



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 607**

51 Int. Cl.:
C07D 209/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06786450 .4**

96 Fecha de presentación : **07.07.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1904445**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2008**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de antagonistas del receptor de taquiquinina de hidroisindolina.**

30 Prioridad: **11.07.2005 US 698237 P**
13.07.2005 US 698761 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.06.2011

73 Titular/es: **MERCK SHARP & DOHME Corp.**
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065, US

72 Inventor/es: **Kuethé, Jeffrey;**
Yin, Jingjun;
Huffman, Mark, A. y
Journet, Michel

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 360 607 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 fabricación de antagonistas del receptor de taquiquinina de hidroisoindolina

Antecedentes de la invención

5 La presente solicitud se refiere a un procedimiento de fabricación de ciertos antagonistas del receptor de taquiquinina de hidroisoindolina.

La sustancia P es un undecapéptido de origen natural que pertenece a la familia de péptidos de la taquiquinina, denominándose así esta última debido a su rápida acción contráctil sobre el tejido muscular liso extravascular. Las taquiquininas se distinguen por una secuencia carboxilo-terminal conservada. Además de la sustancia P, las taquiquininas de mamífero conocidas incluyen la neuroquinina A y la neuroquinina B. La nomenclatura actual designa a los receptores para sustancia P, neuroquinina A y neuroquinina B como neuroquinina-1 (NK-1), neuroquinina-2 (NK-2) y neuroquinina-3 (NK-3), respectivamente.

15 Los antagonistas de taquiquinina, y en particular sustancia P, son útiles en el tratamiento de afecciones clínicas que se caracterizan por la presencia de un exceso de actividad de taquiquinina, en particular de sustancia P, incluyendo trastornos del sistema nervioso central, nocicepción y dolor, trastornos gastrointestinales, trastornos de la función de la vejiga y enfermedades respiratorias.

Se desvela un procedimiento alternativo para preparar compuestos de la misma clase estructural en el documento WO2005/073191 (Merck & Co., Inc.) que reivindica prioridad a partir del 26 de enero de 2005. El procedimiento se analiza adicionalmente a continuación en el presente documento.

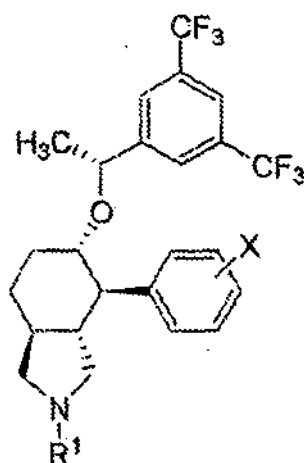
20 El documento WO97/14671 (Merck & Co., Inc.) desvela compuestos que tienen un resto ciclohexano en lugar de la isoquinolina hidrogenada de los compuestos de la presente solicitud; además, el grupo fenilo en la posición 2 de este resto ciclohexano no está sustituido por flúor.

Sumario de la invención

25 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar ciertos compuestos de hidroisoindolina que son útiles como antagonistas del receptor de neuroquinina-1 (NK-1), e inhibidores de taquiquinina y, en particular, la sustancia P. Los compuestos son útiles en el tratamiento de ciertos trastornos, incluyendo emesis, incontinencia urinaria, depresión y ansiedad.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la invención incluye un procedimiento de fabricación de antagonistas del receptor de taquiquinina de hidroisoindolina de Fórmula (I)



(I)

30

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R1 se selecciona entre el grupo que consiste en

- (2) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (3) ciclopentenona, que está sin sustituir o sustituida con halógeno, hidroxilo o metilo,
- (4) -(CO)-alquilo C₁₋₆,

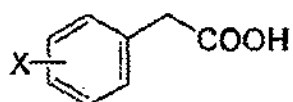
- (5) $-(CO)-NH_2$,
- (6) $-(CO)-NH$ alquilo C_{1-6} , y
- (7) $-(CO)-N$ (alquil C_{1-6})(alquilo C_{1-6});

X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 5
- (1) hidrógeno,
 - (2) flúor, y
 - (3) metilo;

que comprende:

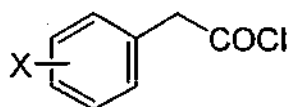
Etapla (a) hacer reaccionar un ácido fenilacético de Fórmula (2)



(2)

10

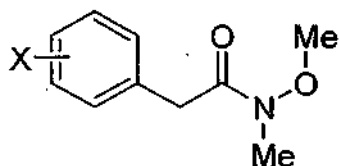
con $SOCl_2$ en un disolvente aprótico opcionalmente en presencia de un primer catalizador para proporcionar un compuesto de Fórmula (3)



(3)

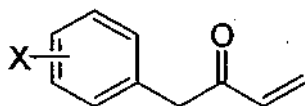
15

Etapla (b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (3) con $NHMeOMe$ en presencia de una base inorgánica acuosa para proporcionar una amida de Weinreb de Fórmula (4)



(4)

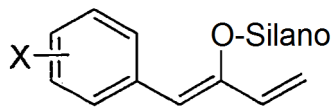
Etapla (c) hacer reaccionar la amida de Weinreb de Fórmula 4 con un reactivo de Grignard adecuado en un segundo disolvente aprótico seguido de una primera inactivación con Ac_2O y una segunda inactivación con un ácido inorgánico acuoso para proporcionar una enona de Fórmula (5)



(5)

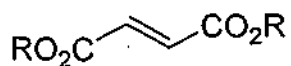
20

Etapla (d) hacer reaccionar la enona de Fórmula (5) con un reactivo de silano en un tercer disolvente aprótico y una base orgánica para proporcionar un dieno de Fórmula (6)



(6)

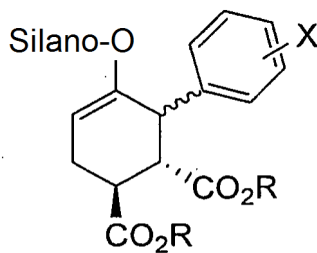
Etapa (e) hacer reaccionar un dieno de Fórmula (6) con un fumarato de Fórmula (7)



(7)

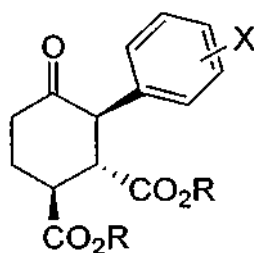
en la que R es (-)-metilo

5 y un ácido de Lewis en un disolvente no polar para proporcionar un compuesto de Fórmula (8)



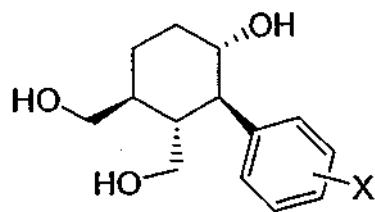
(8)

*Etapa (f) hidrolizar un compuesto de Fórmula (8) con reactivos de hidrólisis adecuados en un disolvente orgánico polar para proporcionar un compuesto de Fórmula (9)



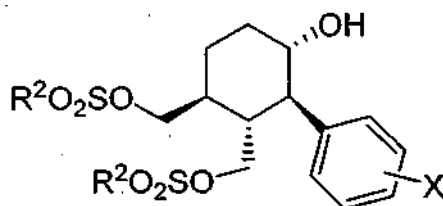
(9)

10 Etapa (g) reducir la funcionalidad de cetona del compuesto de Fórmula (9) con un primer agente reductor, seguido de reducción de CO₂R con un segundo agente reductor en un disolvente aprótico para proporcionar un triol de Fórmula (10)



(10)

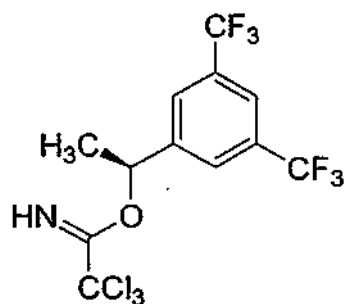
Etapa (h) hacer reaccionar el triol de Fórmula (10) con un cloruro de alquilsulfonilo en presencia de una base orgánica para proporcionar un compuesto de Fórmula (11)



(11)

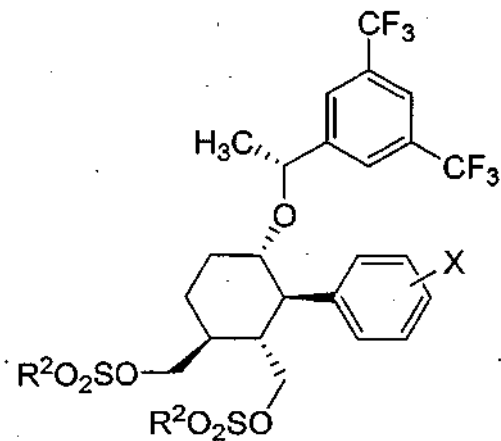
5 en la que R² es metilo, etilo o propilo,

Etapa (i) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11) con un compuesto de Fórmula (12)



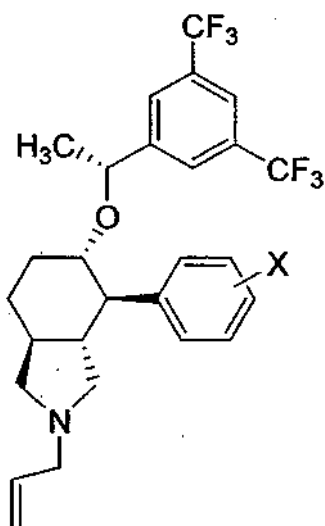
(12)

en presencia de un catalizador ácido en un disolvente aprótico para producir un compuesto de Fórmula (13)



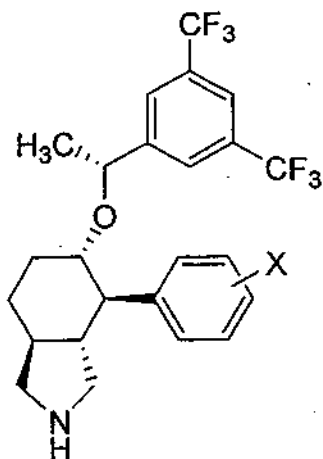
(13)

Etapa (j) ciclar el compuesto de Fórmula (13) con alilamina en un disolvente polar para proporcionar un compuesto de Fórmula (14)



(14)

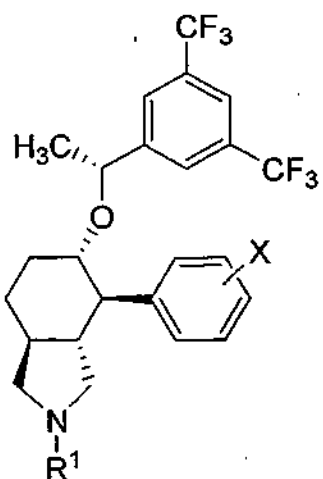
5 Etapa (k) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (14) con un tercer catalizador seguido de la adición de ácido para proporcionar un compuesto de Fórmula (15)



(15)

en forma de una sal de ácido;

Etapa (I) hacer reaccionar la sal de ácido del compuesto de Fórmula (15) con un reactivo de funcionalización en un disolvente polar para proporcionar el compuesto de Fórmula (I)



(I)

5

Con respecto a la Etapa (a), la relación de equivalentes de (2) con respecto a SOCl_2 es típicamente de 9:11 a 1:1,4. La relación preferida es 1:1,2. Para los propósitos de la presente solicitud, el disolvente aprótico incluye tolueno y benceno. Se prefiere tolueno. Para los propósitos de la presente memoria descriptiva, el primer catalizador se define de forma que incluye dimetilformamida. La relación de equivalentes molares de (2) con respecto al primer catalizador es de 0,02. La reacción se realiza típicamente en un intervalo de temperaturas de 20 a 100 °C. El intervalo preferido es de 60 a 80 °C. Se deja que la reacción se desarrolle hasta que se completa sustancialmente, típicamente en 0,5 horas a 3 horas.

10

Con respecto a la Etapa (b), la relación de equivalentes molares de (3) con respecto a NHMeOMe (en forma de la sal HCl) es típicamente de 1:1,2 a 1: 2,0. La relación preferida es 1:1,5. La reacción se realiza típicamente en un intervalo de temperaturas de -20 a 40 °C. El intervalo preferido es 0 a 20 °C. Se deja que la reacción se desarrolle hasta que se completa sustancialmente, típicamente en 1 a 4 horas. En un aspecto preferido, la Etapa (a) y la Etapa (b) se realizan en un solo paso sin aislamiento del intermedio.

15

Con respecto a la Etapa (c), la relación de equivalentes molares de (4) con respecto al reactivo de Grignard es típicamente de 0,9:1,1 a 1,0:1,6. Preferentemente, existe un exceso de reactivo de Grignard, tal como un exceso del 20% al 40%. Los reactivos de Grignard incluyen vinil magnesio o bromuro de vinil magnesio. Para los propósitos de la presente memoria descriptiva, el segundo disolvente aprótico incluye tolueno, THF, Metil-t-butil éter (MTBE). El

20

disolvente preferido es una mezcla de tolueno y THF. La reacción se realiza típicamente en un intervalo de temperaturas de -78 a 0 °C. El intervalo preferido es de -40 a -20 °C. La reacción se interrumpe con 1,5 a 2 equiv. de anhídrido acético y después con un tampón ácido acuoso tal como NH₄Cl, típicamente de 0,5 a 2 horas después de que haya comenzado la reacción.

5 Con respecto a la Etapa (d), la relación molar de (5) con respecto al reactivo de silano es típicamente de 0,9:1 a 1:2,0. La relación preferida es 1:1,6. Los reactivos de silano adecuados incluyen clorotrietilsilano, clorotrimetilsilano y t-butildimetilclorosilano. El reactivo de silano preferido es clorotrietilsilano o clorotrimetilsilano. La relación molar de (5) con respecto a la base orgánica es típicamente de 0,9:1 a 1:2,0. La relación preferida es 1:1,6. Las bases orgánicas adecuadas incluyen trietilamina, etildiisopropilamina y DBU. La base preferida es etildiisopropilamina. Los disolventes adecuados incluyen THF, MeCN, tolueno, benceno y éter. El disolvente preferido es una mezcla de MeCN, THF y tolueno. La reacción se realiza típicamente en un intervalo de temperaturas de 0 a 30 °C. El intervalo preferido es 15-25 °C. Se deja que la reacción se desarrolle hasta que se completa sustancialmente, típicamente en 16 a 30 horas.

15 Con respecto a la Etapa (e), la relación molar de (6) con respecto a (7) es típicamente de 0,9:1 a 1:1,6. La relación preferida es 1:1,2. La relación molar de (6) con respecto al catalizador de ácido de Lewis es típicamente de 1:1,2 a 1:3,0. La relación preferida es 1:1,7. Los catalizadores de ácido de Lewis adecuados incluyen Et₂AlCl, iBu₂AlCl y EtAlCl₂. El catalizador de ácido de Lewis preferido es Et₂AlCl. Los disolventes adecuados incluyen tolueno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y benceno. El disolvente preferido es tolueno. La reacción se realiza típicamente en un intervalo de temperaturas de -40 a 30 °C. El intervalo preferido es de 0 a 20 °C. Se deja que la reacción se desarrolle hasta que se completa sustancialmente, típicamente en 24 a 48 horas.

20 Con respecto a la Etapa (f), la relación molar de (8) con respecto al agente de hidrólisis es típicamente de 0,9:1 a 1:2,0. La relación preferida es 1:1,2. Los agentes de hidrólisis adecuados incluyen HCl acuoso, HBr, HF y HI. El agente de hidrólisis preferido es HCl acuoso. Los disolventes adecuados incluyen MeCN y THF. El disolvente preferido es MeCN. La reacción se realiza típicamente en un intervalo de temperaturas de 0 a 40 °C. El intervalo preferido es de 15 a 25 °C. Se deja que la reacción se desarrolle hasta que se completa sustancialmente, típicamente en 1 a 4 horas.

25 Con respecto a la Etapa (g), la relación molar de (9) con respecto al primer agente reductor es típicamente de 0,9:1 a 1:1,8. La relación preferida es 1:1,5. Los primeros agentes reductores adecuados incluyen LiAl(OtBu)₃H y NaBH₄. El primer agente reductor preferido es LiAl(OtBu)₃H. La relación molar de (9) con respecto al segundo agente reductor es típicamente de 1:1,2 a 1:2,5. La relación preferida es 1:1,3. Los segundos agentes reductores adecuados incluyen LiAlH₄ y LiBH₄. El segundo agente reductor preferido es LiAlH₄. Los disolventes adecuados incluyen THF y diglima. El disolvente preferido es THF. La reacción se realiza típicamente a un intervalo de temperaturas de -70 a 20 °C para la primera reducción y de -20 a 60 °C para la segunda reducción. El intervalo preferido es de -40 a -25 °C para la primera reducción y de 20 a 40 °C para la segunda reducción. Se deja que la reacción se desarrolle hasta que se completa sustancialmente, típicamente en 1 a 5 horas para la primera reducción y de 2 a 18 horas para la segunda reducción.

30 Con respecto a la Etapa (h), la relación molar de (10) con respecto al cloruro de alcanosulfonilo es típicamente de 1:2 a 1:3. La relación preferida es de 1:2,3 a 1:2,4. Los cloruros de alcanosulfonilo adecuados incluyen cloruro de n-propanosulfonilo, cloruro de etanosulfonilo y cloruro de metanosulfonilo. El cloruro de alcanosulfonilo preferido es cloruro de n-propanosulfonilo. La relación molar de (10) con respecto a la base orgánica es típicamente de 1:2 a 1:3. La relación preferida es de 1:2,3 a 1:2,4. Las bases orgánicas adecuadas incluyen 2,4,6-colidina, etildiisopropilamina, tetrametilpiperidina, pentametilpiperidina, 2,6-lutidina y trietilamina. La base orgánica preferida es 2,4,6-colidina. Los disolventes adecuados incluyen MeCN, THF, cloruro de metileno, EtOAc, iPrOAc, 1,2-dicloroetano. El disolvente preferido es una mezcla de MeCN y EtOAc. La reacción se realiza típicamente en un intervalo de temperaturas de -20 a 40 °C. El intervalo preferido es de 15 a 25 °C. Se deja que la reacción se desarrolle hasta que se completa sustancialmente, típicamente en 3 a 20 horas.

35 Con respecto a la Etapa (i), la relación molar de (11) con respecto a (12) es típicamente de 1,2:1 a 2,5:1. La relación preferida es de 1,4:1 a 1,6:1. La relación molar de (11) con respecto al catalizador ácido es típicamente de 1:0,05 a 1:0,40. La relación preferida es 1:0,15 a 1:0,25. Los catalizadores ácidos adecuados incluyen HBF₄, BF₃ y CF₃SO₃H. El catalizador ácido preferido es HBF₄. Los disolventes adecuados incluyen cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, tolueno, trifluorotolueno y ciclohexano. El disolvente preferido es una mezcla de cloruro de metileno, ciclohexano y trifluorotolueno. La reacción se realiza típicamente en un intervalo de temperaturas de -20 a 20 °C. El intervalo preferido es de -15 a -10 °C. Se deja que la reacción se desarrolle hasta que se completa sustancialmente, típicamente en 15 a 24 horas.

50 Con respecto a la Etapa (j), la relación molar de (13) con respecto a alilamina es típicamente de 1:5 a 1:10. La relación preferida es 1:5. Los disolventes adecuados incluyen 2-propanol, MeOH, EtOH, i-PrOAc. El disolvente preferido es 2-propanol. La reacción se realiza típicamente en un intervalo de temperaturas de 55-80 °C. El intervalo preferido es 55-60 °C. Se deja que la reacción se desarrolle hasta que se completa sustancialmente, típicamente en 3 a 6 horas.

Con respecto a la Etapa (k), la relación molar de (14) con respecto al catalizador es típicamente de 1:0,01 (1% en moles) a 1:0,05 (5% en moles). La relación preferida es 1:0,01. La relación molar de (14) con respecto a agua es típicamente de 1:4,5. La relación preferida es 1:4,5. Los disolventes adecuados incluyen THF, MTBE. El disolvente preferido es THF. La reacción se realiza típicamente en un intervalo de temperaturas de la temperatura ambiente a 50 °C. El intervalo preferido es 40-45 °C. Se deja que la reacción se desarrolle hasta que se completa sustancialmente, típicamente en 2 a 12 horas.

Con respecto a la Etapa (l), la relación molar de (15) con respecto a X' es típicamente de 1:1,1 a 1:1,5. La relación preferida es 1:1,1. Los disolventes adecuados incluyen 2-propanol, tolueno. El disolvente preferido es 2-propanol. El agente de funcionalización incluye, pero sin limitación, un haluro de alquil(arilo), un triflato de alquil(arilo), un anhídrido dialquil(aril)carbónico, un haluro de acilo, un cloroformiato de alquil(arilo), haluro de alquil(aril)sulfonilo, un haluro de haloalquil(aril)sulfonilo, un haluro de alcanóilo, un haluro bencílico, un halo-CON(alquilo o arilo)₂, un alquil(aril)aldehído o cetona en presencia de un agente reductor, un sulfonilato, por ejemplo, un mesilato o tosilato. La reacción se realiza típicamente en un intervalo de temperaturas de la temperatura ambiente a 110 °C. El intervalo preferido es de 60 a 75 °C. Se deja que la reacción se desarrolle hasta que se completa sustancialmente, típicamente en 1 a 3 horas.

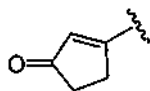
En de esta realización, el procedimiento de la presente invención incluye compuestos en los que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (2) metilo,
- (3) 2-feniletilo,
- (4) 2-hidroxietilo,
- (5) ciclopent-2-en-1-ona,
- (6) 5-hidroxiciclopent-2-en-1-ona,
- (7) 4-hidroxiciclopent-2-en-1-ona,
- (8) 2-metilciclopent-2-en-1-ona,
- (9) acetilo,
- (10) acetamido,
- (11) metil-acetamido, y
- (12) dimetil-acetamido.

Además, en esta realización, la presente invención se refiere a la preparación de compuestos en los que R¹ es hidrógeno.

Además, también en esta realización, la presente invención se refiere a la preparación de compuestos en los que R¹ es metilo, 2-feniletilo o 2-hidroxietilo.

Además, también en esta realización, la presente invención se refiere a la preparación de compuestos en los que R¹ es:



que está sin sustituir o sustituido con hidroxilo o metilo.

Además, también en esta realización, la presente invención se refiere a la preparación de compuestos en los que R¹ es acetilo, acetamido, metil-acetamido o dimetil-acetamido.

Una realización de la presente invención incluye la preparación de compuestos en los que X es hidrógeno. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que X es flúor. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que X es metilo.

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen la preparación de los compuestos de los Ejemplos del presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y enantiómeros y diastereómeros individuales de los mismos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y tratamiento de una amplia diversidad de afecciones clínicas que se caracterizan por la presencia de un exceso de actividad de taquiquinina, en particular de sustancia P. Por lo tanto, por ejemplo, un exceso de actividad de taquiquinina, y en particular de sustancia P, está implicado en una diversidad de trastornos del sistema nervioso central. Dichos trastornos incluyen trastornos del ánimo tales como depresión o, más particularmente, trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos mayores recurrentes o episódicos individuales y trastornos distímicos, o trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias a animales específicos, fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés incluyendo trastorno de estrés posttraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizada; esquizofrenia y otros trastornos

psicóticos, por ejemplo, trastorno esquizofreniforme, trastornos esquizoafectivos, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos y trastornos psicóticos con ideas delirantes o alucinaciones; delirio, demencia y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, demencia vascular y otras demencias, por ejemplo, debido a enfermedad por VIH, traumatismo craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o debido a múltiples etiologías; la enfermedad de Parkinson y otros trastornos extrapiramidales del movimiento, tales como trastornos del movimiento inducidos por medicación, por ejemplo, parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome maligno por neurolepticos, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicación; trastornos relacionados con sustancias que surgen del uso de alcohol, anfetaminas (o sustancias tipo anfetamina), cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhaladores y propulsores de aerosoles, nicotina, opioides, derivados de fenilglicidina, sedantes, hipnóticos y ansiolíticos, incluyendo dichos trastornos relacionados con sustancias la dependencia y el abuso, intoxicación, abstinencia, delirio por intoxicación, delirio por abstinencia, demencia persistente, trastornos psicóticos, trastornos del ánimo, trastornos de ansiedad, disfunción sexual y trastornos del sueño; epilepsia; síndrome de Down; enfermedades desmielinizantes tales como EM y ELA y otros trastornos neuropatológicos tales como neuropatía periférica, por ejemplo, neuropatía diabética e inducida por quimioterapia, y neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias; trastornos cerebrovasculares debidos a daño cerebrovascular agudo o crónico, tal como infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral.

La actividad de taquiquinina, y en particular de sustancia P, también está implicada en la nocicepción y el dolor. Los compuestos de la presente invención serán de utilidad por lo tanto en la prevención o tratamiento de enfermedades y afecciones en las que predomine el dolor, incluyendo daños periféricos y de tejidos blandos tales como traumatismo agudo, artrosis, artritis reumatoide, dolor musculoesquelético, particularmente después de traumatismo, dolor espinal, síndromes de dolor miofascial, cefalea, dolor por episiotomía y quemaduras; dolor profundo y visceral, tal como dolor cardíaco, dolor muscular, dolor ocular, dolor orofacial, por ejemplo, odontalgia, dolor abdominal, dolor ginecológico, por ejemplo, dismenorrea y dolor por parto; dolor asociado con daños de nervios y raíces, tal como dolor asociado con trastornos nerviosos periféricos, por ejemplo, atrapamiento de nervios y avulsiones del plexo braquial, amputación, neuropatías periféricas, tic doloroso, dolor facial atípico, daño de las raíces nerviosas y aracnoiditis; dolor asociado con carcinoma, con frecuencia denominado dolor por cáncer; dolor del sistema nervioso central, tal como dolor debido a daño en la médula espinal o el tronco cerebral; dolor de la parte inferior de la espalda; ciática, espondilitis anquilosante, gota; y dolor cicatricial.

Los antagonistas de taquiquinina, y en particular sustancia P, también pueden ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades respiratorias, particularmente las asociadas con un exceso de secreción de moco, tales como enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, bronconeumonía, bronquitis crónica, fibrosis quística y asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y broncoespasmo; enfermedades inflamatorias tales como enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, fibrositis, artrosis, artritis reumatoide, prurito y quemaduras solares; alergias, tales como eccema y rinitis; trastornos de hipersensibilidad tales como yedra venenosa; enfermedades oftálmicas tales como conjuntivitis, conjuntivitis vernal y similares; afecciones oftálmicas asociadas con proliferación celular tales como vitreoretinopatía proliferativa; enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis ecematoideas. Los antagonistas de taquiquinina, y en particular sustancia P, también pueden ser de utilidad en el tratamiento de neoplasias, incluyendo tumores de mama, neuroganglioblastomas y carcinomas microcíticos, tales como cáncer pulmonar microcítico.

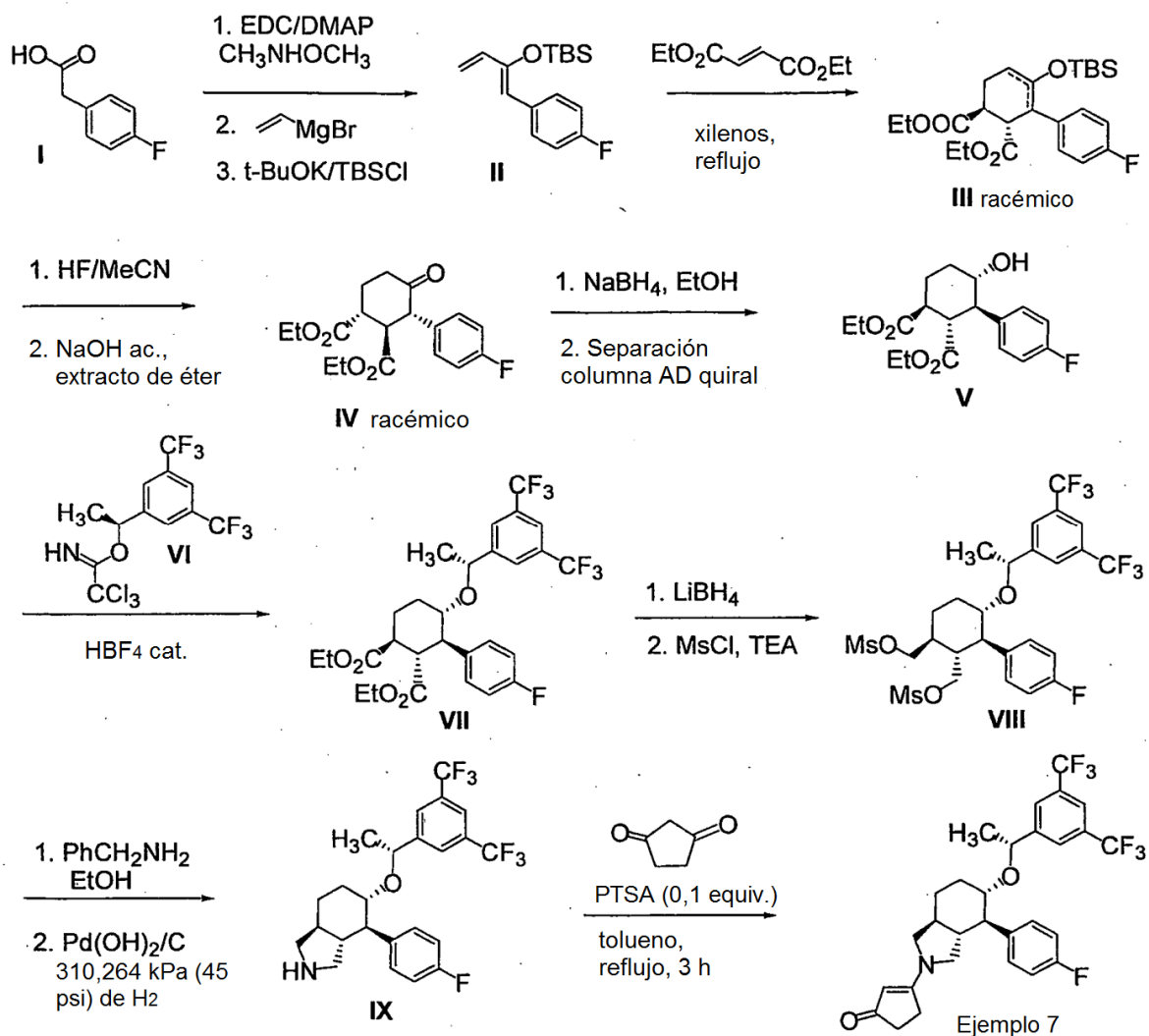
Los antagonistas de taquiquinina, y en particular sustancia P, también pueden ser de utilidad en el tratamiento de trastornos gastrointestinales (GI), incluyendo trastornos inflamatorios y enfermedades del tracto GI tales como gastritis, úlceras gastroduodenales, carcinomas gástricos, linfomas gástricos, trastornos asociados con el control neuronal de vísceras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable y vómitos, incluyendo vómitos agudos, retardados o anticipatorios, tales como vómitos inducidos por quimioterapia, radiación, toxinas, infecciones víricas o bacterianas, gestación, trastornos vestibulares, por ejemplo, cinetosis, vértigo, mareos y enfermedad de Meniere, cirugía, migraña, variaciones en la presión intracraneal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, indigestión ácida, exceso en el comer o en el beber, acidez de estómago, pirosis o regurgitación, ardor de estómago, por ejemplo, ardor de estómago episódico, nocturno o inducido por la comida, y dispepsia.

Los antagonistas de taquiquinina, y en particular sustancia P, también pueden ser de utilidad en el tratamiento de una diversidad de otras afecciones incluyendo trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofia simpática refleja, tal como síndrome de hombro/mano; reacciones inmunológicas adversas, tales como rechazo de tejidos trasplantados y trastornos relacionados con una potenciación o supresión del sistema inmune, tales como lupus eritematoso sistémico; extravasación de plasma resultante de quimioterapia con citocinas, trastornos de la función de la vejiga tales como cistitis, hiperreflexia del detrusor de la vejiga, micción frecuente e incontinencia urinaria, incluyendo la prevención o tratamiento de la vejiga sobreactiva con síntomas de incontinencia urinaria imperiosa, urgencia y frecuencia; enfermedades fibrosantes y del colágeno, tales como esclerodermia y fascioliasis eosinófila; trastornos del flujo sanguíneo causados por vasodilatación y enfermedades vasoespásticas tales como angina, cefalea vascular, migraña y enfermedad de Reynaud; y dolor o nocicepción atribuibles a o asociados con cualquiera de las afecciones anteriores, especialmente la transmisión del dolor en la migraña. Los compuestos de la presente

invención también son valiosos en el tratamiento de una combinación de las afecciones anteriores, en particular en el tratamiento del dolor posoperatorio y de las náuseas y vómitos posoperatorios combinados.

5 Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en la prevención o tratamiento del vómito, incluyendo vómitos agudos, retardados o anticipatorios, tal como los vómitos inducidos por quimioterapia, radiación, toxinas, gestación, trastornos vestibulares, movimiento, cirugía, migraña y variaciones en la presión intracraneal. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son de utilidad, opcionalmente en combinación con otros agentes antieméticos, para la prevención de náuseas y vómitos agudos y retardados asociados con ciclos iniciales y repetidos de quimioterapia del cáncer de moderada a altamente emetogénica, incluyendo cisplatino de alta dosis. Más especialmente, los compuestos de la presente invención son de utilidad en el tratamiento de los vómitos 10 inducidos por agentes antineoplásicos (citotóxicos), incluyendo los usados rutinariamente en la quimioterapia del cáncer, y de los vómitos inducidos por otros agentes farmacológicos, por ejemplo, rolipram. Los ejemplos de dichos agentes quimioterápicos incluyen agentes alquilantes, por ejemplo, compuestos de etilenimina, alquil sulfonatos y otros compuestos con acción alquilante tales como nitrosoureas, cisplatino y dacarbazina; antimetabolitos, por ejemplo, ácido fólico, antagonistas de purina o pirimidina; inhibidores de la mitosis, por ejemplo, alcaloides de la vinca y derivados de podofilotoxina; y antibióticos citotóxicos. Se describen ejemplos particulares de agentes quimioterápicos, por ejemplo, por D. J. Stewart en *Nausea and Vomiting: Recent Research and Clinical Advances*, Eds. J. Kucharczyk et al, CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, Estados Unidos (1991) páginas 177-203, especialmente la página 188. Los agentes quimioterápicos usados comúnmente incluyen cisplatino, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, mecloretamina, estreptozocina, ciclofosfomida, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), 20 doxorubicina (adriamicina), daunorrubicina, procarbazona, mitomicina, citarabina, etopósido, metotrexato, 5-fluorouracilo, vinblastina, vincristina, bleomicina y clorambucilo [R. J. Gralla et al en *Cancer Treatment Reports* (1984) 68(1), 163-172]. Un aspecto adicional de la presente invención comprende el uso de un compuesto de la presente invención para lograr un efecto cronobiológico (desplazamiento de fase del ritmo circadiano) y aliviar trastornos del ritmo circadiano en un mamífero. La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de 25 la presente invención para bloquear los efectos del desplazamiento de fase de luz en un mamífero.

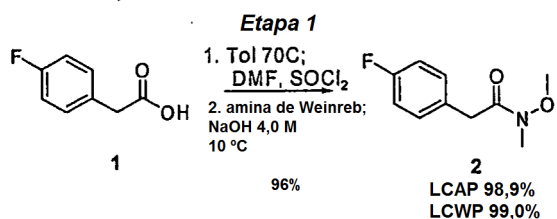
Un procedimiento alternativo para fabricar compuestos de la misma clase se desvela en el documento PCT/US05/02149, presentado el 26 de enero de 2005. Específicamente, con respecto al Ejemplo 7, el procedimiento puede resumirse como se muestra en el esquema que se muestra justo a continuación. Las desventajas significativas son que la ruta es racémica y requiere la separación cromatográfica de ambos enantiómeros y diastereómeros después de la reducción de la cetona racémica IV. Además, la síntesis requiere 5 etapas para el bismesilato VIII a partir de la cetona IV (reducción, separación, eterificación, reducción, mesilación). Esta ruta usaba un grupo protector de bencilo del octahidroisoindol. La retirada de este grupo por hidrogenación catalizada con paladio se siguió de reacción con 1,3-ciclopentanodiona para dar el producto del Ejemplo 7. 30



Ejemplo 1 - Procedimiento para cetona

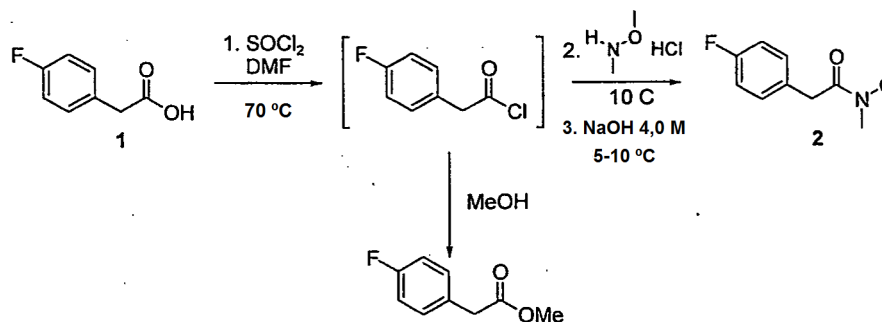
Etapas 1: 2-(4-Fluorofenil)-N-metoxi-N-metilacetamida (2):

Sumario:



5

Esta reacción da un rendimiento consistentemente alto y una alta pureza de material. No se han identificado productos secundarios importantes. El producto final es un aceite (típicamente transparente o ligeramente amarillo) y se aísla con el perfil de pureza anterior a partir del tratamiento en bruto.

Procedimiento:**Ensayo Cuant.**

	PF:	Cant.	Moles	Equiv.
Ácido 4-fluorofenilacético (1)	154	5,0 kg	32,47 mol	1,0 equiv.
DMF	73,1	48 ml	0,65 mol	0,02 equiv.
SOCl ₂	119	2,84 l	38,96 mol	1,2 equiv.
amina de Weinreb-HCl	97,5	4,75 kg	48,70 mol	1,5 equiv.
NaOH	4,0 M	32,47 l	129,87 mol	4,0 equiv.
Tolueno	--	49,19 l	--	--
Salmuera	--	64,92 l	--	--

5 Un extractor de 100 l equipado con un condensador de reflujo y una torre de lavado de base se cargó con tolueno (49,2 l, KF ≤100 ppm) y se añadió ácido 4-fluorofenilacético (1) (5,0 kg). Esta solución se calentó a 70 °C. Cuando se alcanzaron 70 °C, se añadió la DMF (48 ml, KF ≤150 ppm) y se añadió lentamente cloruro de tionilo (2,8 l) durante 3 horas.

La temperatura del lote se redujo mientras se añadía cloruro de tionilo. Los cambios típicos de temperatura varían de 6-10 °C.

10 Cuando se había añadido todo el cloruro de tionilo y cesó el desprendimiento de gas (típicamente 30 min después de que se completara la adición), se inactivó una alícuota del lote en exceso de metanol para el análisis por HPLC en forma del éster metílico.

La reacción finalizó cuando el ácido 1 estaba a <0,5 LCAP.

15 Después, la reacción se enfrió a 5-10 °C. En este momento, al lote se le añadió la amina de Weinreb-HCl (4,75 kg). En este momento se inició la adición lenta de NaOH (32,5 l). Esta base se añadió a una velocidad suficiente para mantener la temperatura del lote a, o por debajo de, 10 °C con un tiempo de adición típico de 3 horas. Cuando se completó esta adición, se inactivó una alícuota del lote en MeOH y se ensayó por HPLC para comprobar que se había consumido completamente el cloruro de ácido.

Debería observarse el completo consumo del cloruro de ácido (en forma del éster metílico después de esta inactivación). Puede añadirse más cantidad de base si aún está presente el cloruro de ácido.

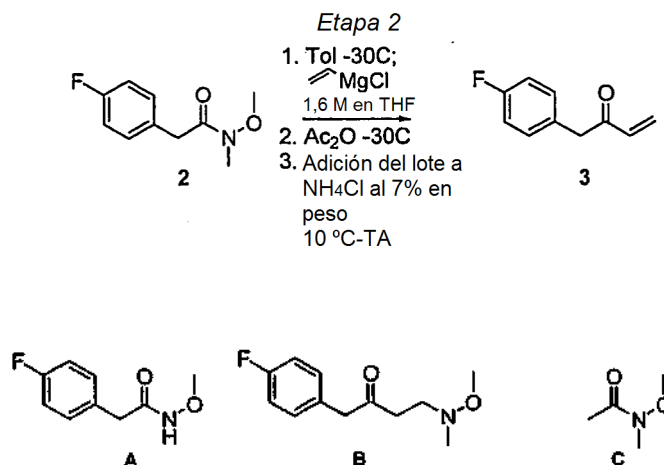
20 La solución bifásica se separó entre 5 °C y la temperatura ambiente y la fase orgánica se lavó con NaCl al 15% en peso (ac.) (2 x 32,5 l).

El rendimiento de ensayo típico de la base orgánica fue del 96%.

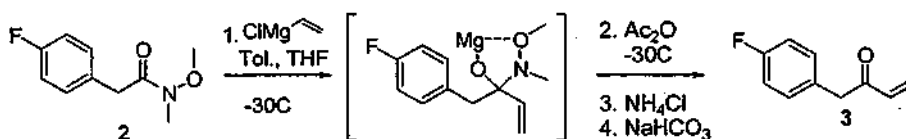
La fase orgánica se concentró hasta una solución al 50% en peso (KF típico ≤ 500 ppm).

Etapa 2: 1-(4-Fluorofenil)but-3-en-2-ona (3):

25

Sumario:

- 5 Esta reacción es muy sensible a la cantidad de reactivo de Grignard y al procedimiento de inactivación. Se han identificado productos secundarios importantes (A, B, C) y se han mostrado anteriormente. El producto es inestable cuando se concentra para dar un aceite, y tiene una estabilidad moderada en solución. La solución final de tolueno debería mantenerse fría y usarse en la siguiente etapa sin demora.

Procedimiento:

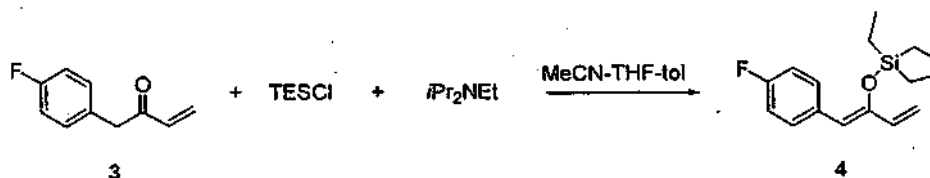
	PF:	Cant.	Moles	Equiv.
amida de Weinreb (2)	197,2	157,2 g	0,800 mol	1,0 equiv.
Cloruro de vinil magnesio en THF	1,6 M	700 ml	1,12 mol	1,4 equiv.
Ac_2O (densidad 1,082 g/ml)	102	151 ml	1,60 mol	2,0 equiv.
	--	1,29 l	--	NH_4Cl (solución ac. al 2,5% en peso)
Tolueno (densidad 0,865 g/ml)	--	1,54 l	--	--

- 10 Un matraz de fondo redondo de 3 l equipado con un embudo de adición se cargó con la amida de Weinreb 2 en forma de una solución al 61% en peso en tolueno (masa total 262 g; 157,2 g 2, 105 g de tolueno). Esta solución se diluyó para dar una solución 0,5 M de la amida 2 en tolueno mediante la adición de 1,32 l de tolueno (KF de la solución < 150 ppm). Esta solución se enfrió a -30 °C y se añadió lentamente cloruro de vinil magnesio.
- 15 Durante la adición del cloruro de vinil magnesio, la temperatura del lote se mantuvo a -30 °C. El tiempo de adición típico es de aproximadamente 60 minutos.
- Después de que se completara la adición de vinil Grignard, se dejó que la reacción se desarrollara a -30 °C durante 60 minutos. La reacción se comprobó por HPLC después de este desarrollo de 60 minutos.
- Después, a la reacción se le añadió lentamente anhídrido acético (151 ml).
- 20 La temperatura del lote se mantuvo a -30 °C durante esta adición para evitar impurezas. El tiempo típico es de 30 minutos. El ensayo de la reacción al final de esta reacción típicamente muestra LCAP aproximadamente al 0,5% de impureza B cuando se compara con el producto.
- En un matraz aparte de fondo redondo, de 3 bocas y de 5 l, se enfrió una solución al 2,5% en peso de NH_4Cl en agua (1,29 l) a 10 °C. El lote a -30 °C se canuló en la solución de cloruro de amonio agitada vigorosamente.
- 25 La temperatura final de lote es típicamente de aproximadamente 12-13 °C.

5 Cuando el lote había alcanzado la temperatura ambiente, las fases orgánica y acuosa se separaron. Después, la fase orgánica se lavó con agua (1,3 l). La fase orgánica se secó con polvo de $MgSO_4$ (~100-200 g) hasta que el KF de esta solución alcanzó, o estuvo por debajo de, 1000 ppm. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con MeCN seco (4 x 50 ml), proporcionando una solución del producto en THF/MeCN/Tolueno (~2,0 l, KF -970 ppm, 1,80 kg, 7,29% en peso, 131 g de 3, rendimiento del 100%) que se usó directamente en la siguiente etapa.

El perfil de la impureza mostró 1,5 LCAP de impureza B y 9,1 LCAP de impureza C.

Etapa 3: TES dienil éter



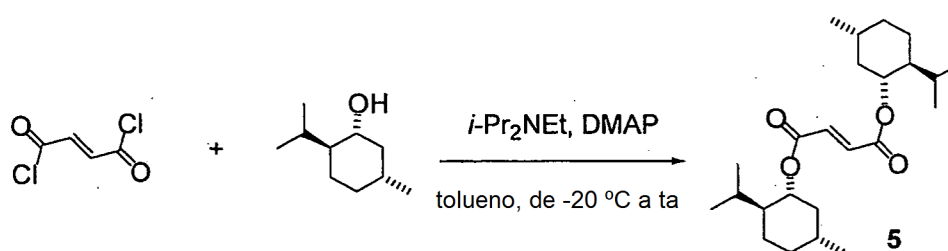
Materiales:	PF	Cantidad	mmol	equiv.
vinil cetona 3	164,18	6,62 g	40,3	1,0
TESCl	150,73	9,72 g	64,5	1,6
DIPEA	1,29,25	8,34 g	64,5	1,6
MeCN	18 ml			
NH_4Cl (ac. al 2,0% en peso)		70 ml		
Tolueno	100 ml			

10 Procedimiento:

A 90,8 g de la solución al 7,29% en peso de enona 3 en THF/MeCN/tolueno obtenida en la etapa 2 a ta se le añadió más cantidad de MeCN seco (18 ml) e iPr_2NEt . Después, se añadió lentamente TESCl mientras se mantenía a ta. La solución se agitó a ta hasta que la LC reveló que la conversión se había completado (~16 h).

15 La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. al 2% en peso (70 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (70 ml). Después, se concentró y se lavó abundantemente con tolueno al ~37% en peso con un KF de -200 ppm. Rendimiento del ensayo: 8,64 g, 77%. RMN muestra <5% del isómero E.

Etapa 4: Fumarato de di(-)-mentilo



Materiales:	PF	d/conc.	cantidad	mol	equiv.
cloruro de fumarilo	152,96	1,412	80,5 g (95%)	0,50	1,0
(1R,2S,5R)-(-)-mentol	156,27		157,8 g	1,01	2,02
$i-Pr_2NEt$	129,25	0,742	191 ml	1,10	2,20
DMAP	122,17		3,05 g	0,025	0,05
tolueno			600 ml		
$NHCl$ 1,0			110 ml	0,11	0,22
NaCl			60 g		

20 Procedimiento:

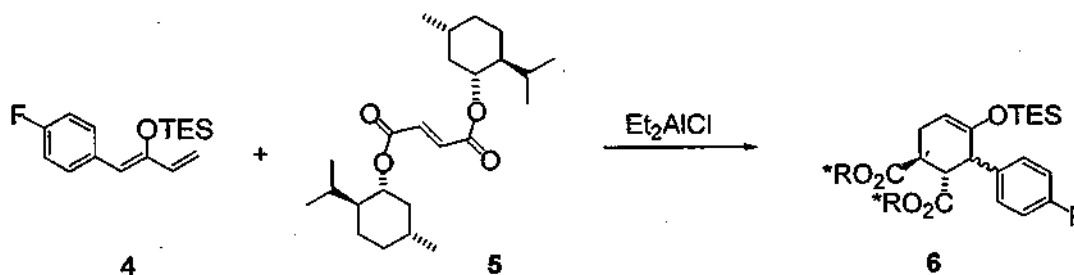
En un matraz de 3 bocas se cargaron tolueno (500 ml) y (-)-mentol (157,8 g). La solución se enfrió a -20 °C y se cargó cloruro de fumarilo (80,5 g de 95%) con 80 ml de lavado abundante con tolueno (no se observó exotermia). Se añadió $i-Pr_2NEt$ (191 ml) durante 30 min (fumante) con 20 ml de lavado abundante con tolueno a -20 °C. Se añadió

DMAP justo después. Después, la suspensión oscura se dejó calentar a 21 °C durante ~60 min, dando una solución oscura, que mostró una conversión completa por HPLC.

A temperatura ambiente, una exotermia moderada provocó que la temperatura aumentara hasta ~30 °C. Sería deseable dejar que se desarrollara de -20 a 0 °C durante 1-2 h antes de calentar a ta.

- 5 Se añadieron 600 ml de NaCl acuoso al 3%. La fase acuosa (~800 ml) se retiró y la fase orgánica se lavó con 800 ml de HCl acuoso 0,15 N que contenía NaCl al 5% en peso. La fase orgánica oscura (~800 ml, 710 g) mostró un rendimiento de ensayo del 93% (182 g, 0,464 mol de producto en 98LCAP) y se concentró, dando 378 g (48% en peso) para el uso directo en la reacción de Diels-Alder. La RMN ¹H mostró mentol no detectable.

Etapa 5: Diels-Alder



10

Materiales:	PF	cantidad	mmol	equiv.	
dieno 4	278,44	8,64 g	31	1,0	
fumarato de di-(-)-mentilo 5		392,57	14,6 g	37,2	1,2
cloruro de dietilaluminio		1,8 M/tol	29,3 ml	52,7	1,7
ácido clorhídrico		3,0 N	52,7 ml	158,1	5,1
ácido clorhídrico		1,0 N	100 ml	100	3,2
NaOH	0,5 N	50 ml	25	0,81	

Procedimiento:

- 15 Se combinaron soluciones en tolueno del dieno 4 (23,4 g, 37% en peso) y fumarato de dimetilo 5 (30,4 g, 48% en peso) y se enfriaron a 0 °C. Se añadió una solución de cloruro de dietilaluminio en tolueno (1,8 M, 29,3 ml) durante 45 min, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C (adición exotérmica). Se dejó que la solución de color naranja oscuro se desarrollara a 0 °C durante 18 h (conversión de ~90%) y después a 21 °C durante 6 h, momento en el que alcanzó una conversión >95%.

Si no se consigue la conversión deseada, puede añadirse más cantidad de ácido de Lewis (y fumarato de dimetilo si es necesario) en cualquier momento de la reacción.

- 20 La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con HCl acuoso 3 N (8 ml) durante >60 min mientras se mantenía la temperatura a 15-25 °C.

Es importante añadir esta primera porción de HCl muy lentamente sin brusquedad. Aunque el lote es muy sensible al calor, una desgasificación rápida y la formación de espuma tras la adición del HCl podrían dar como resultado una sobrecarga desastrosa del lote.

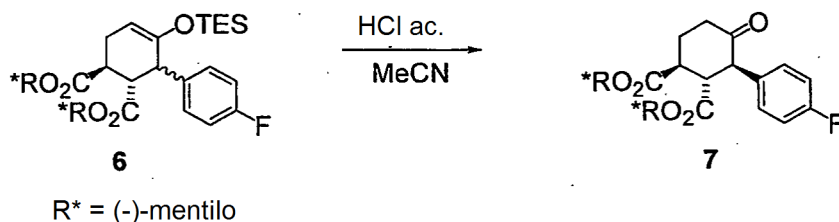
- 25 Es necesario observar atentamente la formación de espuma.

Se añadió lentamente el HCl restante (3 N, 44,7 ml) mientras se mantenía la temperatura a 15-25 °C, y se dejó que la mezcla resultante se desarrollara durante 30 min a ta. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se lavó con HCl ac. 1 N (2 x 50 ml) y NaOH ac. 0,5 N (50 ml). La solución de tolueno se usó directamente en la siguiente etapa.

Ningún isómero E del dieno (<5%) que esté presente debe alcanzarse en la reacción de Diels-Alder.

- 30 Podría formarse una pequeña cantidad de los productos desprotegidos 7 en la fase orgánica durante el tratamiento.

Etapa 6: Desprotección y Epimerización



Materiales:	PF	cantidad	mmol	equiv.
ciclohexeno 6	671,01		31	1,0
acetonitrilo acuoso 6,0		211 ml 6,2 ml		
			37,3	1,2

Procedimiento:

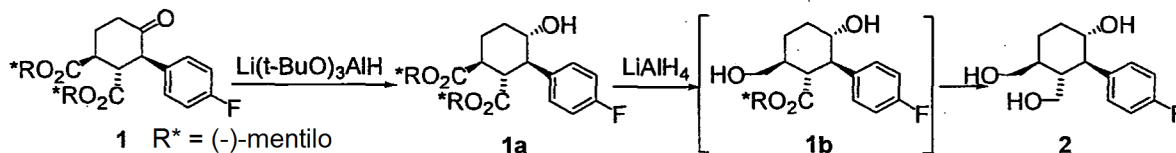
- 5 La solución en tolueno de la etapa 5 se concentró para retirar todos los disolventes y se lavó abundantemente con acetonitrilo para dar una suspensión de 210 ml en acetonitrilo. Se añadió HCl acuoso 6 N (6,2 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante ~2 h, momento en el que la HPLC indicó que la reacción se había completado.

La destilación dio inicialmente una mezcla de 2,3-cis y 2,3-trans cetonas, que, conducidas por la cristalización del compuesto 7 deseado, se isomerizaron para dar principalmente trans.

- 10 Después del desarrollo, la filtración seguida de 3 lavados x 51,4 ml (3,5 volúmenes) de suspensión de acetonitrilo y el secado al vacío durante una noche a 60 °C produjo un sólido de color blanco (15,3 g, 98,6% en peso, rendimiento del 87%).

Ejemplo 2-reducción de cetona para dar el compuesto A.

Etapa 1. Reducción de cetona para dar Triol



15

Materiales:	PF	masa	volumen	mol	equiv.
cetona 1	556,75	7,25 kg (96,5% en peso)		12,57	1
Li(t-BuO) ₃ AlH	(THF 1,0 M)		18,9 l	18,86	1,5
THF	(KF = 74,5 ppm)			25 l	
LiAlH ₄	(THF 2,3 M)		7,11 l	16,34	1,3
HCl	(50% v/v, 6,0 N)	29,5 l	177		14,1
HCl	(conc., 12 N)		8,9 l	106,8	8,5
Heptano			3 5 l		
NaOH	(10,0 N)		14 l	140	11,1
Acetato de etilo			2 x 39 l		
2,4,6-colidina	121,18	0,064 kg	2 x 0,035 l	2 x 0,25	0,04

Procedimiento

- 20 Se añadieron 22 l de THF a un MFR de 100 l con una atmósfera inerte. El matraz se enfrió a -40 °C y se añadió Li(O-tBu)₃AlH. Se cargó la cetona 1 en forma de un sólido con un aclarado de THF (3 l) mientras se mantenía la temp. <-25 °C. Se agitó de -30 a -35 °C hasta que quedó <5% de material de partida (todo el sólido se disolvió), aproximadamente 2-3 horas. La relación trans/cis es típicamente de ~25.

La mezcla de reacción se calentó a -20 °C y se añadió LiAlH₄. El lote se dejó calentar a ~-10 °C y se aplicó refrigeración para mantener la temperatura <30 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la completa reducción en el triol (<0,5% del diol deseado 1b restante), >3 horas.

5 El lote se enfrió a -0 °C y se sometió lentamente a inactivación inversa en HCl 6,0 N (23,5 l) mientras se mantenía la temperatura <40 °C. Se usaron 2 l de THF para aclarar el recipiente de reacción. ¡Precaución! Se producirá un desprendimiento de H₂ y una exotermia significativa íntegramente. Deberían formarse dos fases transparentes si se produce la sedimentación. La solución inactivada se concentró hasta ~30 l (4,3 V) (el agua empezó a condensarse en este momento).

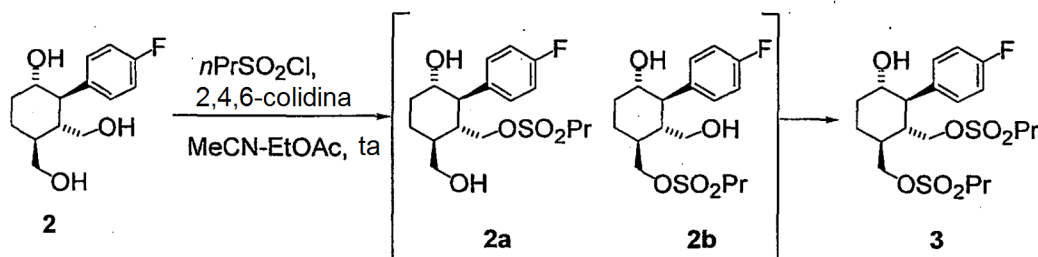
10 Se añadió heptano (35 l) seguido de 6,0 l de HCl 6,0 N y 8,9 l de HCl 12,0 N para disolver una fase fragmentada. La fase acuosa se separó y se guardó (~40 l) (fase orgánica ~43 l), asegurándose de mantener todo fragmento (<250 ml) con la fase acuosa. Cada fase se ensayó para determinar la distribución del mentol, que debería mostrar <2% restante en la fase acuosa. La fase ac. se cargó de nuevo en el extractor aclarando con 1 l de agua. Se valoró un pH de ~1,5-2 con ~14 l de NaOH 10 N mientras se mantenía la temperatura <30 °C (primero se cargaron 12 l, seguido de porciones de 0,5 l; el pH era ~0 después de que se cargaran 13 l; el pHímetro podría tardar ~10-15 min en dar una lectura de pH estable).

15 Se añadieron 39 l de EtOAc y se agitó vigorosamente durante 30 min. Se aseguró de que el pH fuera ~1,5-2, y si no, se añadió NaOH 10 N o HCl conc. en porciones de 250 ml para ajustar el pH. Se dejaron 1-2 h para que se deshiciera la emulsión. La fase acuosa se separó y se guardó (50 l), y debería mostrar ~14% de producto restante. La fase orgánica se extrajo (41 l) seguido de la adición de colidina (35 ml) para ajustar el pH a ~4-4,5. Se repitió la extracción una vez más con 39 l de EtOAc (esta vez se depositó más rápidamente). La fase acuosa debería mostrar ~2% de producto restante y se desechó.

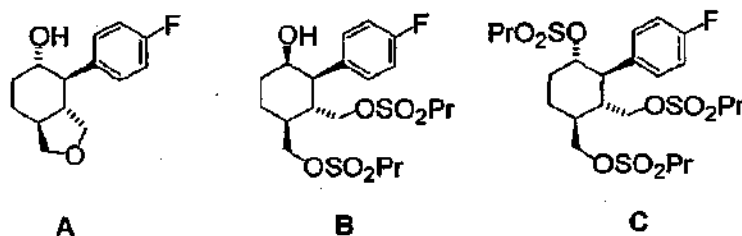
20 Un pH de ~0,4 daría como resultado la descomposición lenta del triol, posiblemente para dar acetato a ~0,1%/h. Un pH superior a ~1,8-2,0 reduciría la solubilidad ac. del triol, pero un pH muy alto daría como resultado la formación de gel (Al(OH)₃?). La solución de triol en EtOAc es estable a pH 1,4-5 a ta y a pH 4-5 a 45 °C (8 días).

25 Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se lavaron abundantemente con EtOAc hasta alcanzar ~9 l con un KF <1000 ppm. Se realizó extracción con un filtro en línea con un aclarado de 3 l de MeCN. Rendimiento esperado: 2,91 kg de trans-triol (rendimiento del 91%), 3,02 kg de trioles en total (trans/cis ~25). La solución resultante es estable a ta durante >9 días y a 50 °C durante >4 días.

Etapa 2: Sulfonilación



30



Materiales:	PF	masa	volumen	mol	equiv.
Triol 2	254,30	4,34 kg		17,1	1,0
nPrSO ₂ Cl	142,6	6,59 kg	5,18 l	46,2	2,7
colidina		121,18	6,01 kg	6,55 l	49,6
MeCN			22 l		
HCl	(1,0 N)		21,6 l	21,6	1,26

		(cont.)			
Materiales:	PF	masa	volumen	mol	equiv.
EtOAc			14 l		
NaCl	ac. al 10%		38 l		
HCl	(50% v/v)		0,50 l	3	0,018
NaOH	(1,0 N)	30 l	30		1,75
NaCl	ac. al 6%	20 l			

Procedimiento

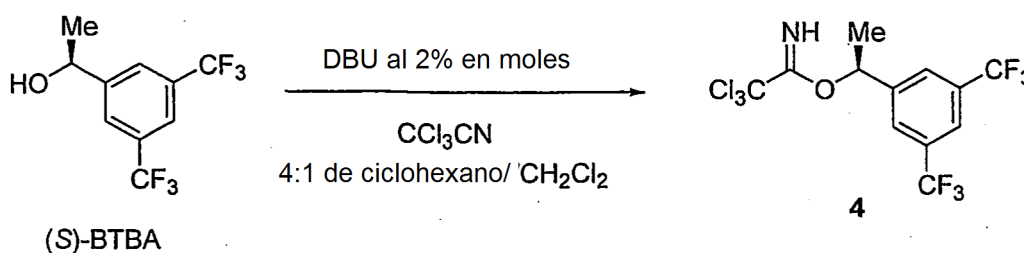
5 Se cargaron la solución de triol (que contenía 4,34 kg de triol activo + 0,23 kg de otros trioles y ~8,7 l de EtOAc + 4 l de MeCN, KF ~2000 ppm, equiv. 10% en moles de H₂O) MeCN (14 l) y n-PrSO₂Cl en un reactor de 100 l. La solución se enfrió a 15 °C y se añadió colidina todo en una porción. Se aplicó refrigeración para mantener la temperatura de la reacción a 18-21 °C. Se formó una suspensión en 30 min.

10 La reacción se controló por LC cada hora después de la marca de 2 h hasta que no quedó material de partida y quedó <2,5% de los mono-sulfonatos 2a+b (típicamente 4-6 horas). Se dejó que la reacción se desarrollara durante más tiempo hasta que llevó a la formación de más tri-sulfonato C.

15 Después de 230 min (2a+b: 120 min-14,4%, 180 min-4,6%, 210 min-1,4%, picos de colidina no relacionados con ningún MP, EtOAc, n-PrSO₂Cl-no están integrados), la reacción se interrumpió con HCl 1 N (21,6 l) y se añadieron 14 l más de EtOAc. La interrupción es ligeramente endotérmica a ~-15n °C y después de nuevo a ~-18 °C. La fase acuosa del fondo se extrajo (~34 l). La fase orgánica se lavó con NaCl al 10% (38 l) combinado con HCl al 50% v/v (6,0 N, 0,50 l) para retirar cualquier colidina residual. La fase ac. del fondo se extrajo (~41 l) y se añadió NaOH (1 N, 30 l, retirando el PrSO₂Cl) a la fase orgánica mientras se mantenía la temperatura <27 °C. Se agitó durante 15 min y se dejó que las fases se sedimentaran. La fase ac. se extrajo (~36 l) y la fase orgánica se lavó, y debería mostrar <2% en moles de n-PrSOCl restante, con NaCl al 6% (20 l). La fase ac. se extrajo (~24 l) y la fase orgánica se recogió (25,6 kg) con un aclarado de 1 l de EtOAc y se ensayó para determinar el rendimiento (6,80 kg 3, 85%).

20 Después, se concentró hasta un aceite, se lavó abundantemente con 20 l de ciclohexano para dar un aceite y después con 30 l de CH₂Cl₂ para dar ~10 l (la solución se transfirió a un nuevo matraz a través de un filtro en línea después de que se usaran 15 l de CH₂Cl₂ y después se continuó la destilación), momento en el que el valor de KF debería ser <250 ppm y EtOAc <8% en moles por LC. La solución se usó para la siguiente reacción.

Etapa 3: Preparación de Imidato



25

Materiales:	PF	masa	volumen	mol	equiv.
(S)-BTBA	258,16	8,00 kg		31,0	1,0
CCl ₃ CN	144,4	4,92 kg	3,42 l	34,04	1,1
DBU	152,24		92,2 ml	0,62	0,02
Ciclohexano			42,4 l		
CH ₂ Cl ₂			8,6 l		

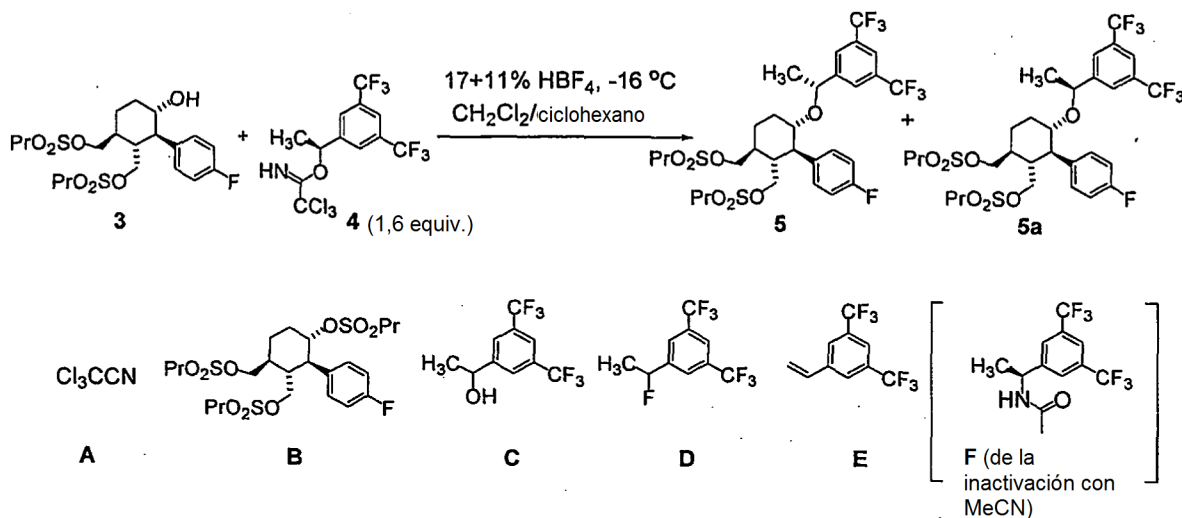
Procedimiento:

30 A un matraz de 100 litros que contenía 27 l de una mezcla 4:1 de ciclohexano/CH₂Cl₂ se le añadieron 8,0 kg de (S)-BTBA en forma de un sólido y las paredes del matraz se aclararon con 10,3 l más de la mezcla 4:1 de ciclohexano/CH₂Cl₂. A la suspensión resultante se le añadieron 4,92 Kg (3,42 litros) de tricloroacetnitrilo seguido de 92,2 ml de DBU. Se dejó que la mezcla de reacción se desarrollara a ta durante 5,5 h y se ensayó para determinar si se había completado. Después, la mezcla de reacción se transfirió a un extractor de 10 litros aclarando el matraz de reacción con ciclohexano. La mezcla se lavó con 27 litros de agua y después con 27 litros de salmuera. Después, la fase orgánica se filtró sobre un lecho corto de Solka flocc y se destiló azeotrópicamente a presión reducida (24 mmHg, temp. interna <35 °C) y un volumen final de ~15 litros y un valor de Kf < 200, Rendimiento del ensayo =

35

12,00 kg (96,2%).

Etapa 4: Eterificación



Materiales:	PF	masa	volumen	mol		equiv.
Alcohol 3	466,58	6,73 kg		14,4		1,0
Imidato 4	402,55	9,33 kg activo	23,2		1,6	
HBF ₄ (54% en peso en Et ₂ O)		87,8		0,558 l	4,09	0,28
ciclohexano				~10 l		
CH ₂ Cl ₂			~9 l			
NaOH	(2,0 N)		16 l	32		2,2
IPA			125 l			

5

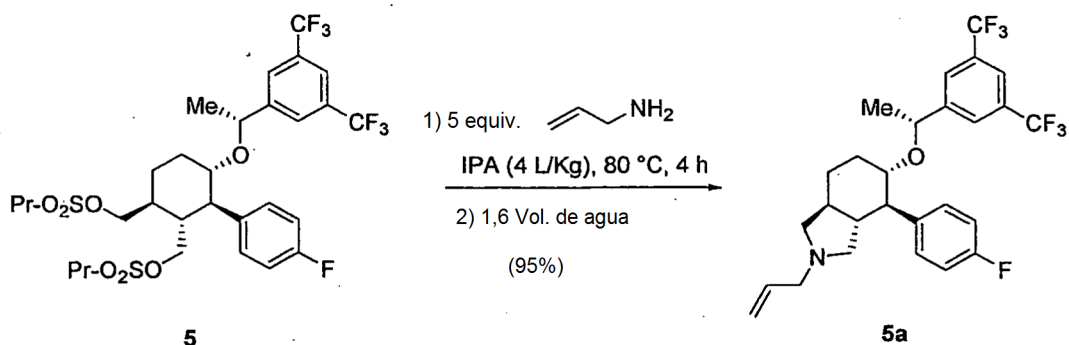
Procedimiento

Se cargó la solución en CH₂Cl₂ del ciclohexanol 3 (que contenía 6,73 kg de 3 activo + ~0,78 kg de los otros alcoholes relacionados y ~6 l de CH₂Cl₂, KF <250 ppm, equiv <1,2% en moles de H₂O) en un extractor de 100 l. Se cargó la solución de imidato 4 (~850 g/l en ciclohexano, ~11 l, que contenía ~2 l de ciclohexano) seguido de más cantidad de ciclohexano (8,0 l). La mezcla se volvió turbia debido al rezumado de 3. Se añadió más cantidad de CH₂Cl₂ (2 l) para disolver el aceite. Se enfrió a -17 °C (rezumando a ~0 °C) y se añadió más cantidad de CH₂Cl₂ (1,3 l) para disolver el aceite. El KF en este punto debería ser <110 ppm (<1,5% en moles de agua). Se añadieron en una porción 0,17 equiv. de HBF₄ (0,339 l), dando como resultado un aumento de la temperatura hasta -16 °C. Se dejó que la mezcla ligeramente turbia se desarrollara a -16 °C. Se volvió transparente en ~40 min y comenzó a formarse una suspensión que espesó según se desarrollaba la reacción, generando la tricloro-acetamida A poco soluble.

Después de un periodo de desarrollo a -16 °C de 18 horas, el análisis por LC reveló una conversión de ~82% y una relación 5/5a de ~6. Para una conversión ligeramente mayor, se añadieron 0,11 equiv. más de HBF₄ (0,219 l) seguido de un desarrollo a -16 °C durante 4 h. Después, la reacción se calentó a 5 °C y se dejó que se desarrollara durante 1 h antes de interrumpirse con NaOH (2 N, 16 l). La exotermia llevó la temperatura a 18 °C. Después del desarrollo a ta durante ~15 min, se dejó que las fases se sedimentaran. La fase acuosa del fondo (~18 l) se extrae y la fase orgánica se lava con 18 l de agua. La fase orgánica turbia del fondo se recogió (rendimiento del ensayo de 5: ~74%), se concentró ~20 l, y se lavó abundantemente con IPA (90 l) mientras se mantenía la temperatura del lote a ~40 °C y el volumen a ~50-60 l para permitir la agitación según cristalizaba el producto. Se alcanzó un volumen final de ~70 l y se dejó que la suspensión espesa se desarrollara a ta hasta que las aguas madre mostraron una pérdida <11 g/l (5/5a <0,55). Después, el producto se filtró, se lavó con IPA (35 l) y se secó. 7,07 kg, 98A%, 96% en peso, 6,82 kg corregido, rendimiento del 67%.

25

Etapa 5: Ciclación con Alilamina



Materiales:	PF	masa	volumen	mol	equiv.
Bis-propilsulfonato 5		706,73	6,79 kg		9,61
alilamina	57,09	2,85 kg	3,74 l	48,0	5,0
IPA			27,0 l		
Agua			43,0 l		

Procedimiento

- 5 El recipiente de reacción se cargó con IPA (27 l), alilamina (3,74 l, 50,0 moles) y bis-propilsulfonato (6,79 kg, 9,61 moles).

A temperatura ambiente, la mezcla era muy espesa (pastosa) y difícil de agitar. La mezcla de reacción se soltó después del calentamiento y se hizo completamente homogénea a +55-60 °C. Debe apreciarse que la alilamina ebullición a +53 °C.

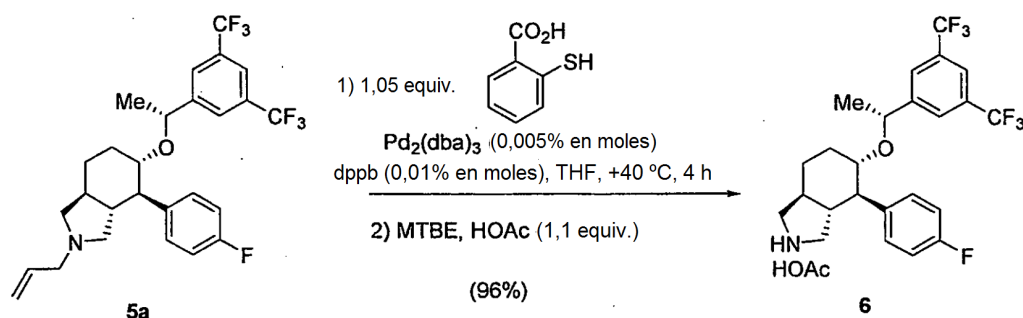
- 10 La mezcla se calentó a +75-80 °C durante 4 h y se enfrió de +40 °C a temperatura ambiente. Se añadió medio volumen de agua (13,5 l) y el lote se pipeteó (aprox. 35 g, 0,5% en peso).

El lote podía cristalizar sin sembrado, pero con el sembrado dio resultados más consistentes.

Se dejó que el lote se desarrollara durante 30 min y se añadió el resto del agua (29,5 l) durante un par de horas. Se filtró y se lavó con 65/35 de H₂O/IPA (12 l). El producto se secó a +40 °C durante 24 horas en una corriente de nitrógeno, dando 4,9 kg de producto (rendimiento del 95%).

15

Etapa 6: Desprotección



Materiales:	PF	masa	volumen	mol	equiv.
Pirrolida alil-prottegida		515,5	5,16 kg		10,0
THF			25,8 l		
Ácido tiosalicílico		154,2	1,62 kg		10,5
Pd ₂ (dba) ₃	915,7	46,0 g		0,005	0,005
Dppb	426,5	43,0 g		0,01	0,01
MTBE			41,0 l		
NaOH			25,8 l (1 N)		25,8
Agua			46,0 l		
AcOH	60,05	660 g	629 ml		11,0

Procedimiento

El recipiente de reacción se cargó con THF (25,8 l), pirrolidina protegida con alilamina (5,16 kg, 10,0 moles) y ácido tiosalicílico (1,62 kg, 10,5 moles). La mezcla de reacción se desgasificó y se añadió dppb (4,3 g, 0,01 mol) seguido de Pd₂(dba)₃ (4,6 g, 0,005 mol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a +40 °C durante 4 h, se enfrió a ta y se añadió de forma inversa a una mezcla bifásica agitada hecha de MTBE (41 l) y una solución acuosa 1 N de NaOH (25,8 l). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 23 l). La solución orgánica se concentró al vacío con alimentación de MTBE (filtración en línea con 1 µm) con un volumen total constante de aprox. 45 l para disminuir el KF a menos de 5000 ppm.

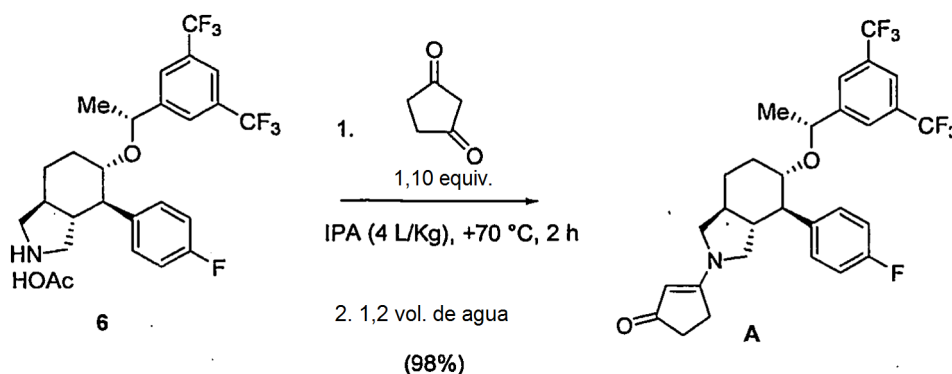
El THF al final de la destilación es ≤10% en vol.

10 La mezcla (aprox. 8-10 l de MTBE/kg) se calentó a aprox. +50 °C, se añadió ácido acético (10% en vol., 62,9 ml) y el lote se pipeteó (0,1% en peso, 5 g) para iniciar la cristalización. Se dejó que se desarrollara a +50 °C durante 30 minutos y se añadió el ácido acético restante (535,5 ml) durante aprox. 1 h a +50 °C.

La sal cristalizó en forma de una suspensión bastante espesa pero siguió siendo agitable. Se soltó después del desarrollo. Como alternativa, puede añadirse ácido acético en forma de una solución en MTBE (aprox. 1 M).

15 Después de desarrollarse a + 50 °C durante 2 h, el lote se enfrió a temperatura ambiente y se desarrolló durante 2 h más, se filtró, se lavó con MTBE (8 l) y se secó a +40 °C al vacío durante 24 h para dar 5,14 kg del producto (rendimiento del 96%). El Pd era de aprox. 25 ppm.

Etapa 7: Preparación del Compuesto A

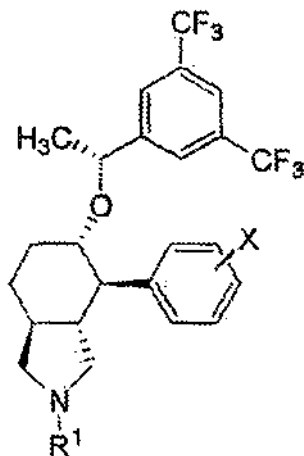


Materiales:	PM	masa	volumen	mol	equiv.
Sal del ácido acético	535,5	7,36 kg		13,74	1,0
1,3-ciclopentanodiona		98,10	1,48 kg		1,1
IPA			30 l		
Agua		36 l			

20 Un matraz de 100 litros se cargó con IPA (26 l). A esto se le añadió la sal del ácido acético (7,5 Kg) seguido de 1,3-ciclopentanodiona (1,51 Kg). Las paredes del matraz se lavaron con IPA (4 l) y la mezcla se calentó a + 75 °C durante 1 h, momento en el que el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió después 1/3 de volumen de agua (10 l) manteniendo la temperatura a + 60 °C. El lote se pipeteó (2,00 g, 0,02% en peso) para iniciar la cristalización. Después de que se desarrollara a 50-60 °C durante 30 min, la mezcla se enfrió a 40 °C. El agua restante (26 l) se añadió durante un periodo de 1,25 h y se dejó que la suspensión se desarrollara durante 12 horas a ta. El lote se filtró y la torta húmeda se lavó con 2 volúmenes de lecho de 2:1 de agua/IPA y después con 1 volumen de lecho de agua y se secó durante una noche al vacío/arrastre de N₂. La torta húmeda resultante se transfirió a un horno de vacío y se secó adicionalmente a 45 °C al vacío con un arrastre de nitrógeno durante 24 h, dando 7,45 kg de API (rendimiento del 98%).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para fabricar antagonistas del receptor de taquiquinina de hidroisoindolina de Fórmula (I)



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

5 R1 se selecciona entre el grupo que consiste en

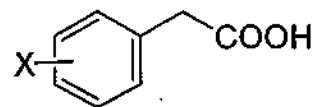
- (2) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (3) ciclopentenona, que está sin sustituir o sustituida con halógeno, hidroxilo o metilo
- (4) -(CO)-alquilo C₁₋₆,
- (5) -(CO)-NH₂,
- 10 (6) -(CO)-NHalquilo C₁₋₆, y
- (7) -(CO)-N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆);

X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- 15 (2) flúor, y
- (3) metilo;

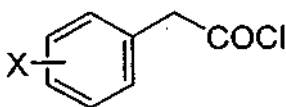
que comprende:

Etapas (a) hacer reaccionar un ácido fenilacético de Fórmula (2)



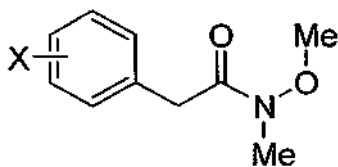
(2)

20 con SOCl₂ en un disolvente aprótico opcionalmente en presencia de un primer catalizador para proporcionar un compuesto de Fórmula (3)



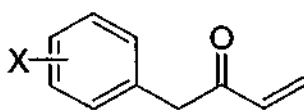
(3)

Etapa (b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (3) con NHMeOMe en presencia de una base inorgánica acuosa para proporcionar una amida de Weinreb de Fórmula (4)



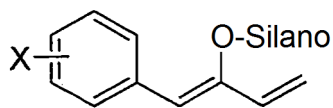
(4)

5 Etapa (c) hacer reaccionar la amida de Weinreb de Fórmula 4 con un reactivo de Grignard adecuado en un segundo disolvente aprótico seguido de una primera inactivación con Ac_2O y una segunda inactivación con un ácido inorgánico acuoso para proporcionar una enona de Fórmula (5)



(5)

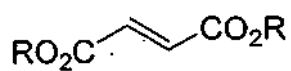
Etapa (d) hacer reaccionar la enona de Fórmula (5) con un reactivo de silano en un tercer disolvente aprótico y una base orgánica para proporcionar un dieno de Fórmula (6)



(6)

10

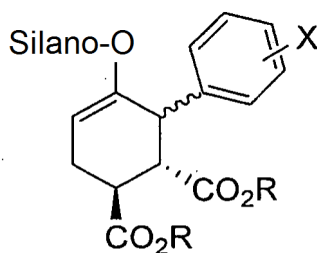
Etapa (e) hacer reaccionar un dieno de Fórmula (6) con un fumarato de Fórmula (7)



(7)

en la que R es (-)-metilo

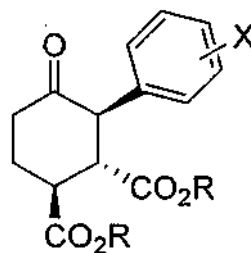
y un ácido de Lewis en un disolvente no polar para proporcionar un compuesto de Fórmula (8)



(8)

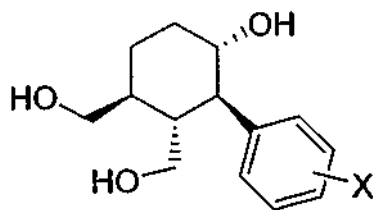
15

*Etapa (f) hidrolizar un compuesto de Fórmula (8) con reactivos de hidrólisis adecuados en un disolvente orgánico polar para proporcionar un compuesto de Fórmula (9)



(9)

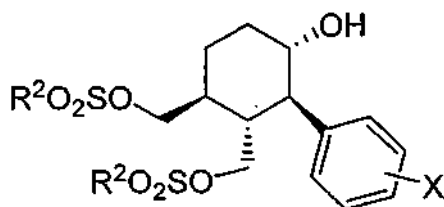
Etapa (g) reducir la funcionalidad de cetona del compuesto de Fórmula (9) con un primer agente reductor, seguido de reducción de CO_2R con un segundo agente reductor en un disolvente aprótico para proporcionar un triol de Fórmula (10)



(10)

5

Etapa (h) hacer reaccionar el triol de Fórmula (10) con un cloruro de alquilsulfonilo en presencia de una base orgánica para proporcionar un compuesto de Fórmula (11)

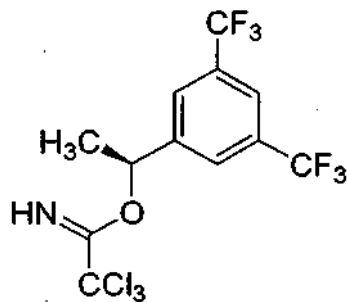


(11)

en la que R^2 es metilo, etilo o propilo,

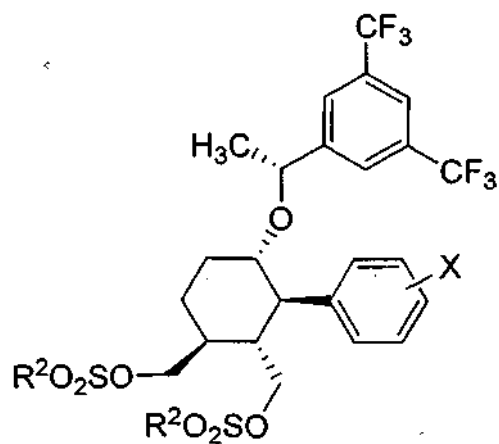
10

Etapa (i) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11) con un compuesto de Fórmula (12)



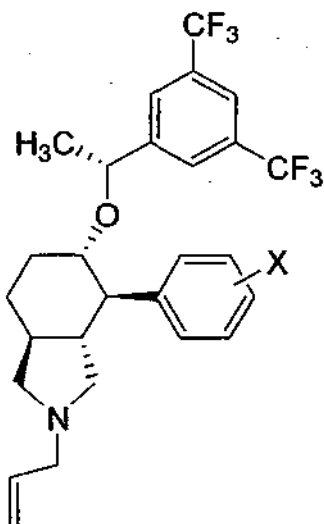
(12)

en presencia de un catalizador ácido en un disolvente aprótico para producir un compuesto de Fórmula (13)



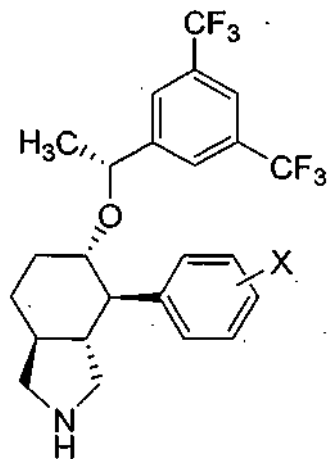
(13)

Etapa (j) ciclar el compuesto de Fórmula (13) con alilamina en un disolvente polar para proporcionar un compuesto de Fórmula (14)



(14)

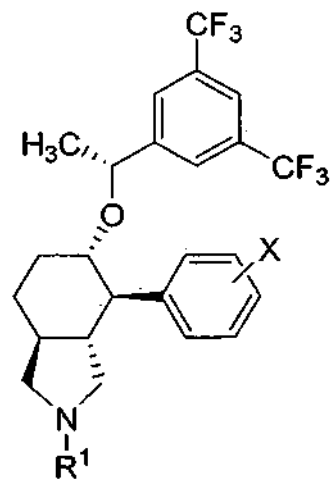
5 Etapa (k) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (14) con un tercer catalizador seguido de la adición de ácido para proporcionar un compuesto de Fórmula (15)



(15)

opcionalmente en forma de una sal de ácido;

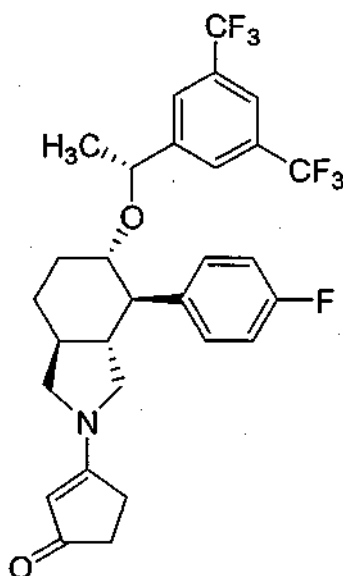
Etapa (I) hacer reaccionar la sal de ácido del compuesto de Fórmula (15) con un reactivo de funcionalización en un disolvente polar para proporcionar el compuesto de Fórmula (I)



(I)

5

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (I) es

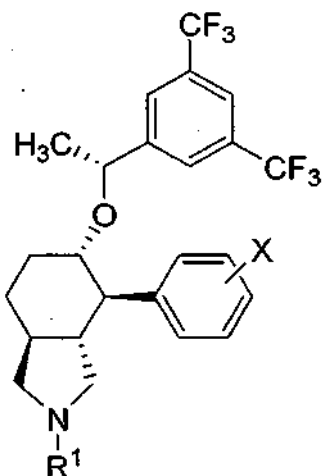


3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la Etapa (a) y la Etapa (b) se realizan en un solo recipiente de reacción sin aislamiento del intermedio.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

- 5 en la Etapa (a) el disolvente aprótico es tolueno o benceno; y el primer catalizador es Di-metilformamida; en la Etapa (c) el segundo disolvente aprótico es THF o Metil-t-butil éter o una mezcla de tolueno y THF; el reactivo de Grignard es vinil magnesio o bromuro de vinil magnesio;
 en la Etapa (d) el reactivo de silano es clorotrietilsilano, clorotrimetilsilano o t-butildimetilclorosilano; la base orgánica es trietilamina, etildiisopropilamina o DBU; el disolvente es THF, MeCN, tolueno, benceno o éter o una mezcla de los mismos;
 10 en la Etapa (e), el catalizador de ácido de Lewis es Et_2AlCl , iBu_2AlCl o EtAlCl_2 ; el disolvente es tolueno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano o benceno;
 en la Etapa (f) el agente de hidrólisis es HCl acuoso, HBr, HF o HI; el disolvente es MeCN o THF;
 en la Etapa (g) el primer agente reductor es $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3\text{H}$ o NaBH_4 ; el segundo agente reductor es LiAlH_4 y LiBH_4 ; el disolvente es THF o diglima;
 15 en la Etapa (h), el cloruro de alcanosulfonilo es cloruro de propanosulfonilo, cloruro de etanosulfonilo o cloruro de metanosulfonilo; la base orgánica es 2,4,6-colidina, etildiisopropilamina, tetrametilpiperidina, pentametilpiperidina, 2,6-lutidina o trietilamina; el disolvente es MeCN, THF, cloruro de metileno, EtOAc o iPrOAc, 1,2-dicloroetano;
 en la Etapa (i) el catalizador ácido es HBF_4 , BF_3 o $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$; el disolvente es cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, tolueno, trifluorotolueno, ciclohexano;
 20 en la Etapa (j) el disolvente es 2-propanol, MeOH, EtOH o i-PrOAc;
 en la Etapa (k) el disolvente es THF o MTBE; y
 en la Etapa (l) el disolvente es 2-propanol o tolueno y el reactivo de funcionalización es un haluro de alquil(arilo), un triflato de alquil(arilo), un anhídrido dialquil(aril)carbónico, un haluro de acilo, un cloroformiato de alquil(arilo), haluro de alquil(aril)sulfonilo, un haluro de haloalquil(aril)sulfonilo, un haluro de alcanoilo, un haluro bencílico, un halo-
 25 $\text{CON}(\text{alquilo o arilo})_2$, un alquil(aril)aldehído o cetona en presencia de un agente reductor, o sulfonilato.

5. Un procedimiento para fabricar un compuesto de Fórmula (I) que comprende:



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

R1 se selecciona entre el grupo que consiste en

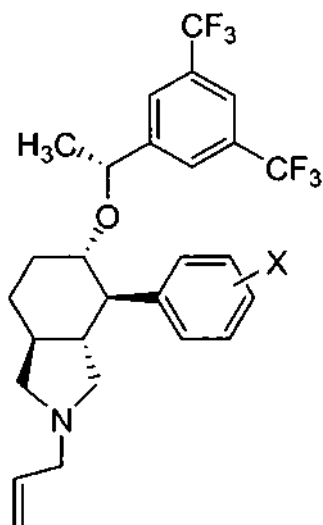
- 5 (2) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
 (3) ciclopentenona, que está sin sustituir o sustituida con halógeno, hidroxilo o metilo,
 (4) -(CO)-alquilo C₁₋₆,
 (5) -(CO)-NH₂,
 (6) -(CO)-NHalquilo C₁₋₆, y
 (7) -(CO)-N(alquil C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆);

10 X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
 (2) flúor, y
 (3) metilo;

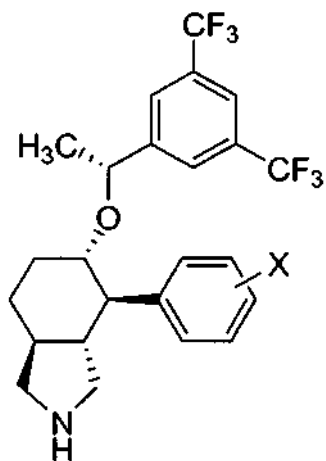
que comprende

15 Etapa (k) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (14)



(14)

con un catalizador seguido de la adición de ácido para proporcionar un compuesto de Fórmula (15)

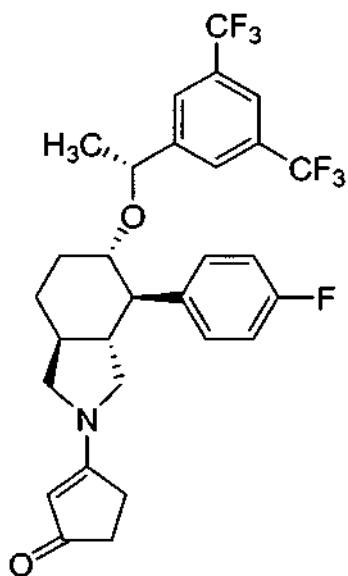


(15)

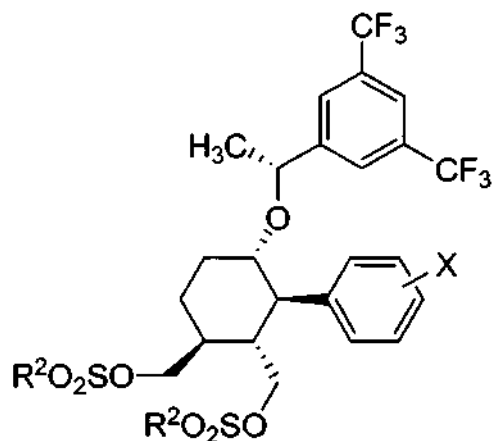
opcionalmente en forma de una sal de ácido;

y después Etapa (l) hacer reaccionar la sal de ácido del compuesto de Fórmula (15) con un agente de funcionalización en un disolvente polar para proporcionar el compuesto de Fórmula (l).

- 5 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto de Fórmula (l) es



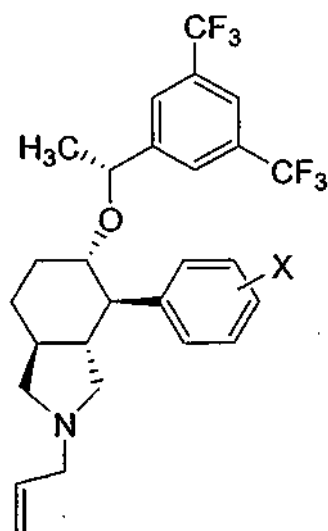
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6 que comprende Etapa (j) ciclar el compuesto de Fórmula (13)



(13)

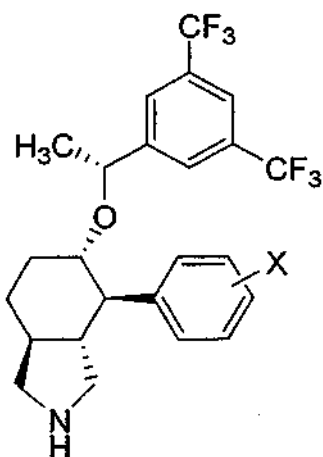
en la que R^2 es metilo, etilo o propilo,

con alilamina en un disolvente polar para proporcionar un compuesto de Fórmula (14)



(14)

- 5 Etapa (k) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (14) con un tercer catalizador seguido de la adición de ácido para proporcionar un compuesto de Fórmula (15)



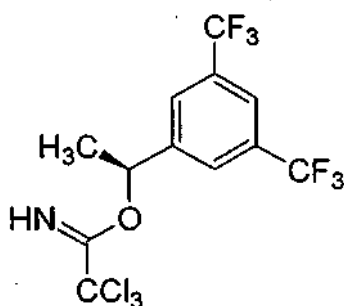
(15)

en forma de una sal de ácido;

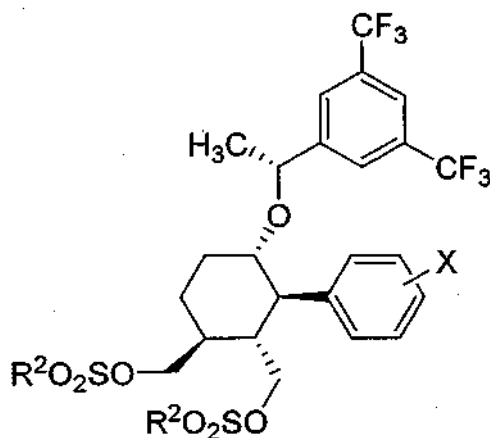
Etapa (1) hacer reaccionar la sal de ácido del compuesto de Fórmula (15) con un reactivo de funcionalización en un disolvente polar para proporcionar el compuesto de Fórmula (I)

- 5 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 que comprende

Etapa (i) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11) con un compuesto de Fórmula (12)



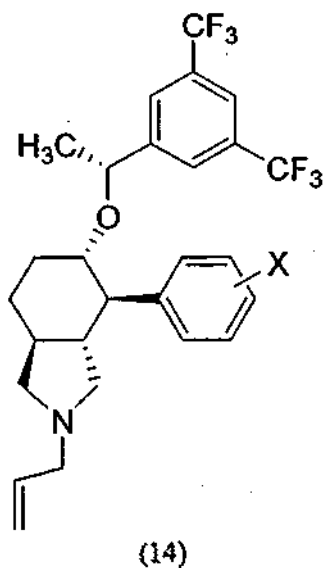
en presencia de un catalizador ácido en un disolvente aprótico para producir un compuesto de Fórmula (13)



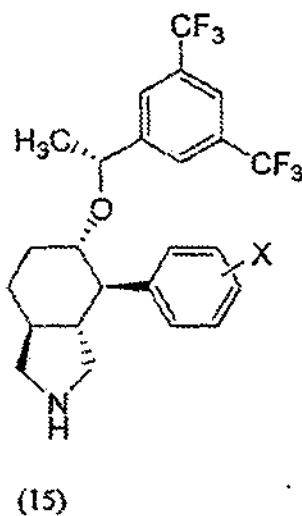
(13)

- 10 Etapa (j) ciclar el compuesto de Fórmula (13) con alilamina en un disolvente polar para proporcionar un compuesto

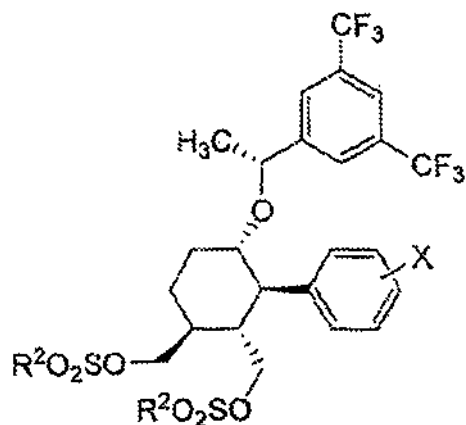
de Fórmula (14)



Etapa (k) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (14) con un tercer catalizador seguido de la adición de ácido para proporcionar un compuesto de Fórmula (15)



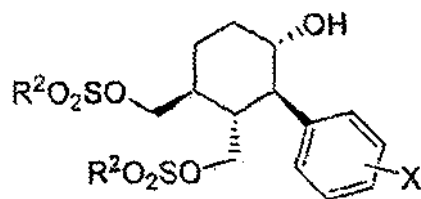
- 5 en forma de una sal de ácido;
- Etapa (l) hacer reaccionar la sal de ácido del compuesto de Fórmula (15) con un reactivo de funcionalización en un disolvente polar para proporcionar el compuesto de Fórmula (1).
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 en el que
- 10 en la Etapa (i) el catalizador ácido es HBF_4 , BF_3 o $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$; el disolvente es cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, tolueno, trifluorotolueno, ciclohexano;
- en la Etapa (j) el disolvente es 2-propanol, MeOH, EtOH o i-PrOAc;
- en la Etapa (k) el disolvente es THF o MTBE; y
- en la Etapa (l) los disolventes es 2-propanol o tolueno.
- 15 10. Un procedimiento para fabricar un compuesto de Fórmula 13



(13)

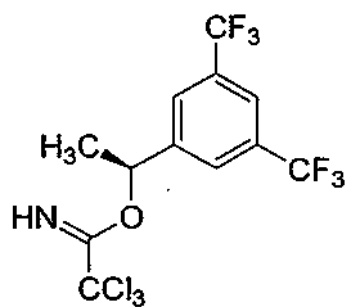
en la que R^2 es metilo, etilo o propilo,

Etapa (i) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11)



(11)

5 con un compuesto de Fórmula (12)

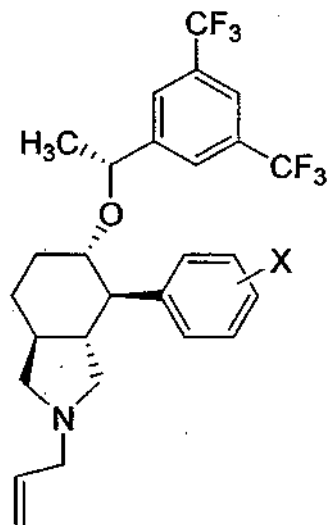


(12)

en presencia de un catalizador ácido en un disolvente aprótico para producir un compuesto de Fórmula (13).

10 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 en el que R^2 es propilo, el catalizador ácido es HBF_4 , BF_3 o $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$; y el disolvente es cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, tolueno, trifluorotolueno o ciclohexano.

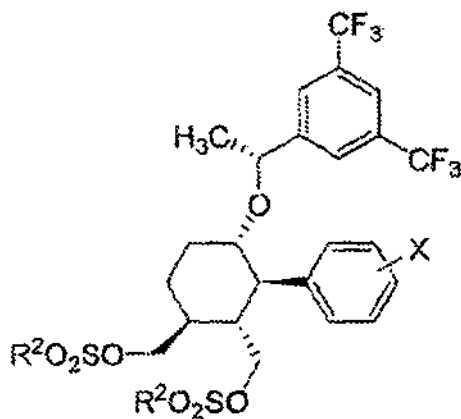
12. Un procedimiento para fabricar un compuesto de Fórmula 14



(14)

que comprende:

Etapa (j) ciclar el compuesto de Fórmula (13)



(13)

5 en la que R^2 es metilo, etilo o propilo,

con alilamina en un disolvente polar para proporcionar un compuesto de Fórmula (14).

13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R^2 es propilo, y en la Etapa (j) el disolvente es 2-propanol, MeOH, EtOH o i-PrOAc.