

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 334**

51 Int. Cl.:
C07D 217/18 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08866627 .6**
96 Fecha de presentación: **23.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2227455**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2010**

54 Título: **COMPUESTO DE 3,4-DIHI-DRO-1H-ISOQUINOLINA TRISUBSTITUIDA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO.**

30 Prioridad:
28.12.2007 WO PCT/IB2007/055334

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.02.2012

73 Titular/es:
**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.
GEWERBESTRASSE 16
4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:
**DE VRIES, Andreas, Hendrikus, Maria;
DOMIN, Doris;
HELMS, Matthias;
IMBODEN, Christoph;
KOBERSTEIN, Ralf;
NAZIR, Zarghun;
SKRANC, Wolfgang;
STANEK, Michael;
TSCHEBULL, Wilhelm y
VERZIJJ, Gerardus, Karel, Maria**

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).

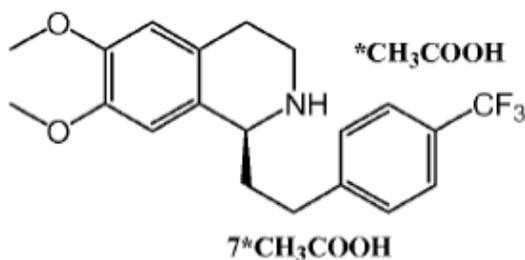
ES 2 375 334 T3

DESCRIPCIÓN

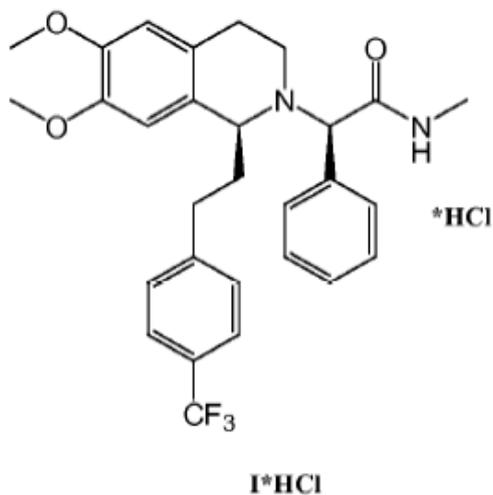
Compuesto de 3,4-dihidro-1h-isoquinolina trisubstituida, procedimiento para su preparación y su uso

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula 7*acetato (véase abajo), un procedimiento para su preparación, y su uso para la preparación del compuesto de la fórmula I.



Además, la presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de clorhidrato de almorexant, es decir, el compuesto 3,4-dihidro-1H-isoquinolina tetra-substituido de la fórmula I*HCl, y nuevos intermedios.



10

Almorexant es conocido del documento WO 2005/118548 y Nat. Med. (2007), 13, 150-155 y es especialmente útil como antagonista del receptor de orexina. Puede ser obtenido a través de una síntesis de etapa múltiple. El intermedio clave en la síntesis de almorexant es el derivado 3,4-dihidroisoquinolina 1-substituido de la fórmula 7. Por lo tanto, almorexant puede ser preparado mediante la ciclación del N-fenetil-propionamida con POCl₃, seguida por la hidrogenación de transferencia enantioselectiva en presencia de un complejo de Ru (II) quiral que conduce al compuesto de la fórmula 7, y acoplamiento del último con el tosilato correspondiente.

15

Una familia de catalizadores asimétricos de hidrogenación de ferrocenilo tales como complejos metálicos de transición con el ligando Taniaphos disponible en el mercado (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)-α-(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)encil]-ferroceno (que actualmente se describe incorrectamente como (R)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)-α-(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)encil]-ferroceno en el catálogo comercial) primero fue descrito por T. Ireland y col. en Angew. Chem. J. Int. Ed. (1999), 38, 3212, aunque con una configuración absoluta incorrecta con respecto al grupo ferrocenilo que fue considerado (S) en lugar de (R). Compuestos similares fueron descritos poco tiempo después en el documento WO 00/37478. Años más adelante, Fukuzawa y col. (Eur. J. Org. Chem. (2007), 5540-5545) demostró que la configuración de ferrocenilo descrita en el artículo de T. Ireland y col. era incorrecta y que la configuración absoluta del grupo ferrocenilo era realmente (R) y no (S), después de lo cual una errata correspondiente fue publicada por T. Ireland y col. (Angew. Chem. J. Int. Ed. (2008), 47, 3666).

20

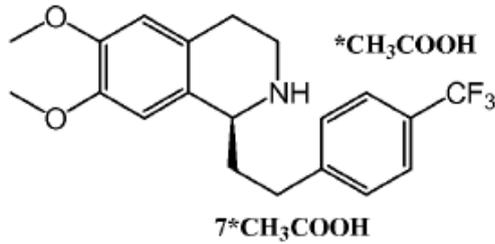
25

Ahora se ha encontrado asombrosamente que el compuesto de la fórmula 7*acetato ha mejorado las propiedades sobre el análogo de HCl, y que el compuesto de la fórmula I se puede fabricar de una forma mejorada mediante el procedimiento

de la presente invención que usa catalizadores de hidrogenación de ferroceno asimétricos similares a los descritos primero por T. Ireland y col. Efectos técnicos sorprendentes adicionales se describen en la descripción.

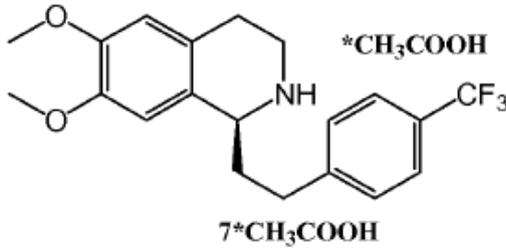
Varias realizaciones de la invención se presentan a continuación:

i) el compuesto de la fórmula 7*acetato

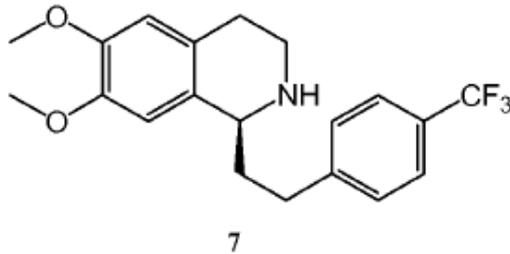


5

ii) un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula 7*acetato



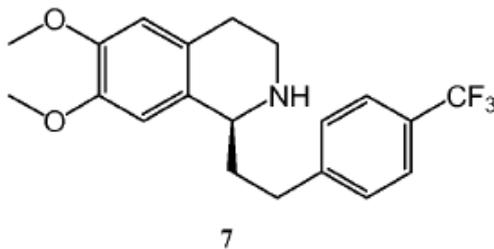
cuyo procedimiento comprende la reacción del compuesto de la fórmula 7



10

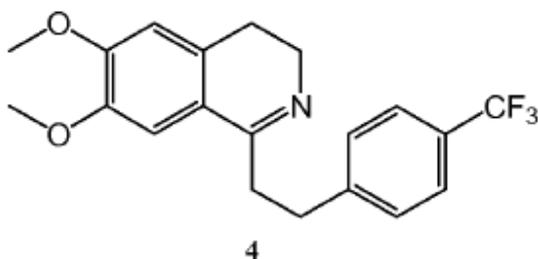
con ácido acético, para obtener el compuesto de la fórmula 7*acetato.

iii) un procedimiento de conformidad con la realización ii), para la preparación del compuesto de la fórmula 7*acetato, caracterizado en que el compuesto de la fórmula 7



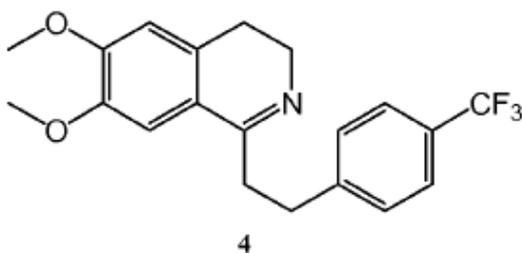
15

se preparara mediante hidrogenación del compuesto de la fórmula 4

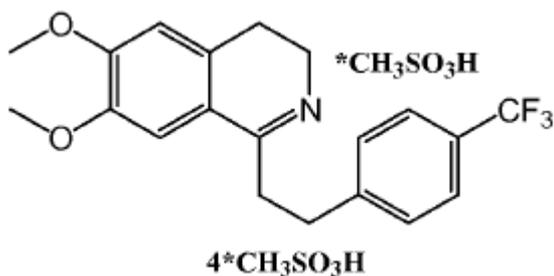


5 en presencia de bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio], (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)encil]-ferroceno, yodo y un disolvente, bajo presión de hidrógeno de 1-200 bares (100 – 20.000 kPa), para obtener el compuesto de la fórmula 7.

iv) un procedimiento de acuerdo con las realizaciones ii) o iii), para la preparación del compuesto de la fórmula 7*acetato, caracterizado por que el compuesto de la fórmula 4



se preparara mediante la reacción del compuesto de la fórmula 4*mesilato



10

con una base, para obtener el compuesto de la fórmula 4.

v) un procedimiento de acuerdo con la realización ii), en el que la reacción se realiza con 0,9 a 1,3 equivalentes de ácido acético.

15

vi) un procedimiento de acuerdo con la realización iii), en el que la cantidad de yodo comparada con la cantidad de Ir está entre 0,2 y 10 equivalentes molares.

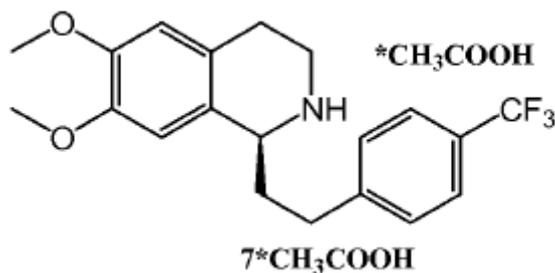
vii) un procedimiento de acuerdo con la realización iii) o vi), en el que la relación molar entre Ir y el ligando quiral está entre 0,5:1 y 1:0,5.

viii) un procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones iii), vi) y vii), en el que la presión de hidrógeno está entre 1 y 50 bares (100 a 5.000 kPa).

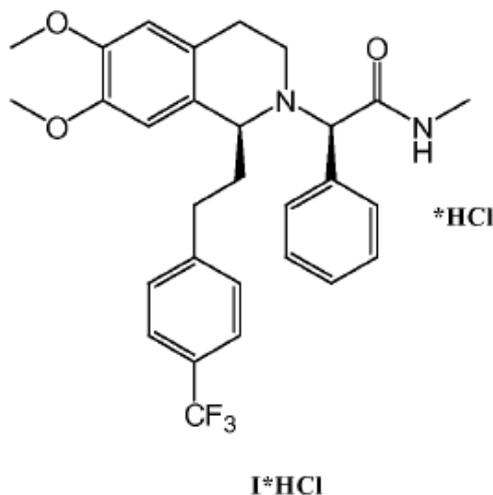
20

ix) un procedimiento de acuerdo con la realización iv), en el que la cantidad de base está entre 0,9 y 1,5 equivalentes molares.

x) el uso del compuesto de la fórmula 7*acetato



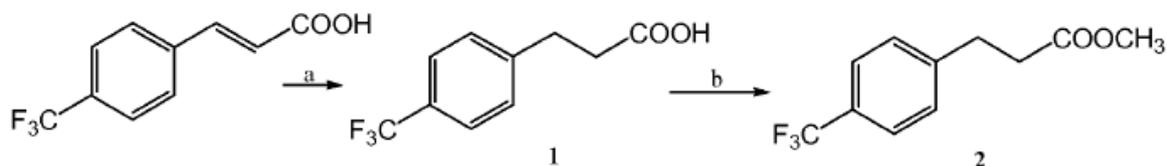
para la preparación del compuesto de la fórmula I*HE



- 5 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de varios restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención o de otros términos usados en la presente memoria descriptiva y están previstos para aplicarse uniformemente a través de la memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que de lo contrario una definición expresamente establecida proporcione una definición diferente:
- 10 • El término “alcohol alifático C₁₋₄” como se usa en la presente memoria descriptiva significa residuos de alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen 1 a 4 átomos de carbono con un grupo hidroxilo, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol o terc-butanol. Los alcoholes alifáticos C₁₋₄ preferidos son metanol o etanol.
 - El término “hidrocarburo alifático C₄₋₈” como se usa en la presente memoria descriptiva significa hidrocarburos alifáticos de cadena lineal o ramificada que contienen 4 a 8 átomos de carbono, tales como butano, isobutano, terc-butano, pentano, hexano, heptano u octano. Los isómeros correspondientes también son abarcados por el término “hidrocarburo alifático C₄₋₈”.
 - 15 • Siempre que el símbolo “*” esté seguido por la expresión “acetato”, “mesilato”, “HCl”, “CH₃SO₃H” o “CH₃COOH”, significa la sal correspondiente del compuesto después de lo cual se coloca esta combinación. Por ejemplo, la expresión “el compuesto de la fórmula 7*acetato” significa sal de acetato del compuesto de la fórmula 7.
 - Las abreviaturas “ee”, “% mol”, “% en peso” y RT se refieren respectivamente al exceso enantiomérico de una mezcla enantiomérica, al porcentaje molar de una mezcla, al porcentaje en peso de una mezcla y a la temperatura ambiente.
 - 20 • Las abreviaturas “Ac” y “MIBK” se refieren respectivamente al grupo acetilo y a metilisobutilcetona.
 - A menos que sea usado con respecto a temperaturas, el término “aproximadamente” colocado antes de un valor numérico “X” se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 % de X hasta X más el 10 % de X, y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde X menos el 5 % de X hasta X más el 5 % de X. En el caso particular de temperaturas, el término “aproximadamente” colocado antes de una temperatura “Y” se refiere en la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C.
 - 25

La presente invención además se describe mediante los esquemas de reacción 1-5.

Esquema de reacción 1:

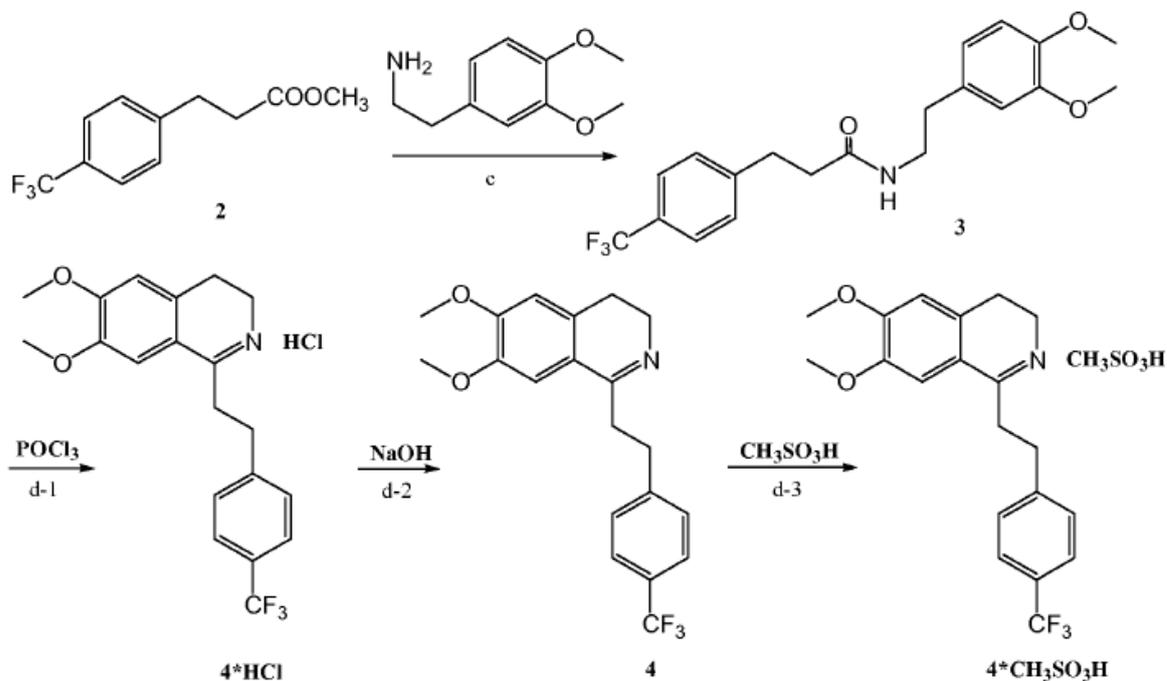


5 En la etapa a de la reacción, el ácido 4-trifluorometilcínámico disponible en el mercado es hidrogenado en presencia de Pd/C para obtener el compuesto de la fórmula 1. Los disolventes apropiados son alcoholes alifáticos C₁₋₄ y mezclas de alcoholes alifáticos C₁₋₄ con agua. El disolvente preferido es metanol. La hidrogenación puede ser realizada entre 0,9 a 15 bares (1500 kPa), preferiblemente a 2 bares (200 kPa), en presencia del 0,15 % al 5 % en peso de un catalizador de Pd/C al 5 % (preferiblemente Pd/C al 2 % peso, que tiene paladio al 5 % en carbón vegetal). La reacción se realiza a una temperatura de reacción entre 0 °C, hasta el punto de ebullición correspondiente del disolvente respectivo usado, preferiblemente entre 15 °C y 25 °C.

15 En la etapa b de la reacción, el compuesto de la fórmula 1 se hace reaccionar con metanol en presencia de un ácido (tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido sulfúrico, preferiblemente en presencia de ácido sulfúrico) para obtener el éster correspondiente de la fórmula 2. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de H₂SO₄ al 5 % mol, a una temperatura de reacción entre 50 °C y 80 °C (preferiblemente en el punto de ebullición de la mezcla). En una realización preferida de la reacción, el compuesto de la fórmula 1 no es aislado después de la etapa a (solamente el catalizador es extraído mediante filtración), y la reacción se continúa con la etapa b.

La ventaja técnica de la etapa b, comparada con la técnica anterior, es que combina dos etapas químicas.

Esquema de reacción 2:



20 En la etapa c de la reacción, el compuesto de la fórmula 2 se hace reaccionar con 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina disponible en el mercado en presencia de un alcoholato, para obtener el compuesto de la fórmula 3. El disolvente apropiado para la reacción son disolventes de ebullición aromáticos (tales como benceno o un xileno), hidrocarburos alifáticos que pueden tener un azeotropo con el alcohol correspondiente (por ejemplo heptano). Un disolvente preferido es tolueno. La reacción se realiza a una temperatura de reacción entre 70 °C y 115 °C, preferiblemente a 110 °C. Los alcoholatos apropiados (o alcóxidos) son aquellos formados mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo de un alcohol por un átomo metálico. Un alcohol preferido es el que se usa para el éster, y los átomos metálicos

preferidos son Na, K o Li. Un alcoholato especialmente preferido (o alcóxido) es metóxido de sodio (disuelto preferiblemente en metanol, tal como metóxido de sodio al 30 % en metanol).

5 La ventaja técnica de la etapa c, en comparación con la técnica anterior, es que la reacción es más estable, económica (acoplamiento directo al producto; y no es necesario ningún reactivo de acoplamiento costoso) y fácil con respecto al desarrollo que conduce al producto.

10 En la etapa d-1 de la reacción, el compuesto de la fórmula 3 se hace reaccionar en presencia de ácido polifosfórico u oxiclورو de fósforo (preferiblemente oxiclورو de fósforo en una cantidad de 1 a 1.5 equivalentes por equivalente del compuesto de la fórmula 3) para obtener el compuesto de la fórmula 4*HCl (el compuesto es una mezcla de iminas de fósforo). Los disolventes apropiados son disolventes aromáticos tales como benceno, xileno, mesitileno, o tolueno (preferiblemente tolueno), y una temperatura de reacción apropiada está entre 60 a 120 °C (preferiblemente 80 – 100 °C).

En la etapa d-2 de la reacción, la mezcla de reacción de la etapa d-1 se hace reaccionar con una solución de un hidróxido alcalino (preferiblemente una solución de hidróxido de sodio), para obtener el compuesto de la fórmula 4.

15 En la etapa d-3 de la reacción, la mezcla de reacción de la etapa d-2 se hace reaccionar con ácido metanosulfónico (preferiblemente 0,9 – 1,5 equivalentes; particularmente 1,0 - 1,2 equivalentes) para obtener el compuesto de la fórmula 4*mesilato. La reacción se realiza a una temperatura de reacción desde -5 hasta 40 °C, preferiblemente entre 0 – 10 °C.

El compuesto de la fórmula 4*mesilato es nuevo sobre el análogo de HCl.

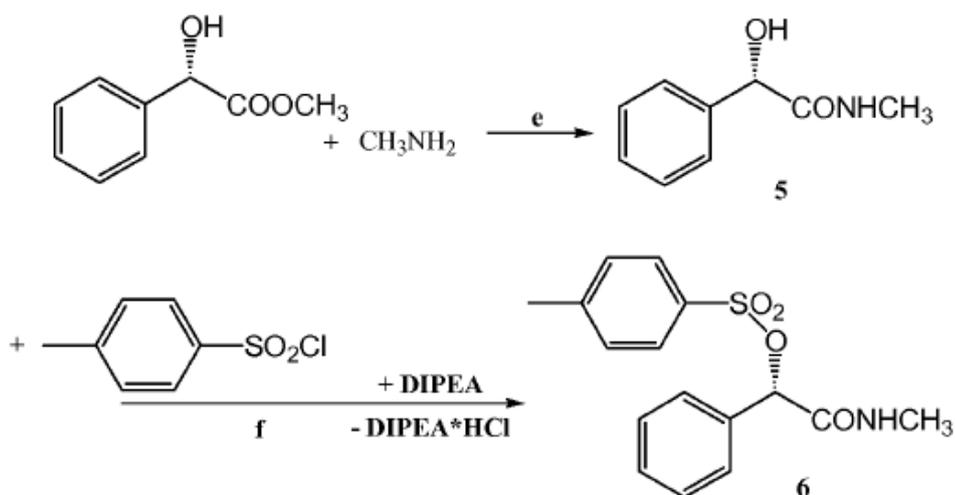
Las ventajas técnicas de la etapa d-3, en comparación con la técnica anterior, son las siguientes:

20 • Puesto que la hidrogenación enantioselectiva es altamente selectiva hacia las impurezas, la pureza elevada de los reactivos es esencial. La sorprendente ventaja del compuesto 4*mesilato (con respecto al análogo de HCl) es que se precipita en pureza elevada. Como consecuencia de ésto, el 4*mesilato se puede someter directamente en forma de amina libre en la hidrogenación enantioselectiva.

• Solamente es necesaria una precipitación y un aislamiento para producir un producto de buena calidad, y se logra el mejoramiento del procedimiento y reducción de las etapas unitarias.

25 Además, la síntesis de la parte 1 de la cadena principal (esquemas de reacción 1 y 2) fue mejorada reduciendo el número de disolventes usados.

Esquema de reacción 3:



30 En la etapa e de la reacción, metilamina disponible en el mercado se hace reaccionar con (S)-mandelato de metilo disponible en el mercado para obtener el compuesto de la fórmula 5. En una realización preferida, la reacción se realiza con 3 a 5 equivalentes de metilamina (preferiblemente 3,8 equivalentes), y dicha metilamina está al 30 % en solución acuosa. La reacción se realiza a una temperatura de reacción desde 5 hasta 35 °C, preferiblemente desde 15 hasta 25 °C.

En la etapa f de la reacción, el compuesto de la fórmula 5 se hace reaccionar con cloruro del ácido p-tolueno sulfónico en presencia de trietilamina, piridina o N-etildisopropilamina (preferiblemente N-etildisopropilamina), para obtener el compuesto de la fórmula 6.

En una realización preferida de la invención, después de que un disolvente cambia a acetato de etilo, la solución se concentra, se enfría a $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el precipitado se filtra.

5 En una realización preferida adicional, la reacción se realiza con 1,0 a 1,5 equivalentes de cloruro del ácido p-tolueno sulfónico (preferiblemente 1,0 equivalente), y 1,05 a 3 equivalentes de N-etildiisopropilamina (preferiblemente 1,1 equivalentes).

Disolventes apropiados son disolventes halogenados, tales como CHCl_3 , CCl_4 , dicloroetano, o diclorometano (preferiblemente diclorometano).

La reacción se realiza a una temperatura de reacción de desde 5 hasta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente por debajo de $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Las ventajas técnicas de la etapa f, en comparación con la técnica anterior, son las siguientes:

- 10
- Se mejoró la reacción de acoplamiento.
 - Se mejoró el procedimiento total con respecto a la calidad del producto.

Esquema de reacción 4:

15 En la etapa g de la reacción, el compuesto de la fórmula 4*mesilato se hace reaccionar con una base (preferiblemente una base inorgánica tal como hidrogenocarbonato de sodio o hidróxido de sodio, más preferiblemente hidróxido de sodio, especialmente una solución acuosa de hidróxido de sodio) para obtener el compuesto de la fórmula 4. La cantidad de base para la etapa g de la reacción se puede usar en intervalos grandes. Preferiblemente, se usa entre 0,9 y 1,5 equivalentes por mol de la base correspondiente. Los disolventes apropiados son cualquier disolvente orgánico (preferiblemente un disolvente no prótico; más preferido será un disolvente que se usa para la etapa siguiente h, o las etapas siguientes h-l). Los disolventes preferidos son acetatos de alquilo C_{1-4} (en donde alquilo C_{1-4} es metilo, etilo, propilo, 20 isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo, preferiblemente metilo o etilo, y lo más preferiblemente etilo). La reacción se realiza a una temperatura de reacción entre $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, y más preferiblemente entre $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $35\text{ }^{\circ}\text{C}$. De acuerdo con una realización preferida, carbón de leña activado (por ejemplo en una cantidad de hasta 100 g por kg del compuesto de la fórmula 4*mesilato) es agregada a la mezcla de reacción y extraída (por ejemplo mediante filtración) una vez que la reacción es completada.

25 En la etapa h de la reacción, el compuesto de la fórmula 4 se hidrogena usando gas de hidrógeno o un compuesto de transferencia de hidrógeno (por ejemplo isopropanol) en presencia de un catalizador quiral (catalizador de hidrogenación quiral o catalizador de hidrogenación de transferencia) y un disolvente, y opcionalmente en presencia de un aditivo, para producir el compuesto de la fórmula 7.

30 Dichos catalizadores están disponibles en el mercado, preparados antes, o preparados in situ, de cualquier complejo Ru, Ir y Rh disponible en el mercado, (también conocidos como precursores), y un ligando quiral disponible en el mercado, ligandos quirales, o una combinación de diferentes ligandos, de los cuales uno tiene que ser quiral. Los precursores apropiados son por ejemplo bis(2-metilalil)(1,5-ciclooctadieno)Rutenio, $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$, tetrafluoroborato de bis(1,5-ciclooctadieno)iridio, bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio], y tetrafluoroborato de bis(ciclooctadieno)rodio. Los precursores preferidos son los precursores basados en Ir (basados en Ru y precursores basados en Ir para la transferencia de hidrogenación).

35 Los ligandos quirales apropiados son conocidos por las personas experimentadas en la técnica, y por ejemplo son descritos en el Handbook of Homogeneous Hydrogenation, J. G de Vries, C.J. , Elsevier, Eds. ; Wiley, 2007, capítulos 23-35. Los ligandos quirales preferidos son ligandos de bisfosfina quirales, y fósforo monodentato quiral que contiene ligandos, aminas, aminoalcoholes o bisaminas.

40 Ligandos quirales apropiados son por ejemplo las bisfosfinas, tales como ligandos tipo JosiPhos; MandyPhos; ligandos tipo TaniaPhos; BINAP, y sus análogos, DUPhos; Chiraphos; y ligandos de monodentato tales como ligandos tipo MonoPhos, por ejemplo (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a']dinaftalen-4-il)dimetilamina (MonoPhos).

Preferiblemente el ligando quiral es el ligando Taniaphos disponible en el mercado (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)encil]-ferroceno.

Ligandos no quirales apropiados son dienos, aminas, alcoholes o fosfinas.

45 Si el catalizador quiral se preparara antes o in situ, la cantidad de ligando quiral está entre 0,25 y 6 moles equivalentes comparados a la cantidad molar del precursor de metal, preferiblemente entre 0,5 y 2 mol equivalentes.

50 Un aditivo es un compuesto agregado a la mezcla de reacción para potenciar la velocidad de hidrogenación, y/o aumentar la enantioselectividad. Aditivos apropiados son compuestos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo halógenos (por ejemplo yodo), compuestos que contienen halógeno, bases, o ácidos. Ejemplos apropiados son yodo, potasio, terc-butoxido, ftalimida, ácido acético o ácido benzoico. Preferiblemente se usa I_2 como aditivo en combinación con un catalizador quiral

basado en Ir.

5 La cantidad de aditivo usado en la preparación del catalizador de hidrogenación quiral de la invención depende del aditivo usado, pero está en general entre 0,2 y 100 equivalentes en comparación con la cantidad molar de metal usado, preferiblemente la cantidad de aditivo está entre 1 y 50 equivalentes por mol, lo más preferiblemente la cantidad de aditivo está entre 1 y 10 equivalentes por mol en comparación con la cantidad molar de metal usado.

10 El catalizador quiral preferido de la invención se prepara a partir de un precursor Ir apropiado, el ligando TaniaPhos descrito anteriormente, y yodo como aditivo. La cantidad preferida del ligando TaniaPhos, está entre 0,5 y 1,5 equivalentes por mol comparados con la cantidad molar de Ir y la cantidad preferida de I₂ (como aditivo) está entre 1 y 3 equivalentes por mol comparados con la cantidad molar de Ir. En una realización adicional de la invención la relación molar entre Ir y el ligando quiral está entre 0,5:1 y 1: 0,5.

Cualquier disolvente podría ser usado para la reacción de hidrogenación. Se prefieren los disolventes polares, por ejemplo isopropanol, metanol, etilacetato, MIBK, diclorometano, y tolueno, o cualquier combinación de los mismos.

15 La cantidad de catalizador comparada con la cantidad de sustrato es preferiblemente tan baja como sea posible. En la práctica la relación molar del catalizador de sustrato está excedida en 100, y más preferiblemente está excedida en 500 o 1000.

En un aspecto de la invención, el catalizador de hidrogenación se preparara antes, mezclando el precursor de metal, el ligando quiral o ligandos quirales o mezcla de ligandos, en un disolvente apropiado y opcionalmente un aditivo.

La preparación del catalizador se hace preferiblemente en un disolvente polar. Un disolvente apropiado es metanol, diclorometano o una mezcla de metanol y diclorometano (notablemente diclorometano).

20 La preparación del catalizador se realiza a una temperatura de reacción entre -10 °C y 80 °C, preferiblemente entre 10 °C y 50 °C y preferiblemente entre 15 °C y 25 °C.

Después de la preparación del catalizador, la solución como tal se agrega a la solución de sustrato, o el disolvente usado para la preparación del catalizador primero se evapora y el catalizador se disuelve en el disolvente de elección para la hidrogenación.

25 El catalizador quiral preferido de la invención se preparara antes a partir de un precursor de Ir apropiado, el ligando TaniaPhos descrito anteriormente, y yodo como aditivo en diclorometano como disolvente. La cantidad de ligando TaniaPhos está entre 0,5 y 1,5 equivalentes por mol comparada con la cantidad molar de Ir y la cantidad de I₂ (como aditivo) está entre 1 y 3 equivalentes por mol comparados con la cantidad molar de Ir.

30 La hidrogenación se realiza con un compuesto de hidrogenación de transferencia, por ejemplo isopropanol, o en presencia de gas hidrógeno. Las presiones de hidrógeno apropiadas están entre 1 y 200 bares (100 y 20.000 kPa), preferiblemente entre 1 y 50 bares (100 y 5.000 kPa) y más preferiblemente entre 1 y 10 bares (100 y 1.000 kPa).

La reacción de hidrogenación se realiza a una temperatura entre -10 °C y 100 °C, preferiblemente entre 10 °C y 75 °C y más preferiblemente entre 15 y 35 °C. Una pauta de temperatura de la primera realización de la hidrogenación a 15 °C y el aumento subsecuente durante la hidrogenación aumenta la velocidad de conversión y ee del producto.

35 Las ventajas técnicas de la etapa h, en comparación con la técnica anterior, son las siguientes:

- Se han probado diferentes sistemas de catalizador quiral para la hidrogenación enantioselectiva del compuesto de la fórmula 4. Se ha encontrado que solamente el catalizador Taniaphos muestra un ee asombrosamente alto del 92-95 %.
- En comparación con la resolución racémica, la hidrogenación enantioselectiva nueva evita la separación tediosa de los enantiómeros vía la formación de sal diastereomérica y el reciclaje del enantiómero incorrecto.
- 40 • En comparación con el catalizador de hidrogenación de la transferencia de Noyori, la hidrogenación enantioselectiva con el catalizador Taniaphos muestra un ee asombrosamente alto del 92-95 %.
- Además, en cantidades de gran escala, la hidrogenación enantioselectiva con el catalizador Taniaphos muestra un ee más estable (comparado con el catalizador de hidrogenación de transferencia de Noyori).

45 En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula 4*CH₃SO₃H se hidrogena en presencia de un catalizador quiral y un disolvente como se describió anteriormente, y en presencia de una base, y opcionalmente en presencia de un aditivo como se describió anteriormente. En este aspecto de la invención la etapa g y la etapa h se realizan simultáneamente.

Las bases apropiadas para este aspecto de la invención son cualquier base compatible con el catalizador de

hidrogenación. Las bases apropiadas son por ejemplo aminas primarias, secundarias y terciarias, y compuestos que contienen grupos N,N-dialquilamina, tales como Et₃N, y iPr₂NEt. La cantidad de base puede variar dentro de un intervalo grande, preferiblemente se usa una cantidad catalíticamente de base, por ejemplo 0,1 equivalentes comparados con el compuesto de la fórmula 4*CH₃SO₃H.

5 En la etapa i de la reacción, el compuesto de la fórmula 7 se hace reaccionar con ácido acético, para obtener el compuesto de la fórmula 7*acetato.

10 La reacción se realiza en un disolvente apropiado, tal como cualquier disolvente aromático o mezcla de disolventes aromáticos (tales como benceno, tolueno y/o xileno) e hidrocarburos alifáticos (preferiblemente hidrocarburo alifático C₄₋₈, o cualquier mezcla de los mismos, o las fracciones de destilación que contienen principalmente heptano). Una mezcla de disolvente preferida es tolueno y heptano con tolueno y heptano puro o mezclas de los mismos. Más preferida es una mezcla 4 a 1 de tolueno y heptano.

La reacción se realiza a una temperatura de reacción entre -10 a 55 °C preferiblemente entre 0 y 20 °C.

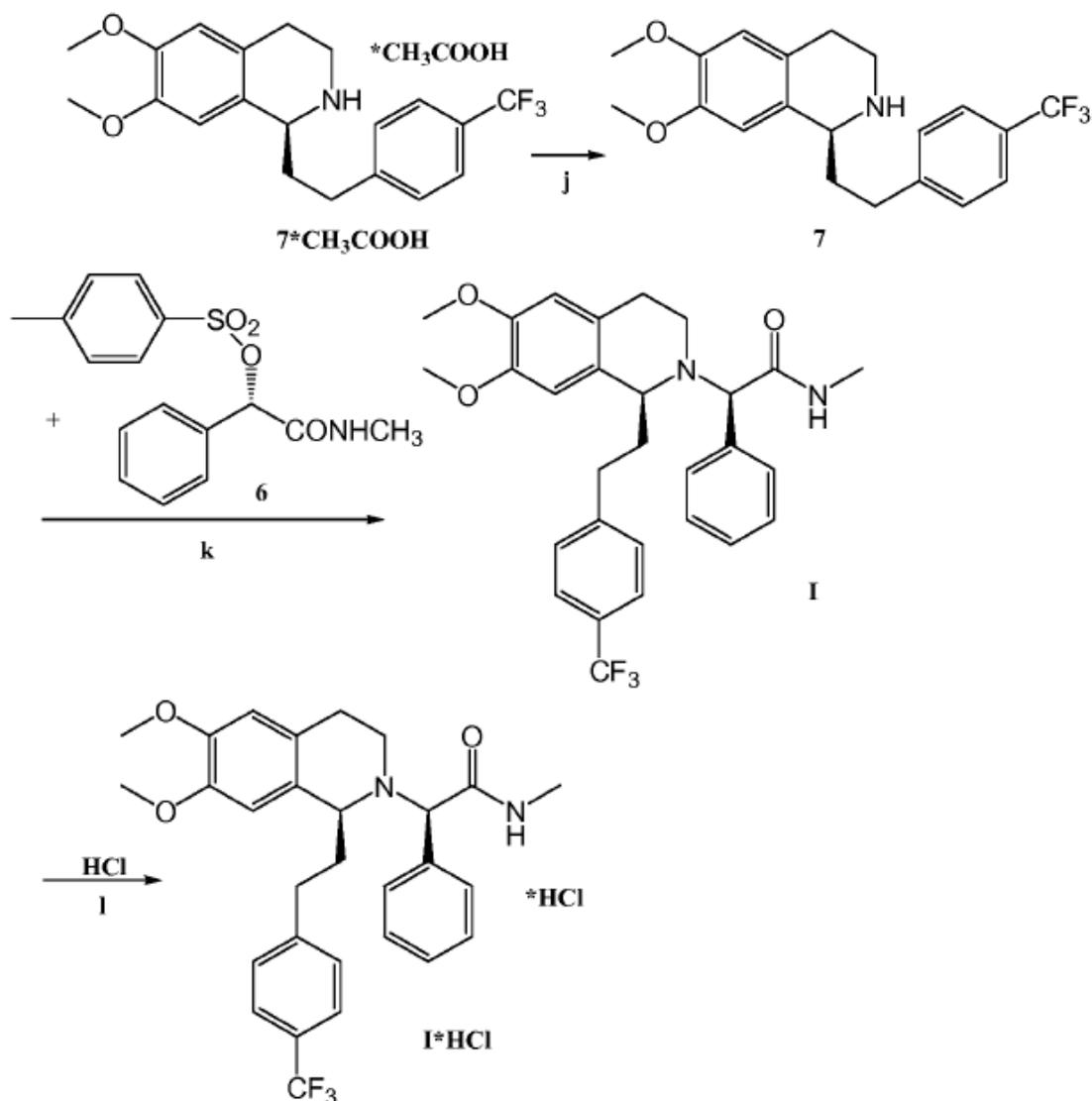
La reacción se realiza con 0,9 a 1,3 equivalentes de ácido acético, más preferido con 1,0 equivalente de ácido acético.

15 Debido a las propiedades del compuesto desfavorables del clorhidrato de 6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina enantiomérico, la síntesis pura enantiomérica es limitada.

Se ha encontrado asombrosamente que, la sal de acetato de 6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (compuesto 7*acetato) ha mejorado las propiedades del compuesto, lo que permite la síntesis pura enantiomérica. Además, en base a las propiedades del compuesto mejorado del compuesto 7*acetato se logra una cristalización más completa de la sal de acetato, y por lo tanto se obtiene una producción más alta.

20 Los eutécticos se desplazaron asombrosamente por la elección de un ácido y disolvente apropiados (disolvente aromático, por ejemplo tolueno) hacia la dirección deseada.

Esquema de reacción 5:



5 En la etapa j de la reacción, el compuesto de la fórmula 7*acetato se hace reaccionar con una base (preferiblemente una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, más preferiblemente una solución acuosa de hidróxido de sodio) para obtener el compuesto de la fórmula 7. En una realización preferida, la reacción se realiza con una solución acuosa de hidróxido de sodio (preferiblemente una solución de hidróxido de sodio que está al 20 %). Los disolventes apropiados son cetonas (tales como acetona, metil etil cetona, t-butil metil éter, CH₂Cl₂, MIBK, preferiblemente MIBK). La reacción se realiza a una temperatura de reacción entre 0-50 °C, preferiblemente entre 15-25 °C.

10 La ventaja técnica de la etapa j, en comparación con la técnica anterior, es por ejemplo el uso eficaz de MIBK en forma de disolvente.

15 En la etapa k de la reacción, el compuesto de la fórmula 7 se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula 6, en presencia de una base para obtener el compuesto de la fórmula I. En una realización preferida, la reacción se realiza con 1,1-2,0 equivalentes (preferiblemente 1,2 equivalentes) del compuesto de la fórmula 6. Las bases apropiadas son Li₂CO₃, Cs₂CO₃, los bicarbonatos correspondientes, sosa cáustica, carbonato de potasio, y mezclas de los mismos. En una realización preferida de la invención, se usan las mezclas de las bases mencionadas antes. En una realización preferida adicional, la sosa cáustica es usada en una cantidad de 0-2,2 equivalentes (más preferido 1,2 equivalentes de sosa cáustica), y el carbonato de potasio se usa en una cantidad de 0-2,2 equivalentes (más preferido 1,2 equivalentes de carbonato de potasio). Los disolventes apropiados son MIBK, MTBE o CH₂Cl₂ (preferiblemente MIBK). La reacción se realiza a una temperatura de reacción entre 30-120 °C, preferiblemente entre 70-90 °C.

20 La ventaja técnica de la etapa k, en comparación con la técnica anterior, es que la reacción de acoplamiento se podría

realizar asombrosamente en concentraciones más altas.

En la etapa I de la reacción, el compuesto de la fórmula I se hace reaccionar con ácido clorhídrico, para obtener el compuesto de la fórmula I*HCl. En una realización preferida, la reacción se realiza con 0,95-1,1 equivalentes (preferiblemente 1,0 equivalente) de ácido clorhídrico acuoso.

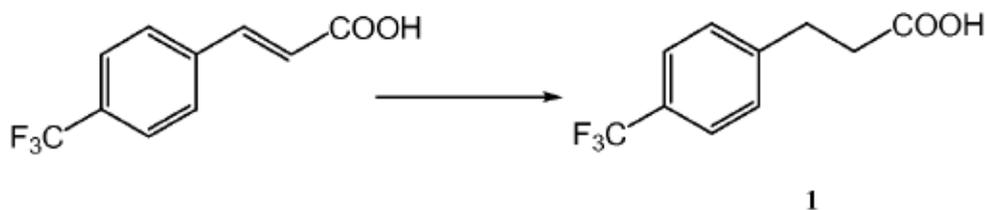
5 Las ventajas técnicas de la etapa I, en comparación con la técnica anterior, son:

- Es sorprendente que la sal de HCl del compuesto de la fórmula I se obtenga del compuesto de la fórmula I en presencia de ácido clorhídrico acuoso sin la cantidad significativa de hidrólisis (hidrólisis menos del 0,5 %).
- Además la síntesis se simplificó mediante el uso de ácido clorhídrico acuoso para la precipitación del ingrediente farmacéutico activo y eliminación azeotrópica subsiguiente del agua.

10 Parte experimental:

Las realizaciones particulares de la invención se describen en los ejemplos siguientes, que sirven para ilustrar la invención más detalladamente sin limitar su alcance en cualquier forma.

Etapla 1: síntesis del ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico (compuesto 1)



15 Una solución del ácido 4-trifluorometilcinámico (disponible en el mercado) en metanol se hidrogena con Pd/C (5 % en peso) a 2 bares (200 kPa) hasta que el ácido 4-trifluorometilcinámico ha reaccionado completamente. Después de la eliminación del catalizador mediante filtración el ácido 4-trifluorometilhidrocínámico se hace reaccionar adicionalmente en la etapa 2 para dar el compuesto 2.

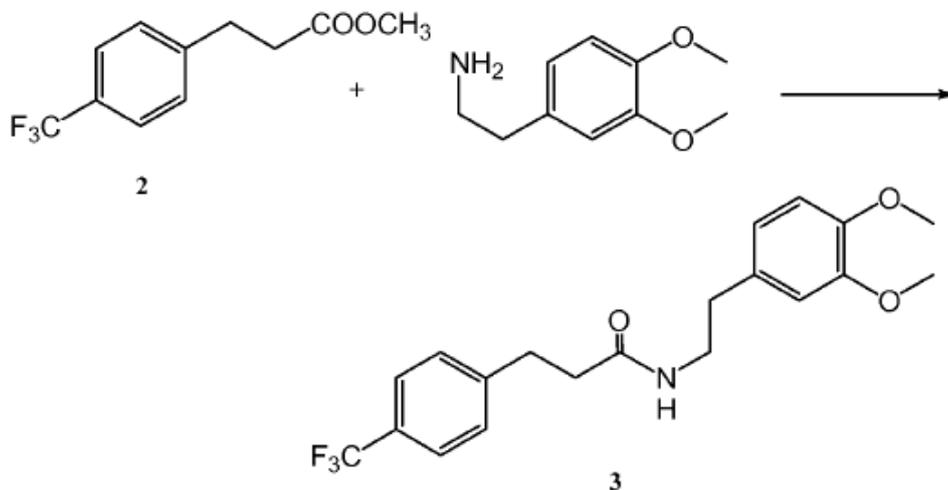
Etapla 2: Síntesis de metil éster del ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico (compuesto 2)



20

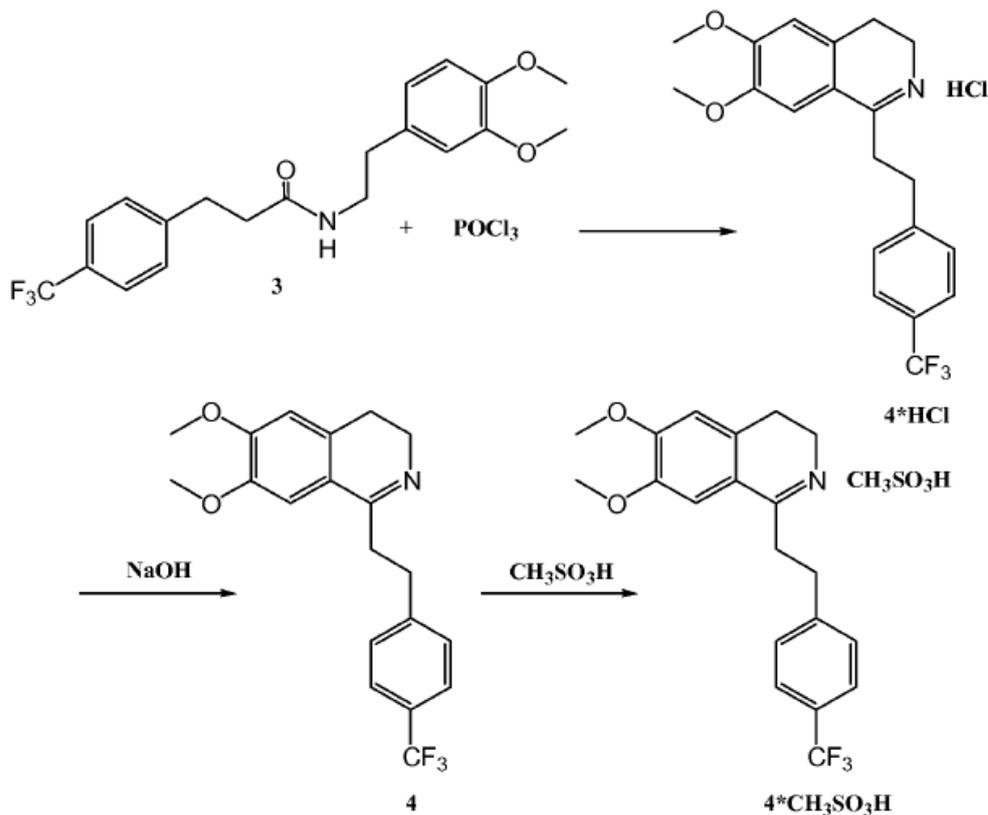
A la mezcla de reacción metanólica obtenida de la etapa 1 se agrega ácido sulfúrico al 5 % mol y se calienta la mezcla. El agua formada se destila hasta que la esterificación está completa. Después, el metanol se elimina completamente.

Etapa 3: síntesis de N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-3-(4-trifluorometilfenil)-propionamida (compuesto 3)



5 metil éster del ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico se disuelve en tolueno, se añaden 1,05 equivalentes 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina (disponible en el mercado) y 1,1 equivalentes de metóxido de sodio (30 % en metanol). A presión normal la mezcla de reacción se calienta a un máximo de 110 °C y de destila metanol hasta que alcanza la conversión completa. La mezcla de reacción se lava con agua y ácido sulfúrico. Durante el enfriamiento de la fase orgánica, el compuesto 3 cristaliza y se filtra, se lava con tolueno frío y se seca en vacío a 50 °C.

10 Etapa 4: Síntesis del ácido 6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-isoquinolina metanosulfónico (compuesto 4*mesilato)

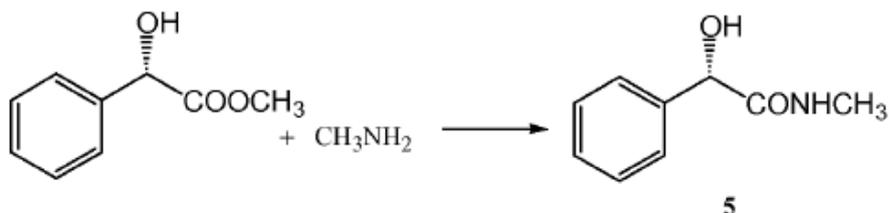


El compuesto 3 se suspende en tolueno y se calienta a 80 – 100 °C. Después de la adición de 1,5 equivalentes de oxiclورو de fósforo la mezcla se calienta durante 6 horas a 80 – 100 °C y después se enfría en 3 horas a 20 °C. La

suspensión se agrega al agua mientras mantiene el pH de la fase acuosa durante la adición y agitación subsiguiente entre 7-8 mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio. La mezcla se agita hasta que se disuelve todo el precipitado. Después de la separación de la fase el agua se retira mediante destilación azeotrópica. Después se agregan 1,0 equivalente de ácido metanosulfónico, la suspensión formada se agita por cierto tiempo y después se enfría lentamente a 0 – 10 °C y se agita a esta temperatura durante otro par de horas. Después de la filtración el producto se lava con tolueno y se seca en vacío.

5

Etapa 5: Síntesis de (S)-mandelamida (compuesto 5)

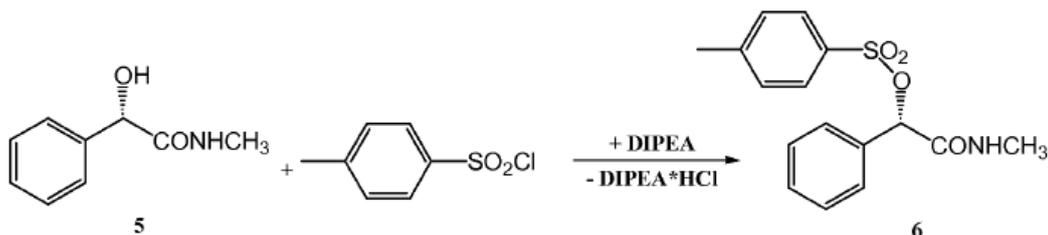


5

A una solución de metilamina (40 % en agua, 3,8 equivalentes) se agrega, a temperatura ambiente, (S)-mandelato de metilo (1,0 equivalente; disponible en el mercado), mientras que se mantiene la temperatura por debajo de 30 °C y se agita a temperatura ambiente hasta que se logra la conversión completa. Después de la neutralización con ácido clorhídrico acuoso la solución acuosa se satura con cloruro de sodio y se retira varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan y el agua se retira por destilación azeotrópica.

10

Etapa 6: Síntesis de metilcarbamoil-fenil-metil éster del ácido (S)-tolueno-4-sulfónico (compuesto 6)



5

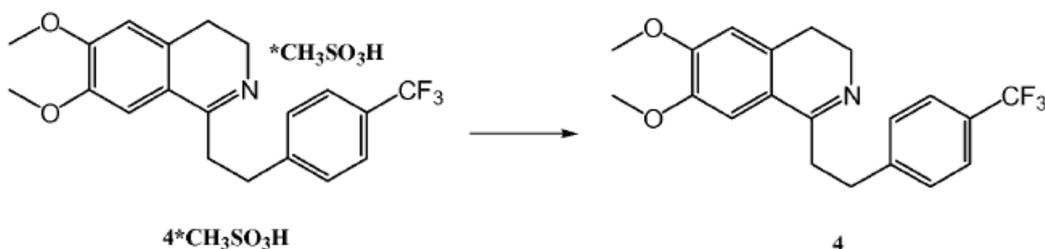
6

15

A la solución de amida del ácido mandélico en diclorometano se agrega N-etildisopropilamina (1,1 equivalentes) a temperatura ambiente. Posteriormente se agrega cloruro del ácido p-toluenosulfónico (1,0 equivalente) manteniendo la temperatura debajo de 25 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se logra una conversión satisfactoria y después se lava con una solución de bicarbonato de sodio saturado y agua. Después de que un disolvente cambia a acetato de etilo la solución se concentra, se enfría a – 2 °C y se filtra el precipitado. Los cristales se lavan con acetato de etilo enfriado y se secan en vacío a 40 °C.

20

Etapa 7: síntesis de 6,7-dimetoxi-1-[2(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-isoquinolina(compuesto 4)



4*CH₃SO₃H

4

PROCEDIMIENTO A:

A una suspensión de 4*mesilato en acetato de etilo se agrega una solución de hidróxido de sodio y se agita a temperatura ambiente hasta que el precipitado se disuelve. Después de la separación de fase, la fase acuosa se extrae una segunda vez con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se tratan con carbón vegetal y se filtran. Después de retirar del agua mediante destilación azeotrópica la solución se diluye con acetato de etilo hasta una concentración del 5 - 6 %.

PROCEDIMIENTO B:

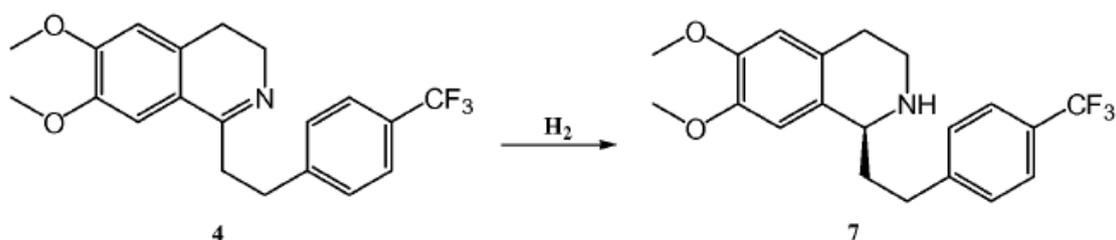
Se agrega 4*mesilato a una mezcla de agua y una mezcla 4:1 de tolueno/heptano (o, alternativamente, a una mezcla de agua y tolueno). El sistema se agita hasta que se disuelven los sólidos. Después se agrega sosa cáustica acuosa, la mezcla se agita a temperatura ambiente, y las fases se separan. La fase orgánica se lava varias veces con agua y las corrientes acuosas se desechan. El carbón vegetal se carga a la solución de imina 4 libre, se agita, y la mezcla se seca mediante destilación azeotrópica. Después de la extracción de agua, el carbón vegetal se retira mediante filtración, y la concentración de la solución se ajusta al 10-15 %.

PROCEDIMIENTO C:

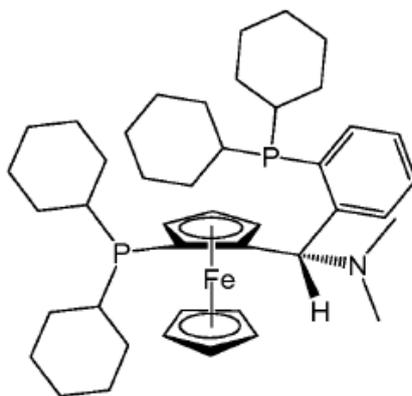
A 4*mesilato (51,9 g; 0,113 mol) se agrega agua (110 ml). La mezcla se agita durante 30 minutos y se agrega tolueno (500 ml). Después se agrega sosa cáustica acuosa (20 % en peso; 110 ml). Después se agrega tolueno (600 ml) y las fases se separan. La fase orgánica se lava cuatro veces con agua (110 ml) y se desechan las corrientes acuosas. El valor de pH de la fase acuosa debería estar en el extremo de 7. Se agrega carbón vegetal (Norix® SX Plus; 1,61 g) a la solución de imina 4 libre que después se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la filtración, la fase orgánica se lava con tolueno (550 ml) y se concentra hasta un volumen de 200-300 ml (7 kPa, 40 °C).

Se agrega tolueno (100 ml) y la fase orgánica se concentra a un volumen de aproximadamente 120 ml (7 kPa, 40 °C). Se agrega el volumen apropiado de tolueno para obtener la concentración deseada de imina 4 y después se burbujea Ar a través de la solución de imina durante 30 minutos.

Etapa 8: síntesis de (1S)-6,7-dimetoxi-1-[2(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-isoquinolina (compuesto 7)



Ligando Taniaphos:



PROCEDIMIENTO A:

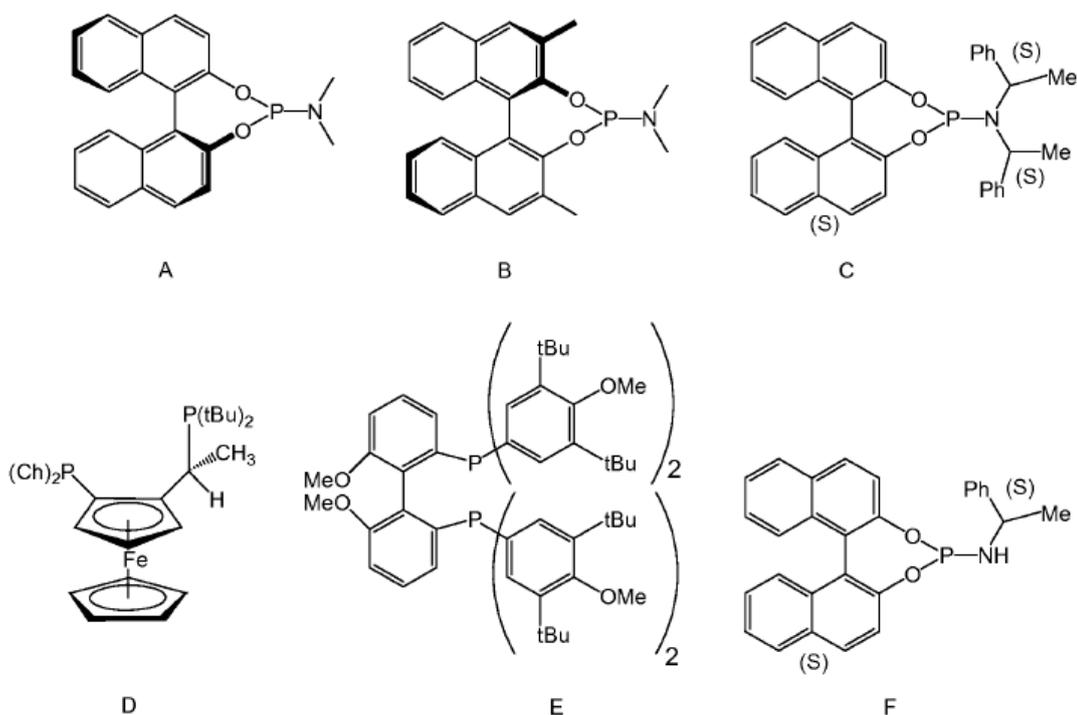
A una solución de bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio] (disponible en el mercado) en diclorometano desgasificado se agrega a 20 °C (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino-2-(diciclohexilfosfino)encil)-ferroceno] (el ligando Taniaphos está disponible en el mercado o se puede sintetizar de acuerdo con Angew. Chem. J. Int. Ed. (1999), 38, 3212). Posteriormente se agrega una solución de yodo en diclorometano desgasificado y la solución resultante se agita hasta que se disuelve el precipitado formado. La solución del precursor de catalizador se agrega a la solución de imina de la etapa 7 y se hidrogena a presión de H₂ de 5 bar (500 kPa) y 30 °C.

Ejemplos 1-6 (realizados de acuerdo con el PROCEDIMIENTO A)

Ej. No	I ₂ /Ir	Substrato/catalizador	Conversión [%]	ee [%]
1	1	200	99	73
2	1	20	100	89
3	2	200	100	95
4	2	20	100	95
5	4	200	100	86
6	4	20	100	92

Experimentos adicionales se han realizado en la relación de I₂/Ir de 2 con el aumento de sustrato a la relación del catalizador (desde 300 hasta 750), y los ee permanecen entre el 94 % y 95 %.

- 5 Varios otros sistemas de ligando quiral/metal de transición en diferentes disolventes (tales como HOAc, MeOH, DCM, IPA, tolueno, Ac₂O, EtOAc, CH₃CN, MTBE, 2-butanona, DMF o DCM/HOAc (50: 1)) se han ensayado para convertir el compuesto de la fórmula 4 en el compuesto de la fórmula 7 a través de la hidrogenación enantioselectiva. Los metales de transición ensayados incluyen Ir (por ejemplo en forma de [Ir(COD)Cl]₂), y Rh (por ejemplo en forma de [Rh(COD)₂BF₄]). Por ejemplo se han probado los siguientes ligandos quirales:



10

Con los sistemas de ligandos quirales/metales de transición mencionados anteriormente, no se podría lograr la combinación de ee altos en combinación con altos índices de conversión.

PROCEDIMIENTO B:

5 A una solución de bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio] (disponible en el mercado) en una mezcla desgasificada de diclorometano y metanol se agrega a 20 °C (R)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)encil]-ferroceno (el ligando Taniaphos está disponible en el mercado o puede ser sintetizado de acuerdo con Angew. Chem. J. Int. Ed. (1999), 38, 3212). Posteriormente, se añade una solución de yodo en una mezcla desgasificada de diclorometano y metanol y la solución resultante se agita hasta que se disuelve el precipitado formado. La solución de la preparación del catalizador se agrega a la solución de imina de la etapa 7, PROCEDIMIENTO B, y se hidrogena a una presión de H₂ de 5 bar (500 kPa) (3-10 bares (300 – 1.000 kPa)) y a 20 °C (10 – 30 °C).

Ejemplos 7-8 (realizados de acuerdo con el PROCEDIMIENTO B):

Ej. No	I ₂ /Ir	Sistema disolvente para el compuesto 4	Sustrato/ catalizador	Conversión [%]	ee después de la reacción [%]	ee después del análisis [%]
7	2	Tolueno/ Heptano 4:1	1500	98	91	99
8	2	tolueno	1500	98	88	99

10

Se han realizado experimentos adicionales en la relación de I₂/Ir de 2 con el aumento de sustrato a la relación del catalizador (desde 1000 hasta 2000), y los ee típicos están entre el 88 % y el 95 %.

PROCEDIMIENTO C:

15 A bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio] (disponible en el mercado; 13,5 mg; 0,02 mmol) se agrega (R)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)encil]-ferroceno (30,5 mg; 0,042 mmol; el ligando Taniaphos está disponible en el mercado o se puede sintetizar de acuerdo con Angew. Chem. J. Int. Ed. (1999), 38, 3212). La mezcla se coloca bajo condiciones de alto vacío (1 - 2 mbar (0,1 – 0,2 kPa)), después se pone bajo atmósfera de argón (1 bar (100 kPa)), este procedimiento (vacío después atmósfera de argón) es repetido 4 veces. La mezcla se mantiene bajo atmósfera de argón y se agrega metanol desgasificado. Después de tres horas agitando a RT, se obtiene una solución roja transparente. Se
20 agrega yodo sólido y la solución resultante se agita durante 30 minutos. El disolvente después se retira (1 mbar (0,1 kPa), RT) y el residuo sólido se seca durante 30 minutos (1 mbar (0,1 kPa), RT). Se agrega 1,2-dicloroetano (DCE) al sólido bajo argón, produciendo la solución catalizadora. Dependiendo del sistema del disolvente de reacción, la solución de imina 4 (obtenida en la etapa 7, PROCEDIMIENTO C) en tolueno (Tol) se mezcla con el volumen apropiado de hexano (Hex), heptano (Hept) o tetrahidrofurano (THF) y se agrega la solución catalizadora en el DCE obtenido previamente. El volumen
25 de Tol usado para la imina 4, el volumen de DCE usado para la solución catalizadora y el volumen de hexano (Hex), heptano (Hept) o tetrahidrofurano (THF) son agregados de manera que juntos hacen el sistema del disolvente de reacción. La mezcla de reacción se pone bajo presión de H₂ (5 bar (500 kPa)) en la temperatura T, completándose la reacción después de cierto tiempo t_R. Los detalles de varios experimentos realizados se resumen en la tabla aquí adelante.

30

ES 2 375 334 T3

Ejemplos 9-17 (hechos de acuerdo con el PROCEDIMIENTO C):

No Ej.	Cantidad de imina 4 [mmol]	Sist. solvente de reacción	Vol. de Solvente [ml]	proporción I ₂ /Ir [eq./eq.]	T [°C]	Substrato/ catalizador	Conversión	ee [%]	t _R [min]
9 ^{a,b}	7,5	Tol/THF/DCE 9/2/1	24	3	RT	1000	100	97	30
10 ^a	7,5	Tol/Hex/DCE 9/2/1	24	3	RT	2000	99	95	15
11 ^c	10	Tol/THF/DCE 9/2/1	24	4	RT	2000	94	95	120
12	11,3	Tol/Hex/DCE 9/2/1	28	3	16	3000	99,5	96	90
13	11,3	Tol/Hex/DCE 9/2/1	28	3	16	4000	95	95	80
14	19	Tol/Hex/DCE 9/2/1	85	3	16	3000	99,3	95,7	45
15	11,3	Tol/Hex/DCE 9/2/1	27	3	16	4000	95,6	95,3	150
16 ^d	38	Tol/Hex/DCE 9/2/1	91	3	16	2500	100	95,2	29
17	38	Tol/Hept/DCE 13/4/1	119	3	16	3000	98,8	95,0	60

^a Para este experimento, la imina 4 fue preparada usando el protocolo de la etapa 7, PROCEDIMIENTO B, secándose, sin embargo, la solución de imina por medio del uso de Na₂SO₄.

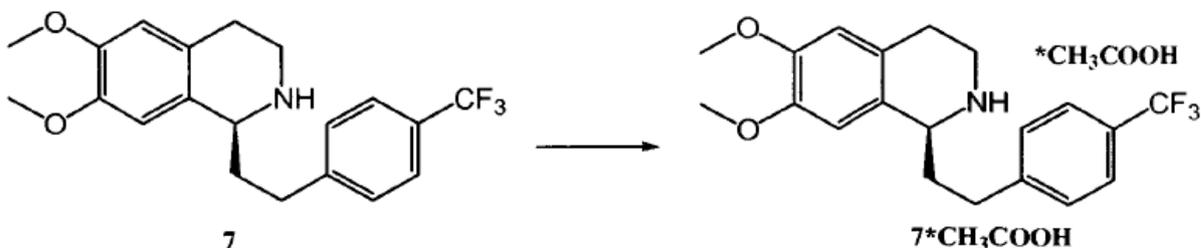
^b En este experimento, el catalizador se agitó con metanol durante una hora solamente (no tres).

^c En este experimento, después de retirar el metanol del catalizador, se añadió tolueno al catalizador que después se retiró.

^d En este experimento, el catalizador se almacenó un día después de su preparación antes de ser usado en la Etapa 7 y Etapa 8 simultáneamente.

A una suspensión de 4*mesilato en acetato de etilo se agregó bis[cloro 1,5-ciclooctadieno-iridio], una cantidad apropiada del ligando B como se representó anteriormente, y iPr₂NEt. La mezcla se calienta a 50 °C, y se aplica 25 bares (2500 kPa) de presión de H₂.

Etapa 9: síntesis del ácido (1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-isoquinolina acético (compuesto ácido 7*acético)



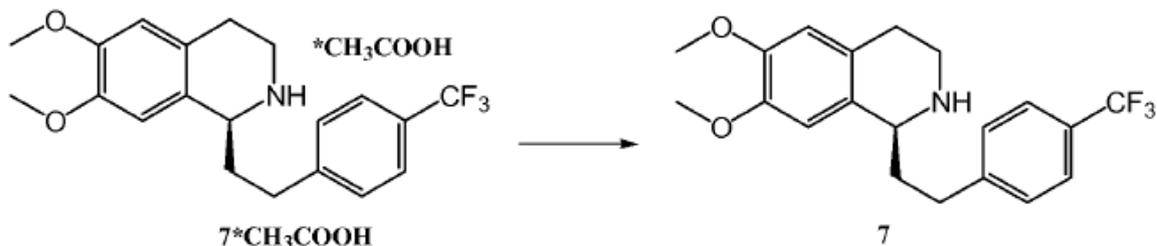
5 PROCEDIMIENTO A:

Después de la conversión completa se realiza un cambio de disolvente a tolueno. Después se agregan heptanos para alcanzar una relación de tolueno/heptanos de 4 a 1. Mediante la adición de 1,0 equivalentes de ácido acético del compuesto ácido 7*acético se precipita a 20 °C. La suspensión se envejece a temperatura ambiente para asegurar la precipitación completa, se filtra y se lava con heptanos. El producto se seca en vacío a 40 °C.

10 PROCEDIMIENTO B:

Después de la conversión completa, los disolventes residuales de diclorometano y metanol de la preparación del catalizador se retiran mediante destilación, resultando en una solución de amina 7 en tolueno, respectivamente una mezcla de tolueno/heptano. Mediante la adición de 1,0 equivalente de ácido acético, el compuesto ácido 7*acético se precipita a 20 °C. La suspensión se envejece a RT (0-20 °C) para asegurar la precipitación completa, se filtra y se lava con tolueno, respectivamente una mezcla de tolueno/heptanos. El producto se seca en vacío a 40 °C. Mediante la aplicación de este procedimiento la pureza óptica del producto puede ser incrementada incluso desde el 81 % de ee después de la hidrogenación hasta el 99 % de ee en el material aislado.

Etapa 10: Síntesis de (1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-isoquinolina (compuesto 7)

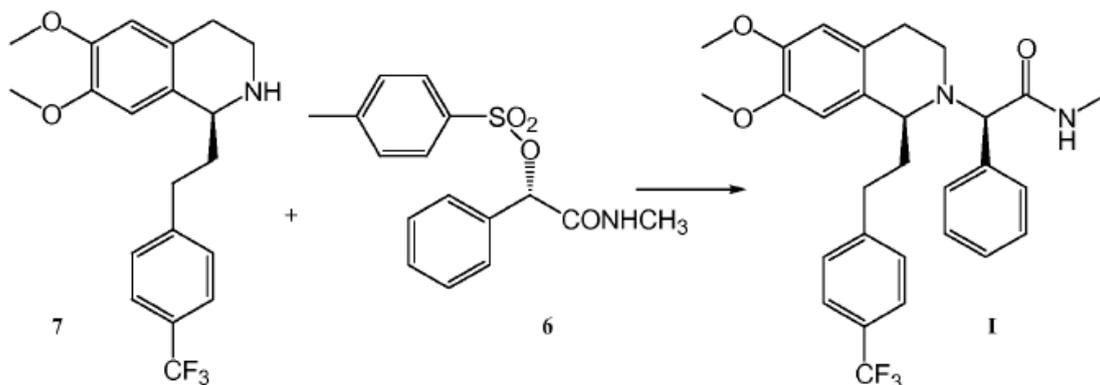


20

A una suspensión del compuesto ácido 7*acético en MIBK se agrega una solución de hidróxido de sodio (20 %) y se agita a RT hasta que el precipitado se disuelve. Después de la separación de fase, la fase orgánica se lava con agua. Después de retirar el agua de la fase orgánica mediante destilación azeotrópica, la solución se diluye con MIBK a una concentración del 9 % - 16 %.

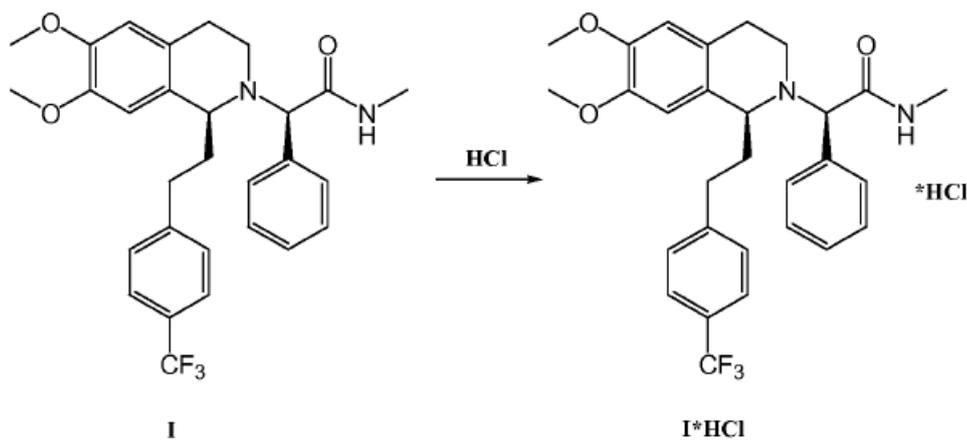
25

Etapa 11: Síntesis de (2R)-2-((1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-metil-2-fenil-acetamida (compuesto 8)



5 A la solución del compuesto 7 en MIBK se agregan 1,2 equivalentes del compuesto 6, 1,1 equivalentes de sosa cáustica y 1,1 equivalentes de carbonato de potasio y se calientan a 70-90 °C. Después de la conversión completa la solución se enfría a RT y se agrega agua. La separación de la fase es seguida por un segundo lavado de la fase orgánica con agua y otra vez la separación de fase.

Etapa 12: Síntesis de clorhidrato del ácido (2R)-2-((1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-metil-2-fenil-acetamida (compuesto 1)

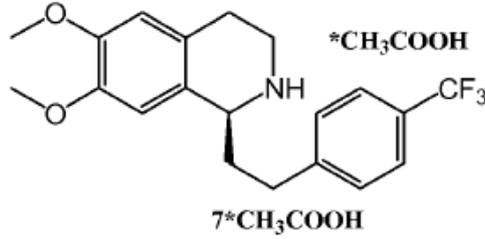


10

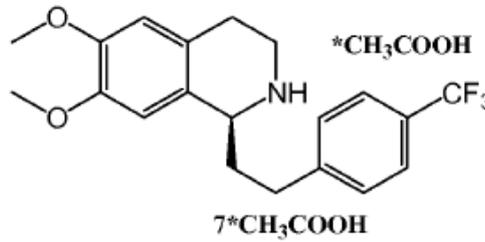
15 A la fase orgánica de la etapa 11 se agrega 1 equivalente de ácido clorhídrico acuoso y después el agua se retira mediante destilación azeotrópica en vacío. El precipitado se disuelve por la adición de 2-propanol a 75 °C. La concentración de la solución conduce a la cristalización y la suspensión después se enfría a RT. Para asegurar la cristalización completa, la suspensión se envejece a RT, después se filtra y se lava con una mezcla de MIBK-2-propanol. El producto se seca en vacío a 50 °C.

REIVINDICACIONES

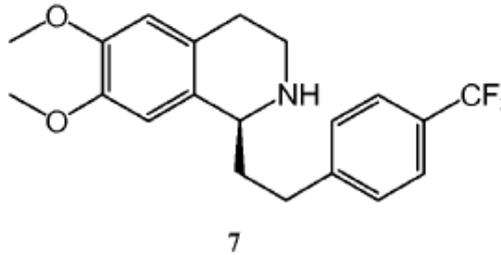
1. Compuesto de la fórmula 7*acetato



5 2. Procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula 7*acetato

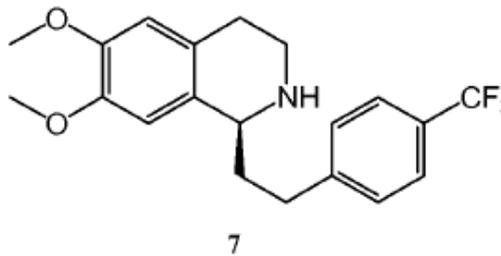


cuyo procedimiento comprende la reacción del compuesto de la fórmula 7

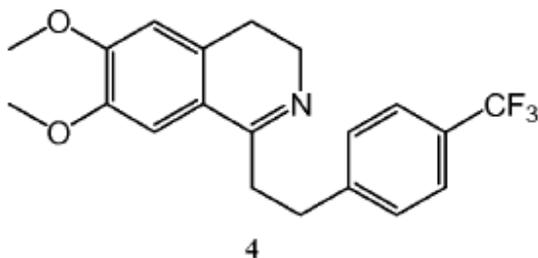


con ácido acético, para obtener el compuesto de la fórmula 7*acetato.

10 3. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 2, para la preparación del compuesto de la fórmula 7*acetato, caracterizado porque el compuesto de la fórmula 7

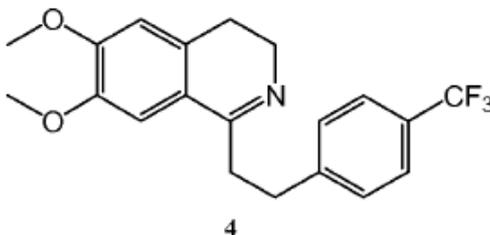


se preparara mediante hidrogenación del compuesto de la fórmula 4

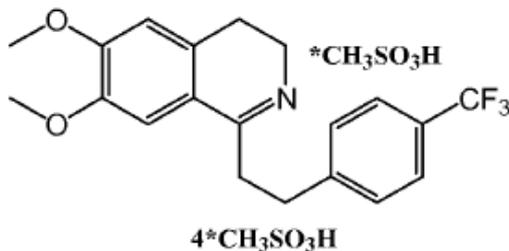


en presencia de bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio], (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)encil]-ferroceno, yodo y un disolvente, bajo presión de hidrógeno de 1-200 bar (100 – 20.000 kPa), para obtener el compuesto de la fórmula 7.

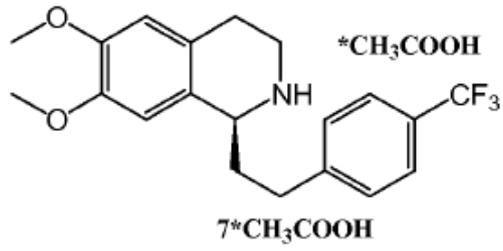
- 5 4. Procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 2 o 3, para la preparación del compuesto de la fórmula 7*acetato, caracterizado porque el compuesto de la fórmula 4



se preparara mediante la reacción del compuesto de la fórmula 4*mesilato



- 10 con una base, para obtener el compuesto de la fórmula 4.
5. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 2, en el que la reacción se realiza con 0,9 a 1,3 equivalentes de ácido acético.
6. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 3, en el que la cantidad de yodo comparada con la cantidad de Ir está entre 0,2 y 10 equivalentes por mol.
- 15 7. Procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 3 o 6, en el que la relación molar entre Ir y el ligando quiral está entre 0,5:1 y 1:0,5.
8. Procedimiento de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 3, 6 y 7 en el que la presión de hidrógeno está entre 1 y 50 bares (100 y 5.000 kPa).
- 20 9. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 4, en el que la cantidad de base está entre 0,9 y 1,5 equivalentes por mol.
10. El uso del compuesto de la fórmula 7*acetato



para la preparación del compuesto de la fórmula I*HCl

