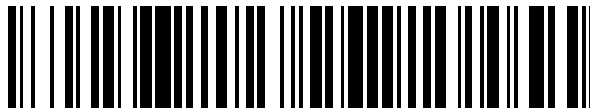


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 168**

51 Int. Cl.:

C07C 315/00 (2006.01)

C07C 315/04 (2006.01)

C07C 317/24 (2006.01)

C07C 317/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2013 PCT/US2013/026780**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013 WO13126360**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2013 E 13706898 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2817288**

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

30 Prioridad:

21.02.2012 US 201261601226 P

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

09.07.2018

73 Titular/es:

**CELGENE CORPORATION (100.0%)
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 675 168 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

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

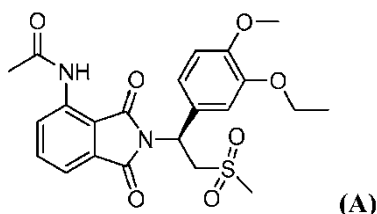
1. Campo

5 Se proporcionan en la presente memoria nuevos procedimientos para la preparación de aminosulfonas intermedias para la síntesis de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona, que es útil para prevenir o tratar enfermedades o afecciones relacionadas con un nivel o actividad anormalmente alto de TNF- α . Se proporcionan además en la presente memoria, procedimientos para la producción comercial de (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina.

2. Antecedentes

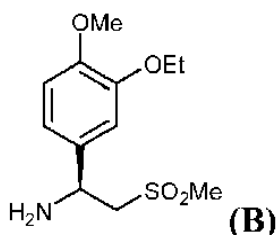
10 Las enfermedades inflamatorias tales como la artritis, afecciones artríticas relacionadas (p. ej., osteoartritis, artritis reumatoide y artritis psoriásica), enfermedad intestinal inflamatoria (p. ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), septicemia, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas, son dolencias prevalentes y problemáticas. La producción potenciada o no regulada del TNF- α juega un papel central en la respuesta inflamatoria y la administración de sus antagonistas bloquea las respuestas crónicas y agudas en modelos animales de enfermedad inflamatoria. Muchos inhibidores de moléculas pequeñas han demostrado su capacidad para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias en las que está implicado el TNF- α (para una revisión, véase Lowe, 1998 *Exp. Opin. Ther. Patents* 8:1309-1332). Una de dichas clases de moléculas son las fenetilsulfonas sustituidas como se describe en las patentes de EE.UU. n° 6.020.358; 6.962.940; 7.208.526; y 7.659.302, y publicación de patente de EE.UU. n° 2008/0234359. Por ejemplo, el enantiómero (+) de la 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona, conocido también como Apremilast, o uno de sus profármacos, metabolitos, polimorfos, sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables, es un nuevo inmunomodulador pluripotente oral que inhibe específicamente la PDE4 e inhibe la producción espontánea del TNF- α de células sinoviales reumatoides humanas y mejora la artritis experimental. (McCann *et al.*, *Arthritis Res. Ther.* 2010, 12(3):R107). Este compuesto está en un programa acelerado para el tratamiento de la psoriasis.

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



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

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



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

Aunque estos métodos son posibles y útiles para preparar el Compuesto A, hay posibilidades de alteraciones que pueden dar como resultado una síntesis más eficaz, económica, viable comercialmente y segura.

Además, se pueden extraer procedimientos específicos para la preparación de compuestos aminosulfonas de los documentos WO 2010/030345 A2, US 2010/324108 A1 y Balasubramanian et al., *Journal of the Chemical Society*, 1955, páginas 3296-3298.

La cita de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no debe considerarse como una admisión de que dicha referencia es técnica anterior de la presente solicitud.

3. Compendio

En la presente memoria se proporcionan procedimientos para la producción del compuesto intermedio clave en la preparación de Apremilast, en concreto la aminosulfona (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina (Compuesto B), que son económicos y fácilmente escalables con reactivos comerciales, y no implican ninguna separación quiral clásica. En la presente memoria se describen procedimientos para preparar aminosulfonas que comprenden las etapas de: (a) acoplamiento de un benzonitrilo opcionalmente sustituido con una dialquilsulfona; (b) hidrólisis del producto acoplado para dar una beta-cetosulfona; (c) reacción de la beta-cetosulfona con un auxiliar quiral para formar una enamina quiral; (d) reducción de la enamina quiral para dar una aminosulfona N-protegida; y (e) opcionalmente desprotección de la aminosulfona N-protegida.

Se describen también en la presente memoria procedimientos para preparar aminosulfonas que comprenden las etapas de: (a) condensación de un auxiliar quiral con un aldehído o cetona; (b) adición de un nucleófilo al producto condensado; y (c) desprotección del producto de adición.

También se describen en la presente memoria procedimientos para preparar aminosulfonas como se exponen en los Esquemas 1 y 2, en donde R y R¹-R⁶ son como se describen más adelante.

En una realización, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para preparar aminosulfonas como se expone en el Esquema 3, en donde R¹-R⁶ son como se describen más adelante.

En otra realización más, los procedimientos proporcionados en la presente memoria son útiles para preparar aminosulfonas o sus sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables. En otra realización más, los procedimientos proporcionados en la presente memoria son útiles para preparar compuestos para prevenir o tratar enfermedades o afecciones relacionadas con un nivel o actividad anormalmente altos del TNF- α . En otra realización más, los procedimientos proporcionados en la presente memoria son útiles para preparar compuestos útiles para tratar o prevenir afecciones inflamatorias.

4. Descripción detallada

4.1 Terminología

Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término "halo", "halógeno", o similar, significa -F, -Cl, -Br o -I.

Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, la expresión "halógeno de peso molecular inferior" significa -F o -Cl.

Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, la expresión "halógeno de peso molecular superior" significa -Br o -I.

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

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

Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, la expresión "alquilo inferior" significa alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, y butilo terciario (*t*Bu, o *t*-butilo).

Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término "alcoxi inferior" significa un grupo alquilo inferior que está unido a otro grupo por un átomo de oxígeno (es decir, -O-alquilo inferior). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, y butoxi terciario (*t*OBu, o *t*-butoxi).

Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término "alcohol" significa cualquier compuesto sustituido con un grupo -OH.

Salvo que se indique otra cosa, los compuestos proporcionados en la presente memoria, incluyendo los compuestos intermedios útiles para la preparación de los compuestos proporcionados en la presente memoria, que contienen grupos funcionales reactivos (tales como, sin limitación, restos carboxi, hidroxilo y amino) también incluyen sus derivados protegidos. Los "derivados protegidos" son aquellos compuestos en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con uno o más grupos protectores (también conocidos como grupos bloqueadores). Los grupos protectores adecuados para restos carboxi incluyen bencilo, *t*-butilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para grupos amino y amido incluyen acetilo, *t*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen bencilo y similares. Otros grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica. La elección y uso de grupos protectores y de las condiciones de reacción para poner y eliminar grupos protectores se describen en T. W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Ed., Wiley, Nueva York, 1999.

Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término "sustituido" cuando se usa para describir un compuesto o resto químico, significa que al menos un átomo de hidrógeno de ese compuesto o resto químico se sustituye por un segundo resto químico. En una realización, el segundo resto químico puede ser cualquier sustituyente deseado que no afecte de forma adversa a la actividad deseada del compuesto. Los ejemplos de sustituyentes son los encontrados en los compuestos de ejemplo y realizaciones descritas en la presente memoria, tales como halógeno; alquilo C₁₋₈; alqueno C₂₋₈; alquino C₂₋₈; hidroxilo; alcoxilo C₁₋₆; amino; nitro; tior; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; oxígeno (=O); halogenoalquilo (p. ej., trifluorometilo); cicloalquilo carbocíclico, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterocicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (p. ej., pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo); arilo carbocíclico o heterocíclico, monocíclico o policíclico condensado o no condensado (p. ej., fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo); amino (primario, secundario o terciario); o-alquilo inferior; o-aril, arilo; aril-alquilo inferior; CO₂CH₃; CONH₂; OCH₂CONH₂; NH₂; SO₂NH₂; OCHF₂; CF₃; OCF₃; -NH(alquilo(C₁-C₈)); -N(alquilo(C₁-C₈))₂; -NH(arilo(C₆)); -N(arilo(C₆))₂; -CHO; -CO(alquilo(C₁-C₈)); -CO(arilo(C₆)); -CO₂(alquilo(C₁-C₈)); y -CO₂(arilo(C₆)); y dichos restos también pueden estar opcionalmente sustituidos con una estructura de anillos condensados o de puente, por ejemplo -OCH₂O-. Estos sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además con un sustituyente seleccionado de dichos grupos.

Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, una composición que "carece sustancialmente" de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente 20% en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente 10% en peso, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 5% en peso, y lo más preferiblemente menos de aproximadamente 3% en peso del compuesto.

Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, la expresión "estereoquímicamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y carece sustancialmente de otros estereoisómeros de ese compuesto. En algunas realizaciones, como se usa en la presente memoria, una composición con un exceso enantiomérico ("ee") de aproximadamente 99%, 95%, 90%, 85%, u 80% es estereoquímicamente puro.

Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, la expresión "enantioméricamente puro" significa una composición estereoisoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral.

5 Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término "racémico" o "racemato" significa aproximadamente 50% de un enantiómero y aproximadamente 50% del enantiómero correspondiente con respecto a todos los centros quirales en la molécula. La descripción abarca todos los compuestos enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, diastereoisoméricamente puros, diastereoisoméricamente enriquecidos y mezclas racémicas de los compuestos proporcionados en la presente memoria.

10 Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, la expresión "procedimiento(s) proporcionados en la presente memoria" se refiere a los métodos descritos en la presente memoria que son útiles para preparar un compuesto proporcionado en la presente memoria. Las modificaciones de los métodos descritos en la presente memoria (p. ej., materiales de partida, reaccionantes, grupos protectores, disolventes, temperaturas, tiempos de reacción, purificación) también están abarcadas por las presentes realizaciones.

15 Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término "añadir" o similar, significa poner en contacto un reaccionante, reactivo, disolvente, catalizador o similar, con otro reactivo, reaccionante, disolvente, catalizador o similar. Los reaccionantes, reactivos, disolventes, catalizadores o similares se pueden añadir individualmente, simultáneamente, o por separado y se pueden añadir en cualquier orden. Se puede añadir en presencia o ausencia de calor y opcionalmente se pueden añadir en una atmósfera inerte.

20 Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término "acoplamiento" o similar, significa la unión covalente de dos o más reaccionantes por reacción/reacciones químicas. La unión se puede facilitar mediante ácido(s), base(s), agente(s) activante(s), y similares. La unión puede ocurrir en presencia o ausencia de calor, luz, sonido (ultrasonidos), radiación de microondas, y similares, y puede ocurrir opcionalmente en una atmósfera inerte.

25 Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, una reacción que se ha "completado sustancialmente" o se lleva hasta "completarse sustancialmente" significa que la reacción contiene más de aproximadamente 80% de rendimiento en porcentaje, más preferiblemente más de aproximadamente 90% de rendimiento en porcentaje, incluso más preferiblemente más de aproximadamente 95% de rendimiento en porcentaje y lo más preferiblemente más de aproximadamente 97% de rendimiento en porcentaje del producto deseado.

30 Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido orgánico o inorgánico no tóxico, farmacéuticamente aceptable. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a ácidos acético, benenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico y *p*-toluenosulfónico. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables específicas son sales de hidrocloruro, ácido maleico y ácido tartárico.

35 Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término "hidrato" significa un compuesto proporcionado en la presente memoria o una de sus sales, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

40 Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término "solvato" significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente con un compuesto proporcionado en la presente memoria. El término "solvato" incluye hidratos (p. ej., monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares).

Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término "polimorfo" significa formas cristalinas sólidas de un compuesto proporcionado en la presente memoria o complejo del mismo. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden presentar diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas.

45 Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término "tautómero" se refiere a formas isómeras de un compuesto que pueden estar en equilibrio entre sí. La concentración de las formas isómeras dependerá del entorno en el que se encuentre el compuesto y puede ser diferente dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o es una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, las enaminas e iminas pueden presentar las siguientes formas isómeras, que se denominan tautómeros una de otra.



50 Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, la frase "enfermedades o afecciones relacionadas con un nivel anormalmente alto de TNF- α " significa enfermedades o afecciones que no se originarían,

se sufrirían o causarían síntomas si el nivel o actividad del TNF- α fuera menor, o enfermedades o afecciones que se pueden prevenir o tratar disminuyendo el nivel o actividad del TNF- α .

5 Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término "trata", "tratamiento", "tratar" o similares, se refiere a la reducción o mejora del avance, gravedad y/o duración de una enfermedad o afección, o a la mejora de uno o más síntomas (preferiblemente, uno o más síntomas discernibles) de una enfermedad o afección que resulta de la administración de una o más terapias (p. ej., uno o más agentes terapéuticos tales como un compuesto proporcionado en la presente memoria).

10 Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término "previene", "prevención", "prevenir" o similares, se refiere a la reducción en el riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o afección dada, o a la reducción o inhibición de la reaparición, inicio o desarrollo de uno o más síntomas de una enfermedad o afección dada.

15 Acrónimos o símbolos para grupos o reactivos tienen la siguiente definición: ProtG = grupo protector; Cbz = benciloxicarbonilo; Boc = *t*-butiloxicarbonilo; Fmoc = 9-fluorenilmetoxicarbonilo; *p*-TsOH = ácido *para*-toluenosulfónico; TFA = ácido trifluoroacético; TMSCl = cloruro de trimetilsililo; DMAP = *N,N*-dimetilaminopiridina; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; CDI = 1,1'-carbonyldiimidazol; NBS = *N*-bromosuccinimida; VAZO[®] = 1,1'-azobis-(ciclohexanocarbonitrilo); DMF = *N,N*-dimetilformamida; THF = tetrahidrofurano; DCM = diclorometano; MTBE = éter de metilo y *tert*-butilo.

20 Si hay discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, se le debe otorgar más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de la misma no está indicada, p. ej., con negrita o líneas de trazos, debe interpretarse que la estructura o parte de la misma abarca todos los estereoisómeros de la misma.

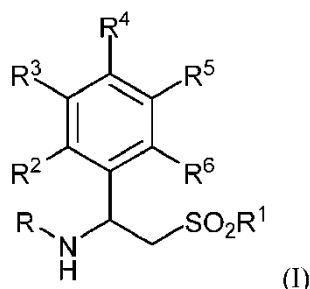
Las realizaciones proporcionadas en la presente invención se pueden entender de forma más completa por referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, que se pretende que ilustren realizaciones de ejemplo no limitantes de la invención.

25 4.2 Procedimientos

Se proporcionan en la presente memoria procedimientos económicos y eficaces para la producción comercial de aminosulfonas quirales, que pueden ser compuestos intermedios para la síntesis de la 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona (Apremilast), que es útil para prevenir o tratar enfermedades o afecciones relacionadas con un nivel o actividad anormalmente alto del TNF- α . En particular, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para la producción comercial de la (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina (Compuesto B).

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

Se describen en la presente memoria procedimientos para preparar un compuesto de Fórmula I:



o una de sus sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, en donde:

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

40 R¹ es alquilo C₁-C₆;

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

Ar es arilo,

que comprende las secuencias alternativas de etapas de: (a) acoplamiento de un benzonitrilo opcionalmente sustituido con una dialquilsulfona; (b) hidrólisis del producto acoplado para dar una beta-cetosulfona; (c) reacción de la beta-cetosulfona con un auxiliar quiral para formar una enamina quiral; (d) reducción de la enamina quiral para dar una aminosulfona N-protegida; y (e) opcionalmente desprotección de la aminosulfona N-protegida.

5 También se describen en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de fórmula I en donde R es -CH(CH₃)fenilo.

También se describen en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de fórmula I en donde R es hidrógeno.

10 También se describen procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de fórmula I en donde R¹ es -CH₃.

También se describen en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de fórmula I en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H, y R⁴ y R⁵ son cada uno alcoxi C₁-C₆.

15 También se describen en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de fórmula I en donde R es -CH(alquil C₁-C₆)arilo, R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es alcoxi C₁-C₆, y R⁵ es alcoxi C₁-C₆.

También se describen en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de fórmula I en donde R es -CH(CH₃)fenilo, R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es -CH₃, R⁴ es -OCH₃, y R⁵ es -OCH₂CH₃.

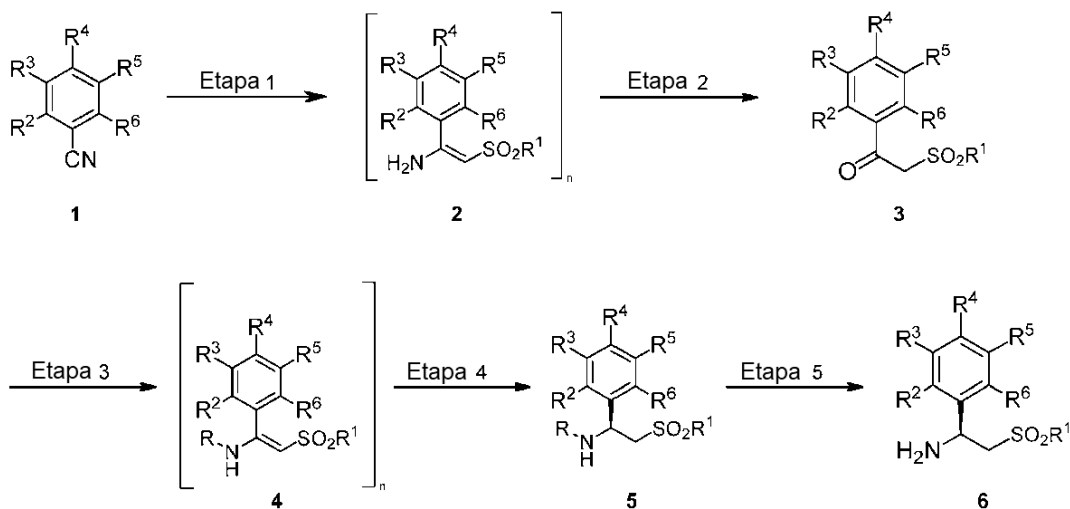
También se describen en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de fórmula I en donde R, R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es alcoxi C₁-C₆, y R⁵ es alcoxi C₁-C₆.

20 También se describen en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de fórmula I en donde R, R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es -CH₃, R⁴ es -OCH₃, y R⁵ es -OCH₂CH₃.

La etapa de acoplamiento en el procedimiento descrito antes puede ocurrir en condiciones básicas. La etapa de hidrólisis en el procedimiento descrito antes puede ocurrir en condiciones ácidas. La etapa de reacción con un auxiliar quiral descrita en el procedimiento anterior puede ocurrir en presencia de un ácido. La enamina quiral se puede reducir en condiciones aquirales para dar una aminosulfona N-protegida.

El benzonitrilo puede ser el 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo. La dialquilsulfona puede ser la dimetilsulfona. El auxiliar quiral puede ser la (S)-α-metilbencilamina, que también se conoce como (S)-feniletilamina. El auxiliar quiral puede ser la (R)-terc-butilsulfonamida. El ácido usado cuando se hace reaccionar un auxiliar quiral puede ser un ácido de Lewis. El ácido usado cuando se hace reaccionar con un auxiliar quiral puede ser el ácido de Lewis tetraetóxido de titanio (Ti(OEt)₄). El ácido usado cuando se hace reaccionar con un auxiliar quiral puede ser el ácido de Bronsted ácido *para*-toluenosulfónico (*p*-TsOH). La desprotección de la aminosulfona N-protegida puede ser por desbencilación. La desbencilación puede ser por hidrogenación catalítica. El agente de reducción puede ser borohidruro sódico (NaBH₄).

35 Se describen en la presente memoria procedimientos para preparar aminosulfonas, que comprenden la reducción diastereoselectiva de una enamina derivada de un auxiliar quiral como se representa en el siguiente esquema 1.



ESQUEMA 1

Cada uno de R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ puede ser como se ha definido antes. El Esquema 1, Etapa 1 se caracteriza como acoplamiento, la Etapa 2 es la hidrólisis de la enamina, la Etapa 3 es la formación de enamina con el auxiliar quiral, la Etapa 4 es la reducción diastereoselectiva de la enamina, y la Etapa 5 es la desprotección opcional de la aminosulfona N-protegida.

- 5 En el Esquema 1, en la etapa 1, la dimetilsulfona (R¹ = -CH₃) se desprotona con butil-litio, y se añade al anión resultante el 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo **1** (en donde R² = R³ = R⁶ = H; R⁴ = -OCH₃, R⁵ = -OCH₂CH₃). La enamina resultante **2** (en donde R¹ = -CH₃) después se hidroliza en la Etapa 2 con HCl acuoso para proporcionar la β-cetosulfona **3**. Este compuesto intermedio después se hace reaccionar en la Etapa 3 con la (S)-α-metilbencilamina en presencia de 2,0 equivalentes de tetraóxido de titanio o una cantidad catalítica (0,2 equivalentes) de ácido paratoluenosulfónico para formar la enamina **4** quiral (en donde R = (S)-α-metilbencilo), que no se aísla, sino que en su lugar se reduce in situ en la Etapa 4 por la adición de borohidruro sódico y ácido acético, para proporcionar la aminosulfona protegida con bencilo **5**. El compuesto **5** opcionalmente se puede purificar por conversión en una sal (p. ej., una sal de hidrocioruro), después aislar (p. ej., como el solvato de isopropanol de la sal de HCl). En la Etapa final 5, la debencilación por hidrogenación catalítica sobre un catalizador de Pd-C al 10% o Pd-C al 5% en metanol, elimina selectivamente el grupo α-metilbencilo "R" y libera la aminosulfona **6**, que es el Compuesto B (en donde R = R² = R³ = R⁶ = H; R¹ = -CH₃, R⁴ = -OCH₃, R⁵ = -OCH₂CH₃).

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

- 20 También se describen en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula I en donde R es hidrógeno.

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

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

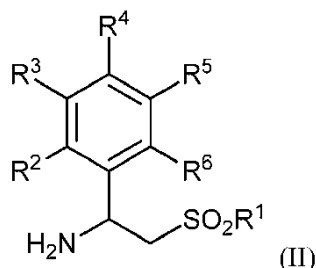
- 25 En el Esquema 1, se describen en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula I en donde R es -CH(alquil C₁-C₆)arilo, R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es alquilo C₁-C₆, R⁴ es alcoxi C₁-C₆, y R⁵ es alcoxi C₁-C₆.

- 30 En el Esquema 1, se describen en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula I en donde R es -CH(CH₃)fenilo, R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es -CH₃, R⁴ es -OCH₃, y R⁵ es -OCH₂CH₃.

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

En el Esquema 1, se describen en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula I en donde R, R², R³ y R⁶ son cada uno H, R¹ es -CH₃, R⁴ es -OCH₃, y R⁵ es -OCH₂CH₃.

- 35 También se describen en la presente memoria procedimientos para preparar un compuesto de Fórmula II:



o una de sus sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R¹ es alquilo C₁-C₆; y

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

que comprende las secuencias alternativas de las etapas de: (a) condensación de un auxiliar quiral con un aldehído o cetona; (b) adición de un nucleófilo al producto condensado; y (c) desprotección del producto de adición.

También se describen en la presente memoria los procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R¹ es -CH₃.

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

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

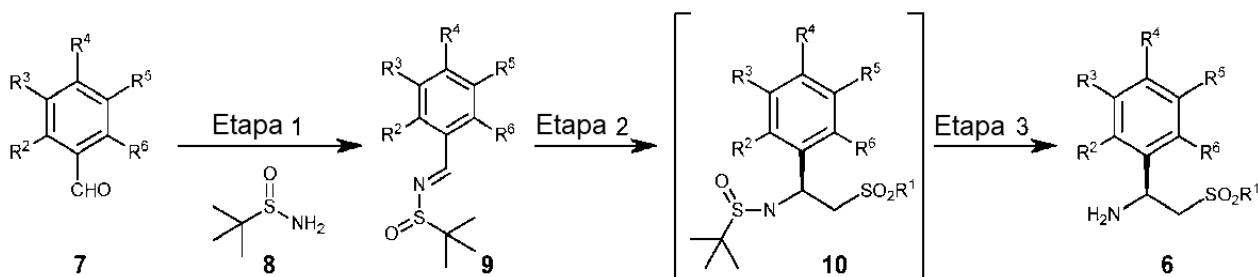
- 5 También se describen en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H; R^1 es $-CH_3$, $R^4 = -OCH_3$, y R^5 es $-OCH_2CH_3$.

La etapa de adición en el procedimiento descrito antes puede ocurrir en condiciones básicas. La desprotección del producto de adición puede ocurrir en condiciones ácidas.

- 10 En este procedimiento, el aldehído puede ser el 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído. En este procedimiento, el auxiliar quiral puede ser la (R)-(+)-terciario-butilsulfamida o (R)-terc-butilsulfamida (llamado auxiliar de Ellman). Véase Liu et al., *JACS*, (1997) 119:9913. En este procedimiento, el auxiliar quiral puede ser la (S)- α -metilbencilamina. En este procedimiento, el nucleófilo puede ser el anión de litio de la dimetilsulfona, que se puede preparar opcionalmente por desprotonación con butil-litio.

- 15 La condensación de la terc-butanosulfamida disponible en el mercado, con aldehídos y cetonas procede en condiciones suaves y proporciona terc-butanosulfoniliminas con rendimientos altos. El grupo terc-butanosulfonilo activa estas iminas para la adición de muchas clases diferentes de nucleófilos. La eliminación posterior del grupo terc-butanosulfonilo en condiciones suaves proporciona limpiamente los productos de amina. Estas terc-butanosulfoniliminas se han usado como compuestos intermedios en la síntesis asimétrica de muchas unidades estructurales versátiles (Ellman et al., *Acc. Chem. Res.*, (2002) 35:984) incluyendo beta-aminoácidos y ésteres (véase, p. ej., Jacobsen y Skrydstrup, *J. Org. Chem.*, (2003) 68:7122; Tang y Ellman, *J. Org. Chem.*, (2002) 67:7819; Tang y Ellman, *J. Org. Chem.*, (1999) 64:12).
- 20

También se describen en la presente memoria procedimientos para preparar aminosulfonas, que comprenden la adición diastereoselectiva de una imina derivada de un auxiliar quiral como se representa en el siguiente Esquema 2.



25 ESQUEMA 2

Cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 puede ser en cada caso como se ha definido antes. En el Esquema 2, la Etapa 1 se caracteriza como la formación de imina, la Etapa 2 es la adición diastereoselectiva, la Etapa 3 es la desprotección de la aminosulfona N-protegida.

- 30 En el Esquema 2, en la Etapa 1, el 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído 7 (en donde $R^2 = R^3 = R^6 = H$; $R^4 = -OCH_3$, $R^5 = -OCH_2CH_3$) se condensa con la (R)-(+)-terciario-butilsulfamida 8 (llamada auxiliar de Ellman) para dar la imina 9. En la Etapa 2, la dimetilsulfona ($R^1 = -CH_3$) se desprotona con butil-litio, y después se añade a la imina 9. En la Etapa 3 final, el producto de adición intermedio 10 resultante se desprotege entonces en condiciones suaves (p. ej., HCl en metanol) para dar la aminosulfona 6, que es el Compuesto B (en donde $R^2 = R^3 = R^6 = H$; $R^1 = -CH_3$, $R^4 = -OCH_3$, $R^5 = -OCH_2CH_3$).
- 35

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

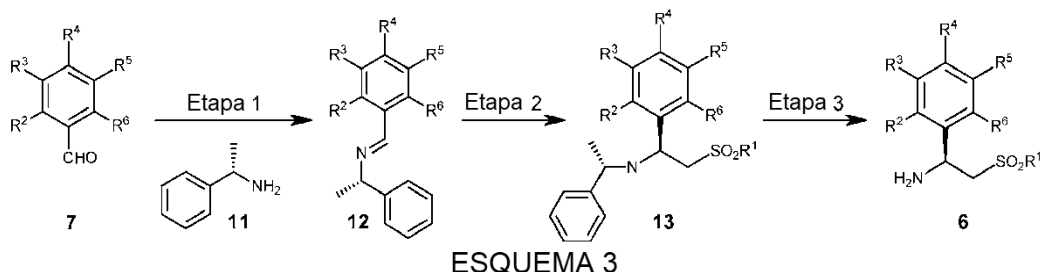
En el Esquema 2, se describen en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H, y R^4 y R^5 son cada uno alcoxi C_1-C_6 .

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

En el Esquema 2, se describen en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H; R^1 es $-CH_3$, R^4 es $-OCH_3$, y R^5 es $-OCH_2CH_3$.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para preparar aminosulfonas, que comprenden la adición diastereoselectiva de una imina derivada de un auxiliar quiral como se representa en el siguiente Esquema 3.

5



En estas realizaciones, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 es en cada caso como se ha definido antes. En una realización del Esquema 3, la Etapa 1 se caracteriza como la formación de imina, la Etapa 2 es la adición diastereoselectiva, la Etapa 3 es la desprotección de la aminosulfona N-protegida.

10

En una realización del Esquema 3, en la Etapa 1, el 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído **7** (en donde $R^2 = R^3 = R^6 = H$; $R^4 = -OCH_3$, $R^5 = -OCH_2CH_3$) se condensa con la (S)-α-metilbencilamina **11** para dar la imina **12**. En la Etapa 2, la dimetilsulfona ($R^1 = -CH_3$) se desprotona con butil-litio, después se añade a la imina **12** (para un ejemplo de adición diastereoselectiva a la imina, véase, p. ej., la patente de EE.UU. n° 5.932.749, en donde se añadió reactivo de Grignard de alilo a la (S)-α-metilbencilamina del 3,4-metilendioxi-benzaldehído con 82% de rendimiento y 99% de e.d.). En la Etapa 3 final, el producto de adición intermedio **13** resultante (obsérvese que es el mismo producto que se puede obtener como Compuesto 5 en algunas realizaciones del Esquema 1 anterior) después se desprotege (p. ej., hidrogenación catalítica) para dar la aminosulfona **6**, que es el Compuesto B (en donde $R^2 = R^3 = R^6 = H$; $R^1 = -CH_3$, $R^4 = -OCH_3$, $R^5 = -OCH_2CH_3$).

15

En una realización del Esquema 3, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^1 es $-CH_3$.

20

En una realización del Esquema 3, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H, y R^4 y R^5 son cada uno alcoxi C_1-C_6 .

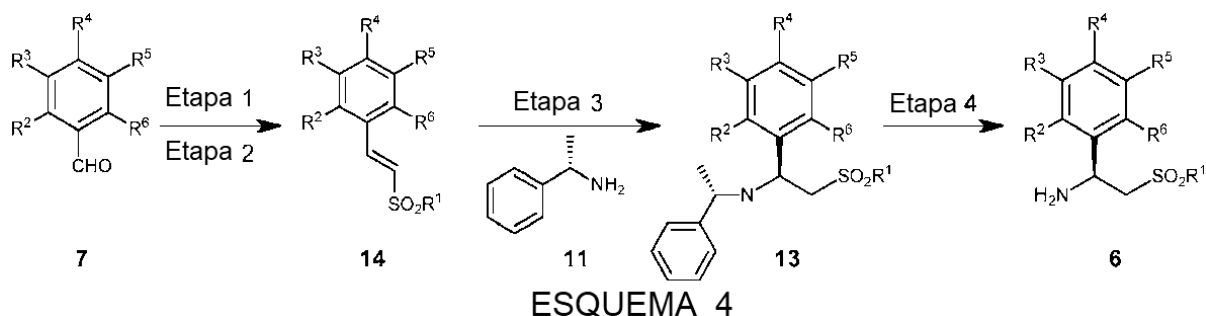
En una realización del Esquema 3, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H; R^1 es alquilo C_1-C_6 , R^4 es alcoxi C_1-C_6 , y R^5 es alcoxi C_1-C_6 .

25

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

En otra realización, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para preparar aminosulfonas que comprenden la adición diastereoselectiva de un auxiliar quiral a una sulfona aquiral como se representa en el siguiente Esquema 4.

30



35

En estas realizaciones, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es en cada caso como se ha definido antes. En una realización del Esquema 4, la Etapa 1 se caracteriza como adición nucleófila, la Etapa 2 es deshidratación, la Etapa 3 es adición diastereoselectiva, y la Etapa 4 es desprotección de la aminosulfona N-prottegida.

5 En una realización del Esquema 4, en las Etapas 1 y 2, el 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído **7** (en donde $R^2 = R^3 = R^6 = H$; $R^4 = -OCH_3$, $R^5 = -OCH_2CH_3$) se condensa con una dialquilsulfona (p. ej., dimetilsulfona desprotonada con butil-litio, en donde $R^1 = -CH_3$), para dar la estilil-sulfona α,β -insaturada **14**. En la Etapa 3, se añade el auxiliar quiral (S)- α -metilbencilamina **11**, que se puede desprotonar (p. ej., con base butil-litio) o en forma neutra, al producto de adición **14** para dar el producto intermedio **13** (obsérvese que es el mismo producto que se puede obtener como Compuesto 5 en algunas realizaciones del esquema 1 anterior). En la Etapa 4 final, después se desprotege el producto **13** (p. ej., hidrogenación catalítica) para dar la aminosulfona **6**, que es el Compuesto B (en donde $R^2 = R^3 = R^6 = H$; $R^1 = -CH_3$, $R^4 = -OCH_3$, $R^5 = -OCH_2CH_3$).

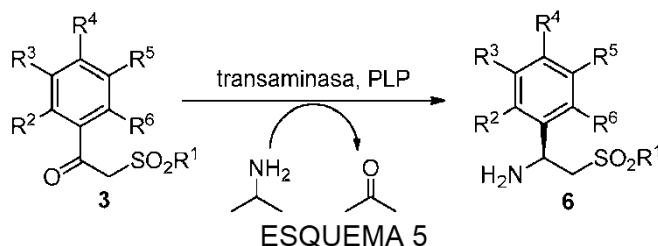
En una realización del Esquema 4, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^1 es $-CH_3$.

15 En una realización del Esquema 4, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H, y R^4 y R^5 son cada uno alcoxi C_1-C_6 .

En una realización del Esquema 4, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H; R^1 es alquilo C_1-C_6 , R^4 es alcoxi C_1-C_6 , y R^5 es alcoxi C_1-C_6 .

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

En otras realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para preparar aminosulfonas que comprenden la transaminación enzimática como se representa en el siguiente esquema 5.



25 En estas realizaciones, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es en cada caso como se ha definido antes. La producción biocatalítica de aminas usa enzimas de la clase transaminasa, que transfieren el grupo amino de un compuesto orgánico donador tal como isopropilamina a un aceptor cetona o aldehído (*Curr. Org. Chem.*, (2010), 14:1914-1927; para un ejemplo de uso de la transaminación enzimática en una etapa de formación de API, véase *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2011), 50:1974-1976). En algunas realizaciones proporcionadas en la presente memoria, el sustrato sería la β -cetosulfona **3**, que también es un compuesto intermedio en los esquemas descritos en la presente memoria.

En una realización del Esquema 5, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^1 es $-CH_3$.

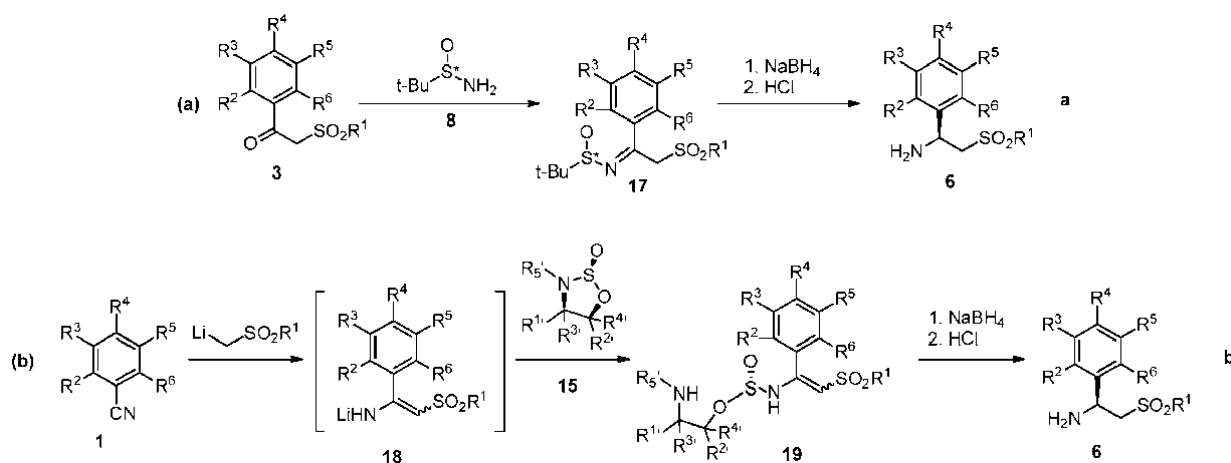
35 En una realización del Esquema 5, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H, y R^4 y R^5 son cada uno alcoxi C_1-C_6 .

En una realización del Esquema 5, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H; R^1 es alquilo C_1-C_6 , R^4 es alcoxi C_1-C_6 , y R^5 es alcoxi C_1-C_6 .

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

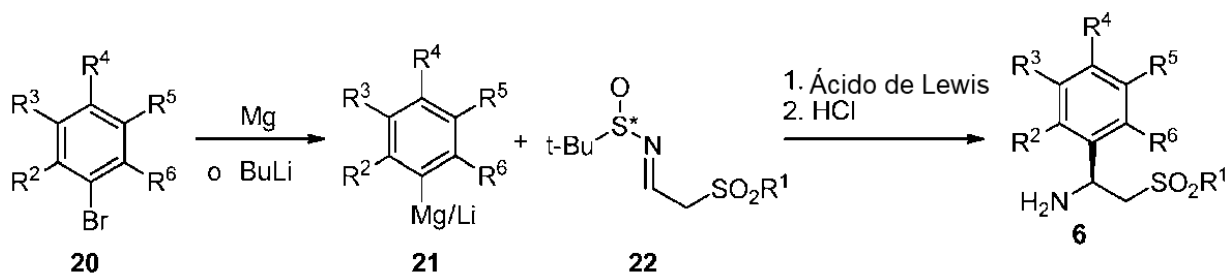
En otras realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para preparar aminosulfonas que comprenden la reducción diastereoselectiva con borohidruro de un aducto de auxiliar quiral como se representa en el siguiente Esquema 6.

45



ESQUEMA 6

- 5 En estas realizaciones, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es en cada caso como se ha definido antes. R^1 - R^4 en cada caso son independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 . En algunas realizaciones del esquema 6a, la β -cetossulfona **3** se condensa con una sulfinamida quiral **8**. Después la sulfinilimina quiral resultante **17** se reduce de forma diastereoselectiva usando borohidruro sódico para dar la aminosulfona **6**, lo cual es similar a la ruta descrita en el Esquema 1, en donde el auxiliar quiral es una sulfinamida en lugar de la α -metilbencilamina. En una realización del Esquema 6a, la sulfonamida quiral **8** es el auxiliar de Ellman, la terc-butilsulfinamida. En otra realización, como se representa en el esquema 6b, la enamida de litio **18** obtenida del acoplamiento del benzonitrilo **1** con una dialquilsulfona que se desprotonó con butil-litio, se hace reaccionar después con un derivado de 2-óxido de oxatiazolidina quiral **15** para formar un sulfinato de cetimina **19**, que después sufre reducción diastereoselectiva tras tratamiento con borohidruro sódico para dar la aminosulfona **6** (véase, p. ej., *Org. Proc. Res. Dev.*, (2006), 10:327-333).
- 15 En una realización del Esquema 6, se proporcionan en la presente memoria los procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^1 es $-\text{CH}_3$.
- En una realización del Esquema 6, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H, y R^4 y R^5 son cada uno alcoxi C_1 - C_6 .
- 20 En algunas realizaciones del Esquema 6, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H; R^1 es alquilo C_1 - C_6 , R^4 es alcoxi C_1 - C_6 , y R^5 es alcoxi C_1 - C_6 .
- En algunas realizaciones del Esquema 6, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H; R^1 es $-\text{CH}_3$, R^4 es $-\text{OCH}_3$, y R^5 es $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.
- 25 En otras realizaciones más, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para preparar aminosulfonas que comprenden la adición estereoselectiva de un anión de arilo a aldimina con un auxiliar quiral como se representa en el siguiente Esquema 7.



ESQUEMA 7

En estas realizaciones, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es en cada caso como se ha definido antes. En algunas realizaciones del esquema 7, un areno metalado **21** hecho a partir de bromobenceno **20** se hace reaccionar con un derivado de sulfinilimina quiral **22** del 2-(metilsulfonyl)acetaldehído (p. ej., terc-butil-sulfinilimina quiral). En algunas realizaciones del Esquema 7, es necesario activar la sulfinilimina, por ejemplo con un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro. La adición diastereoselectiva de la sulfonamida, y la posterior hidrólisis proporciona entonces la aminosulfona quiral **6**. Se han descrito transformaciones similares en la bibliografía (*JACS*, (1997), 119:9913-9914; *Tet. Lett.*, (2001), 42:2051-2054).

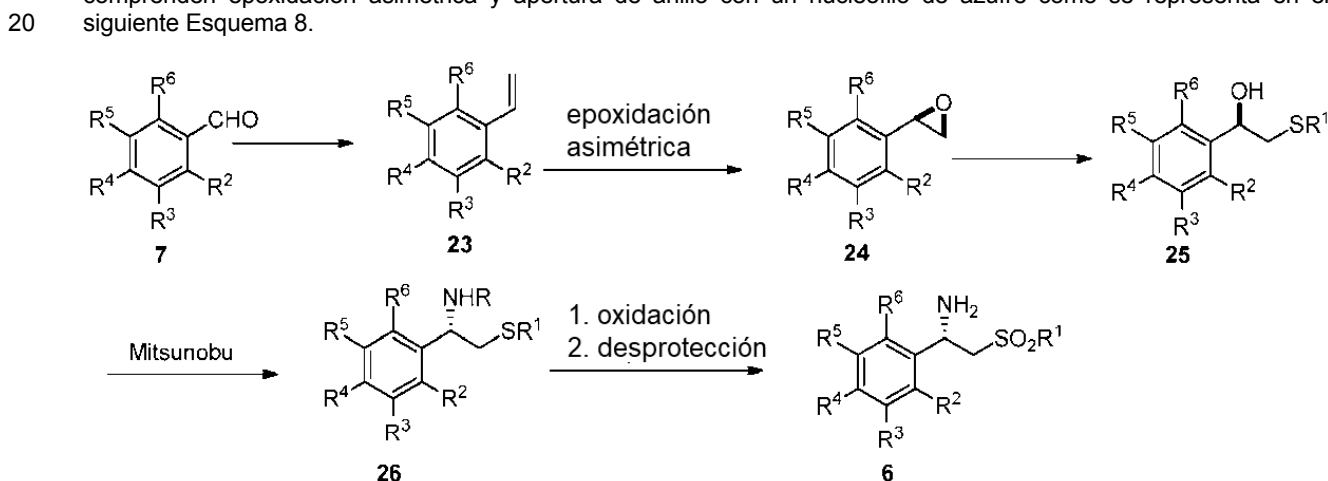
En una realización del Esquema 7, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^1 es $-\text{CH}_3$.

10 En una realización del Esquema 7, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H, y R^4 y R^5 son cada uno alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$.

En una realización del Esquema 7, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H; R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, R^4 es alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, y R^5 es alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$.

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

En otra realización, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para preparar aminosulfonas que comprenden epoxidación asimétrica y apertura de anillo con un nucleófilo de azufre como se representa en el siguiente Esquema 8.



ESQUEMA 8

En estas realizaciones, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es en cada caso como se ha definido antes. En algunas realizaciones del Esquema 8, la conversión del benzaldehído **7** en el correspondiente estireno **23** se puede llevar a cabo por diferentes reacciones de metilación, por ejemplo, la reacción de Wittig. La posterior epoxidación asimétrica proporciona entonces un epóxido quiral **24**; se conocen en la bibliografía diversos métodos para la epoxidación asimétrica de estirenos para proporcionar óxidos de estireno enantioméricamente enriquecidos (*Tet.*, (2010), 66:6309-6320; *J. Inorg. Organomet. Polym.*, (2010), 20:675-683). Este epóxido se puede abrir con un nucleófilo de azufre tal como tiometóxido ($R^1 = -\text{CH}_3$) para dar un derivado de 2-(alquiltio)etanol **25**. Después se usa la interconversión de grupos funcionales rutinaria, tal como la reacción de Mitsunobu, para convertir el alcohol en una amina **26** (libre o protegida), con retención o inversión de la configuración según se necesite. La oxidación del sulfuro a una sulfona, seguido de desprotección del nitrógeno opcional proporciona la aminosulfona quiral **6**.

En una realización del Esquema 8, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^1 es $-\text{CH}_3$.

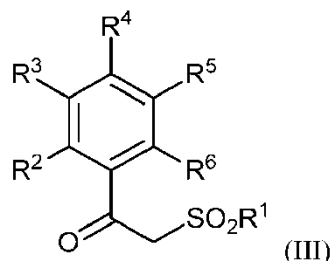
35 En una realización del Esquema 8, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H, y R^4 y R^5 son cada uno alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$.

En algunas realizaciones del Esquema 8, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H; R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, R^4 es alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, y R^5 es alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$.

En algunas realizaciones del Esquema 8, se proporcionan en la presente memoria procedimientos descritos antes para preparar un compuesto de Fórmula II en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H; R^1 es $-\text{CH}_3$, R^4 es $-\text{OCH}_3$, y R^5 es $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

4.3 Compuestos

- 5 También se describen en la presente memoria compuestos de Fórmula (III):



y sus sales, hidratos, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

- 10 cada R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es en cada caso independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ o $-\text{NO}_2$.

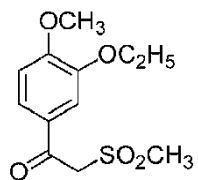
Se describen en la presente memoria compuestos de Fórmula (III), en donde R^1 es $-\text{CH}_3$.

Se describen en la presente memoria compuestos de Fórmula (III), en donde R^2 , R^3 y R^6 son cada uno H, y R^4 y R^5 son cada uno alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$.

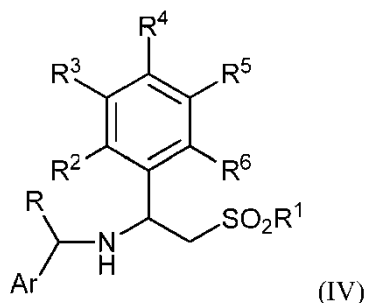
- 15 Se describen en la presente memoria compuestos de Fórmula (III), en donde R^1 es alquilo; R^2 es H; R^3 es H; R^4 es alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; R^5 es alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; y R^6 es H.

Se describen en la presente memoria compuestos de Fórmula (III), en donde R^1 es $-\text{CH}_3$; R^2 es H; R^3 es H; R^4 es $-\text{OCH}_3$; R^5 es $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; y R^6 es H.

El compuesto de Fórmula (III) puede ser:



- 20 En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de Fórmula (IV):



y sus sales, hidratos, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

- 25 cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 es en cada caso independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ o $-\text{NO}_2$; y

Ar es arilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IV) es racémico. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 4 es el enantiómero (+) o (-).

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

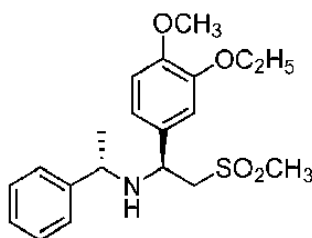
- 5 En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de Fórmula (IV), en donde R², R³ y R⁶ son cada uno H y R⁴ y R⁵ son cada uno alcoxi C₁-C₆.

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

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

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria compuestos de Fórmula (IV), en donde R es -CH₃. R¹ es -CH₃; R² es H; R³ es H; R⁴ es -OCH₃; R⁵ es -OCH₂CH₃; R⁶ es H; y Ar es fenilo. En una realización, dicho compuesto es la sal de hidrocioruro. En una realización, dicha sal de hidrocioruro es el solvato de isopropanol.

En una realización, el compuesto de Fórmula (IV) es:



- 15 Se ilustran realizaciones particulares proporcionadas en la presente memoria mediante la síntesis de la aminosulfona Compuesto B en los esquemas anteriores. Las modificaciones de variables que incluyen, pero no se limitan a disolventes de reacción, tiempos de reacción, temperaturas de reacción, reactivos, materiales de partida y grupos funcionales en las realizaciones particulares de la síntesis del Compuesto B, serán evidentes para los expertos en la técnica.
- 20

5. Ejemplo

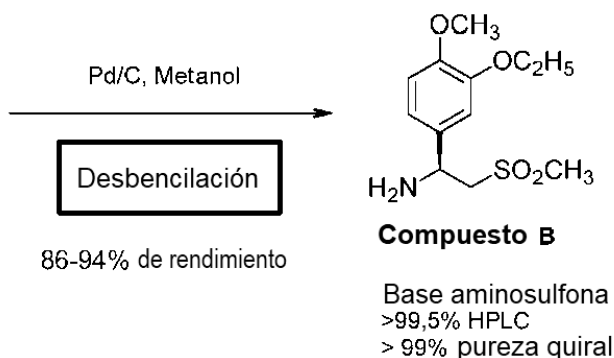
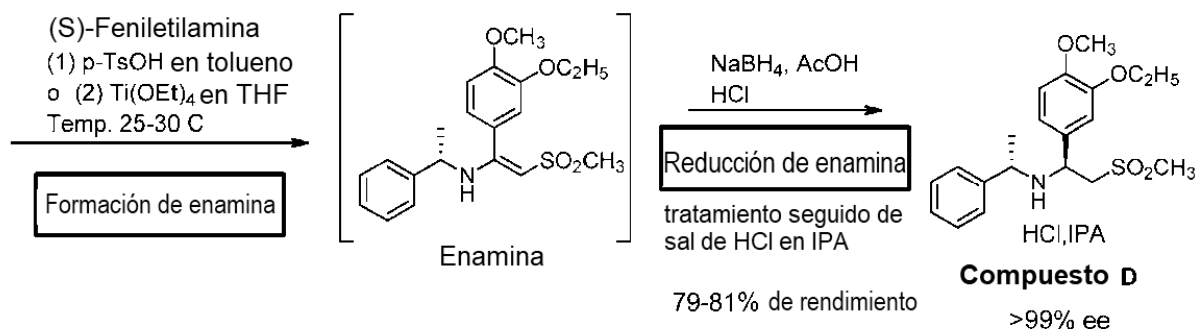
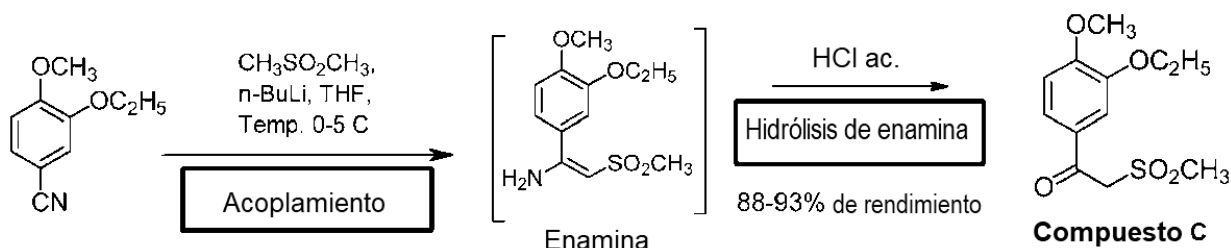
Ejemplo de referencia 1

Síntesis de la (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina (Compuesto B) por el Esquema 1

- 25 En una primera etapa, se trató el 3-etoxi-4-metoxi benzonitrilo (100 g, 0,564 mol) con el anión de la dimetilsulfona (106,2 g, 1,128 mol, 2,0 eq), con n-BuLi (640 ml, 1,019 mol, 1,8 eq, 15% en solución de n-Hexano) y en tetrahidrofurano (900 ml) como disolvente para dar una enamina que, tras hidrólisis *in situ* con ácido clorhídrico 2N (800 ml), dio la 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletanona (135-143 g) (Compuesto C), con 88-93% de rendimiento y con >98% de pureza química por HPLC.

- 30 En la segunda etapa, tras tratamiento del ceto derivado (100 g, 0,367 mol) Compuesto C con (S)-(-)-1-feniletilamina (150 ml, 1,165 mol, 3,17 eq) en tolueno (500 ml) como disolvente con ácido para-toluenosulfónico catalítico (14,0 g, 0,073 mol, 0,2 eq) y separación del agua por destilación Dean-Stark, se formó una imina intermedia, que se trató, sin aislar, con borohidruro sódico (20,8 g, 0,551 mol, 1,5 eq) en medio ácido, seguido de hidrólisis del borato resultante con solución acuosa de hidróxido sódico o ácido clorhídrico, para dar el derivado N-bencilado de la aminosulfona quiral, [1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletil]-(1-feniletil)amina (Compuesto D). Este producto se aisló como el solvato de isopropanol de su sal de hidrocioruro para dar el producto puro (137 - 141 g) con 79-81% de rendimiento a lo largo de dos etapas, con >99% de pureza química y >99% de pureza quiral. La formación de la enamina también se puede llevar a cabo usando el ácido de Lewis fuerte Ti(OEt)₄ en tetrahidrofurano como disolvente.
- 35

- 40 Finalmente, el derivado de aminosulfona N-bencilado Compuesto D (100 g, 0,211 mol) se hidrogenó con Pd/C al 5% (5,0 g), en disolvente metanol (1000 ml) y a temperatura ambiente, para dar la S-aminosulfona Compuesto B puro (49 - 54 g) con 86-94% de rendimiento y >99% de pureza quiral y química.



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 Datos para la (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletanona (Compuesto B)

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

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

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

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

Esta ruta se demostró en una escala de 100 kg. El compuesto C y el compuesto D eran previamente desconocidos en la bibliografía, y son compuestos intermedios nuevos usados para la síntesis de (S)-aminosulfona.

10 Había un 15% de rendimiento global, que se mejoró a 45%, que es mejor que el rendimiento global de 30% observado típicamente en el procedimiento tradicional.

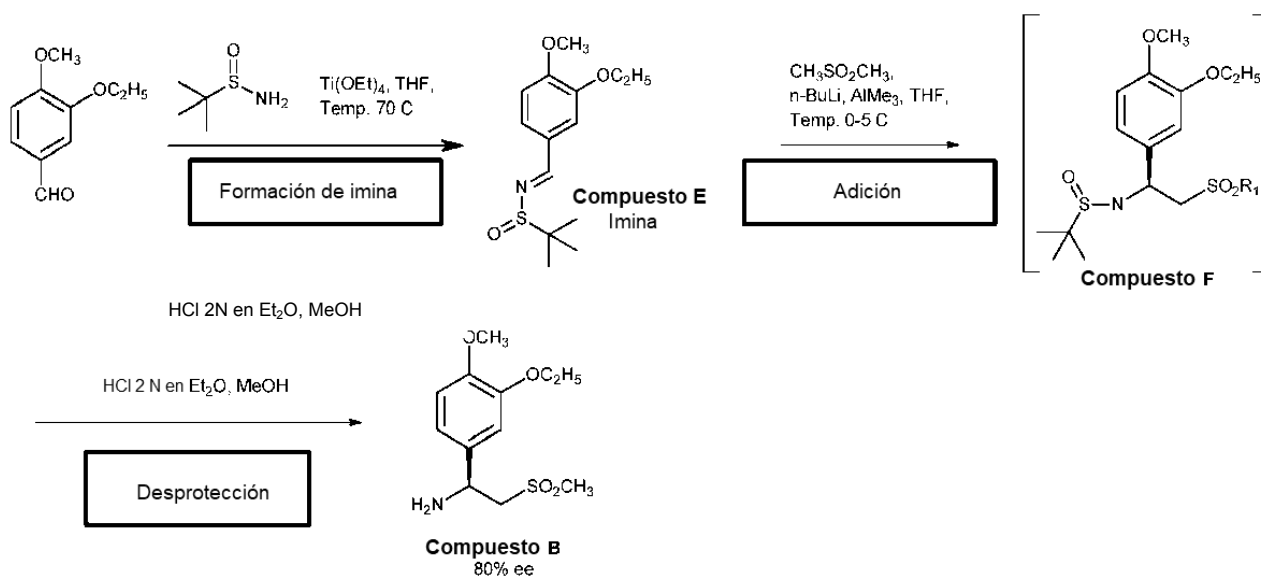
Ejemplo de referencia 2

Síntesis de (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina (Compuesto B) por el esquema 2

15 En la primera etapa, se cargó un matraz de reacción con 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (2,0 g, 11 mmol), (R)-terc-butilsulfonamida (auxiliar de Ellman) (1,5 g, 12,2 mmol, 1,1 equiv) y THF (20 vol) y después se trató con Ti(OEt)₄ (4,6 ml, 22 mmol, 2,0 equiv, ~20% de Ti). La reacción se calentó durante ~6 h a 65-67°C, después se enfrió a 20-25°C y se añadió a solución acuosa de NaCl al 2% (20 vol). La suspensión se filtró y el precipitado blanco (sales de titanio) se lavó con EtOAc. La parte orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para dar la (E)-N-(3-etoxi-4-metoxibenciliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Compuesto E).

20 En la segunda etapa, se cargó un matraz de reacción con el compuesto E (1,0 g, 3,5 mmol), AlMe₃ (1,9 ml, 3,9 mmol, 1,1 equiv) en THF (7 vol) y después se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota una solución de Me₂SO₂ (0,4 g, 4,2 mmol, 1,2 equiv), n-BuLi (1,4 ml, 3,5 mmol, 1,0 equiv) en THF (3 vol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, después se calentó a 20-25°C y se agitó durante 3-4 h. Se añadió HCl 6N en i-PrOH (1,0 ml, 1,2 equiv) seguido de MTBE (10-15 ml) y después se agitó durante 12 h. El sólido se recogió por filtración y se lavó con MTBE par dar la N-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Compuesto F).

30 Finalmente, se cargó un matraz de reacción con el compuesto F en MeOH (10 vol) a 20-25°C, después se trató con HCl/Et₂O 2N (~2 ml, 2,0 equiv) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el sólido resultante se disolvió en agua/EtOAc. La parte acuosa se neutralizó y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y después se concentraron para proporcionar la (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina (Compuesto B).



Datos para la (E)-N-(3-etoxi-4-metoxibenciliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Compuesto E)

Parámetros de HPLC: Aquity UPLC C18, 2,1 x 150 mm, 1,7 µm, de 10:90 a 90:10, CH₃CN:H₃PO₄ al 0,1% en agua, 35°C, 0,85 ml/min, 240 nm, 98% de área. RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,4 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,1 (d, 1H, J=9Hz), 4,07 (q, 2H, J=6 Hz), 3,9 (s, 3H), 1,4 (t, J=6 Hz), 1,2 (s, 9H).

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

- 5 LC/MS ES⁺ (M + 1) 378; Parámetros de HPLC: Aquity UPLC C18, 2,1 x 150 mm, 1,7 µm, de 10:90 a 90:10, CH₃CN:H₃PO₄ al 0,1% en agua, 35°C, 0,85 ml/min, 240 nm, >98% de área.

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

Parámetros de HPLC: Aquity UPLC C18, 2,1 x 150 mm, 1,7 µm, de 10:90 a 90:10, CH₃CN:H₃PO₄ al 0,1% en agua, 35°C, 0,85 ml/min, 240 nm, >89% de área.

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

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,0 (s, 1H), 6,99-6,8 (d, 2H), 4,3-4,0 (m, 1H), 4,0 (q, 2H, J=6 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,5-3,1 (m, 4H), 2,9 (s, 3H), 1,4 (t, 3H, J=6 Hz).

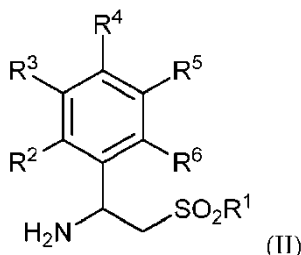
- 15 Los procedimientos descritos en la presente memoria proporcionan rutas sintéticas eficaces, económicas, comercialmente viables, no perjudicial para el medio ambiente y seguras, para preparar aminosulfonas quirales, y evitar la resolución clásica para separar enantiómeros no deseados de la mezcla racémica, como es necesario en el procedimiento tradicional. En particular, algunos procedimientos proporcionados en la presente memoria no requieren ninguna separación quiral para sintetizar la aminosulfona quiral Compuesto B, eliminando la necesidad de usar la N-acetil-L-leucina quiral para la resolución quiral. La capacidad para aislar el enantiómero individual objetivo de la aminosulfona quiralmente puro y evitar la formación de la sal de leucina en el procedimiento químico posterior hacia el compuesto Apremilast (es decir, eliminar el peso extra de N-acetil-L-leucina e isómero (R) no deseado) es una ventaja añadida que permite tamaños de lotes mayores dentro de las instalaciones de fabricación existentes.
- 20

- 25 Los procedimientos proporcionados en la presente memoria evitan la eliminación del enantiómero redundante (p. ej., el isómero (R)-aminosulfona después de la separación de la (S)-aminosulfona Compuesto B objetivo). Los procedimientos proporcionados en la presente memoria son más eficaces y no perjudiciales para el medio ambiente porque no hay formación del enantiómero no deseado, por lo tanto, no hay necesidad de tratar o incinerar el isómero no deseado; por consiguiente, mejoran el rendimiento y la calidad del isómero objetivo, lo cual es un desarrollo de la química verde. Debido a la mejora del rendimiento, aumenta la productividad con menor tiempo necesario para la operación.

30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (II):



o una de sus sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, en donde:

5 R^1 es alquilo C_1-C_6 ; y

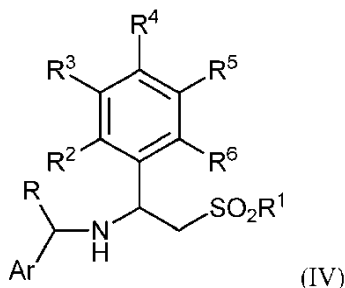
cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es en cada caso independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-CF_3$, $-CN$ o $-NO_2$,

que comprende transformaciones sintéticas seleccionadas del grupo que consiste en:

10 adición de un auxiliar quiral a una estilil-sulfona, transaminación enzimática, reducción diastereoselectiva con borohidruro de un aducto de Ellman, adición estereoselectiva de anión de arilo a aldimina con auxiliar quiral, epoxidación asimétrica y apertura de anillo con un nucleófilo de azufre, y sus combinaciones.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde R^1 es $-CH_3$; R^2 es H; R^3 es H; R^4 es $-OCH_3$; R^5 es $-OCH_2CH_3$; y R^6 es H.

3. Un compuesto de Fórmula (IV):



15

o una de sus sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R es alquilo C_1-C_6 ;

R^1 es alquilo C_1-C_6 ;

20 cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es en cada caso independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-CF_3$, $-CN$ o $-NO_2$; y

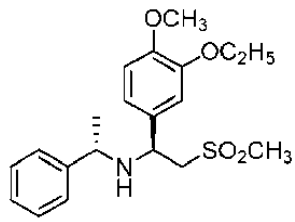
Ar es arilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el compuesto de Fórmula (IV) es racémico.

5. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el compuesto de Fórmula (IV) es el enantiómero (+) o (-).

25 6. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R es $-CH_3$; R^1 es $-CH_3$; R^2 es H; R^3 es H; R^4 es $-OCH_3$; R^5 es $-OCH_2CH_3$; R^6 es H; y Ar es fenilo.

7. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el compuesto es:



8. El compuesto de la reivindicación 6 o 7, en donde el compuesto es la sal de hidrocloreuro.

9. El compuesto de la reivindicación 6 o 7, en donde el compuesto es el solvato de isopropanol de la sal de hidrocloreuro.