

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 705**

51 Int. Cl.:
C07D 221/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10001106 .3**
96 Fecha de presentación: **01.10.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **2189447**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2010**

54 Título: **ALQUILACINO ENENTIOSELECTIVA DE COMPUESTOS TRICÍCLICOS.**

30 Prioridad:
03.10.2002 US 415673 P
15.10.2002 US 418806 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.02.2012

73 Titular/es:
SCHERING CORPORATION
2000 GALLOPING HILL ROAD
KENILWORTH, NJ 07033-0530, US

72 Inventor/es:
Chen, Frank X.;
Wong, Yee-Shing;
Eckert, Jeffrey M.;
Zou, Nanfei;
Liang, Feng;
Kim-Meade, Agnes S.;
Poirier, Marc;
Thiruvengadam, Tiruvettipuram K. y
Wu, George G.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

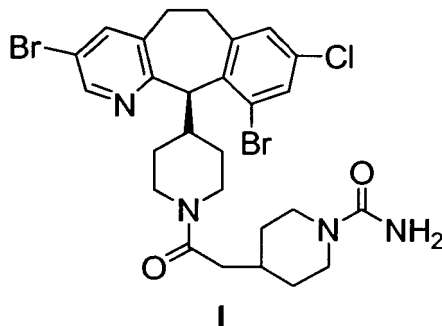
ES 2 374 705 T3

DESCRIPCIÓN

Alquilación enantioselectiva de compuestos tricíclicos.

Antecedentes de la Invención

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto tricíclico quiral de fórmula I



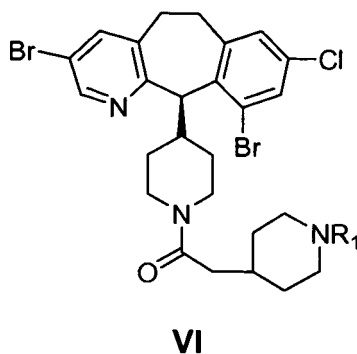
5

Las Patentes de Estados Unidos N° 5.760.232, 5.874.442, 5.719.148, 5.998.620 y 6.372.909 desvelan procedimientos para la preparación del compuesto tricíclico de fórmula I y su uso como un inhibidor de farnesil proteína transferasa. La Patente de Estados Unidos N° 6.307.048 desvela un procedimiento multietapa para la preparación del compuesto de fórmula I. Existe una necesidad de un procedimiento más corto y eficaz para dar el compuesto tricíclico quiral de fórmula I.

10

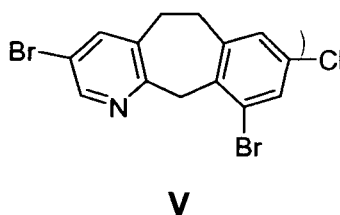
Sumario de la invención

Un procedimiento de preparación enantioselectiva ejemplar de un compuesto representado por la fórmula VI:



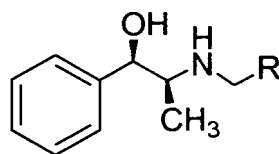
en la que R₁ es H o a grupo protector;
comprende poner en contacto poner un compuesto representado por la fórmula V

15

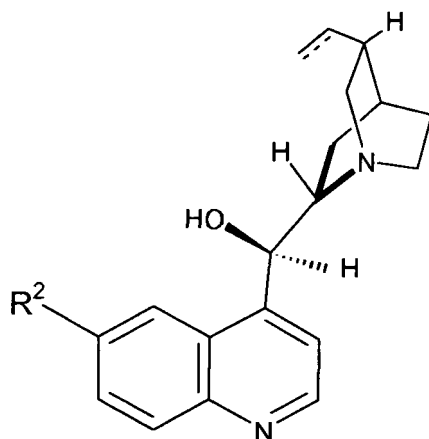


en un disolvente orgánico inerte, con al menos aproximadamente una cantidad equivalente de cada uno de:

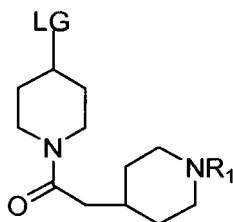
(i) un aminoalcohol quiral representado por la fórmula XI

**XI**

en la que R es un arilo, alquilarilo, alcoilarilo, arilarilo, heteroarilo o grupo arilo policíclico, o la fórmula **XII**

**XII**

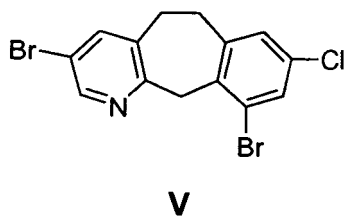
- 5 en la que, en la fórmula XII, la línea de puntos represente un segundo enlace opcional y en la que R² se selecciona entre alcoxi, alquiloalcoxi, ariloalcoxi y NR^AR^B, en el que R^A y R^B es independientemente alquilo o arilo, y R² está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi;
 (ii) un compuesto representado por la fórmula **X**

**X**

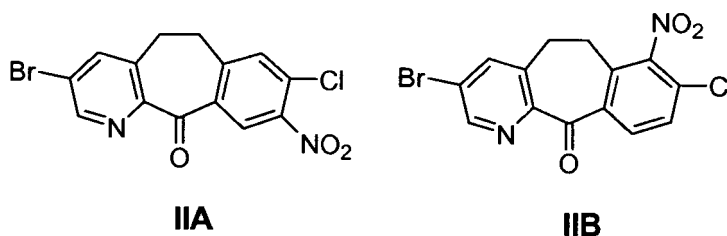
- 10 en la que LG es un grupo saliente y R₁ es H o un grupo protector;
 (iii) un aditivo de amida o éter orgánico, o mezclas de los mismos, para formar una mezcla de reacción; en la que la amina es una alquilamina, arilamina, alquilarilamina o arilalquilamina.

después añadirle a la mezcla de reacción al menos aproximadamente una cantidad equivalente de una base fuerte no nucleófila en un disolvente orgánico y, opcionalmente, añadir una cantidad eficaz de agua o un alcohol C₁ - C₃ amina para producir el compuesto representado por la fórmula **VI**,

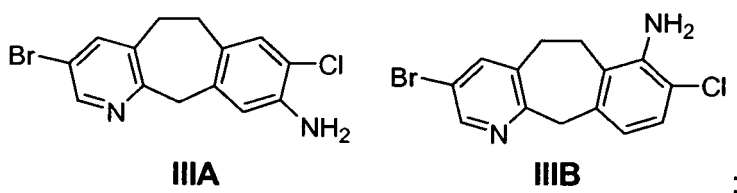
- 15 Un procedimiento ejemplar para la preparación de un compuesto representado por la fórmula **V**



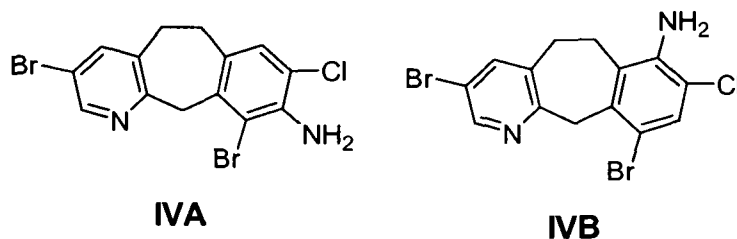
comprende (1) poner en contacto un compuesto representado por la fórmula **IIA** o **IIB**, o una mezcla de **IIA** y **IIB**



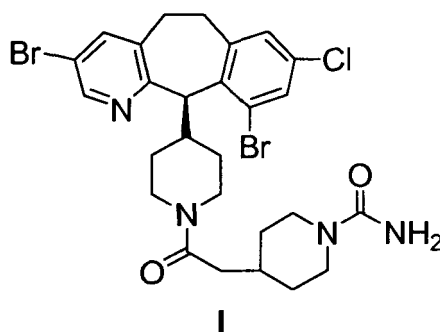
- 5 con al menos aproximadamente una cantidad equivalente de ácido fosforoso, en presencia de al menos cantidades equivalentes catalíticas de un yoduro alcalino o yodo y ácido bromhídrico en agua para formar una mezcla de reacción, y después añadir a la mezcla de reacción resultante al menos aproximadamente una cantidad equivalente de ácido hipofosforoso para formar un compuesto representado por la fórmula **IIIA** o **IIIB**, o mezcla de los compuestos representados por la fórmulas **IIIA** y **IIIB**



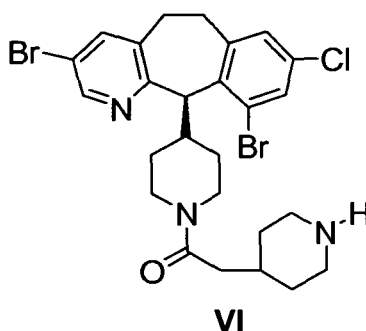
- 10 (2) poner en contacto los compuestos resultantes representados por las fórmulas **IIIA** y **IIIB**, o un isómero sencillo, con al menos aproximadamente una cantidad equivalente de bromo en presencia de un ácido orgánico y un alcohol inferior para formar un compuesto representado por la fórmula **IVA** o **IVB**, o una mezcla de compuestos representados por las fórmulas **IVA** y **IVB**



- 15 La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto representado por la fórmula **I**



que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula VI, en la que R₁ es H



- 5 con una cantidad equivalente de cianato sódico (NaOCN) en un disolvente orgánico miscible en agua, que comprende una cantidad eficaz de agua, para formar el compuesto de fórmula I.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a grupos de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

- 10 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a alcoxi C₁-C₆, incluyendo metoxi y etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-, iso- y terc-butoxi, n-, iso-, sec- y neo-pentilo; se prefieren metoxi y etoxi.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático. Los grupos arilo típicos incluyen fenilo y 1- o 2-naftilo.

- 15 Como se usa en el presente documento, el término "ariloxi" se refiere a un grupo arilo que tiene la fórmula AR-O-, en la que AR es arilo y O es oxígeno divalente. Los grupos ariloxi típicos incluyen fenoxi y 1-or 2- naftoxi.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilarilo" se refiere a un grupo arilo que tiene de uno a cinco grupos alquilo. Los grupos alquilarilo típicos incluyen 2-, 3- o 4- metilfenilo, 2-, 3-o 4-etilfenilo, 2,3-,3,5-, 2,6- y 3,6-dimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo

- 20 Como se usa en el presente documento, el término "arilarilo" se refiere a un grupo arilo que tiene al menos un grupo arilo. Los grupos arilarilo típicos incluyen bifenilo y naftilo sustituido con fenilo, tal como 3-fenil[1- o 2-naftil]

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo arilo que tiene uno o más heteroátomos en los anillos aromáticos.

- 25 Heteroarilo representa grupos aromáticos cíclicos de 5 ó 6 átomos o grupos bicíclicos de 11 a 12 átomos que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S o N, interrumpiendo dicho heteroátomo o heteroátomos una estructura de anillo carbocíclico, y que tiene un número suficiente de electrones pi deslocalizados para proporcionar carácter aromático, con la condición de que los anillos no contengan átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes. Para anillos heteroarilo de 6 miembros, los átomos de carbono pueden estar sustituidos con grupos R⁹, R¹⁰ o R¹¹. Los átomos de nitrógeno pueden formar un N-óxido. Se contemplan todos los regioisómeros, por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4- piridilo. Son grupos heteroarilo de 6 miembros típicos piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y los N-óxidos de los mismos. Para 5 miembros son furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo e isoxazolilo. Son anillos heteroarilo de 5 miembros furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo,
- 30

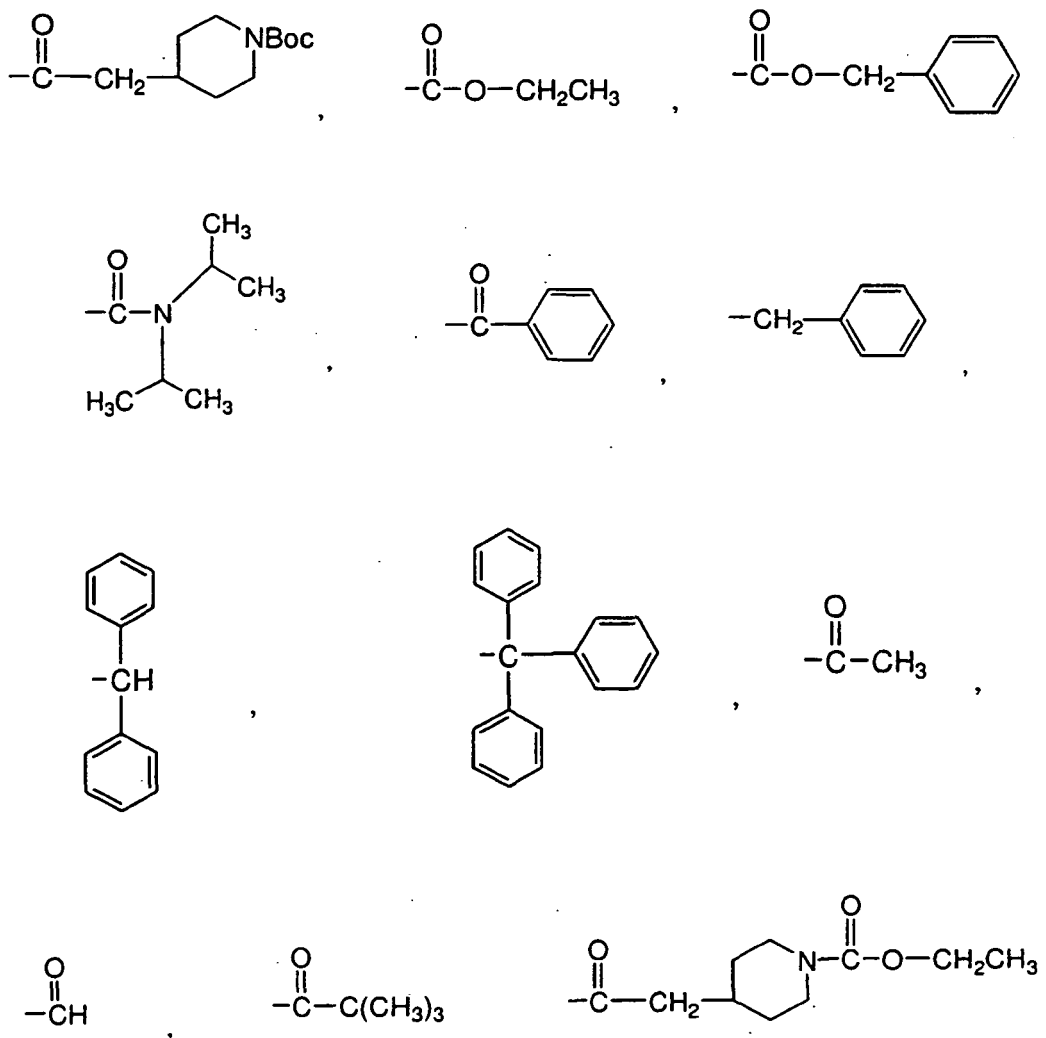
5 pirazolilo e isoxazolilo. Los anillos de 5 miembros que tienen un heteroátomo pueden estar unidos a través de la posición 2 ó 3; los anillos de 5 miembros que tienen dos heteroátomos están unidos preferentemente a través de la posición 4. Los grupos bicíclicos son típicamente sistemas de anillos benzo-condensados obtenidos a partir de los grupos heteroarilo nombrados anteriormente, por ejemplo, quinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzofuranilo, benzotienilo e indolilo.

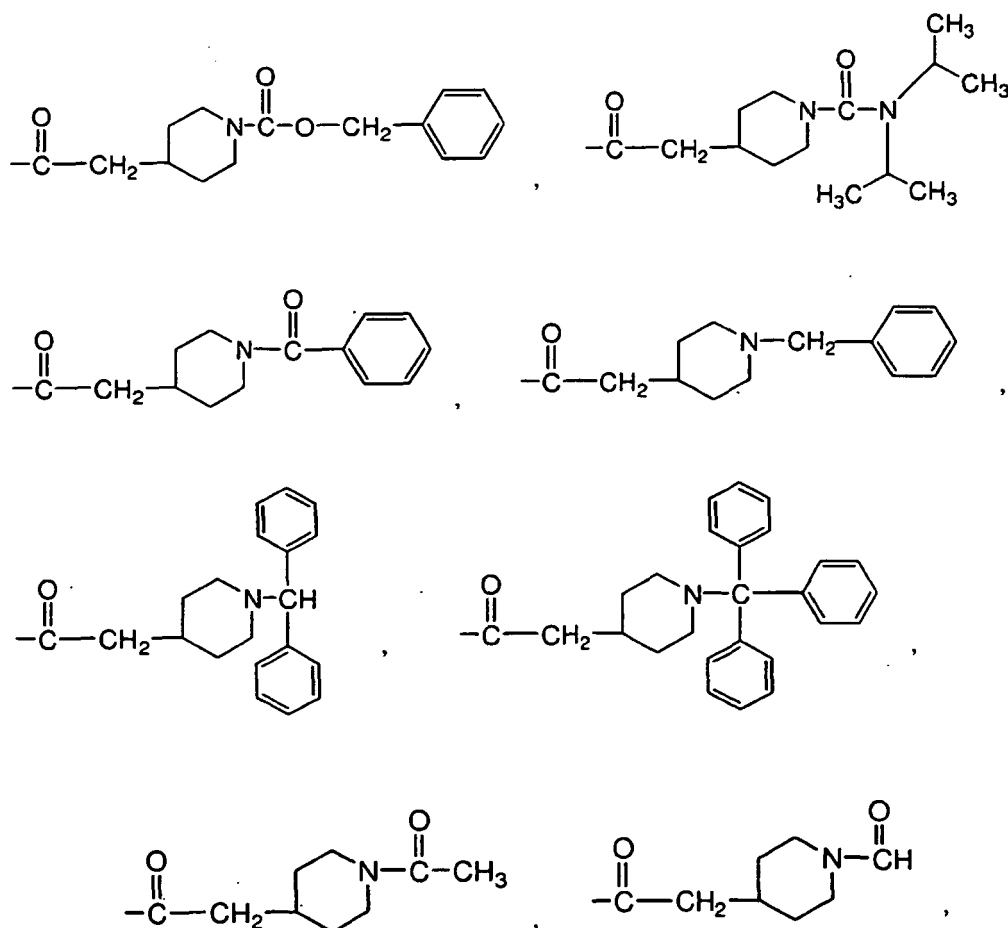
Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo arilo policíclico" se refiere a un grupo arilo que tiene más de dos anillos aromáticos, tal como antraceno.

10 Como se usa en el presente documento, el término "ee", como se usa en el presente documento, representa el porcentaje obtenido restando la cantidad del enantiómero S de la del enantiómero R y dividiendo por la suma de la cantidad del enantiómero R y el enantiómero S: % e.e. = $100 \times (\text{enantiómero R} - \text{enantiómero S}) / (\text{enantiómero R} + \text{enantiómero S})$. El compuesto de fórmula I producido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención tiene un ee de >98%, es decir, contiene menos del 1% del enantiómero S.

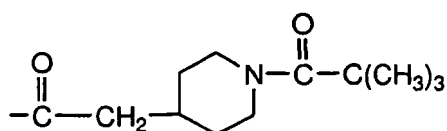
15 Los ejemplos no limitantes de grupos salientes, ("LG"), incluyen sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato, closilato (para-clorotosalato) y brosilato (para-bromo tosilato)), fosfatos (por ejemplo, alquil fosfatos, tales como fosfato de dietilo), benzoatos y haluros. Preferentemente, el grupo saliente, LG, es un sulfonato, más preferentemente, mesilato o tosilato, y lo más preferido mesilato.

EL grupo protector puede ser cualquier grupo adecuado para proteger el átomo de nitrógeno del anillo piperidina. Los ejemplos no limitantes de grupos protectores incluyen sulfonatos y grupos acilo, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo (t-Boc),





y



Preferentemente, el grupo protector es un grupo acilo, y más preferentemente es terc-butoxicarbonilo (t-Boc).

- 5 Los ejemplos de bases fuertes no nucleófilas adecuadas incluyen, pero sin limitación, las bases de litio, tales como litio diisopropilamida (LDA), litio N-butil,N-fenil amida, litio N-etil,N-fenil amida, litio 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1-litio 4-metilpiperazida, 1,4-dilitio piperazida, litio bis(trimetilsilil)amida, bis(trimetilsilil)amida sódica, bis(trimetilsilil)amida potásica, cloruro de isopropil magnesio, fenil-litio, cloruro de fenil magnesio, dietilamida de litio, y terc-butóxido potásico. Preferentemente, la base fuerte no nucleófila es diisopropilamida de litio (LDA), litio N-butilo, N-fenil amida, litio N-etilo, N-fenilamida, litio bis(trimetilsilil)amida y más preferentemente la base fuerte no nucleófila litio diisopropilamida o litio N-etil,N-fenil amida, litio bis(trimetilsilil)amida y las bases fuertes no nucleófilas más preferidas son litio bis(trimetilsilil)amida y litio diisopropilamida.

15 La expresión "aditivo de éter o amina orgánica", como se usa en el presente documento, se refiere a un alquil éter, una alquilamina o una arilamina, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de alquiléteres adecuados incluyen, pero sin limitación, éter de alquilo inferior, por ejemplo, éter diisopropílico, isopropil metil éter, isopropil etil éter, isobutil metil éter, isobutil etil éter, terc-butil metil éter y terc-butil etil éter. Los ejemplos de alquilaminas adecuadas incluyen, pero sin limitación, mono-, di- y trialquilaminas, tales como, isopropilamina, isobutilamina, di-isopropilamina, tetrametiletilenodiamina ("TMEDA") y terc-butil amina. Los ejemplos de arilaminas adecuadas incluyen, pero sin limitación, anilina, 2,6-dimetilanilina y 1- y 2-naftilamina, N-alquilanilinas, por ejemplo, N-etilanilina, N-isopropilanilina, N-butilanilina, N-arilaminas, por ejemplo, N-fenil,N-bencilamina, N-fenil(1-naftilamina) y N-fenil(2-naftilamina), N,N-dialquilanilinas, por ejemplo, metil isopropilanilina, N,N-dimetilanilina, 2-isopropilanilina. Se prefiere el uso de 2-

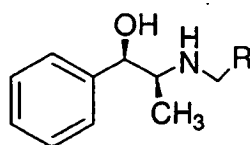
isopropilammina o N-N-fenil(1- ó 2-naftilamina); se prefiere más el uso de 2-isopropilammina.

La expresión "ácidos orgánicos quirales", como se usa en el presente documento incluye, pero sin limitación, N-acetil-L-fenilalanina, N- α -(terc-butoxicarbonil)-L-asparagina, ácido di-p-toluoil-L-tartárico, N-(terc-butoxicarbonil)-L-prolina, ácido (S)-(-)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butírico y ácido (1R)-(+)-camfánico. Se prefiere el uso de N-acetil-L-fenilalanina o N- α -(terc-butoxicarbonil)-L-asparagina; se prefiere más el uso de N- α -(terc-butoxicarbonil)-L-asparagina.

El ácido orgánico quiral se usa para formar una sal de adición de ácidos del compuesto de fórmula VI en la que R₁ es H. La cristalización de la sal de adición de ácidos formada de esta manera en disolvente de etanol-agua (Véase el Ejemplo 6 de la Patente de Estados Unidos N° 6.307.048) potencia adicionalmente el exceso enantiomérico ("ee") de VI, en la que R₁ es H para dar más de 98% ee, preferentemente más de 99% ee, más preferentemente más de 99,5% ee.

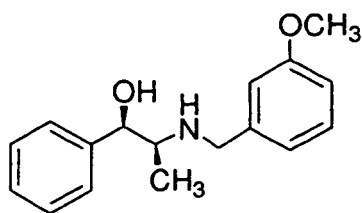
La cantidad de ácido orgánico quiral usada para formar una sal de adición de ácidos del compuesto VI es de aproximadamente 0,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,4 equivalentes, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,2 equivalentes.

El aminoalcohol quiral es un derivado basado en norefedrina representado por la fórmula XI siguiente.

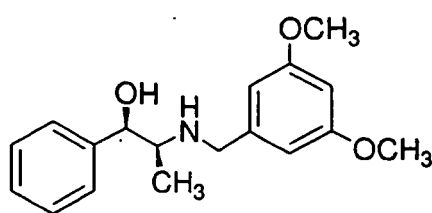


XI

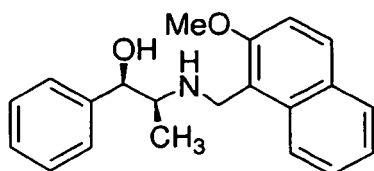
El aminoalcohol quiral de fórmula XI puede prepararse por el procedimiento del Ejemplo Preparativo A en la Patente de Estados Unidos N° 6.307.048. Los ejemplos no limitantes de aminoalcoholes quirales de fórmula XI incluyen 3-metoxibencil-norefedrina, 3,5-dimetoxibencil-norefedrina, 3,4,5-trimetoxibencil-norefedrina y 2-metoxi-1-naftaleno-norefedrina. Se prefieren 3,5-dimetoxibencil-norefedrina, 3,4,5-trimetoxibencil-norefedrina. Se prefiere más 3,4,5-trimetoxibencil-norefedrina, XI.



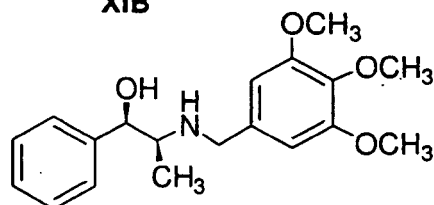
XIA



XIB

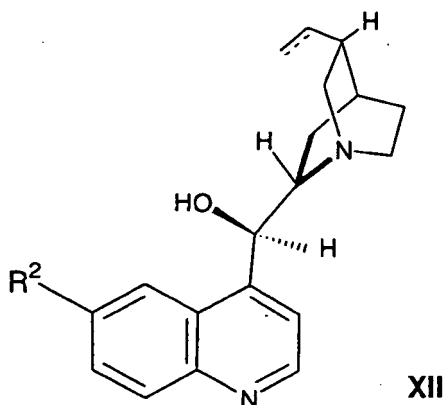


XIC



XI

o un compuesto representado por la fórmula XII



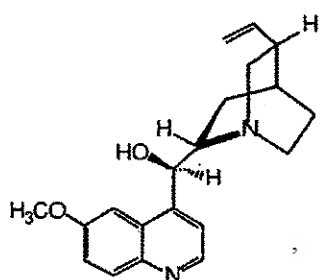
en la que, la línea de puntos representa un segundo enlace opcional y en la que R² se selecciona entre alcoxi, alcoxialquiloxi, ariloxi, arilalcoxi o NR^AR^B, en la que R^A y R^B es independientemente alquilo o arilo y R² está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi.

- 5 El término "alcoxi" se refiere a alcoxi C₁-C₆, incluyendo metoxi y etoxi, propoxi, isopropoxi, n-, iso- y terc- butoxi, n-iso-, sec- y neo- pentilo; se prefieren metoxi y etoxi.

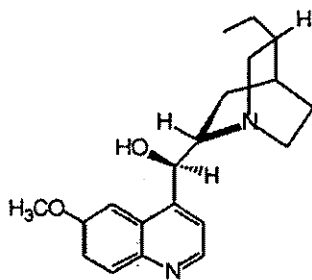
El término "alcoxialquiloxi" se refiere a alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, incluyendo, pero sin limitación, etoximetiloxi y metoxietiloxi; metoximetiloxi y etoxioxieloxi; se prefieren metoximetiloxi y metoxietiloxi.

- 10 El término "arilalcoxi" se refiere arilalcoxi C₁-C₆, incluyendo, pero sin limitación, fenilmetoxi, es decir, bencilo, 1- o 2-naftilmetoxi, 1- o 2- feniletoxi, 2-[1- o 2-naftil]etoxi, 1-[1- o 2-naftil]etoxi, 3-, 2- o 1-fenil-propoxi, 3-, 2- o 1-[1- o 2-naftil]propoxi, 4-, 3-, 2- o 1-fenilbutoxi, 4-, 3-, 2- o 1-[1- o 2-naftil]butoxi, 5-, 4-, 3-,2- o 1- [1- o 2-naftil]pentilo, 5-, 4-, 3-, 2- o 1-fenilpentilo; se prefieren bencilo, 2-feniletoxi.

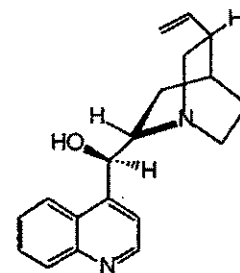
Los ejemplos no limitantes de aminoalcoholes quirales de fórmula **XII** incluyen quinina y los derivados de quinina:



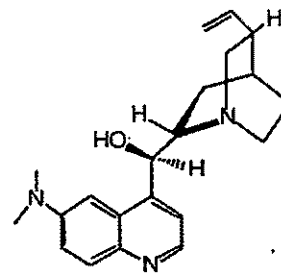
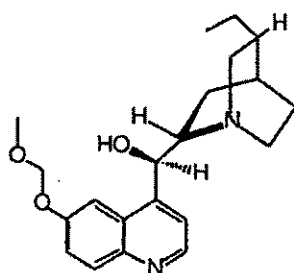
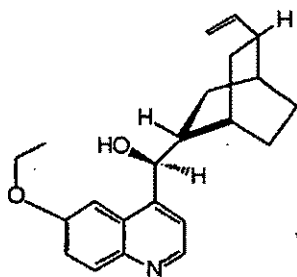
Quinina

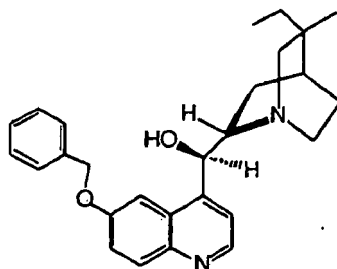


Hidroquinina

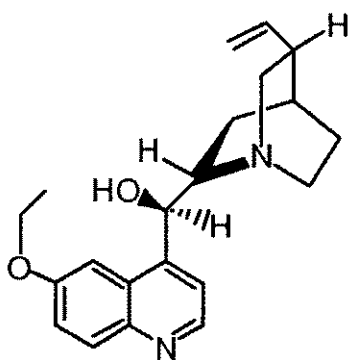


(-)-



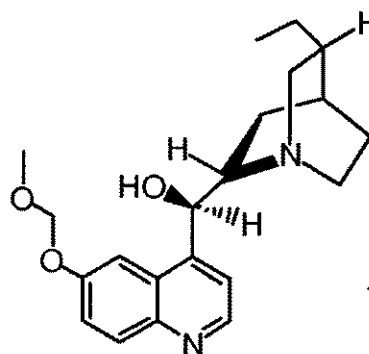


Preferentemente, R² en la fórmula XII es alcoxi. El aminoalcohol quiral se selecciona de la manera más preferida entre el compuesto de fórmula XI o quinina (XIIA), hidroquinina (XIIB),



XIIA

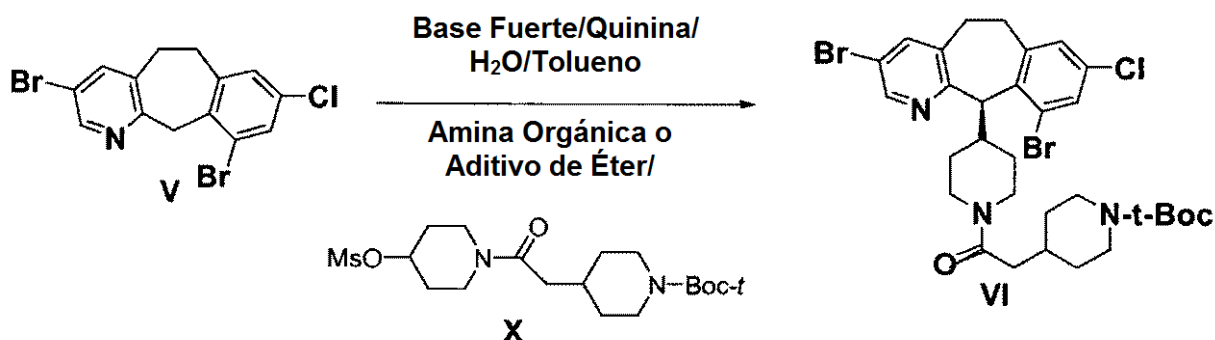
y



XIIB

5 Se prefiere especialmente la quinina (XIIA).

Etapas de Alquilación Enantioselectiva.



10 La alquilación enantioselectiva de la posición bencénica doble del compuesto V con un mesilato X es un procedimiento mucho más eficaz que el que se describe en la Patente de Estados Unidos N° 6.307.048. Preferentemente, la alquilación se realiza de manera que al menos uno de los tratamientos se haga con la base fuerte no nucleófila, mezcla de reacción del aminoalcohol quiral, por ejemplo, XI o XII, el aditivo de éter o amina orgánica, o mezclas de los mismos, y el compuesto de piperidina de fórmula X, en un disolvente inerte que contiene preferentemente agua o un alcohol C₁-C₃ (por ejemplo, metanol), más preferentemente, agua. La cantidad equivalente de agua o alcohol C₁-C₃, cuando se usa, varía preferentemente de 0,1 a 3,0 equivalentes, más preferentemente de 0,5 a 1,2 equivalentes, lo más preferido de 0,5 a 1,0 equivalentes. El agua o alcohol C₁-C₃ puede añadirse al compuesto tricíclico V antes de, o de forma simultánea con, la adición la base, el aminoalcohol quiral XI o XII, el derivado de éter o amina orgánica, y el compuesto de piperidina X, o puede añadirse después de que cualquiera o todos estos compuestos se pongan en contacto con el compuesto de partida tricíclico V.

En una realización particularmente preferida, se usaron las siguientes cantidades equivalentes:

(a) aproximadamente de 1,2 a 1,4 equivalentes de la base fuerte no nucleófila, preferentemente aproximadamente 1,3 equivalentes, se añaden a la solución que contiene:

(i) un equivalente del compuesto de fórmula **V**

5 (ii) de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes, preferentemente aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes, más preferentemente de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,3 equivalentes del compuesto de fórmula **X**, lo más preferido de aproximadamente 1,2, equivalentes, y

10 (iii) de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 4,0 equivalentes, preferentemente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3,5 equivalentes, más preferentemente de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 3,0 equivalentes del aminoalcohol quiral **XI** o **XII**, lo más preferido de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 equivalentes del aminoalcohol quiral **XI** o **XII**, y

15 (iv) al menos aproximadamente 1,0 equivalentes del aditivo de éter o amina orgánica, preferentemente, aproximadamente de 1,0 a aproximadamente 4,0 equivalentes, preferentemente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3,0 equivalentes, más preferentemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 equivalentes, lo más preferido de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes o 2,0 equivalentes del aditivo de éter o amina orgánica o mezclas de los mismos,

mientras se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción formada de esta manera de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 45 °C, más preferentemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 °C;

20 (b) la mezcla de la etapa (a) se enfría de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C, preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C, y se añaden de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 equivalentes de agua, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,2 equivalentes, lo más preferido de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,0 equivalentes;

25 (c) se añaden de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1 equivalentes de la base fuerte no nucleófila, preferentemente de aproximadamente 1,0 equivalentes, adicionales a la mezcla de la etapa (b) mientras se mantiene la temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C, preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 8 °C; y

30 (d) la temperatura de la mezcla de la etapa (c) se eleva de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 45 °C, más preferentemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 40 °C y se añaden de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes de la base fuerte no nucleófila, preferentemente de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,4 equivalentes mientras se mantiene la temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 45 °C, más preferentemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 40 °C.

35 Preferentemente, la alquilación enantioselectiva se realiza en un disolvente orgánico inerte. Los disolventes orgánicos inertes adecuados, incluyen, pero sin limitación disolventes orgánicos no próticos, por ejemplo, tolueno, benceno, ciclohexano, tetrahidrofurano, anisol, clorobenceno y mezclas de los mismos. Tolueno y etilbenceno o una mezcla de los dos son el disolvente preferido. En el caso de mezcla, la proporción v/v del tolueno con respecto a etilbenceno varía de 1:5 a 1:1, preferentemente 1:2.

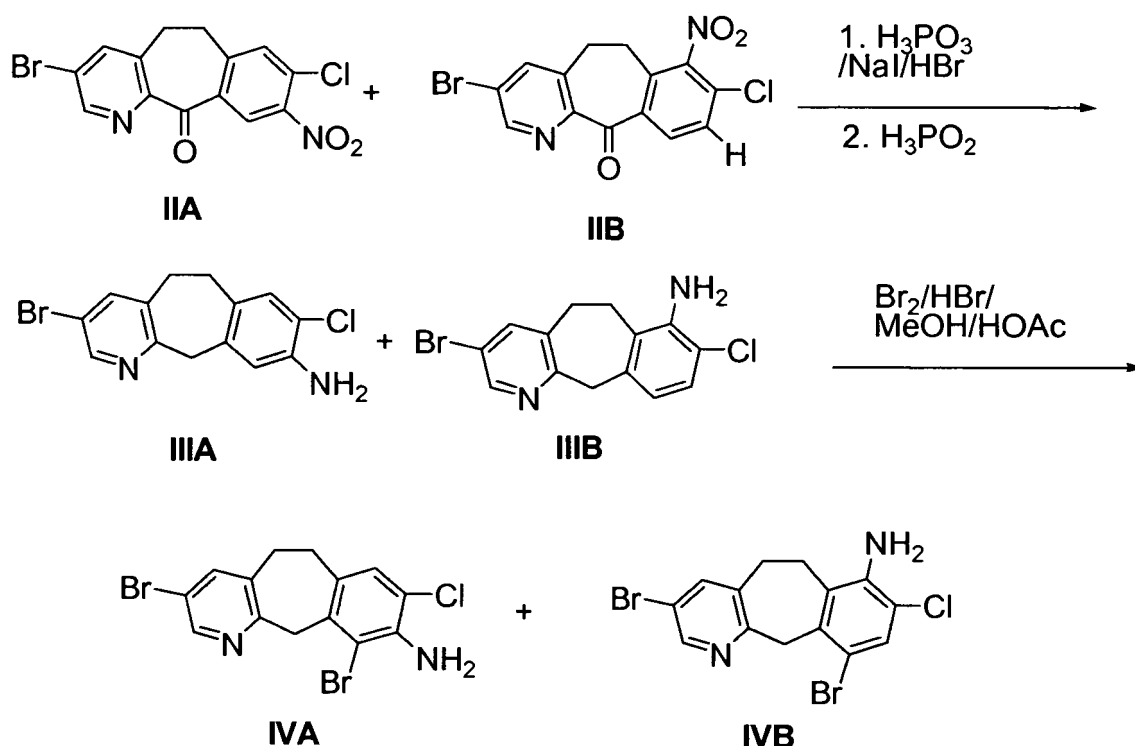
40 En una realización preferida de la etapa de alquilación enantioselectiva para la preparación del compuesto de fórmula **VI**, el aminoalcohol quiral es quinina, la base de litio no nucleófila es litio di-isopropilamida (LDA), normalmente en forma del complejo LDA-mono(tetrahidrofurano) en un disolvente de hidrocarburo, por ejemplo, ciclohexano o etilbenceno, el aditivo de éter o amina orgánica es 2-isopropilamilina (aproximadamente 2 equivalentes) o una mezcla 3:1 de N-fenil,N-bencilamina y TMEDA, el disolvente es tolueno y se añade agua después de la primera adición de LDA; de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes adicionales de LDA(en forma de LDA-THF) se añaden en dos porciones iguales. Véase Tabla en Ejemplo Comparativo 8. Cuando se usa una mezcla de dos aditivos de éter o amina orgánica, o una mezcla de una amina orgánica y un aditivo de éter orgánico, la proporción de los aditivos en la mezcla está en el intervalo de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1 equivalentes, preferentemente de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1 equivalentes.

50 En una realización preferida de la etapa de alquilación enantioselectiva, a una mezcla de 1,0 equivalente del compuesto **V**, 1,2 equivalentes del compuesto **X**, 2,1 equivalentes de quinina y 2,0 equivalentes de 2-isopropilamilina, se añaden secuencialmente 2,1 equivalentes de LDA-THF (1 a 2 molar en etilbenceno), 0,7 equivalentes de agua, y 0,7 equivalentes de LDA-THF. La temperatura de mezcla de reacción formada de esta manera se ajusta a entre 15 y 40 °C, y se añade una tercera porción de 1,3 equivalentes de LDA-THF durante un periodo de 4 a 10 horas. La enantioselectividad de la base libre del compuesto de fórmula **VI** obtenida del procedimiento preferido varía de 78 a 89% e.e. La enantioselectividad de la base libre **VI** puede potenciarse adicionalmente por cristalización de la sal de adición de ácidos formada poniendo en contacto la base libre **VI** con al menos un equivalente de un ácido quiral, tal como N- α -t-Boc-L-asparagina o N-acetil-L-fenilalanina.

En una realización más preferida de la etapa de alquilación enantioselectiva, se premezclan 1,0 equivalentes del LDA-TDF en etilbenceno con 0,5 equivalentes de isopropilammina. A una mezcla de 1,0 equivalente del compuesto **V**, 1,1 equivalentes del compuesto **X** y 1,5 equivalentes de quinina, se le añaden secuencialmente 2,1 equivalentes del complejo LDA-THF/base de 2-isopropilammina, 0,7 equivalentes de agua y 0,7 equivalentes de complejo LDA-THF/base de 2-isopropilammina. La temperatura de la mezcla se ajusta entre 15 ° a 40 °C y se añade una tercera porción de 1,3 equivalentes del complejo LDA-THF/base de 2-isopropilammina de 3 a 10 horas. El % ee de la base libre del compuesto de fórmula **VI** obtenido de este procedimiento más preferido varía de 88 a 92% ee. La enantioselectividad de la base libre **VI**, puede potenciarse adicionalmente por cristalización de la sal de adición de ácido formada poniendo en contacto la base libre **VI** con al menos un equivalente de un ácido quiral, tal como N- α -t-Boc-asparagina o N-acetil-L-fenilalanina. Este procedimiento más preferido, que usa el complejo LDA-THF/base de isopropilammina es un procedimiento más sólido, proporciona un control mejor en la conservación de impurezas menores y emplea cantidades menores del compuesto **X** y del complejo LDA-THF/base de isopropilammina en la tercera adición.

El procedimiento es económico, puesto que el aminoalcohol quiral puede recuperarse y reciclarse para uso adicional. Por ejemplo, después que se considere que la reacción se ha completado por HPLC, la mezcla de reacción puede inactivarse añadiendo agua y agitarse a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C para precipitar el aminoalcohol quiral, que puede recuperarse por filtración.

Etapas de Bromación y Reducción Triple:



También se desvela un nuevo procedimiento de reducción triple para la conversión del compuesto **II** (normalmente en forma de una mezcla de isómeros **IIA** y **IIB**) en el compuesto **III** (normalmente en forma de una mezcla de isómeros **IIIA** y **IIIB**). La reducción triple se refiere a la reducción del grupo nitro de **II** en el grupo amino correspondiente, la reducción del grupo cetona en un hidroxilo y la reducción del hidroxilo en el grupo metileno. El uso de ácido fosforoso (H_3PO_3) o ácido hipofosforoso (H_3PO_2), o una combinación de los dos ácidos y NaI para la reducción de nitro en grupo amino no se ha notificado. Esta combinación para la reducción de cetona aromática es superior a la del procedimiento notificado (Tetrahedron Letters, 2000, 41, 7817; J. Org. Chem. 1993, 58, 7149) en el que se usa fósforo elemental peligroso como reactivo.

Se desarrollaron dos procedimientos alternativos para la conversión del compuesto **II** en el compuesto **IV**. El primero se denomina procedimiento en dos etapas, en el que el producto de reducción triple, compuesto **III**, se aísla en forma de una mezcla de isómeros **IIIA** y **IIIB**, y se realiza una reacción de bromación en una etapa aparte para proporcionar el compuesto **IV**, que se aísla en forma de una mezcla de isómeros, el 9-amino-isómero **IVA** y el 7-amino-isómero **IVB**. El segundo procedimiento combinó las dos etapas en una reacción de una sola etapa para producir el compuesto **IV** (en forma de una mezcla de isómeros **IVA** y **IVB**) directamente a partir de **II** (en forma de una mezcla de isómeros **IIA** y **IIB**), sin aislar **III** (en forma de una mezcla de isómeros **IIIA** y **IIIB**). El compuesto **II** se

preparó por nitración del compuesto XIII, preparado como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 6.307.048:

En la etapa de reducción triple, la cantidad equivalente del ácido fosforoso usado varió de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 equivalentes, preferentemente, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes.

5 La cantidad catalítica de yoduro de alquilo, por ejemplo, NaI o KI, preferentemente NaI, o yodo varió de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4 equivalentes, preferentemente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,15 equivalentes. Se prefiere el uso de un yoduro alcalino; se prefiere más el uso de yoduro sódico (NaI).

10 La cantidad equivalente de ácido bromhídrico varía de aproximadamente 6 a aproximadamente 32 equivalentes, preferentemente, de aproximadamente 13 a aproximadamente 19 equivalentes.

La cantidad equivalente de ácido hipofosforoso varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, preferentemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes.

La reducción triple se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 50 ° a 120 °C; preferentemente a una temperatura que varía de aproximadamente 100 ° a 110°C.

15 La reducción triple se realiza en una atmósfera inerte, preferentemente en una atmósfera de nitrógeno en una mezcla acuosa de disolvente de los reactivos.

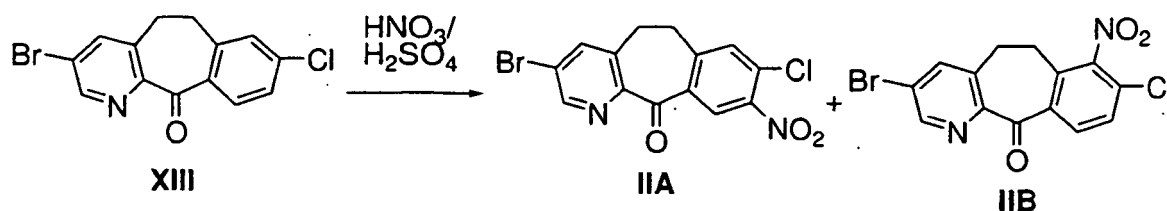
En la etapa de bromación, el disolvente es una mezcla de un alcohol C₁-C₃ y un ácido alcanoico C₁-C₆; preferentemente una mezcla de metanol y ácido acético, o de etanol y ácido acético.

20 En el procedimiento de dos etapas, la cantidad equivalente de bromo varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, preferentemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 equivalentes, lo más preferido de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,05 equivalentes.

En un procedimiento de una etapa, la cantidad equivalente de bromo varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, preferentemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes, lo más preferido de aproximadamente 1,8 a aproximadamente 2,5 equivalentes.

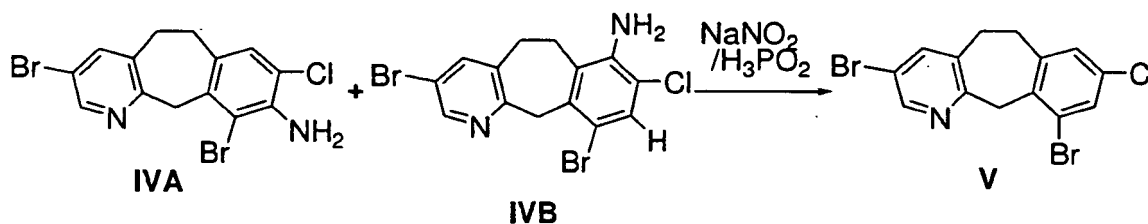
25 La bromación se realizó a una temperatura que varía de aproximadamente 0 ° a aproximadamente 40 °, preferentemente de aproximadamente 10 ° a aproximadamente 40 °C.

Etapa de nitración:

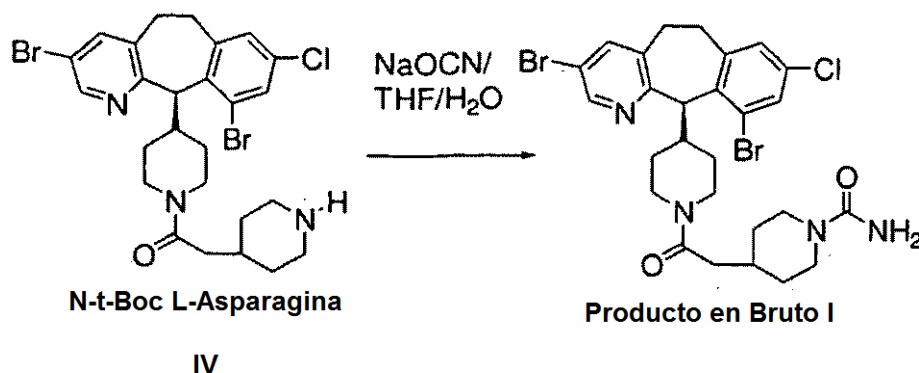


30 LA nitración de XIII proporciona una mezcla del isómero principal, el isómero 9-nitro IIA y el menor, el isómero 7-nitro IIB. La mezcla de IIA y IIB se usó en la etapa de reducción triple.

Etapa de Desaminación



35 Los grupos aminos en el compuesto IV (en forma de una mezcla de isómeros IVA y IVB) se retiran con ácido nitroso formado por la acción de nitrito sódico (NaNO₂), con ácido sulfúrico, para formar una sal diazonio, y tratamiento de la sal diazonio con ácido hipofosforoso (H₃PO₂) para formar el compuesto V.

Etapa de Formación de Urea

Se descubrió que isocianato sódico es un reactivo mejor para la ureanación del compuesto VI que el reactivo de urea usado comúnmente. Este reactivo requiere una temperatura de reacción más baja y proporciona mejor perfil de impurezas que la urea usada en los procedimientos anteriores. La etapa de formación de urea se realizó a una temperatura que varía de aproximadamente 10 ° a aproximadamente 60 °C en presencia de un disolvente orgánico miscible en agua, tal como acetonitrilo o tetrahidrofurano, preferentemente tetrahidrofurano, que contiene aproximadamente 40 a 60% en volumen de agua.

La cantidad equivalente de cianato sódico (NaOCN) fue de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 equivalentes, preferentemente de aproximadamente 2,2 a 2,4 equivalentes.

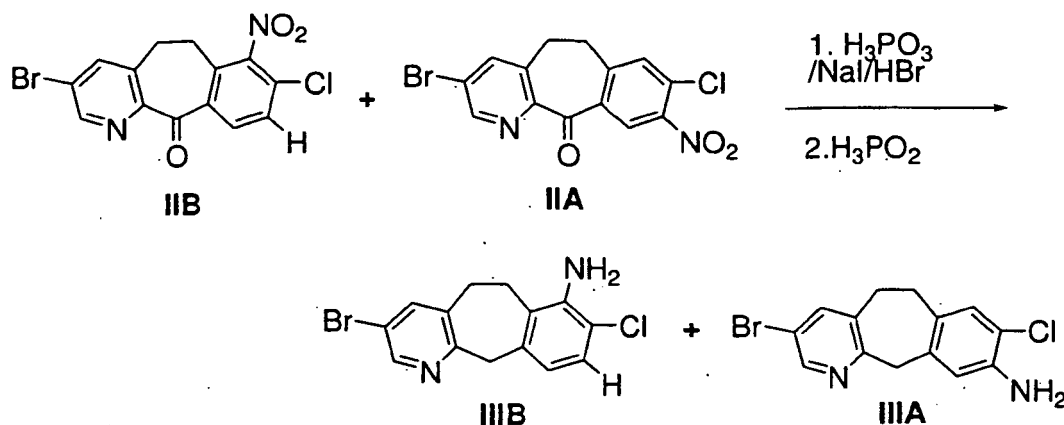
La cantidad equivalente de carbonato sódico (Na₂CO₃) fue de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 equivalente, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 0,3 equivalentes.

El Producto en Bruto I se purificó añadiéndolo a una mezcla de tetrahidrofurano:agua (en una proporción de aproximadamente 6:1, v/v) para formar una suspensión que se calentó a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60 ° a 65 °C hasta que se formó una solución de volumen A. La solución formada de esta manera se filtró y se añadió aproximadamente un volumen igual de acetato de etilo. La solución formada de esta manera se concentró por destilación a presión atmosférica. Se añadió aproximadamente un volumen igual de acetato de etilo a la solución orgánica caliente y la solución formada de esta manera se concentró a aproximadamente un volumen A por destilación a presión atmosférica. La solución resultante se enfrió a una temperatura de aproximadamente 20 ° a 25 °C durante un periodo de aproximadamente 1 hora, y la solución refrigerada se agitó a una temperatura de aproximadamente 20 ° a 25 °C durante 1 hora más. El sólido resultante se recuperó por filtración y se secó, preferentemente en un horno de vacío de aproximadamente 55 ° a 65°C para producir el compuesto I en una forma sustancialmente químicamente pura, es decir, que contiene menos del 3% de impurezas, preferentemente menos del 1% de impurezas.

El Esquema 1 muestra una realización preferida del procedimiento de la invención. Los Compuestos II, III y IV se presentan normalmente en forma de una mezcla de los isómeros 7- y 9- de cada compuesto.

Ejemplo 1.

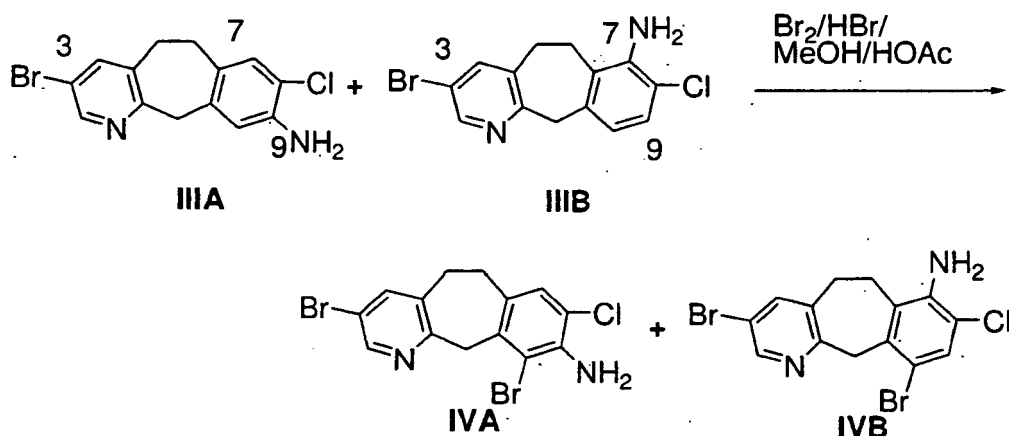
Preparación del Compuesto III (Una Mezcla de Isómeros IIIA y IIIB)



En un matraz de tres bocas de 1 l, equipado con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador, se cargaron, en una atmósfera de nitrógeno, 50,0 g (0,14 mol) del compuesto II (preparado de acuerdo con los procedimientos desvelados en col. 12, línea 20 a col. 3, línea 49 de la Patente de Estados Unidos N° 6.307.048) 2,0 g de yoduro sódico (13,3 mmol), 45,0 g de ácido fosforoso, H₃PO₃, (0,55 mol). A la mezcla se le añadieron 250 ml de ácido bromhídrico (48%) y 50 ml de agua. La suspensión resultante se calentó a 107-111 °C y se agitó a esta temperatura durante un periodo de 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 60 °C y se añadieron 40 ml (0,30 mol) de ácido hipofosforoso, H₃PO₂, (50%). La mezcla de reacción se calentó a 100-110 °C y se agitó a esta temperatura durante un periodo de 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se transfirió lentamente a una solución de 200 ml de hidróxido de amonio y 100 ml de metanol, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. El pH se ajustó a 5,0 con hidróxido de amonio y la suspensión se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con 50 ml de agua. El secado del sólido en un horno de vacío a 60 °C durante 20 h dio 46,9 g de III en forma de una mezcla de un par de isómeros en aproximadamente una proporción 70:30 de IIIA:IIIB ratio (isómero 9:isómero 7) con pureza de HPLC del 94% y rendimiento del 99%. 9-amino-Isómero, IIIA, (principal): RMN ¹H (DMSO-d₆) 8,34 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,05-3,02 (m, 2 H), 2,97-2,93 (m, 2 H). RMN ¹³C (DMSO-d₆) 156,5, 146,7, 143,0, 140,1, 136,9, 136,8, 129,6, 127,6, 118,2, 116,2, 115,6. 7-amino-Isómero, IIIB: RMN ¹H (DMSO-d₆) 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,06, (s, 2 H), 4,18 9s, 2 H), 3,15-3,12 (m, 2 H), 2,89-2,86 (m, 2 H). RMN ¹³C (DMSO-d₆) 157,8, 146,9, 142,5, 139,0, 137,1, 135,9, 126,6, 123,3, 118,9, 118,4, 116,7, 42,4, 29,4, 26,7.

Ejemplo 2.

Preparación del Compuesto IV (Una Mezcla de Isómeros IVA y IVB)

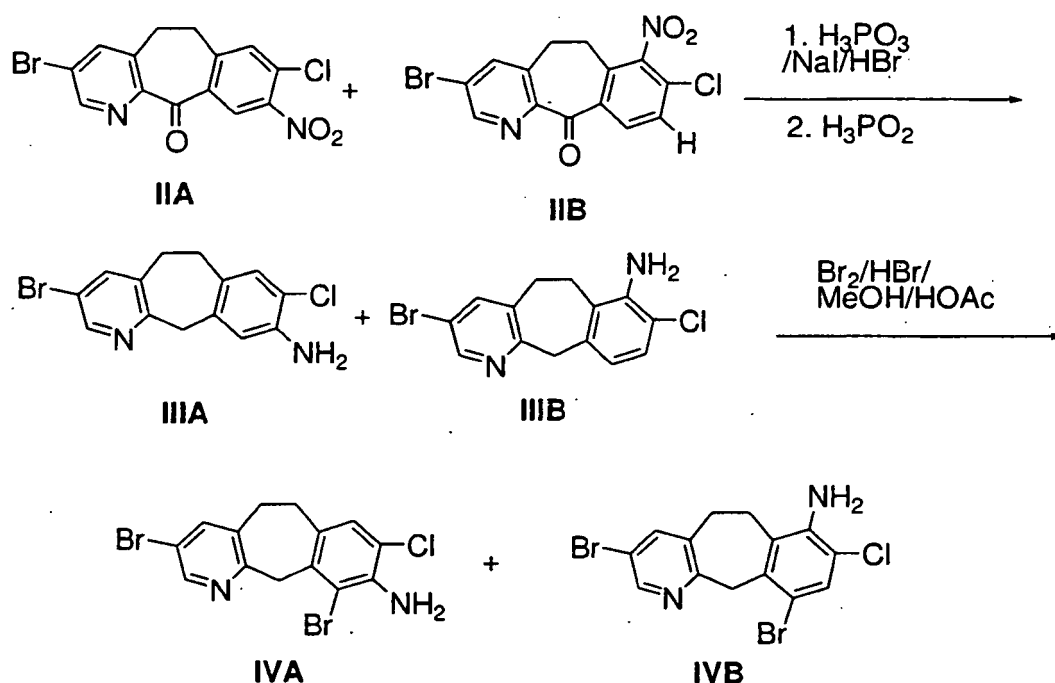


A una suspensión de 30,0 g del compuesto III (en forma de una mezcla de IIIA y IIIB) del Ejemplo 1 (pureza de HPLC: 94%, 87,1 mmol) en 90 ml de metanol y 30 ml de ácido acético, se le añadieron 15 ml de una solución de ácido bromhídrico (48%), mientras se mantenía la temperatura entre 10 a 20 °C. A la solución resultante se le

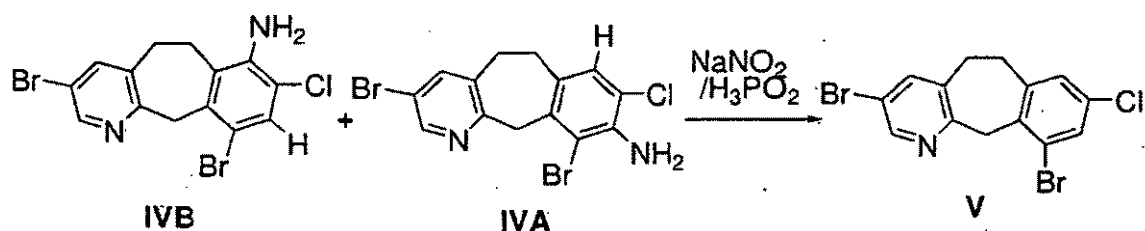
añadieron 4,5 ml de bromo (87,1 mmol), se añadió a la solución en porciones a una temperatura entre 15 y 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se vertió en una solución de 6,0 g de tiosulfato sódico pentahidrato en 150 ml de agua y 60 ml de hidróxido de amonio a una temperatura entre 10 y 20 °C. La suspensión resultante se calentó a 40 °C y se agitó durante 1 h, mientras se dejaba que la temperatura volviera a 20 °C. El sólido se filtró, se lavó con 30 ml de agua y se secó en un horno de vacío a 60 °C, dando 33,3 g del compuesto IV (en forma de una mezcla de isómeros IVA y IVB) con una pureza de HPLC del 94% y rendimiento del 89,0%. Para RMN véase ejemplo 3.

Ejemplo 3.

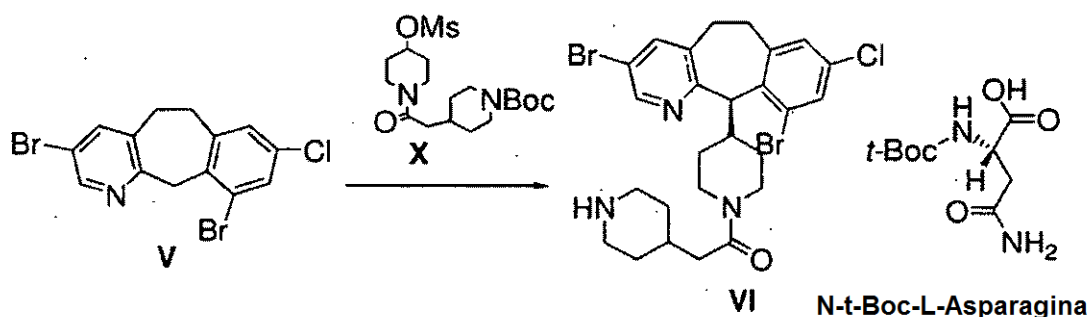
Procedimiento en un solo pote para la Preparación del Compuesto IV (en forma de una mezcla de isómeros IVA y IVB)



Una mezcla del compuesto II (en forma de una mezcla de isómeros IIIA y IIB del Ejemplo 1) (10 g, 27,2 mmol), ácido fosforoso, H_3PO_3 , (9 g, 109,8 mmol), yoduro sódico (0,4 g, 2,7 mmol), ácido bromhídrico (48%) (50 ml) y agua (10 ml) se agitó y se calentó a 105 °C durante 6 horas, y se enfrió a aproximadamente 100 °C. Se añadió ácido hipofosforoso, H_3PO_2 , (50%) (8 ml, 60,6 mmol), que después se calentó a 110 °C durante aproximadamente 6 h hasta que se consideró que la reacción se había completado por HPLC. La solución se enfrió a aproximadamente 90 °C, se añadieron ácido acético (20 ml) y etanol (50 ml), y la solución continuó enfriándose a 15 °C. Se añadió gota a gota bromo (3,3 ml, 63,9 mmol) en la mezcla a una temperatura entre 15 a 20 °C y la mezcla se agitó durante una hora más. Se añadió lentamente hidróxido de amonio (25%) (60 ml) a la mezcla a una velocidad adecuada para mantener la temperatura por debajo de 50 °C. Después de añadir el hidróxido de amonio, la mezcla se mantuvo a 50 °C durante una hora. Después de enfriar a 25 °C, la mezcla se filtró. El sólido se recogió, se trató como una suspensión en agua (150 ml) a 50 °C y se recogió de nuevo por filtración. El rendimiento de IV fue 10,3 g (rendimiento del 93%). RMN ^1H (DMSO- d_6): producto principal (9-amino-isómero IVA) 8,55 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 3,10-3,30 (m, 4 H). Producto menor (7-amino-isómero IVB) 8,58 (d, $J = 2,1$, 1H), 7,99 (d, $J = 2,1$, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 5,60 (s, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 3,10-3,30 (m, 4 H).

Ejemplo 4.**Etapas de Desaminación****Preparación del Compuesto V**

- 5 A una suspensión agitada vigorosamente de mezcla de 100,0 g (pureza del 93,0%, 0,231 mol) del compuesto IV en forma de una mezcla de isómeros IVA y IVB del Ejemplo 3 en 200 ml de agua a entre 5 y 10 °C, en una corriente de nitrógeno, se le añadieron 300 ml de solución al 98% de ácido sulfúrico mientras se dejaba que la temperatura interna aumentara a entre 60 y 65 °C. La solución espesa de color pardo resultante se enfrió a entre 5 y 10 °C. Se añadió ácido hipofosforoso (400 ml, H₃PO₂ al 50% en agua, 3,85 mol), seguido de una solución de nitrito sódico (20,3 g, 0,286 mol) en 100 ml de agua, mientras se mantenía la temperatura entre 10 y 20 °C. Después de la adición de nitrito sódico, se añadieron 1,25 ml de emulsión de silicona B antiespumante (J. T. Baker). La mezcla de reacción se calentó a entre 20 y 25 °C, se dejó reposar durante 2 horas, calentó adicionalmente a entre 40 y 45 °C durante un periodo de 2 horas y se dejó reposar durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, la suspensión resultante se enfrió a entre -5 y 5 °C, se dejó reposar durante 6 h y se filtró. La torta se lavó con 200 ml de solución acuosa al 30% de ácido sulfúrico y se disolvió en 1,5 l de una solución de metanol desoxigenado, que contenía agua al 1%, ácido sulfúrico al 1% y ácido hipofosforoso al 1,3% entre 50 y 60 °C. A la solución de color pardo resultante se le añadieron 10 g de carbono activado (Nuchar SN). Después de 30 minutos, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite de 1,27 cm (media pulgada) entre 50 y 60 °C. El filtrado se calentó a entre 50 y 60 °C y se neutralizó lentamente con 300 ml de una solución 2:1 de trietilamina (1,42 mol) y metanol hasta que el valor del pH de la solución fue mayor que 9 (en un papel de pH humedecido con agua). La suspensión resultante se enfrió a entre 0 y 5 °C en un periodo de 1 hora, se dejó reposar durante 2 horas y se filtró. La torta se lavó con metanol, se secó a 60 y 65 °C al vacío y produjo 73 g del compuesto V, 8-cloro-3,10-dibromo-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina, en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 82%; p.f. 163 – 164 °C. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,10-3,20 (m, 4H), RMN ¹³C (CDCl₃): δ 154,1, 148,5, 143,9, 141,7, 137,2, 135,8, 133,9, 131,6, 128,7, 125,5, 119,8, 41,7, 32,9, 32,7. Calc. anal. para C₁₄H₁₀Br₂ClN: C, 43,37; H, 2,58; N, 3,61; Br, 41,31; Cl, 9,17; encontrado: C, 43,33; H, 2,66; N, 3,69; Br, 41,06; Cl, 9,11.

Ejemplo 5.**Etapas de Alquilación Quiral**

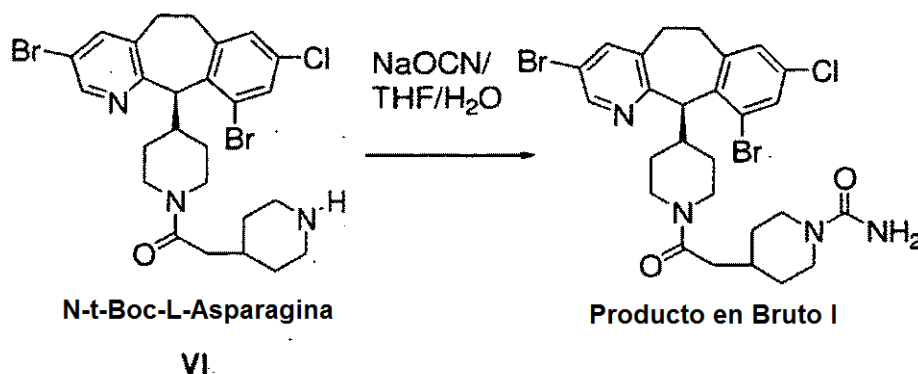
- 30 A una mezcla de quinina (175,0 g, 539,4 mmol, 2,1 equivalentes molares), 8-cloro-3,10-dibromo-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilo (compuesto V, 100,0 g, 258,1 mmol, 1,0 equivalentes molares obtenidos del Ejemplo 4) y 1-(N-[(terc-butiloxi)carbonil]-4-piperidini)acetil-4-mesiloxi-piperidina (X, 125,0 g, 309,0 mmol, 1,2 equivalentes molares) del Ejemplo 4, suspendida en una mezcla de etilbenceno (600 ml) y tolueno (400 ml), se le añadió 2-isopropilaniлина (73,1 ml, 70,8 g, 523,9 mmol, 2,0 equivalentes molares). La suspensión resultante se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces para retirar cualquier oxígeno disuelto. Mientras se mantenía la temperatura de la mezcla entre 15 y 25 °C, se añadió lentamente una solución de complejo litio diisopropilamida mono(tetrahidrofurano) en etilbenceno, ciclohexano o tolueno a una concentración de 1,0 a 2,2 molar, hasta que la

mezcla de reacción se volvió de un color rojo intenso (típicamente 539,4 mmol, 2,1 equivalentes molares). Después, se añadió agua (3,34 ml, 3,3 g, 185,8 mmol, 0,7 equivalentes molares) y la mezcla de reacción cambió de color rojo intenso a un color amarillo-naranja. De nuevo mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción entre 15 y 25 °C, se añadió lentamente una segunda porción de la solución de complejo litio diisopropilamida mono(tetrahidrofurano) en etilbenceno, ciclohexano o tolueno a una concentración de 1,0 a 2,2 molar hasta que la mezcla de reacción se volvió de un color rojo intenso (típicamente 185,8 mmol, 0,7 equivalentes molares). Después, la temperatura de la mezcla se ajustó a entre 15 y 40 °C, y durante un periodo de 4 a 10 horas, se añadió una tercera porción de la solución de complejo litio diisopropilamida mono(tetrahidrofurano) en etilbenceno, ciclohexano, o tolueno, a una concentración de 1,0 a 2,5 molar (335,5 mmol, 1,3 equivalentes molares). Después de agitar durante una hora más entre 15 y 40 °C, la mezcla se enfrió a entre 0 y 10 °C, se inactivó mediante la adición de agua (300 ml) y se agitó durante 4 a 6 horas más para precipitar la quinina. Después de la filtración, las fase se separaron, y la fase orgánica se lavó con porciones de HCl 2 N hasta que el pH estuvo por debajo de 2.

Mientras se mantenía la temperatura entre 15 y 25 °C, se añadió HCl 6 N (400 ml) a la fase orgánica resultante. Después de agitar durante una a dos horas, la mezcla se diluyó con agua (300 ml) y se enfrió a entre 0 y 10 °C. Las fases se separaron y la fase acuosa ácida que contenía el producto se dejó reposar entre 0 y 10 °C. La fase orgánica residual se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso y se descartó.

En un recipiente de reacción separado, se combinaron tolueno recién preparado (1000 ml) e hidróxido sódico acuoso (450 ml de 25% p/v, o 270 ml de 40% p/v). Después, la fase ácida acuosa de producto se añadió lentamente mientras se mantenía la temperatura de la mezcla entre 0 y 30 °C. Después de comprobar que el pH de la mezcla final para asegurar que el pH estaba por encima de 13, la mezcla la mezcla se mantuvo entre 20 y 25 °C durante una hora más. Las fases se separaron y la fase orgánica que entonces contenía el producto se lavó con una solución diluida de carbonato potásico (500 ml de 5% p/v) y se separó. La fase orgánica se concentró al vacío a aproximadamente 500 ml. En un recipiente de reacción separado, se suspendió N- α -t-Boc-L-Asparagina (56,0 g, 241,2 mmol, 0,9 equivalentes molares) en una mezcla de tolueno (582 ml) y alcohol metílico (48 ml). La suspensión se calentó a entre 55 y 65 °C. Una porción de solución concentrada producto (VI) (7 a 20%) se transfirió durante 30 minutos a la suspensión caliente de N- α -t-Boc-L-Asparagina. En un recipiente separado, se preparó una suspensión de una muestra anterior del producto (VI, N- α -t-Boc-L-Asparagina) (1,8 g, 2,17 mmol, 0,008 equivalentes molares) en tolueno (20 ml) y después se transfirió a la suspensión caliente de N- α -t-Boc-L-Asparagina. El resto de la solución concentrada del producto (VI) (80 a 93%) se añadió durante 2 horas a la mezcla de cristalización, mientras se mantenía la temperatura entre 55 y 65 °C, tiempo durante el cual el producto se cristalizó de la mezcla. Un enjuague de tolueno (50 ml) siguió a la solución concentrada de producto (VI). La mezcla se dejó reposar de 55 a 65 °C durante 30 minutos más y después se enfrió a entre 20 y 25 °C durante una hora. El producto (VI, N- α -t-Boc-L-Asparagina) se aisló por filtración y se lavó con tolueno (600 ml). Después de secar, los rendimientos típicos fueron 75 a 82% con valores de ee de 98,0 a 99,5% ee. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9,58 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,52 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,81 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,92 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,86 (dd, J₁ = 5,5 Hz, J₂ = 10,3 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,80 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 3,59 (tt, J₁ = 4,6 Hz, J₂ = 13,8 Hz, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,24 (dt, J₁ = 4,2 Hz, J₂ = 17,6 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 15,8 Hz, 1H), 2,79 (m, 5H), 2,66 (dd, J₁ = 4,1 Hz; J₂ = 14,7 Hz, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,25 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,39 (m, 16H).

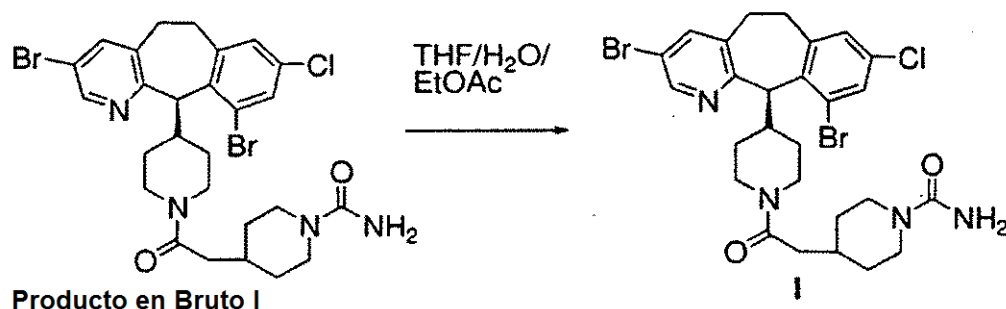
40 Ejemplo 6. Preparación de I (Producto en Bruto)



A una mezcla de sal de N-t-Boc-L-asparagina VI (10 g, 12,1 mmol) del Ejemplo 5, NaOCN (1,8 g, 27,7 mmol), Na₂CO₃ (0,3 g, 2,4 mmol) y tetrahidrofurano (THF) (40 ml) se le añadió agua (20 ml) de 20 a 25 °C. La suspensión resultante se agitó durante 4 h de 40 a 50 °C hasta que se completó la reacción. Se añadieron n-butanol (n-BuOH) (50 ml) y agua (50 ml) a la solución, y la mezcla se enfrió a 20 a 25 °C. La mezcla se agitó durante 10 minutos. La fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con n-BuOH (30 ml). La fase orgánica combinada se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se trató con Darco a 40 °C. Después de la filtración, la solución orgánica se concentró al

vacío a 30 ml, se añadió metil t-butil éter (70 ml) y la mezcla se enfrió a 0 a 5 °C para cristalización. El sólido se recogió mediante filtración y se secó, dando 7,3 g de producto en bruto I (rendimiento del 95%). Pf. 222-223 °C.

Ejemplo 7. Cristalización del Producto en Bruto I



- 5 En un matraz de 2 l equipado con un agitador mecánico y un condensador se cargaron 50,0 g del producto en bruto I del Ejemplo 6 y 250 ml de tetrahidrofurano. Con agitación, se añadieron 40 ml de agua. La suspensión se calentó a 60 ° a 65 °C hasta que se obtuvo una solución completa. La solución se filtró a 50 ° a 60 °C y se enjuagó con 25 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 250 ml de acetato de etilo y la solución se concentró hasta un volumen de 250 ml en destilación a presión atmosférica. Se añadieron 200 ml de acetato de etilo y la mezcla se concentró hasta un volumen de 250 ml a presión atmosférica. La mezcla se enfrió a 20 ° a 25 °C durante un periodo de 1 h, después se agitó a 20 ° a 25 °C durante 1 h. El sólido resultante se filtró, se lavó con 25 ml de acetato de etilo y se secó en un horno de vacío a 55 ° a 65 °C, dando 48,0 g (rendimiento del 96%, >99% químicamente puro y >98% ee) del compuesto 1. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,82, (dd, J = 10,3, 4,2 Hz, 1H), 4,53, (t, J = 7,4 Hz, 1H). 4,34 (s, 2H), 3,90-3,70 (m, 3H), 3,55 (tt, J = 13,8, 4,3 Hz, 1H), 3,20 (dt, J = 17,6, 4,2 Hz, 1H), 2,95-2,82 (m, 1H); 2,80-2,70 (m, 4H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 2H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,70 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,48-1,00 (m, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, dos rotámeros) 169,5, 158,3, 155,1, 155,0, 146,8, 144,1, 144,1, 137,8, 137,7, 136,3, 136,2, 132,4, 130,4, 129,8, 129,7, 126,7, 126,7, 118,8, 58,3, 58,2, 45,4, 45,3, 43,9, 41,4, 41,2, 40,8, 39,0, 38,9, 33,1, 32,7, 32,0, 31,8, 31,4, 31,3, 30,8, 30,6. Calc. anal. para C₂₇H₃₁Br₂ClN₄O₂: C, 50,76; H, 4,89; N, 8,77. Descubierto C, 50,84; H, 4,77; N, 8,73.

20 Ejemplo Comparativo 8

- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 6 de la Patente de Estados Unidos N° 6.307.048, con la excepción de que se varió la base y se añadió un aditivo de éter o amino orgánico enumerado en la tabla posterior durante la etapa de alquilación enantioselectiva. A una mezcla de 1,0 equivalentes de V, 1,2 equivalentes de X, 2,1 equivalentes de quinina y el aditivo de éter o amina orgánica enumerado en la Tabla para el Ejemplo Comparativo 8, se le añadieron secuencialmente, 2,1 equivalentes de el LDA-THF (1-2 molar en etil benceno), 0,7 equivalentes de agua y 0,7 equivalentes de LDA-THF (1-2 molar en etil benceno). La temperatura se ajustó a entre 15 y 40 °C. El compuesto de t-Boc de fórmula VI se aisló y el valor de % ee se midió. La cantidad de aditivo orgánico se varió de 1 a 3 equivalentes. El grupo protector t-Boc pudo retirarse por hidrólisis ácida con, por ejemplo, H₂SO₄ al 20% como se describe en el Ejemplo 6 de la Patente de Estados Unidos N° 6.307.048 para formar la base libre, es decir, el compuesto de fórmula VI, en la que R₁ es hidrógeno. La enantioselectividad de la base libre (indicada a continuación en la Tabla) puede mejorarse adicionalmente mediante cristalización de la sal de adición de ácidos formada poniendo en contacto la base libre del compuesto de fórmula VI con al menos un equivalente de un ácido orgánico quiral, tal como N-α-t-Boc-asparagina o N-acetil-L-fenilalanina.

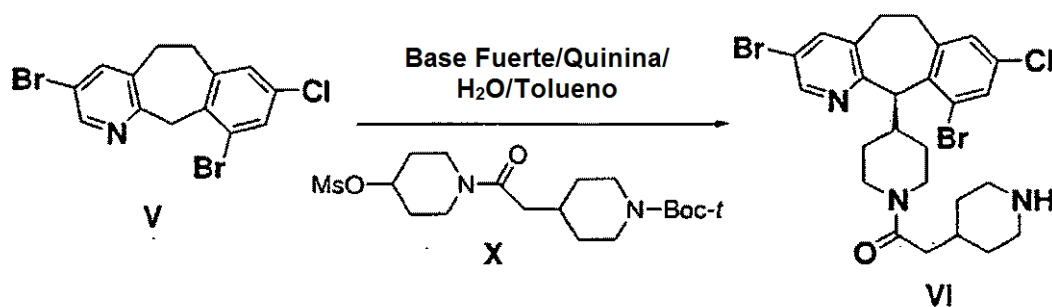


Tabla para el Ejemplo Comparativo 8

Realización	BASE	Aditivo de Éter o amina orgánica	Cantidad de aditivo (equiv.)	% ee ³	Rendimiento
1	LDA ¹	Ninguno	0	60-83	90%
2	LDA	t-BuOMe	1	90	95%
3	Li N-butil,N-fenilamida	TMEDA ²	1	90	88%
4	LDA	Isopropilamina	3	89	98%
5	LDA	2-isopropilanilina	2	88	97%
6	LDA	N-etilanilina	1	88	98%
7	LDA	N-fenil,N-bencilamina/TMEDA	3:1	91	93%
8	Li N-etil-fenilamida	N-fenil,N-naftil amina	1	96	86%

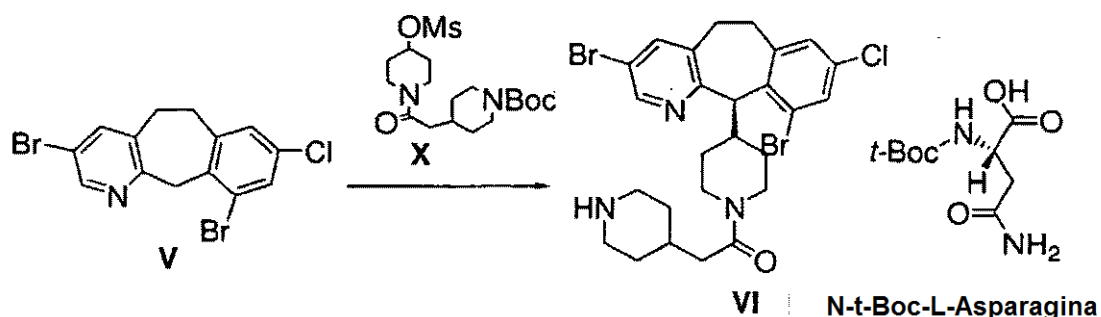
Nota: 1. LDA = litio diisopropilamida

2. TMEDA = Tetrametiletilendiamina

3. % medido en base libre de fórmula IV, en la que R₁ es H.

Ejemplo 9

Alquilación Enantioselectiva con Complejo LDA-Mono-(tetrahidrofuran)-2-Isopropilanilina Base



5 Preparación del complejo LDA-mono THF/2-isopropilanilina Base:

A una solución de complejo LDA (litio diisopropilamida mono(tetrahidrofurano) en tolueno, ciclohexanos o etilbenceno, a una concentración de 1,0 a 2,2mol) (169 ml a concentración 2 M), a 0 °-10 °C, se le añadió gota a gota 2-isopropilanilina (23,4 ml, 180 mmol). La temperatura se controló por debajo de 20 a 25 °C durante la adición. Después agitar la mezcla durante 10 minutos, estuvo lista para la siguiente reacción de alquilación.

10 Reacción de Alquilación:

A una mezcla de quinina (42,0 g, 129,5 mmol, 2,1 equivalentes molares), 8-cloro-3,10-dibromo-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il (V, 24,0 g, 61,9 mmol, 1,0 equivalentes molares) y 1-(N-[(terc-butiloxi)carbonil]-4-piperidinil)acetil-4-mesiloxi-piperidina (X, 30,0 g, 74,2 mmol, 1,2 equivalentes molares) se le añadieron etilbenceno (144 ml) y tolueno (96 ml). La suspensión resultante se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces para retirar cualquier oxígeno disuelto. Mientras se mantenía la temperatura de la mezcla entre 15 y 25 °C, se añadió lentamente una solución de LDA preparada anteriormente hasta que la mezcla de reacción se volvió de un color rojo intenso (74 ml, 2,1 equivalentes molares). Después, se añadió agua (0,8 ml, 44,4 mmol, 0,7 equivalentes molares) y la mezcla de reacción cambió del color rojo intenso a un color amarillo-naranja. Manteniendo de nuevo la temperatura de la mezcla de reacción entre 15 °C y 25 °C, se añadió lentamente una segunda porción de la solución de LDA preparada anteriormente hasta que la mezcla de reacción volvió a tener un color rojo intenso (24 ml, 0,7 equivalentes molares). Después, la temperatura de la mezcla se ajustó a entre 15 y 40 °C, durante un periodo de 2 a 10 horas y se añadió una tercera porción de la solución de LDA preparada anteriormente (46 ml, 1,3 equivalentes molares). Después de agitar durante una hora más entre 15 y 40 °C, la mezcla se enfrió a entre 0 y 10 °C, se inactivó mediante la adición de agua (75 ml) y se agitó durante 4 a 6 horas más para precipitar la quinina. Después de la filtración, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con porciones de HCl 2 N hasta que el pH estuvo por debajo de 2.

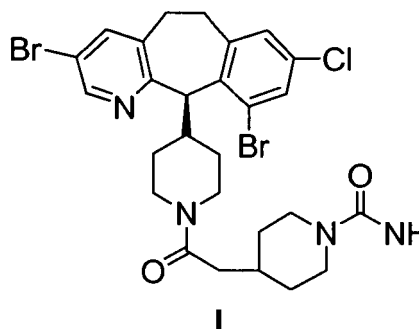
Mientras se mantenía la temperatura entre 15 y 25 °C, se añadió HCl 6 N (96 ml) a la fase orgánica resultante. Después de agitar durante una a dos horas, la mezcla se diluyó con agua (72 ml) y se enfrió a entre 0 y 10 °C. Las fases se separaron y la fase acuosa ácida que contenía el producto se dejó reposar entre 0 y 10 °C. La fase

orgánica residual se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso y se descartó.

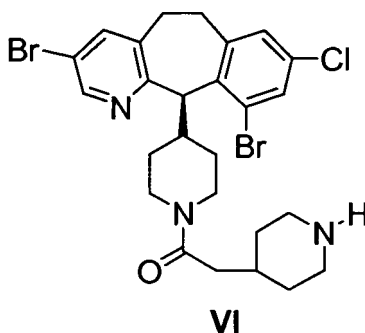
5 En un recipiente de reacción separado, se combinaron tolueno recién preparado (240 ml) e hidróxido sódico acuoso (108 ml de 25% p/v, o 65 ml de 40% p/v). Después, la fase acuosa ácida de producto se añadió lentamente mientras se mantenía la temperatura de la mezcla entre 0 y 30 °C. Después de comprobar el pH de la mezcla final para
10 asegurar que el pH estaba por debajo de 13, la mezcla se mantuvo entre 20 y 25 °C durante una hora más. Las fases se separaron y la fase orgánica, que entonces contenía el producto, se lavó con una solución diluida de carbonato potásico (120 ml de 5% p/v) y se separó. La fase orgánica se concentró al vacío a aproximadamente 120 ml de una solución concentrada de producto (VI). Una muestra de la base libre (VI) se aisló de la solución concentrada de producto y se secó. La selectividad de la base libre (VI) antes de la formación de sal varió entre 84 y
15 87% ee. En un recipiente de reacción separado, se suspendió N- α -t-Boc-L-Asparagina (13,2 g, 57,9 mmol, 0,9 molar equivalentes) en una mezcla de tolueno (155 ml) y alcohol metílico (8,7 ml). La suspensión se calentó a entre 55 y 65 °C. Una porción de la solución concentrada de producto (VI) (7 a 20%) se transfirió durante 30 minutos a la suspensión de N- α -t-Boc-L-Asparagina caliente. En un recipiente separado, se preparó una suspensión de una muestra de producto preparada anteriormente (VI, N- α -t-Boc-L-Asparagina) (0,4 g, 0,5 mmol, 0,008 equivalentes molares) en tolueno (5 ml), después se transfirió en la suspensión de N- α -t-Boc-L-Asparagina caliente. E resto de la solución concentrada de producto (VI) (80 a 93%) se añadió durante 2 horas a la mezcla de cristalización, mientras se mantenía la temperatura entre 55 y 65 °C, tiempo durante el cual el producto se cristalizó de la mezcla. Un enjuague de tolueno (12 ml) siguió a la solución concentrada de producto (VI). La mezcla se dejó reposar entre 55 a 65 °C durante 30 minutos más y después se enfrió a entre 20 y 25 °C durante una hora. El producto (VI, N- α -t-Boc-L-Asparagina) se aisló por filtración y se lavó con tolueno (144 ml). Después de secar, los rendimientos típicos fueron
20 75 a 82% y las selectividades variaron entre 98,0 y 99,5% ee. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9,58 (1 H, s a); 8,41 (1 H, s); 7,52 (1 H, t, J = 2,8 Hz); 7,47 (1 H, t, J = 2,0 Hz); 7,11 (1 H, t, J = 2,6 Hz); 6,81 (1 H, s a); 6,30 (1 H, s a); 5,92 (1 H, d, J = 6,4 Hz); 4,86 (1 H, dd, J_1 = 5,5 Hz, J_2 = 10,3 Hz); 4,53 (1 H, m); 4,18 (1 H, m); 3,80 (1 H, t, J = 13,8 Hz); 3,59 (1 H, tt, J_1 = 4,6 Hz, J_2 = 13,8 Hz); 3,37 (2 H, m); 3,24 (1 H, dt, J_1 = 4,2 Hz, J_2 = 17,6 Hz); 2,5 (1 H, t, J = 15,8 Hz); 2,79 (5 H, m); 2,66 (1 H, dd, J_1 = 4,1 Hz; J_2 = 14,7 Hz); 2,36 (2 H, m); 2,25 (2 H, t, J = 6,2 Hz); 2,07 (1 H, s a); 1,85 (2 H, m); 1,39 (16 H, m).
25

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto representado por la fórmula I



que comprende poner en contacto un compuesto representado por la fórmula VI



5

con una cantidad eficaz de cianato sódico (NaOCN) y una cantidad eficaz de carbonato sódico (Na₂CO₃) en un disolvente orgánico miscible en agua, que comprende una cantidad eficaz de agua para formar el compuesto representado por la fórmula I.

10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la cantidad de cianato sódico es de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 equivalentes, preferentemente de aproximadamente 2,2 a 2,4 equivalentes.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que la cantidad de carbonato sódico es de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 equivalentes, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 0,3 equivalentes.

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el disolvente miscible en agua se selecciona entre acetonitrilo y tetrahidrofurano.

15 5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el disolvente miscible en agua es tetrahidrofurano, conteniendo aproximadamente del 40 al 60% en volumen de agua.

6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 °C.

20 7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende adicionalmente poner en contacto el compuesto representado por la fórmula I producido de esta forma, con un mezcla de disolvente que comprende tetrahidrofurano, acetato de etilo y agua, durante un tiempo suficiente para producir el compuesto representado por la fórmula I, en una forma química y sustancialmente pura.