionar el compuesto (XI)



(XI)

con ácido cloroacético, en presencia de un agente reductor y opcionalmente en un disolvente adecuado.

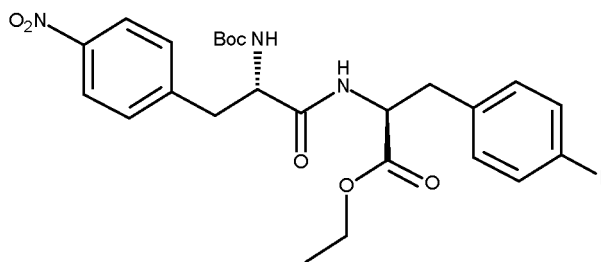
- 5 Las condiciones de reacción preferidas son aquellas preferidas para la etapa (c) anteriormente descrita.

Ejemplos

Detalles experimentales generales

- 10 A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos/disolventes se compraron en fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional.
- 15 Los compuestos se purificaron en un sistema HPLC equipado con una columna de fase inversa C18, y usando detección de UV a longitud de onda de 262 nm. Todos los compuestos se separaron durante un gradiente de acetonitrilo en agua.

Ejemplo 1 - Síntesis del compuesto (VIc)

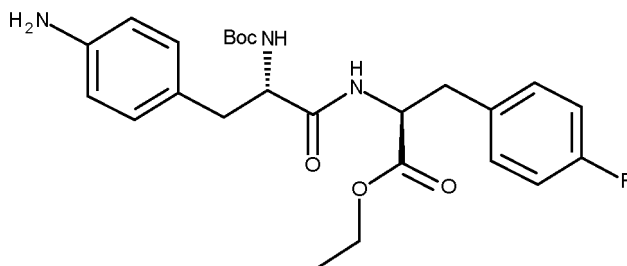


(VIc)

- 20 A un reactor con un agitador vertical, equipado con entrada de nitrógeno y condensador de reflujo, se cargó Bocnitrofenilalanina (compuesto (IVc)) (35,0 g, 112,8 mmol, 1 eq.), seguido de acetona (420 ml), N-metilmorfolina (43,4 ml, 394,8 mmol, 3,5 eq.), clorhidrato de éster etílico de fluoro-L-fenilalanina (compuesto (V)) (28,5 g, 115 mmol, 1,02 eq.), EDC (23,8 g, 124,1 mmol, 1,1 eq.) y HOBt H₂O (1,7 g, 11,3 mmol, 0,1 eq.). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18,5 h lo cual condujo al consumo total del compuesto (IVc) de acuerdo con HPLC. Se cargaron agua (180 ml) y 2-MeTHF (965 ml). A continuación, se eliminó aproximadamente 640 g de disolvente por evaporación (T_J: 35 °C) de la mezcla clara naranja de dos fases. A continuación, se añadió 360 ml de 2-MeTHF y se extrajo por evaporación dos veces. La fase acuosa se acidificó a pH 3 mediante la adición de 58 ml de ácido sulfúrico 2 M. La capa orgánica se calentó a 35–40 °C y, a continuación, se lavó secuencialmente con agua (90 ml), dos veces con solución de NaHCO₃ acuosa saturada (90 ml) y, a continuación, solución salina (90 ml) y finalmente agua (90 ml). Al producto disuelto en 2-MeTHF se añadió gota a gota heptano (270 ml) a 35–40 °C antes de dejar que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente durante una noche con agitación. Se añadieron gota a gota otros 135 ml de heptano antes de que la suspensión beis se enfriara hasta 10 °C. El producto se aisló y se aclaró con 100 ml de 2-MeTHF/heptano frío 6/4. El producto compuesto (VIc) se almacenó húmedo (82,5 g). Una muestra pequeña del producto se analizó por límite de detección (LOD) que reveló que el sólido contenía 43,8 % de residuos de disolvente. Basándose en esto, se obtuvo el producto purificado en un rendimiento del 82 %. Se confirmó por HPLC que la pureza era: 99,4 % en área.

- 40 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ 8,48 (d ancho, 1H, J=7,5 Hz), 8,16 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,55 (2H, d, J=9 Hz), 7,28 (2H, dd, J=8,7, 8,1 Hz), 7,12-7,02 (3H, m), 4,49 (1H, dd, J=14,4, 7,2 Hz), 4,32-4,24 (1H, m), 4,04 (2H, dd, J=14,4, 7,2 Hz), 3,08-2,95 (3H, m), 2,84 (1H, dd, J=13,2, 10,8 Hz), 1,27 (s, 9H), 1,11 (3H, t, J=7,2 Hz)
- 45 ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-D₆) δ 171,4 (C=O), 171,2 (C=O), 161,2 (C-F, d, J=242,3 Hz), 155,2 (C=O), 146,6 (C), 146,2 (C), 133,1 (C), 131,1 (2 carbonos, CH, d, J=8,3 Hz), 130,6 (2 carbonos, CH), 123,1 (C), 114,9 (2 carbonos, CH, J=20,4 Hz), 78,1 (C), 60,6 (CH₂), 55,1 (CH), 53,6 (CH), 37,3 (CH₂), 35,9 (CH₂), 28,0 (3 carbonos, CH₃), 14,0 (CH₃)

Ejemplo 2 - Síntesis del compuesto (IIc)



(IIc)

A un autoclave de hidrogenación se añadió el producto compuesto (VIc) sólido húmedo (aproximadamente 4,9 g de peso seco, 9,7 mmol, 1 eq.), 2-MeTHF (75 ml) y 3 % p/p de un 5 % de catalizador Pd/C (147 mg, húmedo al 50 %). La mezcla de reacción se degasificó con nitrógeno y, a continuación, se cargó 1 barg de gas de hidrógeno. La agitación se fijó a 600 rpm y T_j hasta 36 °C. La reacción se completó en cuatro horas. El autoclave de hidrogenación se aclaró con 10 ml de 2-MeTHF y la porción de aclarado se añadió a la solución de reacción en el matraz E. A continuación, se añadió carbón vegetal (250 mg, 5 % en peso) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de que se filtrara. El filtro se aclaró con 10 ml de 2-MeTHF y la porción de aclarado se añadió al filtro. El filtrado amarillo/rosa ligero contenía el producto precipitado blanco. La suspensión se calentó hasta aproximadamente 40 °C para disolver el sólido antes de que se añadiera gota a gota heptano (42 ml) durante una hora. Se paró el calentamiento y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente con agitación durante una noche. Se añadieron 21 ml adicionales de heptano antes de que la mezcla se enfriara hasta aproximadamente 7 °C (baño de hielo/agua). El sólido se aisló y se lavó rápidamente con 10 ml de 2-MeTHF/heptano frío 6/4. El sólido húmedo (5,7 g) se secó al vacío a 35 °C durante una noche lo cual dio un peso seco del compuesto (IIc) de 4,2 g que corresponde a un rendimiento del 91 %. Se determinó por HPLC que la pureza era del 99,1 % en área.

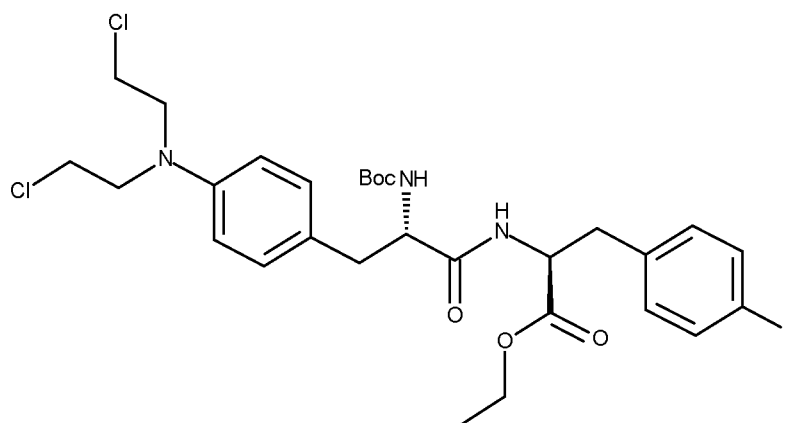
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ 8,26 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,26 (dd, 2H, J=8,1, 5,7 Hz), 7,09 (2H, t, J=8,7 Hz), 6,86 (2H, d, J=8,1 Hz), 6,71 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,45 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,87 (2H, s), 4,45 (1H, dd, J=14,4, 7,5 Hz), 4,07-4,00 (3H, m), 3,06-2,91 (2H, m), 2,71 (1H, dd, J=13,8, 3,9 Hz), 2,54-2,46 (1H, m), 1,31 (s, 9H), 1,11 (3H, t, J=6,9 Hz).
¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-D₆) δ 171,4 (C=O), 171,2 (C=O), 161,2 (C-F, d, J=242,3 Hz), 155,1 (C=O), 146,9 (C), 133,2 (C, d, J=3,0 Hz), 131,1 (2 carbonos, CH, d, J=8,3 Hz), 129,5 (2 carbonos, CH), 124,8 (C), 114,8 (2 carbonos, CH, J=21,1 Hz), 113,6 (2 carbonos, CH), 77,9 (C), 60,5 (CH₂), 56,0 (CH), 53,5 (CH), 36,7 (CH₂), 35,9 (CH₂), 28,1 (3 carbonos, CH₃), 13,9 (CH₃)

Los presentes inventores han repetido el Ejemplo 2 varias veces usando el compuesto (VIc) bruto o el compuesto (VIc) recristalizado (pureza: 99,1 % en área) como material de partida y variando diversas condiciones de reacción, por ejemplo, la presión de H₂, el % p/p de Pd/C, el disolvente y la temperatura. La pureza bruta (97,2 % en área) era ligeramente mayor cuando se usó el compuesto (VIc) recristalizado como material de partida que cuando se usa el compuesto (VIc) bruto, en cuyo caso la pureza bruta es generalmente del 95-96 % en área. El rendimiento y la pureza final es también ligeramente mayor que cuando se parte del compuesto (VIc) bruto (98-98,5 % en área).

Los presentes inventores también han repetido el Ejemplo 2 varias veces variando el % p/p de Pd/C, la temperatura, la presión de H₂ y la concentración usando 2-MeTHF como disolvente. Se consiguió una alta conversión del Compuesto (VIc) (>99,5 % en área) para % p/p de Pd/C de 3 a 6 bar; intervalos de temperatura de 30 a 40 °C, presión de H₂ de 1 a 6 barg, y para variadas concentraciones de reacción. La pureza bruta resultante era similar en todos los intentos (95,3-96,2 % en área), al igual que lo era la pureza del producto aislado después de cristalización a partir de 2-MeTHF/heptano (98,0-98,5 % en área).

Ejemplo 3 - Preparación del compuesto (IIIc)

(i) llevada a cabo usando BH₃SMe₂ en presencia de sal de ácido cloroacético



(IIIc)

En un reactor secado de 0,5 l con agitador vertical, se añadió el compuesto (IIc) (6,99 g, 14,76 mmol), seguido de tetrahidrofurano anhidro (46 ml), ácido cloroacético (36,3 g, 383,8 mmol), sal de sodio de ácido cloroacético (17,2 g, 147,6 mmol) a $T_i=5-13^\circ\text{C}$. A continuación, se añadió una solución de BH_3SMe_2 (14,6 g, 191,9 mmol, 18,2 ml) durante 45 minutos. Después de la adición, se ajustó la temperatura de reacción hasta $T_i=25-30^\circ\text{C}$ y se mantuvo durante 2 h después de alcanzar esta temperatura. La reacción se interrumpió lentamente con etanol (17,7 g, 383,8 mmol, 22,4 ml) y se agitó durante una noche a $T_j=5^\circ\text{C}$ y, a continuación, se diluyó lentamente con agua destilada (138 ml) para precipitar el producto, compuesto (IIIc). La temperatura se ajustó hasta $T_i=15^\circ\text{C}$ y la tasa de agitación se incrementó antes de la adición de una solución de K_2CO_3 acuoso (8,0 M, 27 ml) hasta $\text{pH} = 7,0-7,5$. La suspensión de reacción se recogió sobre un filtro y el recipiente de reacción y la torta del filtro se lavaron con agua (2x40 ml). La torta del filtro se suspendió de nuevo en agua (200 ml) durante 1 h a $T_j=20^\circ\text{C}$ y, a continuación, se filtró de nuevo. El lavado con agua (50 ml), seguido de secado a $T_j=35^\circ\text{C}$ bajo alto vacío, produjo el producto blanco bruto, compuesto (IIIc), en 7,85 g (88,8 %) de rendimiento sin corregir. Pureza según HPLC 97,5 % en área.

El compuesto (IIIc) bruto (7,5 gramos) preparado de acuerdo con el procedimiento descrito se cargó a un reactor y se lavó con 2-MeTHF (80 ml). El calentamiento a $T_j=50^\circ\text{C}$ disolvió la sustancia. Se añadió heptano (80 ml) con agitación a $T_i=45-50^\circ\text{C}$ y, a continuación, se agitó antes de ajustar la temperatura hasta $T_j=10^\circ\text{C}$. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a $T_j=35^\circ\text{C}$ bajo alto vacío lo cual produjo producto blanco, compuesto (IIIc), en 6,86 g (91,5 %). Pureza según HPLC 99,1 % en área.

^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,26 (2H, dd, $J=8,1, 6$ Hz), 7,09-7,05 (3H, m), 6,79 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 6,63 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 4,49-4,42 (1H, dd, $J=14,7, 7,5$ Hz), 4,07-3,99 (3H, m), 3,68 (8H, s), 3,06-2,91 (2H, m), 2,76 (1H, dd, $J=13,8, 4,2$ Hz), 2,56 (1H, m), 1,29 (9H, s), 1,1 (3H, t, $J=6,6$ Hz)

^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172,1 (C=O), 171,3 (C=O), 161,2 (C-F, d, $J=242,3$ Hz), 155,2 (C=O), 144,7 (C), 133,2 (C, d, $J=3,0$ Hz), 131,1 (2 carbonos, CH, d, $J=7,5$ Hz), 130,2 (2 carbonos, CH), 126,1 (C), 114,9 (2 carbonos, CH, $J=21,1$ Hz), 111,6 (2 carbonos, CH), 78,0 (C), 60,6 (CH_2), 55,9 (CH), 53,5 (CH), 52,2 (CH_2), 41,2 (CH_2), 36,4 (CH_2), 35,9 (CH_2), 28,1 (3 carbonos, CH_3), 14,0 (CH_3)

(ii) Llevada a cabo usando BH_3SMe_2 en presencia de sal de ácido cloroacético

En un reactor secado de 0,5 l con agitador vertical, se añadió el compuesto (IIc) (7,5 g, 15,84 mmol), seguido de 2-MeTHF (150 ml). La mezcla se calentó hasta 45°C para formar una solución clara. La solución se enfrió hasta 4°C y se añadió ácido cloroacético (38,9 g, 411,8 mmol), seguido de sal de sodio de ácido cloroacético (18,4 g, 158,4 mmol) a $T_i=5-13^\circ\text{C}$. A continuación, se añadió una solución de BH_3SMe_2 (15,6 g, 205,9 mmol, 19,5 ml) durante 90 minutos. Después de la adición, se ajustó la temperatura de reacción hasta $T_i=20-25^\circ\text{C}$ y se mantuvo durante 5 h después de alcanzar esta temperatura. La reacción se interrumpió lentamente con agua a $T_i=15-25^\circ\text{C}$ (150 g, 8.333 mmol, 150 ml), $\text{pH}=3,5$ en fase acuosa, y se dejó durante una noche sin agitación a $T_i=6^\circ\text{C}$. El producto, compuesto (IIIc), había precipitado fuera en la fase orgánica y la temperatura se ajustó hasta $T_i=35^\circ\text{C}$ mientras se agitaba, y se formaron dos fase claras. Se dejó que se separasen las fases y se eliminó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó tres veces con $\text{NaCl}(\text{ac})$ al 20 %. El pH en las tres fases acuosas era: 1,7, 1,1 y 1,1. Después de la eliminación de la tercera fase acuosa, la fase orgánica se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró a la mitad su volumen en un evaporador. El producto, compuesto (IIIc), comenzó a precipitar fuera y la suspensión del producto se dejó madurar a 6°C durante 19 h. La suspensión se recogió sobre un filtro y el matraz de fondo redondo y la torta del filtro se lavaron con 2-MeTHF:*n*-heptano (2x40 ml), seguido de secado a $T_j=35^\circ\text{C}$ bajo alto vacío, para producir el producto blanco bruto, compuesto (IIIc), en 8,3 g (87,6 %) de rendimiento sin corregir. Pureza según HPLC 99,4 % en área.

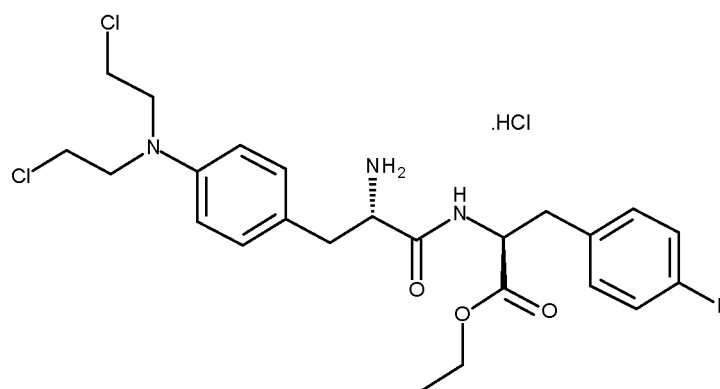
(iii) Llevada a cabo usando borano-tetrahidrofurano en presencia de sal de ácido cloroacético

En un matraz de fondo redondo secado de 100 ml con barra agitadora magnética, se añadió el compuesto (IIc) (0,75 g, 1,58 mmol) bajo un flujo de nitrógeno lento seguido de tetrahidrofurano anhidro (6 ml), ácido cloroacético (3,89 g, 41,2 mmol), y sal de sodio de ácido cloroacético (1,84 g, 15,8 mmol). A $T_1=5-13\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió una solución 1 M de BH_3THF (20,6 mmol, 20,6 ml) durante 30 minutos. Después de la adición se ajustó la temperatura de reacción entre $T_1=23-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se mantuvo durante 2 h después de alcanzar esta temperatura. La muestra control del procedimiento (HPLC) indicó reacción incompleta y la temperatura de camisa se fijó hasta $T_2=40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y cuando se alcanzó la temperatura interna $T_1=40\text{ }^{\circ}\text{C}$ la reacción se mantuvo a esta temperatura durante 2 h cuando la muestra del procedimiento (HPLC) mostró 6,7 % en área de material de partida, 7,1 % de aducto de acilación (impureza) y 84,1 % del compuesto (IIIc). La reacción se desarrolló a $T_1=23\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se dejó durante 4 días antes de que se interrumpiera lentamente con etanol (2,4 g, 3 ml). Se añadió agua (100 ml) y el pH se ajustó con K_2CO_3 1 M acuoso a pH 7. La suspensión de reacción se recogió sobre un filtro y el recipiente de reacción y la torta del filtro se lavaron con agua (2x20 ml) seguido de secado a $T_2=35\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo alto vacío lo cual produjo el producto incoloro bruto en 0,85 g (89,6 %) de rendimiento sin corregir. La pureza según HPLC era del 94,3 % en área, con una impureza principal atribuida a un aducto de cloroacilación del material de partida en 3,8 % en área.

(iv) Llevada a cabo usando BH_3SMe_2 sin adición de sal de ácido cloroacético

En un matraz de fondo redondo secado de 100 ml con barra agitadora magnética, se añadió el compuesto (IIc) (0,75 gramos, 1,58 mmol) bajo un flujo de nitrógeno lento seguido de tetrahidrofurano anhidro (6 ml) y ácido cloroacético (3,89 g, 41,2 mmol). A $T_1=5-16\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió una solución de BH_3SMe_2 (1,56 g, 20,6 mmol, 2,0 ml) durante 30. Después de la adición se ajustó la temperatura de reacción entre $T_1=25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se mantuvo durante 2,5 h después de alcanzar esta temperatura. Una muestra control del procedimiento (HPLC) indicó melflufen (Compuesto (Ib)), la forma desprotegida de Boc del Compuesto (IIIc), en 66 % en área. La reacción se interrumpió lentamente con etanol (2,9 g, 3,7 ml). El pH de la reacción se ajustó con solución de K_2CO_3 acuosa 1 M a pH=8, seguido de la adición de EtOAc (40 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se redujeron a <30 mbar / $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ a un aceite. El aceite se destiló de nuevo a partir de EtOAc (30 ml) dos veces y el residuo se secó a $T_2=23\text{ }^{\circ}\text{C}$ / 5 mbar para dejar 1,6 g de aceite parduzco. La pureza según HPLC del Compuesto (Ib) era del 66,1 % en área.

Ejemplo 4 - Preparación del compuesto (Ib) como sal clorhidrato



sal clorhidrato de (Ib)

Se cargó Boc-melflufen (compuesto (IIIc)) (5,0 g, 8,3 mmol) a un matraz de fondo redondo, equipado con barra agitadora magnética, y entrada de nitrógeno. Se añadió HCl 1,3 M (anhidro) en etanol (64 ml, 83,5 mmol, 10 eq.). Después de 19 h la conversión era del 99,4 %. Los disolventes se destilaron parcialmente a $T_2=33\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un evaporador rotatorio, seguido de la adición de etanol (18 ml). Este se repitió dos veces. Se añadieron cristales de siembra y después de 30 minutos el producto había precipitado. La suspensión se agitó durante 21 h y, a continuación, se concentró. Se añadió metil *terc*-butil éter (MTBE) (108 ml) a temperatura ambiente con una tasa equitativa durante 30 minutos. Después de 100 minutos de agitación a temperatura ambiente el precipitado se recogió por filtración al vacío y se lavó con 2x25 ml de etanol: MTBE (1:6). El secado se realizó durante una noche a $T_2=35\text{ }^{\circ}\text{C}$ / 5 mbar en horno de vacío. El rendimiento del compuesto (Ib) en forma de su sal clorhidrato, 4,0 g (90 %). Pureza según HPLC 98,7 % en área.

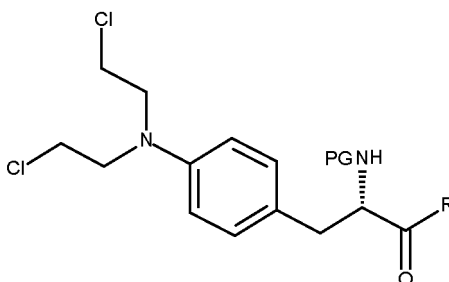
^1H -RMN (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ : 7,26 (2H, dd, $J=8,4, 8,1\text{ Hz}$), 7,17 (2H, d, $J=8,4\text{ Hz}$), 7,02 (2H, dd, $J=9, 8,4\text{ Hz}$), 6,74 (2H, d, $J=8,4\text{ Hz}$), 4,69 (1H, dd, $J=7,8, 6,3\text{ Hz}$), 4,15 (2H, dd, $J=14,1, 7,2\text{ Hz}$), 4,04 (1H, dd, $J=8,4, 5,4\text{ Hz}$), 3,76 (4H, dd, $J=6,3, 6\text{ Hz}$), 3,67 (4H, dd, $J=6,6, 5,7\text{ Hz}$), 3,17 (2H, dd, $J=14,4, 6\text{ Hz}$), 3,06-2,88 (2H, m), 1,22 (3H, t, $J=7,2\text{ Hz}$)
 ^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 172,2 (C=O), 169,8 (C=O), 163,4 (C-F, d, $J=244,5\text{ Hz}$), 147,4 (C), 133,9 (C, d, $J=3\text{ Hz}$), 132,1 (2 carbonos, CH, d, $J=7,5\text{ Hz}$), 131,8 (2 carbonos, CH), 123,4 (C), 116,2 (2 carbonos, CH, d, $J=21,9\text{ Hz}$), 113,7 (2 carbonos, CH), 62,6 (CH_2), 55,6 (CH), 55,5 (CH), 54,3 (CH_2), 41,6 (CH_2), 37,6 (CH_2), 37,6 (CH_2), 14,5 (CH_3)

El ejemplo 4 se repitió con éxito en presencia de acetato de etilo y con variadas concentraciones de HCl de 1,3 M a

2,5 M y a variadas temperaturas de 6 °C a temperatura ambiente.

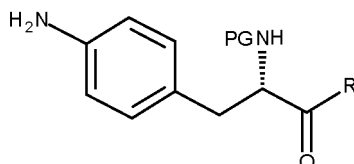
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción del compuesto (III) o un producto desprotegido del mismo:



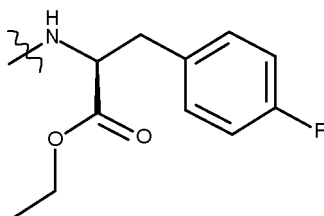
(III)

que comprende hacer reaccionar el compuesto (II)



(II)

con ácido cloroacético, en presencia de un agente reductor;
en el que PG es un grupo protector y R es OH en una forma adecuadamente protegida o



2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se realiza en presencia de un agente reductor seleccionado del grupo que consiste en borano, un complejo de borano-base Lewis, un borohidruro, un hidruro metálico, y H₂ en presencia de un catalizador metálico, y preferentemente seleccionado del grupo que consiste en BH₃ y dimetilsulfuro de borano.

3. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que PG se selecciona del grupo que consiste en metil oxicarbonilo, etil oxicarbonilo, 9-fluorenilmetil oxicarbonilo, *t*-butil oxicarbonilo, bencil oxicarbonilo, *p*-metoxibencil oxicarbonilo, 1-adamantil oxicarbonilo, *p*-bromobencil oxicarbonilo, trifluoroacetilo, cloroacetilo, fenilacetilo, benzacetilo, *p*-toluenosulfonilo, 2-nitrobencenosulfonilo, *t*-butilsulfonilo, 2- o 4-nitrobencenosulfonilo, 2,4-dinitronencesulfonilo, y 2-naftalenosulfonilo, y preferentemente es *t*-butil oxicarbonilo.

4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el cual se realiza a una temperatura en el intervalo de 3 a 50 °C, de 4 a 45 °C, o de 5 a 40 °C.

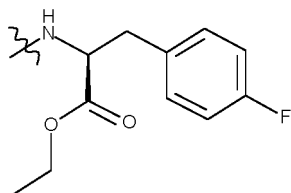
5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, el cual se realiza en presencia de un agente tampón.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agente tampón es una sal cloroacetato, por ejemplo, cloroacetato de sodio.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la relación molar de ácido cloroacético: sal

cloroacetato es de 2:1 a 5:1 y/o en el que la relación molar de compuesto (II): sal cloroacetato es de 1:7 a 1:20.

8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R es

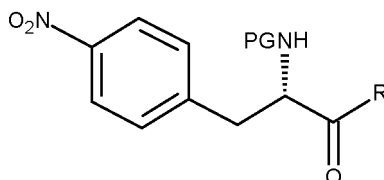


5

9. Un procedimiento de producción de una sal del compuesto (III), o una sal de un producto desprotegido del compuesto (III), que comprende los procedimientos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y una etapa de formación de la sal, por ejemplo, una etapa de formación de la sal clorhidrato.

10

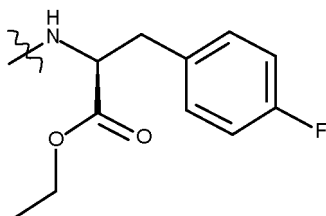
10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto (II) se ha producido haciendo reaccionar el compuesto (VI):



(VI)

15

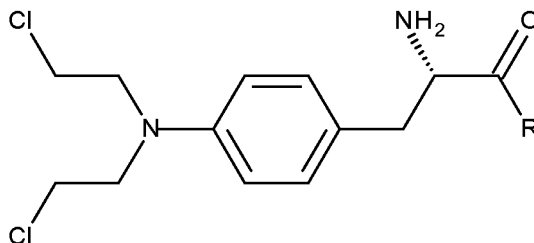
con un agente reductor, en el que PG es como se ha definido para el compuesto (II) y R es OH opcionalmente en una forma adecuadamente protegida o



20

y preferentemente en el que el agente reductor es hidrógeno y un catalizador, por ejemplo, H₂/Pd/C.

11. Un procedimiento de producción del compuesto (I), o una sal del mismo:

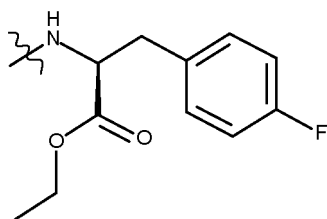


(I)

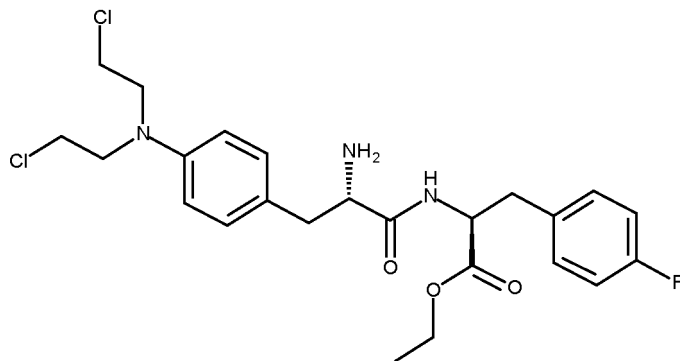
25

el cual comprende llevar a cabo un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y además desproteger el compuesto (III) para producir el compuesto (I), o una sal del mismo, en el que R es OH opcionalmente en una forma adecuadamente protegida o

30

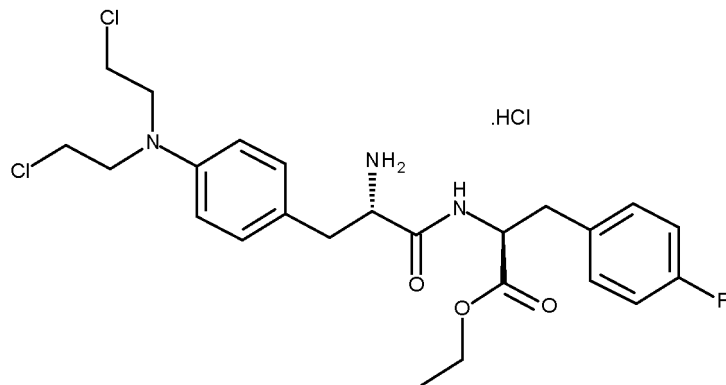


y preferentemente en el que el compuesto (I) es el compuesto (Ib), o una sal del mismo:



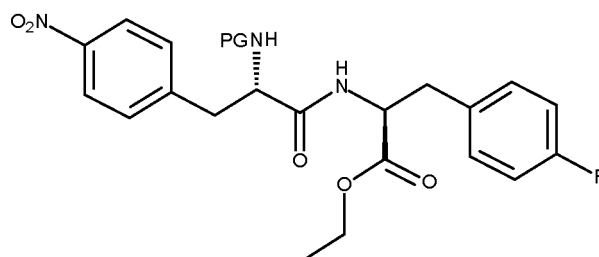
(Ib)

12. Un procedimiento de producción de una sal del compuesto (I), por ejemplo para la producción de la sal clorhidrato del compuesto (Ib):



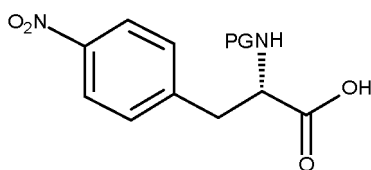
que comprende el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 y una etapa de formación de la sal, por ejemplo una etapa de formación de la sal clorhidrato.

13. Un procedimiento de producción del compuesto (VIb):



(VIb)

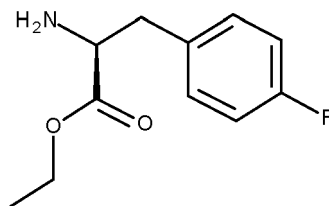
que comprende hacer reaccionar el compuesto (IV):



(IV)

5

con el compuesto (V):

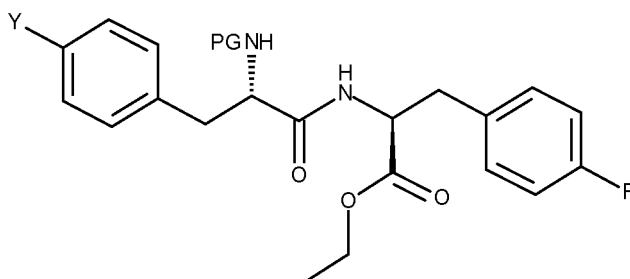


(V)

10

en el que PG es un grupo protector.

14. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



15

en el que Y es NH₂ o NO₂, y PG es un grupo protector.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que PG es *t*-butil oxycarbonilo.