(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 382 716**

(51) Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **08787335 .2**
(96) Fecha de presentación: **20.08.2008**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2188286**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2010**

(54) Título: **Proceso para la obtención de derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina**

(30) Prioridad:
30.08.2007 EP 07115302

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.06.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.06.2012

(73) Titular/es:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH

(72) Inventor/es:
BROMBERGER, Ulrike;
DIODONE, Ralph;
HILDBRAND, Stefan y
MEIER, Roland

(74) Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

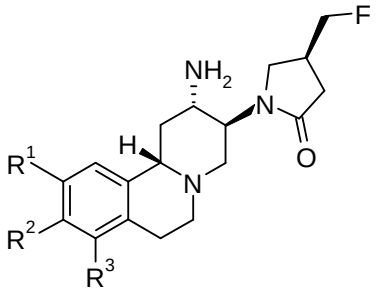
ES 2 382 716 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para la obtención de derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina

La presente invención se refiere a un nuevo proceso de obtención de derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina. Los derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina de la fórmula I



I

en la que R^1, R^2 y R^3 son con independencia entre sí hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior o alquenilo inferior, dichos alquilo inferior, alcoxi inferior y alquenilo inferior pueden estar opcionalmente sustituidos por (alcoxi inferior)carbonilo, arilo o heterociclilo y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, y/o el trastorno de la tolerancia de la glucosa, así como otros estados patológicos, en los que la amplificación de acción de un péptido normalmente inactivado por el DPP-IV proporciona un beneficio terapéutico. Los compuestos pueden utilizarse también para el tratamiento y/o la profilaxis de la obesidad, la enfermedad del intestino inflamatorio, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, y/o el síndrome metabólico o la protección de células ß. Además, los compuestos pueden utilizarse como agentes diuréticos y para el tratamiento y/o la profilaxis de la hipertensión (publicación PCT nº WO 2005/000848).

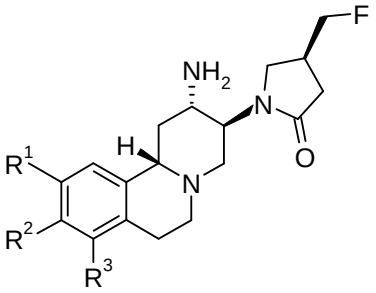
El proceso de obtención se describe en la publicación PCT nº WO 2005/000848 y consta de una serie de reacciones que presenta una serie de inconvenientes, lo cual impide que este proceso sea viable a escala industrial. Se ha encontrado en especial que la reacción de condensación en presencia de 2-hidroxipiridina como catalizador en las condiciones descritas en WO 2005/000848 conduce a una conversión comparablemente menor, que necesita el paso de aislamiento de un compuesto intermedio y que la desprotección del derivado pirido[2,1-a]isoquinolina protegido sobre N de la fórmula II con cloruro de acetilo o cloruro de hidrógeno en el caso de alcoholes alifáticos conduce a productos secundarios tóxicos del tipo cloruro de alquilo.

La WO 2006/125728 describe un proceso de dos etapas para la preparación del compuesto de fórmula II a partir de un compuesto de fórmula III con el aislamiento del compuesto de fórmula V.

Es, pues, objeto de la presente invención el desarrollo de un proceso que evite los inconvenientes de los procesos de la técnica anterior y sea aplicable en escala industrial.

Este objeto se consigue con el proceso que se describe a continuación.

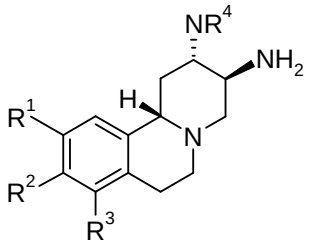
El proceso de la presente invención consiste en la obtención de un derivado de pirido[2,1-a]isoquinolina de la fórmula I



I

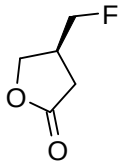
en la que R^1, R^2 y R^3 son con independencia entre sí hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior o alquenilo inferior, dicho alquilo inferior, alcoxi inferior y alquenilo inferior pueden estar opcionalmente sustituidos por (alcoxi inferior)carbonilo, arilo o heterociclilo, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende

a) condensar una amina de la fórmula III



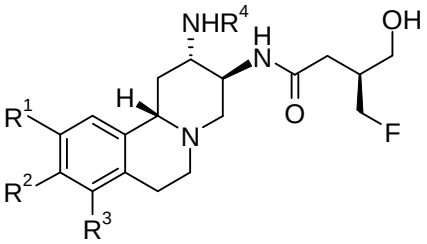
III

en la que R^1, R^2 y R^3 son con independencia entre sí hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior o alquenilo inferior, dichos alquilo inferior, alcoxi inferior y alquenilo inferior pueden estar opcionalmente sustituidos por (alcoxi inferior)carbonilo, arilo o heterociclilo y R^4 es un grupo protector de amino, con la fluorlactona de la fórmula IV



IV

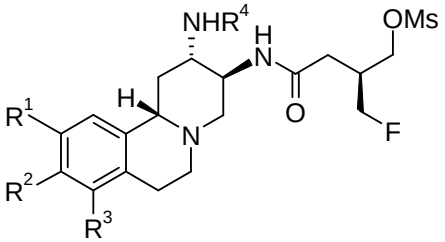
en presencia de 6-cloropiridin-2-ol como catalizador para formar la butiramida de la fórmula V



V

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen los significados definidos antes;

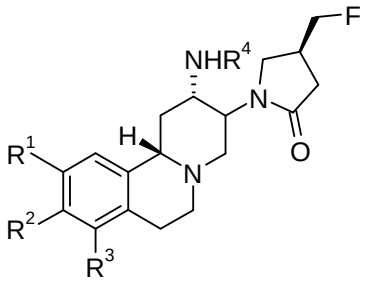
b) formar el mesilato de la fórmula VI



VI

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen los significados definidos antes y Ms significa metanosulfonilo, por reacción de la butiramida de la fórmula V con un cloruro de metanosulfonilo o anhídrido de metanosulfonilo;

c) cerrar el anillo del mesilato de la fórmula VI en presencia de una base orgánica para formar el derivado pirido[2,1-a]isoquinolina protegido sobre N de la fórmula II



II

en la que R^1, R^2 y R^3 tienen los significados definidos antes y R^4 es un grupo protector de amino, lábil ante los ácidos y

d) desproteger el derivado de pirido[2,1-a]isoquinolina protegido sobre N de la fórmula II con ácido clorhídrico en un disolvente elegido entre una cetona alifática, un nitrilo alifático o un éter cíclico o mezclas de los mismos o en agua mezclada con una cetona alifática, un nitrilo alifático o un éter cíclico o mezclas de los mismos;

en donde al final de la etapa a), la cantidad de disolvente debe reducirse mediante destilación con el fin de obtener la completa conversión del compuesto de amina de fórmula III en butiramida de fórmula V, en donde la butiramida de fórmula V obtenida de la etapa a) se utiliza para la etapa b) de mesilación sin aislamiento de la mezcla reaccional.

A menos que se indique otra cosa se establecen las definiciones siguientes para ilustrar y definir el significado y el alcance de los diversos términos empleados para describir la presente invención.

En esta descripción, el término “inferior” se emplea para indicar un grupo que consta de uno a seis átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro.

El término “halógeno” indica flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos el flúor, el bromo y el cloro.

El término “alquilo inferior”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada, de uno a seis átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ilustra además con restos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo y similares. Los restos alquilo inferior preferidos son metilo y etilo, siendo especialmente preferido el metilo.

El término “alcoxi inferior” indica un resto R’-O-, en el que R’ es alquilo inferior ya definido antes. Los ejemplos de restos alcoxi inferior son p.ej. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y hexiloxi, siendo especialmente preferido el metoxi.

El término “(alcoxi inferior)carbonilo” indica un resto R’-O-C(O)-, en el que R’ es alquilo inferior.

El término “arilo” indica un resto mono- o policarbocíclico aromático monovalente, por ejemplo fenilo o naftilo, con preferencia fenilo, que puede estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, con independencia, por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, ciano, azido, amino, di-(alquilo inferior)-amino o hidroxi.

El término “heterociclilo” indica un resto N-heterocíclico aromático o saturado, de 5 ó 6 eslabones, que opcionalmente puede contener otro átomo de nitrógeno o oxígeno, por ejemplo el imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidilo, morfolino, piperazino, piperidino o pirrolidino, con preferencia piridilo, tiazolilo o morfolino. Tales anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos, con independencia, por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, ciano, azido, amino, di-(alquilo inferior)-amino o hidroxi. El sustituyente preferido es alquilo inferior, siendo preferido el metil.

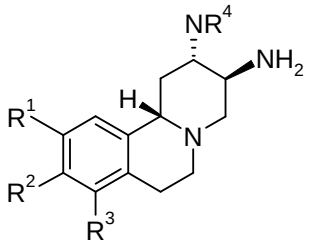
El término “grupo protector de amino, lábil ante los ácidos” indica cualquier sustituyente empleado convencionalmente para impedir la reactividad del grupo amino, que puede eliminarse por acción de un ácido, por ejemplo el ácido clorhídrico. Los grupos protectores idóneos del grupo amino se eligen entre el grupo formado por el grupo formilo, los grupos amida y los grupos y carbamato, tales como el 4-metoxibenciloxicarbonilo (“Moz”) y el tert-butoxicarbonilo (“Boc”). La selección y uso (adición y posterior eliminación) de los grupos protectores de amino son perfectamente conocidos de los expertos en química orgánica. Otros ejemplos de los grupos mencionados antes se describen p.ej. en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1999. El grupo protector preferido del grupo amino para el proceso de la presente invención es el Boc.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” abarca las sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido salicílico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos. Las sales preferidas de tales ácidos son los formiatos, maleatos, citratos, clorhidratos, bromhidratos y las sales del ácido metanosulfónico, siendo especialmente preferidos los clorhidratos.

Los procesos de la presente invención se describen con más detalle a continuación.

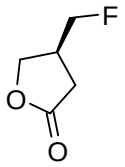
Paso a)

El paso a) consiste en la condensación de una amina de la fórmula III



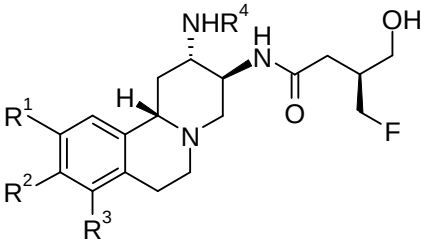
III

en la que R^1, R^2 y R^3 son con independencia entre sí hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior o alquenilo inferior, dichos alquilo inferior, alcoxi inferior y alquenilo inferior pueden estar opcionalmente sustituidos por (alcoxi inferior)carbonilo, arilo o heterociclilo y R^4 es un grupo protector de amino, lábil ante los ácidos, con la fluorlactona de la fórmula IV



IV

en presencia de 6-cloropiridin-2-ol como catalizador para formar la butiramida de la fórmula V



V

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen los significados definidos antes.

La amina de la fórmula III puede obtenerse con arreglo a los métodos descritos en la publicación PCT nº WO 2005/000848, en especial del modo descrito en el esquema 3.

En una forma preferida de ejecución de la presente invención, R^1 y R^2 significan un grupo metoxi, R^3 es hidrógeno y R^4 significa un grupo Boc.

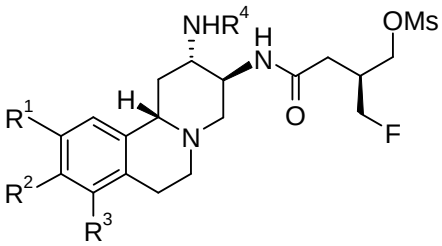
El catalizador 6-cloropiridin-2-ol se aplica habitualmente en una cantidad de 0,05 equivalentes molares a 0,20 equivalentes molares por cada equivalente molar de la amina de la fórmula III.

La reacción de condensación se efectúa en general en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo en tolueno o mezclas del mismo, con preferencia en tolueno a una temperatura de 80℃ a 111℃.

Al final de la reacción, la cantidad de disolvente tiene que reducirse por destilación con el fin de lograr la conversión completa. Una vez completada la conversión, la butiramida de la fórmula IV puede utilizarse para el paso de la mesilación b) sin aislarla de la mezcla reaccionante.

Paso b)

El paso b) requiere la formación del mesilato de la fórmula VI



VI

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen los significados definidos antes y Ms significa metanosulfonilo, por reacción de la butiramida de la fórmula V con un cloruro de metanosulfonilo o un anhídrido de metanosulfonilo.

En una forma preferida de ejecución de la presente invención, R^1 y R^2 significan un grupo metoxi, R^3 es hidrógeno y R^4 significa un grupo Boc.

Tal como se ha descrito antes, la mezcla reaccionante resultante del paso a), se diluye con THF o dioxano y después se emplea directamente para la mesilación del paso b).

Con preferencia, la reacción se lleva a cabo con cloruro de metanosulfonilo.

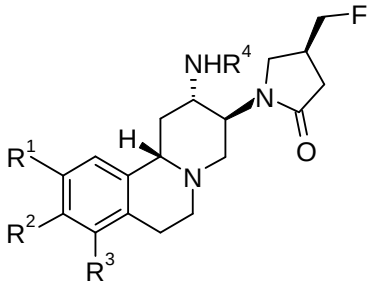
La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico, por ejemplo en tetrahidrofurano (THF), dioxano o mezclas de THF o dioxano con tolueno, con preferencia en una mezcla de THF y tolueno, a una temperatura de 10℃ a 35℃.

Debería estar presente una amina, por ejemplo la N-metilmorfolina o una amina alifática terciaria, con preferencia trietilamina o tributilamina, para absorber el HCl generado. Se emplea con preferencia especial la trietilamina.

Una vez finalizada la reacción, el mesilato de la fórmula VI pueden utilizarse para el paso de cierre del anillo c) sin tener que aislarlo de la mezcla reaccionante.

Paso c)

En el paso c) se efectúa el cierre del anillo mesilato de la fórmula VI en presencia de una base orgánica para formar el derivado de pirido[2,1-a]isoquinolina protegido sobre N de la fórmula II



II

en la que R^1, R^2 y R^3 tienen los significados definidos antes y R^4 es un grupo protector de amino, lábil ante los ácidos.

En una forma preferida de ejecución de la presente invención R^1 y R^2 significan un grupo metoxi, R^3 es hidrógeno y R^4 significa un grupo Boc.

Tal como se ha mencionado antes, la mezcla reaccionante resultante del paso b) puede utilizarse directamente en el paso de la reacción de cierre de anillo c).

La base orgánica empleada para la reacción de cierre del anillo puede elegirse entre tert-butóxido de litio, tert-butóxido sódico o tert-butóxido potásico, bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS, hexametildisilazano de litio), n-butil-litio (n-BuLi) o diisopropilamida de litio (LDA). Las bases orgánicas preferidas son la bis(trimetilsilil)amida de litio y el tert-butóxido de litio, que por lo general se aplican en una cantidad de 2,5 equivalentes molares a 3,5 equivalentes molares por cada equivalente molar de la amina de la fórmula III.

La reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente orgánico, por ejemplo en tetrahidrofurano (THF) o dioxano o sus mezclas con tolueno, con preferencia en una mezcla de THF y tolueno o una mezcla de dioxano y tolueno, a una temperatura de -20℃ a 10℃.

El aislamiento del derivado de pirido[2,1-a]isoquinolina protegido sobre N de la fórmula II puede efectuarse aplicando técnicas que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. tratando la mezcla reaccionante con agua, separando la fase orgánica y después cristalizando en un cambio de disolvente a un alcohol alifático, p.ej. a metanol.

Paso d)

El paso d) consiste en desproteger el derivado de pirido[2,1-a]isoquinolina protegido sobre N de la fórmula II con ácido clorhídrico, en un disolvente elegido entre una cetona alifática, un nitrilo alifático o un éter cíclico o mezclas de los mismos o agua mezclada con una cetona alifática, un nitrilo alifático o un éter cíclico o mezclas de los mismos.

Con preferencia, el disolvente se elige entre acetona, metiletilcetona, acetonitrilo o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos o entre agua mezclada con acetona, metiletilcetona, acetonitrilo o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

En una forma de ejecución más preferida se emplean la acetona o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos o agua mezclada con acetona o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

En otra forma de ejecución más preferida puede utilizarse el tetrahidrofurano o agua mezclada con tetrahidrofurano.

En una forma de ejecución especialmente preferida puede utilizarse acetona o agua mezclada con acetona.

Con preferencia, puede utilizarse una mezcla con agua con el fin de conseguir una solubilidad suficientemente alta, que se necesita para la filtración de la mezcla reaccionante. Por otro lado, la cantidad de agua debería ser lo más baja posible para conseguir rendimientos elevados. Las proporciones preferidas de agua/acetona se sitúan entre 1: 0,9 (m/m) y 1: 1 (m/m). Sin embargo, la reacción propiamente dicha puede realizarse en principio en cualquier proporción de agua/acetona.

El ácido clorhídrico se aplica en principio en forma de ácido clorhídrico concentrado, de un contenido de HCl en torno al 37 % en agua.

La reacción de desprotección puede efectuarse de modo conveniente a una temperatura entre 30℃ y 80℃, en función del disolvente. Se aplica con preferencia una temperatura del intervalo de 35℃ a 66℃.

Por lo general, el producto deseado de la fórmula I puede aislarse diluyendo la mezcla con acetona, después filtrando y finalmente lavando con el disolvente, en forma de cristales incoloros. Con preferencia, el producto se obtiene en rendimientos de ≥ 90% y con una pureza de ≥ 98%.

Descripción de las figuras

Figura 1: representa un modelo XRPD (Powder X-Ray Diffraction) de un lote típico de la forma A del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

Figura 2: representa un espectro IR (espectroscopía infrarroja) de un lote típico de la forma A del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

Figura 3: representa una curva DSC (Differencial Scanning Calorimetry) de un lote típico de la forma A del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

Figura 4: representa una curva TGA (Thermo Gravimetric Analysis) de un lote típico de la forma A del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

Figura 5: representa un modelo XRPD (Powder X-Ray Diffraction) de un lote típico de la forma B del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

Figura 6: representa un espectro IR (espectroscopía infrarroja) de un lote típico de la forma B del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

Figura 7: representa una curva DSC (Differencial Scanning Calorimetry) de un lote típico de la forma B del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

Figura 8: representa una curva TGA (Thermo Gravimetric Analysis) de un lote típico de la forma B del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

Figura 9: representa un modelo XRPD (Powder X-Ray Diffraction) de un lote típico de la forma amorfa del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

Figura 10: representa un espectro IR (espectroscopía infrarroja) de un lote típico de la forma amorfa del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

Figura 11: representa una curva DSC (Differencial Scanning Calorimetry) de un lote típico de la forma amorfa del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

Figura 12: representa una curva TGA (Thermo Gravimetric Analysis) de un lote típico de la forma amorfa del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6, 7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

Figura 13: representa una curva elipsoide térmica de la estructura cristalina de la forma A del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

El término “polimorfo” indica una forma cristalina o una modificación que puede caracterizarse por métodos analíticos, tales como la difracción de rayos X del material en polvo, la espectroscopía Ir o la calorimetría de escaneo diferencial.

Tal como se emplea aquí, la “forma amorfa” indica un material que carece de un ordenamiento a gran escala y no presenta picos agudos en la difracción de rayos X. El modelo XRPD de un material amorfo se caracteriza por uno o más halos amorfos.

“DMF” se emplea aquí como abreviatura de la N,N-dimetilformamida.

“DSC” se emplea aquí como abreviatura de Differencial Scanning Calorimetry. Las curvas DSC se registran en un calorímetro de escaneo diferencial del tipo Mettler-Toledo™ DSC820 o DSC 821 con un sensor FRS05. Los ensayos de idoneidad de sistema se realiza empleando indio como sustancia de referencia y se efectúan calibrados empleando indio, ácido benzoico, bifenilo y cinc como sustancias de referencia.

Para las mediciones se colocan muestras aproximadamente de 2 a 6 mg en láminas de aluminio, se pesan cuidadosamente y se cierran herméticamente con pestañas de perforación. Antes de la medición, se perforan automáticamente las pestañas, formándose orificios puntuales de aprox. 1,5 mm. Después se calientan las muestras en una corriente de nitrógeno de aprox. 100 ml/min aplicando una velocidad de calentamiento de 10ºK/min.

La “forma A” se emplea aquí como abreviatura de la forma cristalina A del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

La “forma B” se emplea aquí como abreviatura del solvato cristalino de DMF la forma B del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

“IR” se emplea como abreviatura de espectroscopía infrarroja. El espectro IR de las muestras se registra en forma de película de una suspensión Nujol que contiene aprox. 5 mg de muestra y un poco de Nujol entre dos plaquitas de cloruro sódico, empleando para ello un espectrómero FT-IR en transmitancia. El espectrómetro empleado es un Nicolet™ 20SXB u otro equivalente (resolución: 2 cm^{-1}, 32 o más escaneos coañadidos, detector de tipo MCT).

“XRPD” se emplea aquí como abreviatura de difracción de rayos X del material en polvo. Se registran los modelos de difracción de rayos X en geometría de transmisión en un difractómetro del tipo STOE STADIP con una radicación de CuKα (1,54 Å) y un detector sensible a la posición. Se colocan las muestras (aproximadamente 50 mg) entre finas láminas de polímero (o de aluminio) y se analizan sin más procesado (p.ej. molienda o tamizado) de la sustancia.

Como alternativa, los modelos de difracción de rayos X se miden en un difractómero del tipo Scintag X1 powder X-ray diffractometer equipado con un foco sellado de radiación Kα1 de cobre. Se escanean las muestras de 2° a 36° 2θ a una velocidad de 1° por minuto con anchuras de rendija de rayo incidente de 2 y 4 mm y anchuras de rendija de haz difractado de 0,3 y 0,2 mm.

Para el análisis estructural de los cristales individuales se monta un cristal individual en un bucle de un goniómetro y se mide en condiciones ambientales. Como alternativa, se enfría el cristal en una corriente de nitrógeno durante la medición. Se recogen los datos en un sistema del tipo STOE Imaging Plate Diffraction System (IPDS) de la empresa STOE (Darmstadt). En este caso se emplea para la recogida de datos la radiación de Mo de una longitud de onda de 0,71 Å. Se procesan los datos con el programa informático IPDS de STOE. Se resuelve la estructura cristalina y se refina con programas informáticos cristalográficos estándar. En este caso se emplea el programa ShelXTL de Bruker AXS (Karlsruhe).

Como alternativa, para la recogida de los datos se puede emplear la radiación de un sincrotrón. Se monta un cristal individual en un bucle y se enfría a 89ºK en una corriente de nitrógeno. Se recogen los datos en un sistema del tipo Swiss Light Source beamline X10SA empleando un detector MAR CCD225 para la radiación del sincrotrón (0,80 Å) y

se procesan los datos con un programa XDS. Se resuelve la estructura cristalina y se refina con programas informáticos cristalográficos estándar. En este caso se emplea el programa ShelXTL de Bruker AXS (Karlsruhe).

"TGA" se emplea aquí como abreviatura de Thermo Gravimetric Analysis. El análisis TGA se efectúa en un analizador termogravimétrico de Mettler-Toledo™ (TGA850 o TGA851). Los ensayos de idoneidad del sistema se realizan con hidranal como sustancia de referencia y los calibrados se efectúan empleando aluminio o indio como sustancias de referencia.

Para los análisis termogravimétricos se colocan aprox. de 5 a 10 mg de muestra en láminas de aluminio, se pesan cuidadosamente y se cierran herméticamente con pestañas perforables. Antes de la medición se perforan automáticamente las pestañas, resultando de ello orificios puntuales de aprox. 1,5 mm. Después se calientan las muestras en un flujo de nitrógeno de aprox. 50 ml/min aplicando una velocidad de calentamiento de 5ºK/min.

Se ha encontrado que puede aislarse el diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona (VII), en función del método de obtención, como forma A, B o como forma amorfa. La forma A puede aislarse por diferentes métodos de cristalización del modo que se describe a continuación. La forma B puede aislarse por cristalización en DMF o DMF/agua. La forma amorfa puede obtenerse por liofilización de solución acuosa del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6, 7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

La forma A puede obtenerse por recristalización del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona en una mezcla de metanol/agua (0,5:0,5 p/p) a cierta temperatura y concentración después de una siembra y con posterior precipitación durante el enfriamiento. La forma A puede obtenerse también por recristalización del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona en un disolvente elegido entre el grupo formado por metanol, etanol, mezclas de etanol/agua, mezclas de acetona/agua, tetrahidrofurano, 2-propanol y acetonitrilo y cristalización espontánea, sin siembra, con posterior precipitación durante el enfriamiento.

La forma A del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona es una forma exenta de disolvente, ya que no se observa pérdida significativa de peso en la curva TGA antes de la descomposición y puede caracterizarse:

- por el siguiente modelo de difracción de rayos X obtenido con una radicación CuK_{α}, que tiene grados característicos expresados en grados 2-theta en aproximadamente: 6,0, 10,1, 12,1, 13,2, 14,5, 15,2, 15,5, 16,1, 16,4, 17,7, 19,5, 20,7, 21,6, 22,6, 27,3, 27,8 y 30,2. El término "aproximadamente" significa en este contexto que hay una incertidumbre en las mediciones de los grados 2-theta de ± 0,2 (expresada en grados 2-theta);

- por un espectro de absorción IR que tiene los picos característicos expresados en cm^{-1} en aproximadamente 3582 cm^{-1}, 3440 cm^{-1}, 3237 cm^{-1}, 2726 cm^{-1}, 2535 cm^{-1}, 2477 cm^{-1}, 1953 cm^{-1}, 1681 cm^{-1}, 1601 cm^{-1}, 1575 cm^{-1}, 1525 cm^{-1}, 1491 cm^{-1}, 1408 cm^{-1}, 1308 cm^{-1}, 1260 cm^{-1}, 1225 cm^{-1}, 1193 cm^{-1}, 1145 cm^{-1}, 1130 cm^{-1}, 1096 cm^{-1}, 1054 cm^{-1}, 1000 cm^{-1}, 967 cm^{-1}, 946 cm^{-1}, 879 cm^{-1}, 844 cm^{-1}, 808 cm^{-1}, 768 cm^{-1} y 654 cm^{-1}. El término "aproximadamente" significa en este contexto que los valores cm^{-1} pueden variar p.ej. en ± 3 cm^{-1}; y

- un intervalo de fusión (DSC) aprox. de 295℃ a 310 ℃ con descomposición severa.

Estas características y otras se recogen en las figuras de 1 a 4.

Se realiza un análisis estructural de cristal individual de la forma A. En la tabla 1 se recoge una lista de algunos datos estructurales de los cristales. El modelo experimental de difracción de rayos X del material en polvo corresponde al modelo teórico calculado a partir de los datos de estructura de cristal recogidos en condiciones ambientales. El empaquetado cristalino de la forma A presenta enlaces de hidrógeno del oxígeno del carbonilo con los grupos amino primario protonados de las dos moléculas adyacentes activas. En la figura 13 se representa una curva elipsoide térmica de la estructura cristalina.

Tabla 1: datos de estructura cristalina de la forma A

forma	---	A
sistema cristalino	---	ortorrómbico
grupo espacial	---	P 2(1) 2(1) 2(1)
hábito cristalino	---	plaquita
dimensiones de celdilla unitaria	[Å] [Å] [Å]	a = 6,77 b = 10,98 c = 29,04

	[°]	α, β, γ = 90,0
temperatura	[K]	89
volumen de celdilla	[Å^3]	2159
moléculas en una celdilla unitaria	---	4
densidad calculada	[g/cm^3]	1,39

La forma B del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona, un solvato de DMF, puede obtenerse por agitación en una suspensión en DMF/agua (0,5:0,5 p/p) del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona durante varios días.

La forma B del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona es una forma solvatada y en la curva TGA se observa una pérdida de peso del 5,4 % – 5,7 % y del 11,8 % – 13,2% de 25℃ hasta aproximadamente 150℃, y de aproximadamente 150℃ hasta 190℃, respectivamente, antes de la descompos ición y puede caracterizarse:

- por el siguiente modelo de difracción de rayos X obtenido con una radiación CuK_α que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta en aproximadamente: 6,8, 12,5, 13,5, 15,1, 17,4, 18,1, 18,4, 24,3, 24,8, 25,3, 27,2, 27,9, 28,1, 29,9 y 30,7. El término “aproximadamente” significa en este contexto que hay una incertidumbre en las mediciones de los grados 2-theta de ± 0,2 (expresada en grados 2-theta).

- por un espectro de absorción IR que tiene picos característicos expresados en cm^{-1} aproximadamente en: 3480 cm^{-1}, 3376 cm^{-1}, 2706 cm^{-1}, 2682 cm^{-1}, 2610 cm^{-1}, 2574 cm^{-1}, 2532 cm^{-1}, 2381 cm^{-1}, 1684 cm^{-1}, 1659 cm^{-1}, 1622 cm^{-1}, 1574 cm^{-1}, 1528 cm^{-1}, 1487 cm^{-1}, 1410 cm^{-1}, 1383 cm^{-1}, 1310 cm^{-1}, 1267 cm^{-1}, 1251 cm^{-1}, 1229 cm^{-1}, 1192 cm^{-1}, 1135 cm^{-1}, 1107 cm^{-1}, 998 cm^{-1}, 988 cm^{-1}, 930 cm^{-1}, 900 cm^{-1}, 841 cm^{-1}, 767 cm^{-1}, 680 cm^{-1}, y 667 cm^{-1}. El término “aproximadamente” significa en este contexto que los valores cm^{-1} pueden variar p.ej. en ± 3 cm^{-1}.

- por un suceso endotérmico entre 171℃ y 175℃ (pi co extrapolado; DSC).

Estas características y otras se representan en las figuras de 5 a 8.

La forma amorfa del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona puede obtenerse por liofilización de una solución de 5,0 g del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona en 20 ml de agua (condensador a -40℃ y vacío de 0 a 1 mbar).

La forma amorfa del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona puede caracterizarse:

- por la pérdida de los picos agudos de la difracción de rayos X en su modelo XRPD;

- por un espectro de absorción IR que tiene los picos característicos expresados en cm^{-1} aproximadamente en: 3429 cm^{-1}, 2507 cm^{-1}, 1680 cm^{-1}, 1612 cm^{-1}, 1515 cm^{-1}, 1310 cm^{-1}, 1261 cm^{-1}, 1246 cm^{-1}, 1219 cm^{-1}, 1127 cm^{-1}, 994 cm^{-1}, 964 cm^{-1}, 945 cm^{-1}, 888 cm^{-1}, 860 cm^{-1}, 842 cm^{-1}, 767 cm^{-1}, 685 cm^{-1} y 635 cm^{-1}. El término “aproximadamente” significa en este contexto que los valores cm^{-1} pueden variar p.ej. en ± 3 cm^{-1}.

Estas características y otras se representan en las figuras de 9 a 12.

Ejemplos

Abreviaturas

MeOH	metanol
EtOH	etanol
THF	tetrahidrofurano
ACN	acetonitrilo
IPA	2-propanol
MEK	metiletilcetona
t.amb.	temperatura ambiente

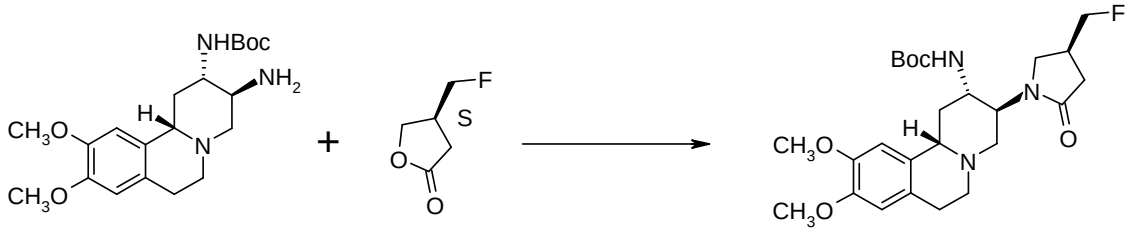
Determinación de los ensayos

Se determina el ensayo del (2S,3S,11bS)-3-((4S)-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (2) por análisis HPLC, empleando una columna XBridge C18 de Waters, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm, detección UV en 284 nm, gradiente con mezclas de agua, acetonitrilo y trietilamina, caudal de 1 ml/min y temperatura del horno de la columna ajustada a 40℃ y empleando un patrón externo.

El ensayo del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona (3) se determina por análisis HPLC, empleando una columna Atlantis T3 de Waters, 3 µm, 4,6 x 150 mm, detección UV en 284 nm, gradiente con mezclas de agua, acetonitrilo y tampón dihidrogenofosfato potásico y pH de 3,0, caudal de 1,0 ml/min y temperatura del horno de la columna ajusta a 45℃ y empleando un patrón externo.

Ejemplo 1

Obtención del (2S,3S,11bS)-3-((4S)-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (2)



1 **2**

Ejemplo 1a (con LHMDS como base para la ciclación)

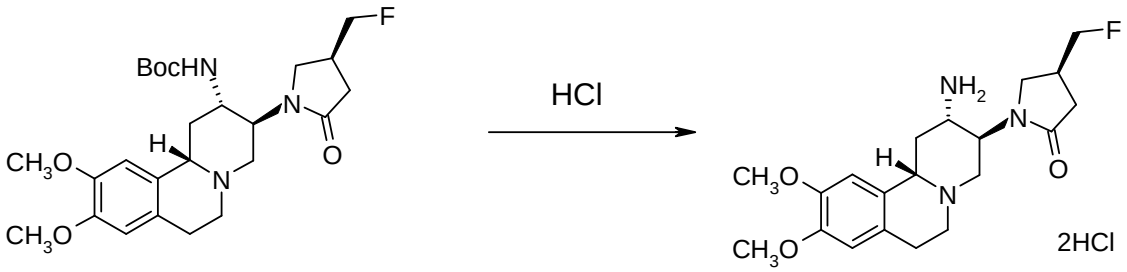
En un reactor de 1,2 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro Pt-100, un embudo de decantación y un tubo para la entrada de nitrógeno se introducen 30,0 g (79,5 mmoles) de (2S,3S,11bS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolin-2-il)]-carbamato de tert-butilo (1) y 1,20 g (9,1 mmoles) de 6-cloro-2-piridinol en 450 ml de tolueno. Se calienta la mezcla a 85-90℃ y en 45-60 minutos se le añaden 12,2 g (103 mmoles) de (S)-4-fluormetil-dihidro-furan-2-ona. Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla a 100-110℃ y se agita a esta temperatura durante 8 horas. Después se eliminan por destilación unos 200 ml de tolueno y se agita la suspensión viscosa resultante a 85℃ durante 10-15 horas más. Se deja enfriar la mezcla a 25-30℃ y se le añaden 450 ml de THF. Se trata la mezcla a 25-30℃ con 12,9 g (111 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo y después con 13,1 g (130 mmoles) de trietilamina. Se mantiene la suspensión viscosa resultante en agitación a 25-30°C durante 60-90 minutos, después se enfría entre -10 y 0℃ y se trata a esta temperatura durante 1-2 horas con 168 g (238 mmoles) de la bis(trimetilsilil)amida de litio (al 23,8% en THF). Una vez finalizada la adición, se agita la solución casi transparente entre -10 y 0℃ durante 1-2 horas más. Se trata la mezcla con 75 ml de agua. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua (1×75 ml). De la fase orgánica se eliminan por completo por destilación el THF y el tolueno y se sustituyen por MeOH. Se mantiene en ebullición a reflujo la suspensión resultante (aprox. 250 ml) y después se enfría a -20℃ en 4-6 horas. Se agita la suspensión resultante a -20℃ durante 2 hora. Se separan los cristales por filtración, se lavan con 60 ml de MeOH enfriado previamente y se secan a 45℃ / <30 mbar, obteniéndose 29,8 g del producto epigrafiado en forma de cristales incoloros (rendimiento = 77 %; pureza: 97,5 % (m/m)).

Ejemplo 1b (con LiOtBu como base para la ciclación)

En un rector de 1,2 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro Pt-100, un embudo de decantación y un tubo para la entrada de nitrógeno se introducen con 30,0 g (79,5 mmoles) de (2S,3S,11bS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4, 6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolin-2-il)]-carbamato de tert-butilo (1) y 1,20 g (9,1 mmoles) del 6-cloro-2-piridinol en 450 ml de tolueno. Se calienta la mezcla a 85-90℃ y en 45-60 minutos se le añaden 12,2 g (103 mmoles) de (S)-4-fluormetil-dihidro-furan-2-ona. Después de la adición se calienta la mezcla a 105℃ y se agita a esta temperatura durante 5 horas. Después se eliminan por destilación aprox. 250 ml de tolueno y se agita la suspensión viscosa resultante a 85℃ durante 16 horas más. Se eliminan por destilación 100 ml de tolueno y se sustituyen por 400 g de THF. Al final de la destilación se ajusta el volumen de reacción a 500 ml. Después se enfría la mezcla a 23℃, se trata a 23-30℃ con 13,8 g (0, 12 moles) de cloruro de metanosulfonilo y después con 14,0 g (0,14 moles) de trietilamina. Se mantiene la suspensión viscosa resultante en agitación a 25-30℃ durante 75 minutos, después se enfría a -10-0℃ y se trata a esta temperatura con 95 g (0,24 moles) tert-butóxido de litio (20% en THF) durante 1-2 horas. Una vez finalizada la adición, se agita la suspensión a -5℃ durante 2 horas. Entonces se trata la mezcla con 75 g de agua. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con 70 g de una solución de ácido sulfúrico (al 2,5% en agua). De la fase orgánica se eliminan por completo por destilación el THF y el tolueno y se sustituyen por MeOH. Se calienta la suspensión resultante (aprox. 230 ml) a la temperatura de reflujo y después se deja enfriar a -10℃ en 5 horas. Se agita la suspensión a -10℃ durante 2 horas. Se separan los cristales por filtración, se lavan con 50 ml de MeOH enfriado previamente y se secan a 45℃ / <30 mbar, obteniéndose 30,02 g del producto epigrafiado en forma de cristales incoloros (rendimiento = 79 %; pureza: 99,2 % (m/m)).

Ejemplo 2

Preparación del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]-isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona (VII)



2 **VII**

Ejemplo 2a (en THF/agua como disolvente)

En un reactor de 350 ml equipado con un agitador mecánico, un termómetro Pt-100, un embudo de decantación y un tubo para la entrada de nitrógeno se introducen 15,0 g (30,8 mmoles) de (2S,3S,11bS)-3-((4S)-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (2), 120 ml de THF y 3 ml de agua. A una temperatura entre 20 y 30℃ se añaden 9,15 g (~ 93 mmoles) de ácido clorhídrico (al 37% en agua) en 15-30 minutos. Se calienta la solución resultante a 45℃ durante 4 horas. Se enfría la suspensión a 10-15℃ y se agita a esta temperatura durante 2-3 horas. Se separan los cristales por filtración, se lavan con 40 ml de THF y se secan a 45℃ / <30 mbar , obteniéndose 13,5 g del compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros (rendimiento = 96 %; pureza: 98,9 % (m/m)).

Ejemplo 2b (en acetona / agua como disolvente)

En un reactor de 250 ml de doble encamisado, equipado con agitador mecánico, termómetro Pt-100, embudo de decantación y tubo para la entrada de nitrógeno se introducen 21,10 g (43,74 mmoles) de (2S,3S,11bS)-3-((4S)-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (2), 20,0 g acetona y 19,0 g de agua. A una temperatura entre 47 y 53℃ se añaden en 10 min utos 15,2 g (153 mmoles) de ácido clorhídrico (al 37% en agua. Se filtra la solución obtenida a través de un tamiz de 5 µm y se lava el reactor de 250 ml con una mezcla de 18,0 g de acetona y 2,0 g de agua. Se trasvasa la solución filtrada a un reactor de 500 ml, de doble encamisado, equipado con agitador, termómetro Pt-100, embudo de decantación y tubo para la entrada de nitrógeno. Agitando entre 20 y 30℃ se añaden 250 g de acetona a la solución durante 1-2 horas. A continuación se agita la mezcla entre 20 y 25℃ du rante 2 horas más. Se separan los cristales por filtración, se lavan con 200 g de acetona y se secan a 90℃/<20 mb ar, obteniéndose 19,70 g del compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros (rendimiento = 92,3 %; pureza: 99,9 % (m/m)).

Ejemplo 2c (en acetona / agua como disolvente)

En un reactor de 250 ml, de doble encamisado, equipado con agitador mecánico, termómetro Pt-100, embudo de decantación y tubo para la entrada de nitrógeno se introducen 21,10 g (43,74 mmoles) de (2S,3S,11bS)-3-((4S)-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (2), 20,0 g de acetona y 19,0 g de agua. A una temperatura entre 47 y 53℃ se añaden 15,2 g (153 mmoles) de ácido clorhídrico (al 37% en agua) en 10 minutos. Se filtra la solución obtenida a través de un tamiz de 5 µm y se lava el reactor de 250 ml reactor con una mezcla de 18,0 g de acetona y 2,0 g de agua. Se trasvasa la solución filtrada a un reactor de 500 ml de doble encamisado, equipado con agitador, termómetro Pt-100, embudo de decantación y tubo para la entrada de nitrógeno. Con agitación entre 38 y 42℃ se añaden a la solución 250 g de ACN en 1-2 horas. A continuación se agita la mezcla entre 38 y 42℃ durante 2 horas más. Se separan los c ristales por filtración, se lavan con 80 g de ACN y se secan a 90℃/<20 mbar, obteniéndose 19,80 g del compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros (rendimiento = 93,5 %; pureza: 98,8 % (m/m)).

Ejemplo 2d (en MEK/ agua como disolvente)

En un reactor de 250 ml de doble encamisado, equipado con agitador mecánico, termómetro Pt-100, embudo de decantación y tubo para la entrada de nitrógeno se introducen 21,10 g (43,74 mmoles) de (2S,3S,11bS)-3-((4S)-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (2), 20,0 g de MEK y 18,0 g de agua. A una temperatura entre 47 y 53℃ se le añaden en 10 mi nutos 15,2 g (153 mmoles) de ácido clorhídrico (37% en agua. Se filtra la solución obtenida a través de un tamiz de 5 µm. Se trasvasa la solución filtrada a un reactor de 500 ml de doble encamisado, equipado con agitador, termómetro Pt-100, embudo de decantación y tubo para la entrada de nitrógeno. Con agitación entre 20 y 25℃ se añaden a l a solución en 1-2 horas 80 g de MEK. A continuación se agita la mezcla entre 20 y 22℃ durante 16 horas más. Se añade n 120g de acetona en 10 minutos. Después de agitar entre 20 y 22ºC durante 4-5 horas más se separan los cristales por filtración, se lavan con 200 g de acetona y se secan a 90℃/<20 mbar, obteniéndose 16,96 g del com puesto epigrafiado en forma de cristales incoloros (rendimiento = 86,1 %; pureza: 99,1 % (m/m)).

En la siguiente tabla se recogen ejemplos de diferentes disolventes para ilustrar la invención.

Ej.	composición de disolvente para la reacción (desbocilación)*	composición de disolvente para la cristalización/aislamiento*	rendi-miento [%]	pureza [%]
2e	agua	agua / ACN 1 / 13,95	71,5	99,6
2f	ACN / agua 1 / 0,875	ACN / agua / acetona 1 / 0,64 / 17,24	87,9	99,0
2c	agua / acetona 1 / 0,95	agua / acetona / ACN 1 / 0,55 / 6,58	93,5	98,8
2d	MEK/ agua 1 / 0,9	metiletilcetona/ agua / acetona 1 / 0,18 / 1,2	86,1	99,1

*En m/m. No se incluye el agua que lleva el ácido clorhídrico (al 37% en agua).

Ejemplo comparativo 2A (en MeOH como disolvente)
En un reactor de 350 ml equipado con agitador mecánico, termómetro Pt-100, embudo de decantación y tubo para la entrada de nitrógeno se introducen 10,0 g (20,7 mmoles) de (2S,3S,11bS)-3-((4S)-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (2) y 50 ml de MeOH. Se calienta la suspensión a 50℃ y se trata a esta temperatura en 5 minutos con 10,2 g de ácido clorhídrico (al 37% en agua). Se agita la mezcla a 50℃ durante 4 horas. Se deja enfriar la suspensión incolora a t.amb. y en 15-30 minutos se trata con 100 ml de metilo acetato. Se enfría la suspensión a 0-5℃ y se agita a esta temperatura durante 1-2 horas. Se separan los cristales por filtración, se lavan con una mezcla de acetato de metilo y metanol y se secan a 70℃ / <30 mbar, obteniéndose 8,89 g del compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros (rendimiento = 93 %; pureza: 98% (m/m)) con un contenido de cloruro de metilo de varios cientos de ppm.

Ejemplo comparativo 2B (en MeOH/agua como disolvente)
En un reactor de 250 ml de doble encamisado, equipado con agitador mecánico, termómetro Pt-100, embudo de decantación y tubo para la entrada de nitrógeno se introducen 21,10 g (43,74 mmoles) de (2S,3S,11bS)-3-((4S)-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (2), 20,0 g de metanol y 15,0 g de agua. A una temperatura entre 47 y 53℃ se añaden en 10 minutos 15,2 g (153 mmoles) de ácido clorhídrico (al 37% en agua). Se filtra la solución obtenida a través de un tamiz de 5 µm. Se trasvasa la solución filtrada a un reactor de 500 ml de doble encamisado, equipado con agitador, termómetro Pt-100, embudo de decantación y tubo para la entrada de nitrógeno. Con agitación entre 20 y 30℃ se añaden a la solución 250 g de acetona en 1-2 horas. Se siembran 200 mg del compuesto VII y la mezcla empieza a cristalizar. A continuación se enfría la mezcla entre -5 y 0℃ y se agita durante 16 horas más. Se separan los cristales por filtración, se lavan con 40 g de acetona y se secan a 90℃ / <20 mbar, obteniéndose 19,44 g del compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros (rendimiento = 91,8 %; pureza: 98,5 % (m/m)) con un contenido de cloruro de metilo entre 100 y 200 ppm.

Ejemplo comparativo 2C (en IPA/agua como disolvente)
En un reactor de 250 ml de doble encamisado, equipado con agitador mecánico, termómetro Pt-100, embudo de decantación y tubo para la entrada de nitrógeno se introducen 21,10 g (43,74 mmoles) de (2S,3S,11bS)-3-((4S)-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (2), 20,0 g de IPA y 18,0 g de agua. A una temperatura entre 47 y 53℃ se añaden en 10 minutos 15,2 g (153 mmoles) de ácido clorhídrico (al 37% en agua). Se filtra la solución obtenida a través de un tamiz de 5 µm. Se trasvasa la solución filtrada a un reactor de 500 ml de doble encamisado, equipado con agitador, termómetro Pt-100, embudo de decantación y tubo para la entrada de nitrógeno. Con agitación entre 20 y 25℃ se añaden a la solución en 1-2 horas 250 g de IPA. Se siembran 200 mg del compuesto 3 y la mezcla empieza a cristalizar. A continuación se agita la mezcla entre 20 y 22℃ durante 3 horas más. Se separan los cristales por filtración, se lavan con 40 g de IPA y se secan a 90℃ / <20 mbar, obteniéndose 18,22 g del compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros (rendimiento = 92,50 %; pureza: 98,4 % (m/m)) con un contenido de cloruro de isopropilo de aproximadamente 100 ppm.

Ejemplo comparativo 2D (en EtOH/agua como disolvente)
En un reactor de 250 ml de doble encamisado, equipado con agitador mecánico, termómetro Pt-100, embudo de decantación y tubo para la entrada de nitrógeno se introducen 21,10 g (43,74 mmoles) de (2S,3S,11bS)-3-((4S)-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-il]-carbamato de tert-butilo (2), 20,0 g de EtOH y 18,0 g de agua. A una temperatura entre 47 y 53℃ se añaden en 10 minutos 15,2 g (153 mmoles) ácido de clorhídrico (al 37% en agua). Se filtra la solución obtenida a través de un tamiz de 5 µm. Se trasvasa la solución filtrada a un reactor de 500 ml de doble encamisado, equipado con agitador, termómetro Pt-100, embudo de decantación y tubo para la entrada de nitrógeno. Con agitación entre 20 y 25℃ se añaden a la solución 250 g de etanol en 1-2 horas. Después de sembrar 200 mg del compuesto 3, la mezcla empieza a cristalizar. A continuación se agita la mezcla entre 20 y 22ºC durante 3 horas más. Se separan los cristales por filtración, se lavan

con 40 g de etanol y se secan a 90℃ / <20 mbar, obteniéndose 19,44 g del compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros (rendimiento = 91,8 %; pureza: 98,4 % (m/m)) con un contenido de cloruro de etilo entre 200 y 300 ppm.

Ejemplo 3

Obtención de la forma A del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona

Puede obtenerse la forma A del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona por digestión en disolventes, p.ej. metanol, etanol, 2-propanol o mezclas de disolventes, p.ej. acetona/agua (p.ej. 1:1, p/p), agua/metanol (p.ej. 1:1, p/p), agua/etanol (p.ej. 0,4:0,6 p/p). Puede obtenerse también por recristalización del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona con o sin siembra en sistemas de disolventes, que incluyen, pero no se limitan a: metanol, metanol/agua (p.ej. 0,5:0,5, p/p), etanol, agua/etanol (p.ej. 0,6:0,4, p/p).

Procedimiento de cristalización

Se disuelven 250,00 g del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona en 91,2 g de acetona y 91,2 g de agua y se calientan a 50-55℃. Se filtra la solución en caliente. A la solución transparente se le añaden entre 50 y 55℃ 4763,0 g de acetona. Después de la adición de 400 ml de acetona se añaden entre 50 y 55ºC 2,0 g de cristales de siembra de la forma A del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona. Una vez finalizada la adición de la acetona se enfría la suspensión a razón de 0,3-0,6 Kº/min hasta una temperatura de 5-10℃. Se agita a 5-10℃ durante 1 h, se filtran los cristales, se lavan con aprox. 200 ml de acetona (de 5 a 10℃) y se secan a 70℃ / < 20 mbar durante 14 h. Rendimiento: 241,0 g (95,4 %).

Preparación de cristales de siembra de la forma A

Los cristales de siembra de la forma A pueden prepararse por digestión de una suspensión de diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona en sistemas de disolventes, que incluyen, pero no se limitan a: etanol, metanol, agua y mezclas de etanol/agua (p.ej. 0,4:0,6 p/p). Después de agitar la suspensión a temperatura ambiente durante varios días se filtran los cristales de la forma A y se secan a 70℃ / < 20 mbar durante 14 h.

Propiedades de estado sólido de la forma A

Los modelos XRPD, el espectro IR, la curva DSC y la curva TG de la forma A se presentan en las figuras de 1 a 4.

Ejemplo 4

Obtención de la forma B del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona

Puede obtenerse la forma B del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona, un solvato de DMF, por digestión del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6, 7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona en el sistema de disolventes DMF/agua (p.ej. 0,5:0,5 p/p).

Procedimiento de cristalización

Se suspenden 0,38 g del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona en 0,50 g de DMF/agua (0,5:0,5 p/p) y se agita durante a temperatura ambiente durante cinco días. Después de filtrar y secar entre 40℃ y 50℃ / <20 mbar durante varias horas se aíslan 0,04 g de sólido blanco. Rendimiento: 0,04 g.

Propiedades de estado sólido de la forma B

Los modelos XRPD, el espectro IR, la curva DSC y la curva TG de la forma B se presentan en las figuras de 5 a 8.

Ejemplo 5

Obtención de la forma amorfa del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona

Se puede obtener una forma amorfa del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona por liofilización.

Procedimiento de obtención

Se disuelven 5,00 g del diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona en 20 g de agua a temperatura ambiente. Se congela la solución transparente y se liofiliza a presión reducida (condensador a -55℃ y vacío a 0,2 mbar) durante 72 horas.

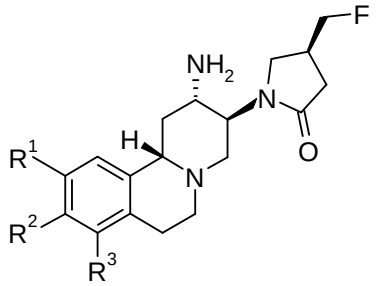
Los análisis indican la existencia del diclorhidrato amorfo de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona. Rendimiento: 4,7 g (94 %).

Propiedades de estado sólido de la forma amorfa

Los modelos XRPD, el espectro IR, la curva DSC y la curva TG de la forma amorfa se presentan en las figuras de 9 a 12.

REIVINDICACIONES

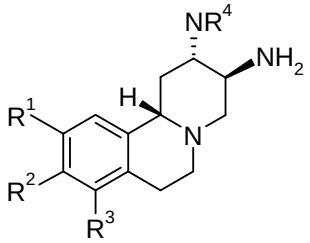
1. Proceso para la obtención de un derivado de pirido[2,1-a]isoquinolina de la fórmula I



I

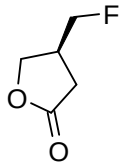
en la que R^1, R^2 y R^3 son con independencia entre sí hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior o alquenilo inferior, dichos alquilo inferior, alcoxi inferior y alquenilo inferior pueden estar opcionalmente sustituidos por (alcoxi inferior)carbonilo, arilo o heterociclilo, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que consiste en

a) condensar una amina de la fórmula III



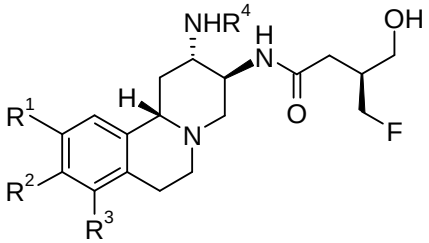
III

en la que R^1, R^2 y R^3 son con independencia entre sí hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior o alquenilo inferior, dichos alquilo inferior, alcoxi inferior y alquenilo inferior pueden estar opcionalmente sustituidos por (alcoxi inferior)carbonilo, arilo o heterociclilo y R^4 es un grupo protector de amino, con la fluorlactona de la fórmula IV



IV

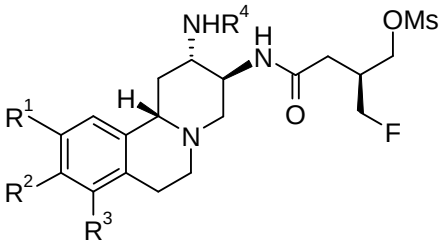
en presencia de 6-cloropiridin-2-ol como catalizador para formar la butiramida de la fórmula V



V

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen los significados definidos antes;

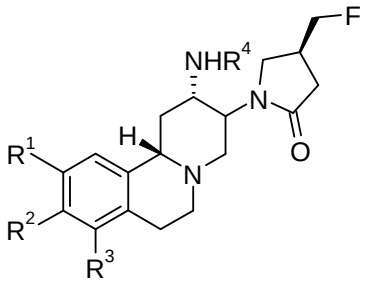
b) formar el mesilato de la fórmula VI



VI

en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen los significados definidos antes y Ms significa metanosulfonilo, por reacción de la butiramida de la fórmula V con un cloruro de metanosulfonilo o anhídrido de metanosulfonilo;

c) cerrar el anillo del mesilato de la fórmula VI en presencia de una base orgánica para formar el derivado pirido[2,1-a]isoquinolina protegido sobre N de la fórmula II



II

en la que R^1, R^2 y R^3 tienen los significados definidos antes y R^4 es un grupo protector de amino, lábil ante los ácidos y

d) desproteger el derivado de pirido[2,1-a]isoquinolina protegido sobre N de la fórmula II con ácido clorhídrico en un disolvente elegido del grupo constituido por acetona, metil etil cetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano o sus mezclas, y agua en combinación con acetona, metil etil cetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano o sus meclas, en donde al final de la etapa a) la cantidad de disolvente debe reducirse mediante destilación con el fin de obtener la conversión completa del compuesto de amina de fórmula III a butiramida de fórmula V,
en donde la butiramida de fórmula V obtenida de la etapa a) se utiliza para la etapa b) de mesilación sin aislamiento de la mezcla reaccional,
y en donde el término "inferior" se utiliza para significar un grupo constituido por uno a seis átomos de carbono.

2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza acetona, tetrahidrofurano o sus mezclas, o agua en mezcla con acetona o tetrahidrofurano o sus mezclas.

3. Proceso según la reivindicación 1 o 2, en donde R^1 y R^2 son metoxi y R^3 es hidrógeno.

4. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque en el paso a) se aplica el catalizador 6-cloropiridin-2-ol en una cantidad de 0,05 equivalentes molares a 0,20 equivalentes molares por cada equivalente molar de la amina de la fórmula III.

5. Proceso según las reivindicaciones 1 ó 4, caracterizado porque la conversión del paso a) se efectúa a una temperatura de 80℃ a 111℃.

6. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 o 4 a 5, caracterizado porque en el paso b) se emplea el cloruro de metanosulfonilo.

7. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 o 4 a 6, caracterizado porque la conversión del paso b) se realiza a una temperatura de 10℃ a 35℃.

8. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 o 4 a 7, caracterizado porque el mesilato de la fórmula VI obtenido en el paso b) se emplea para el paso de cierre de anillo c) sin aislarlo de la mezcla reaccionante.

9. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 o 4 a 8, caracterizado porque en el paso c) se elige como base orgánica el tert-butóxido de litio o la bis(trimetilsilil)amida de litio.

10. Proceso según la reivindicación 9, caracterizado porque el tert-butóxido de litio o la bis(trimetilsilil)amida de litio se aplica en una cantidad de 2,5 equivalentes molares a 3,5 equivalentes por cada equivalente molar de la amina de la fórmula III.

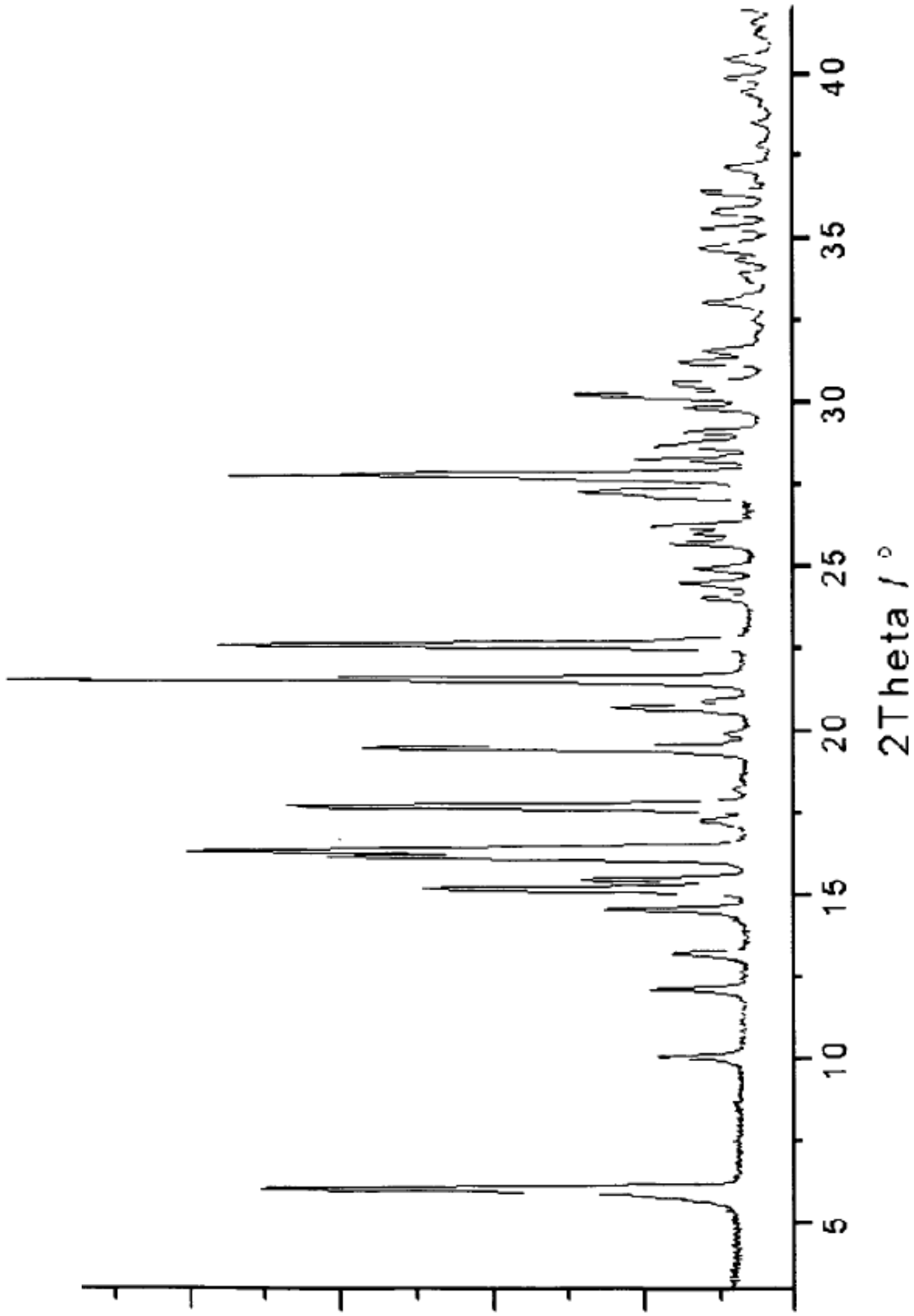
11. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 o 4 a 10, caracterizado porque la conversión del paso c) se efectúa a una temperatura de -20℃ a 10℃.

12. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 o 4 a 11, caracterizado porque para la desprotección del paso d) se emplea un disolvente elegido entre acetona, metiletilcetona, acetonitrilo o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, o agua mezclada con acetona, metiletilcetona, acetonitrilo o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

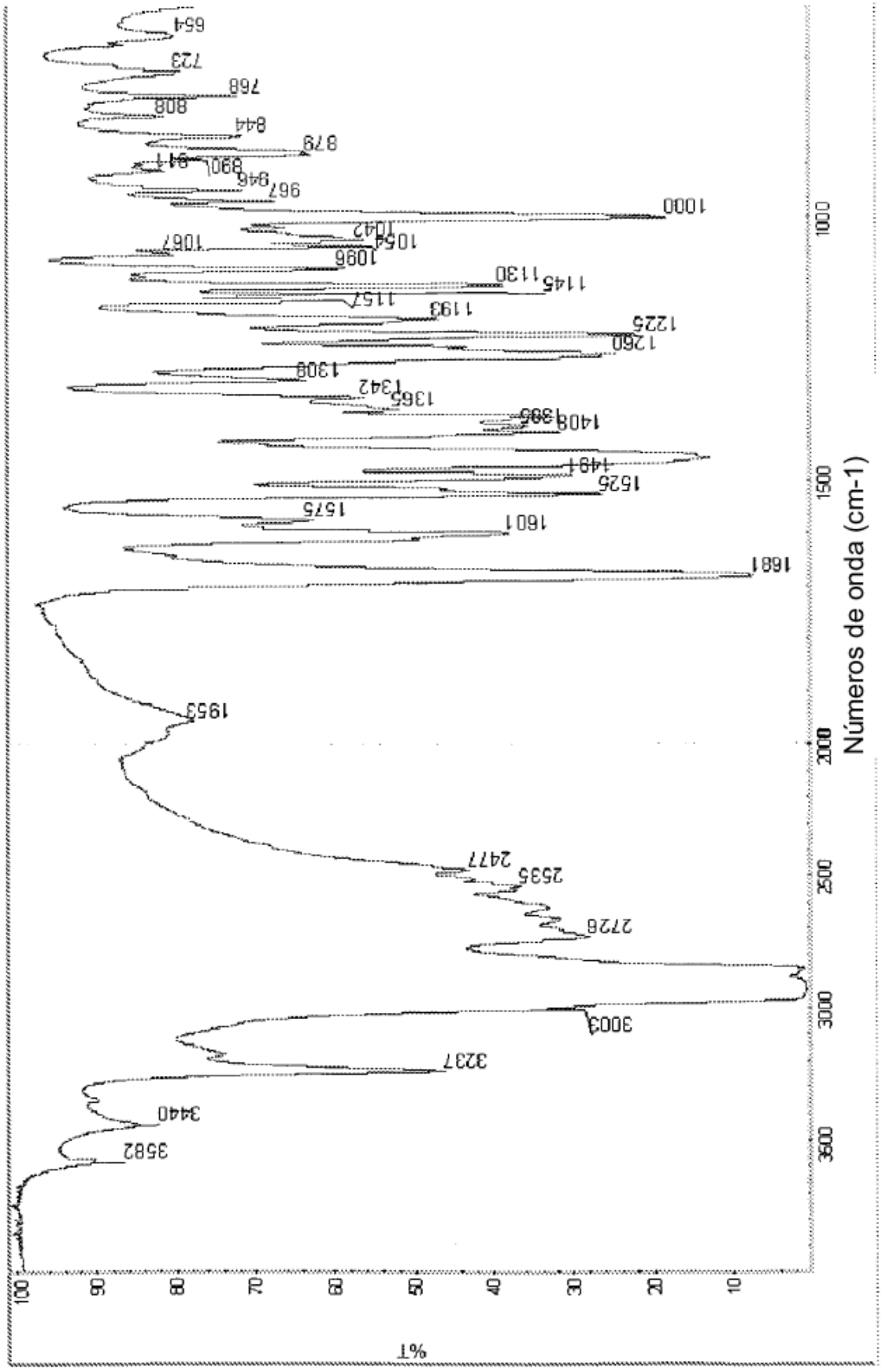
13. Proceso según la reivindicación 12, caracterizado porque se emplea la acetona o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos o agua mezclada con acetona o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

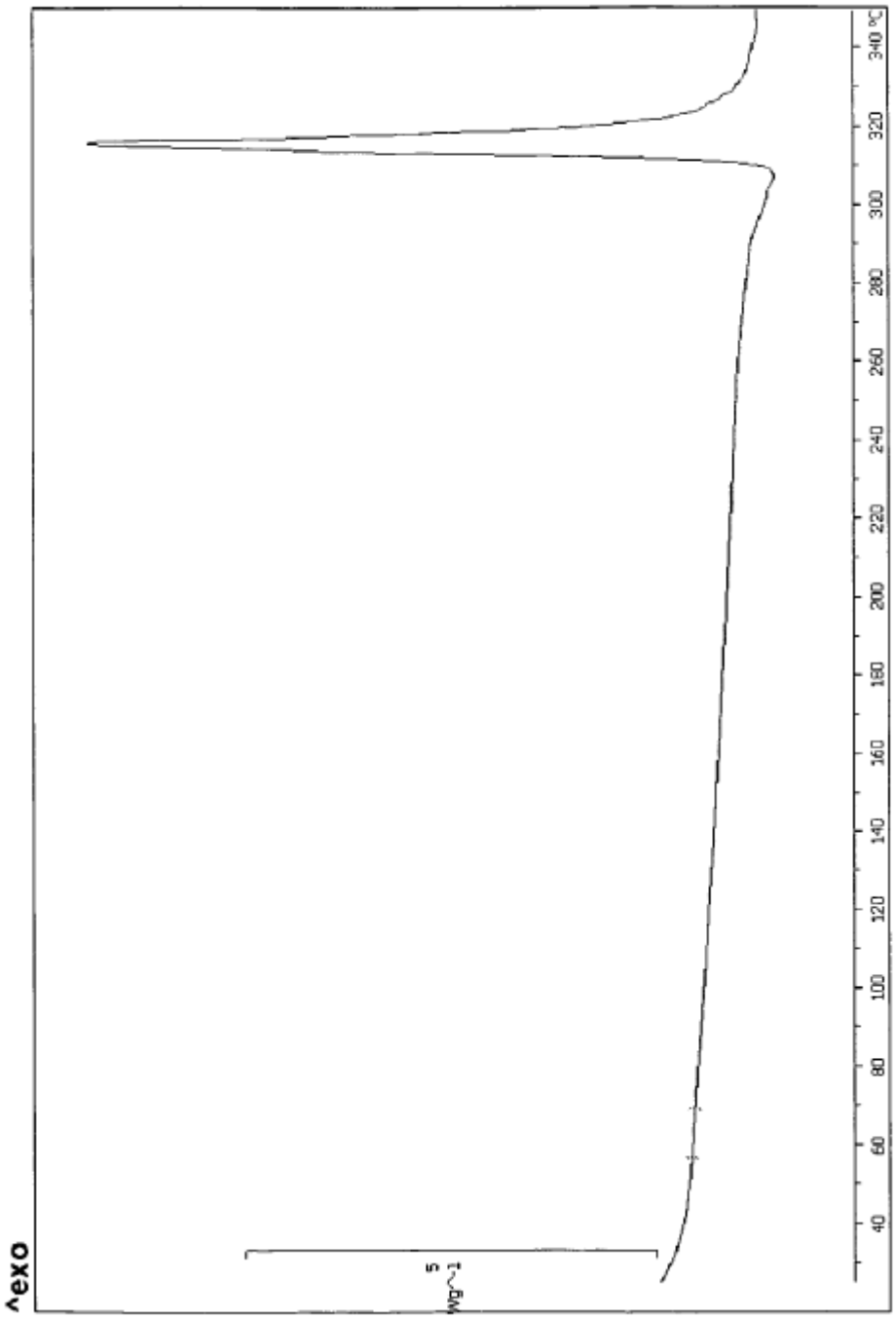
14. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 o 4 a 13, caracterizado porque la conversión del paso d) se realiza a una temperatura de 35℃ a 66℃.

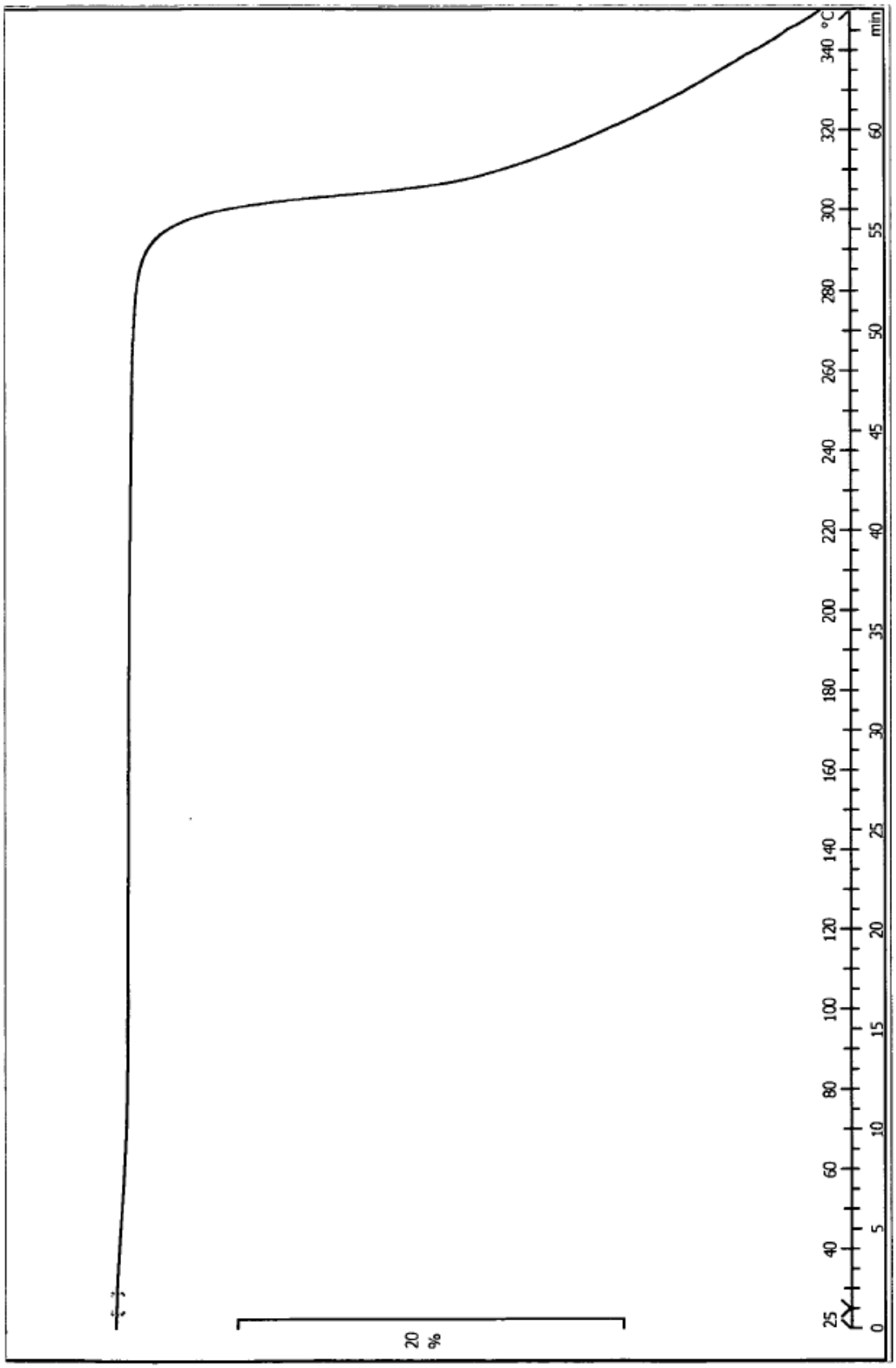
15. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en el que el compuesto de la fórmula I es el diclorhidrato de la (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4(S)-fluormetil-pirrolidin-2-ona.

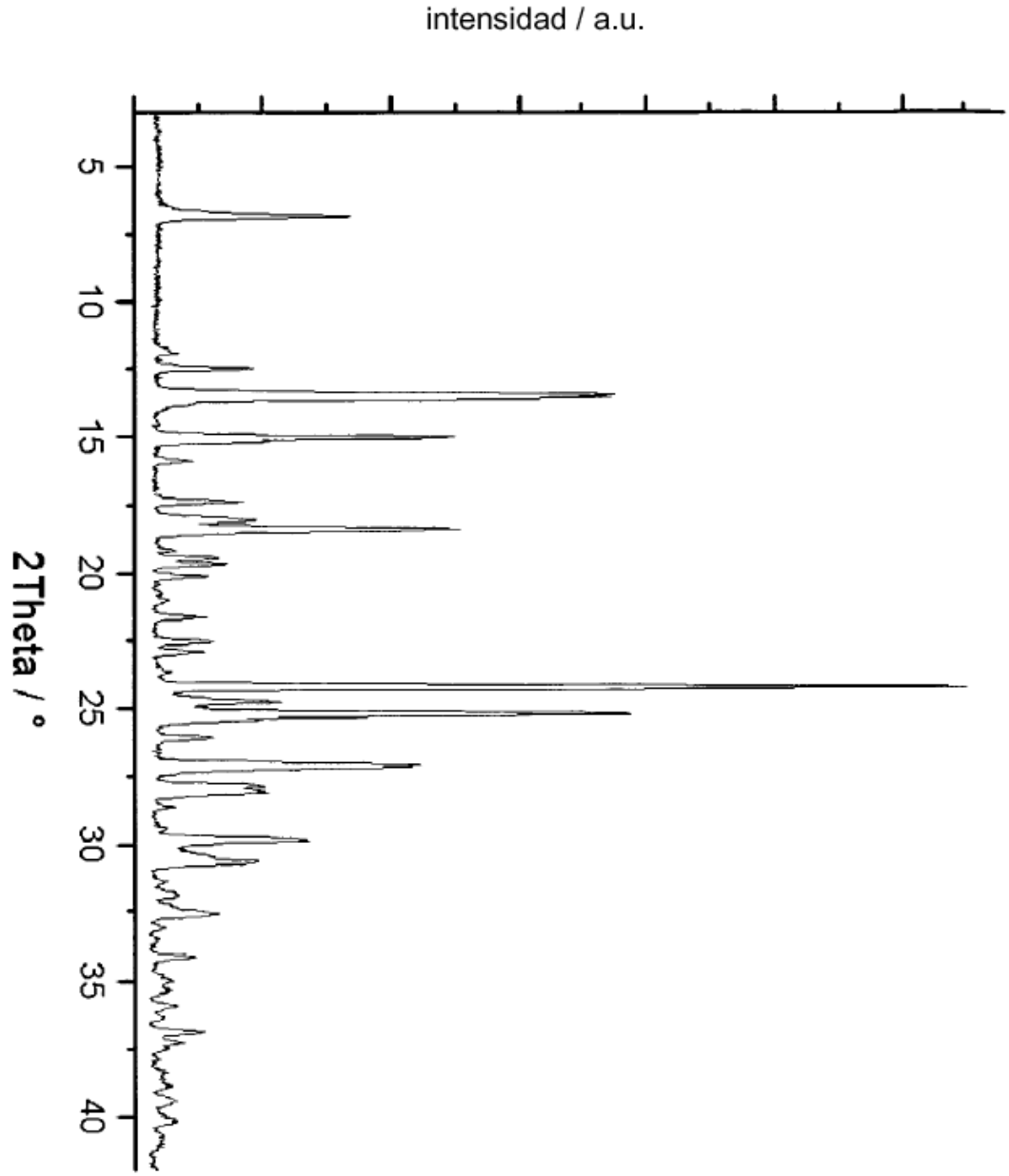


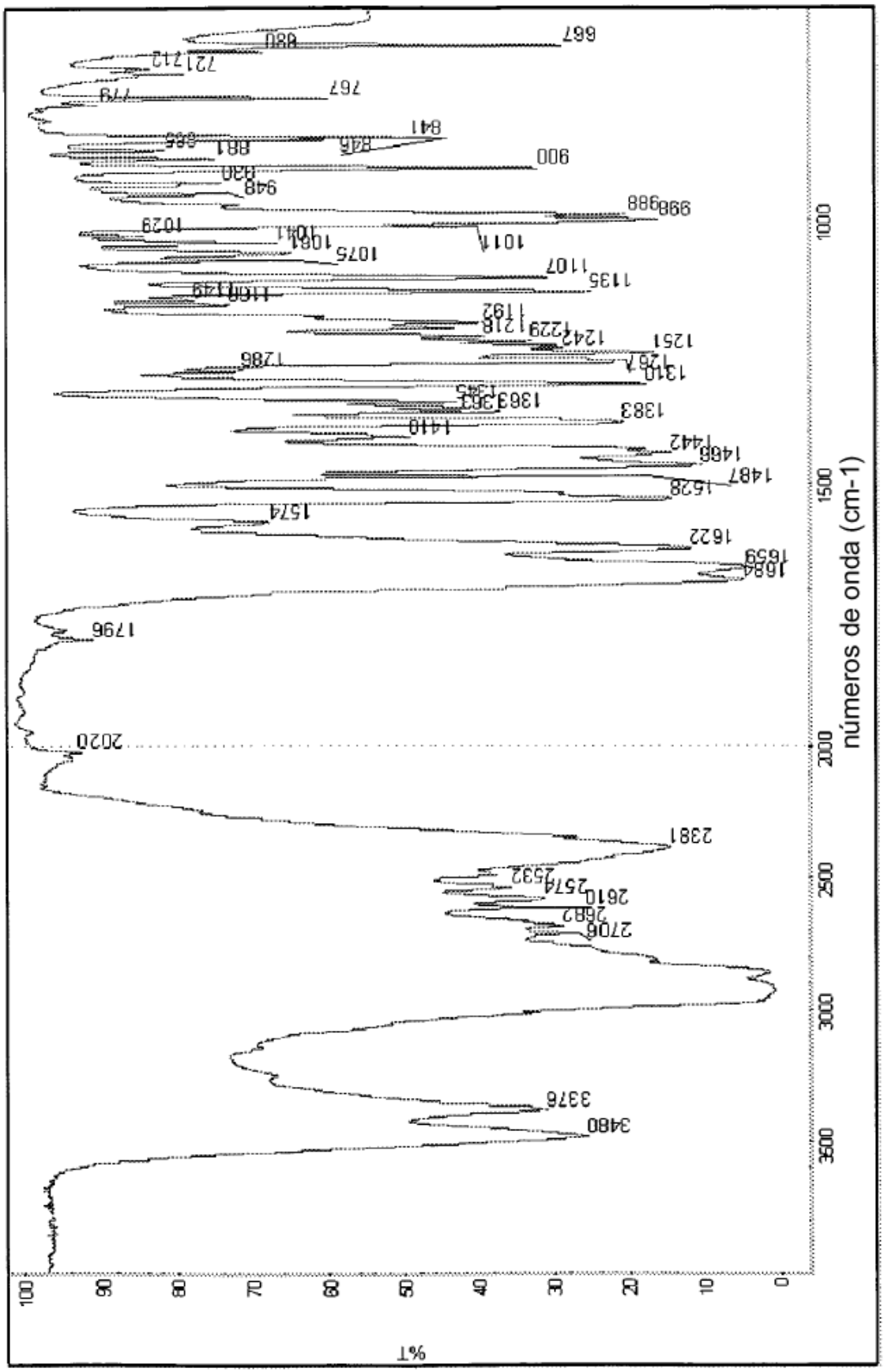
Intensidad / a.u.

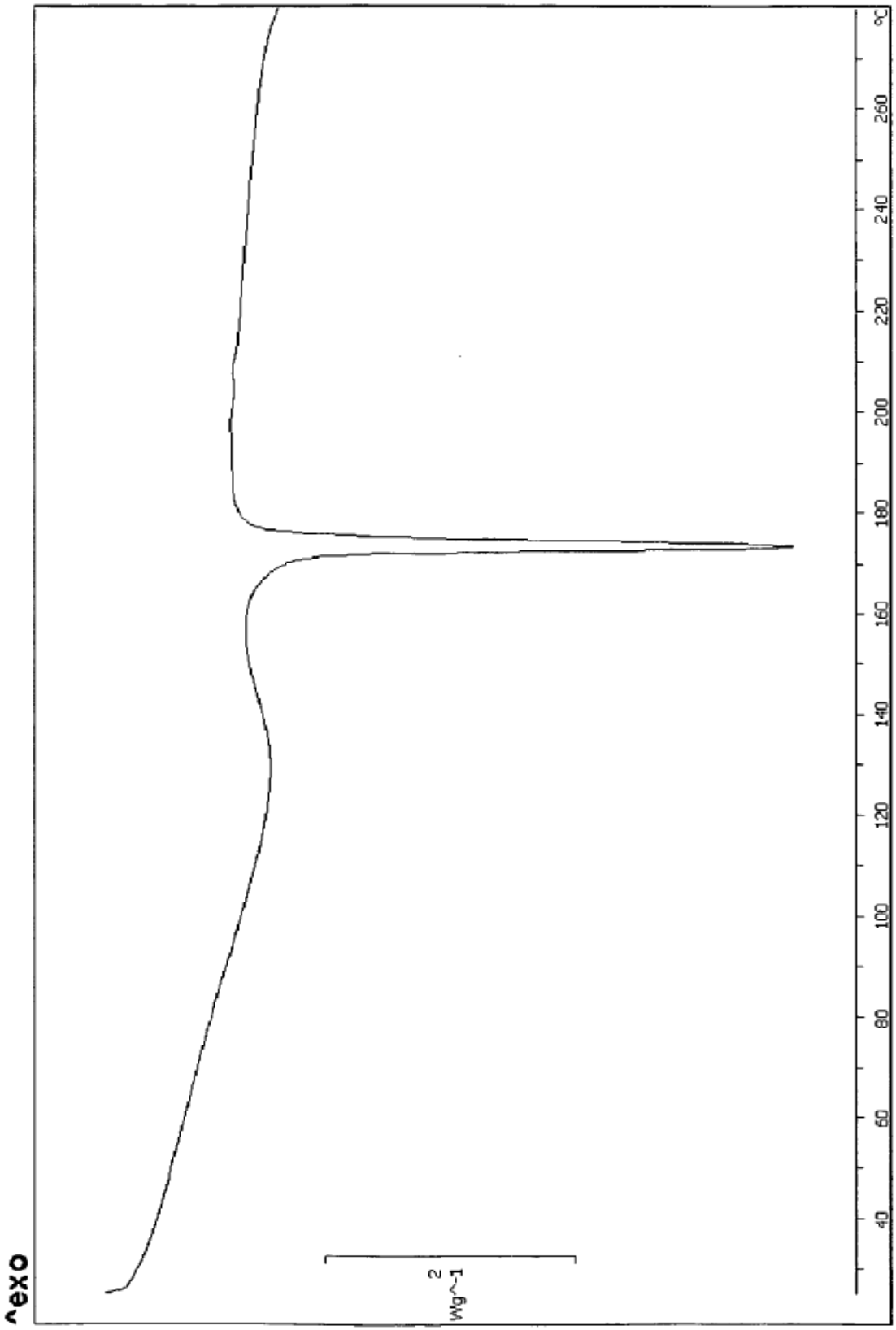

%T
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
3582
3440
3237
3003
2728
2535
2477
1953
1681
1601
1575
1525
1481
1408
1395
1365
1342
1308
1260
1225
1193
1157
1145
1130
1096
1087
1054
1042
1000
967
946
890
911
879
844
808
768
723
654
3600
3000
2500
2000
1500
1000
Números de onda (cm-1)

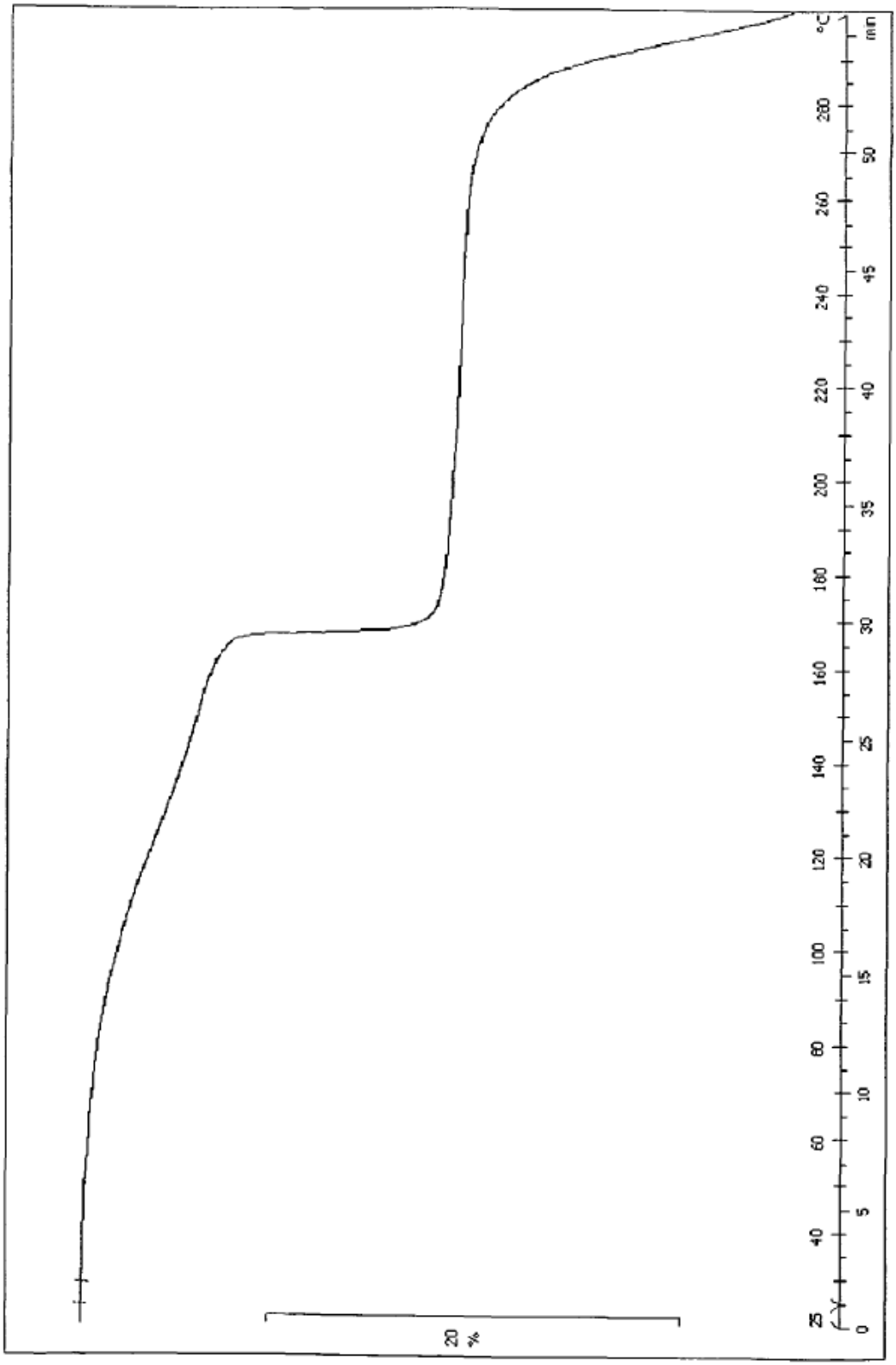

^exo
5
Wg^-1
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C

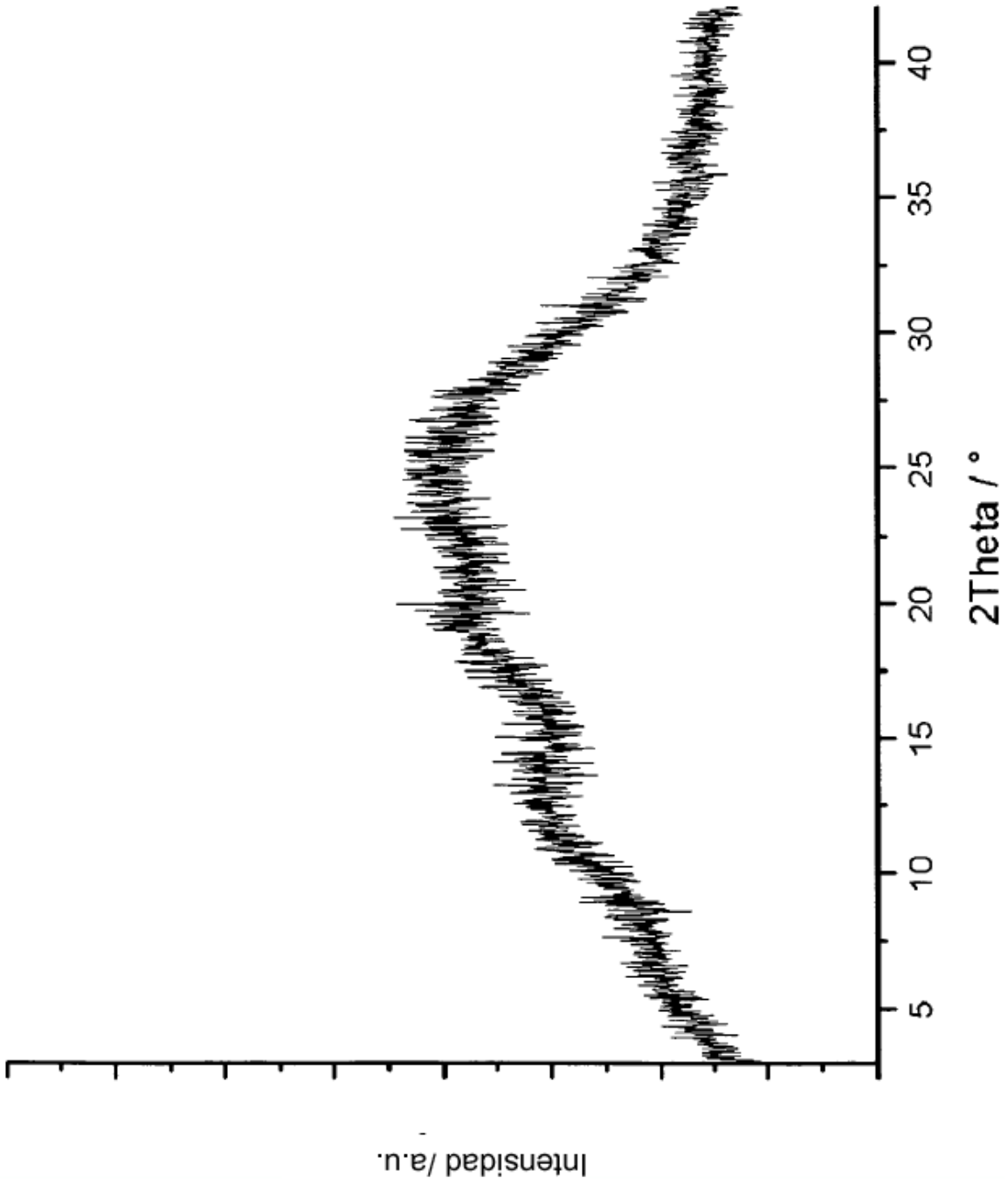

25
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
min
20
%

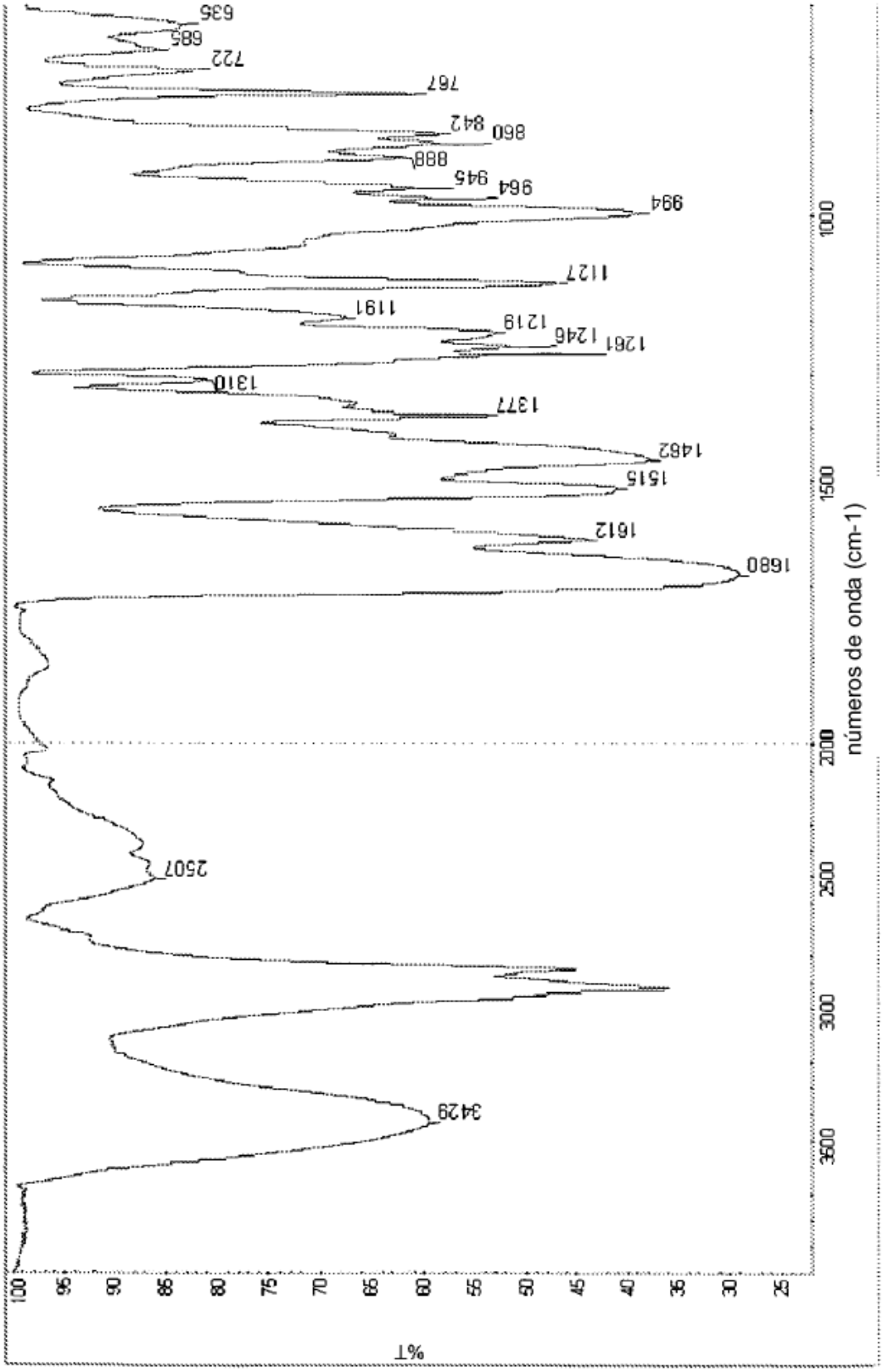

intensidad / a.u.
40
35
30
25
20
15
10
5
2Theta / °

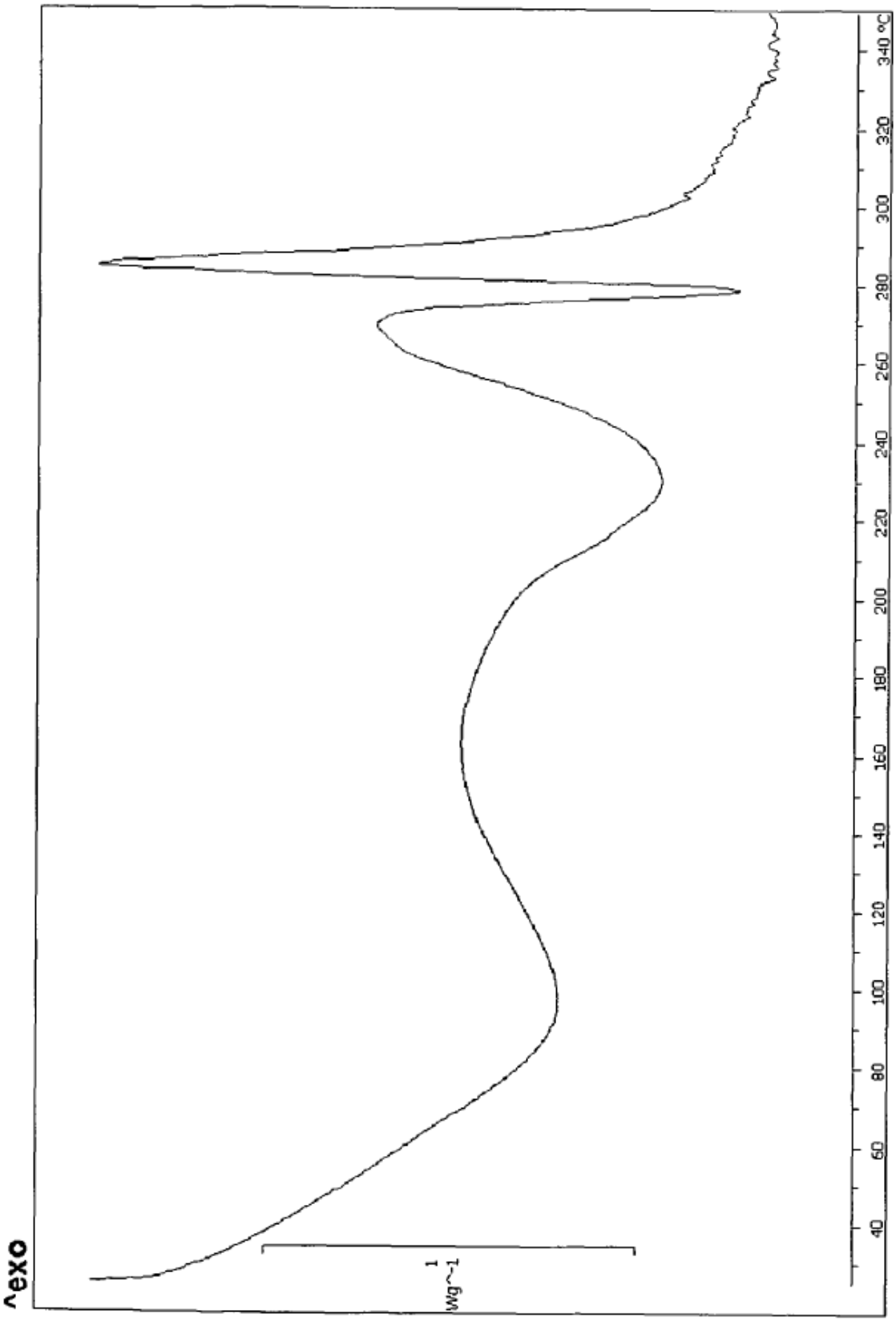

%T
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
3500
3000
2500
2000
1500
1000
números de onda (cm-1)
3480
3376
2381
2020
1796
1684
1659
1622
1574
1528
1487
1466
1442
1410
1383
1363
1345
1310
1287
1286
1251
1242
1229
1218
1192
1160
1149
1135
1107
1075
1061
1041
1029
1011
998
988
948
920
900
845
841
881
865
767
779
721
712
680
667

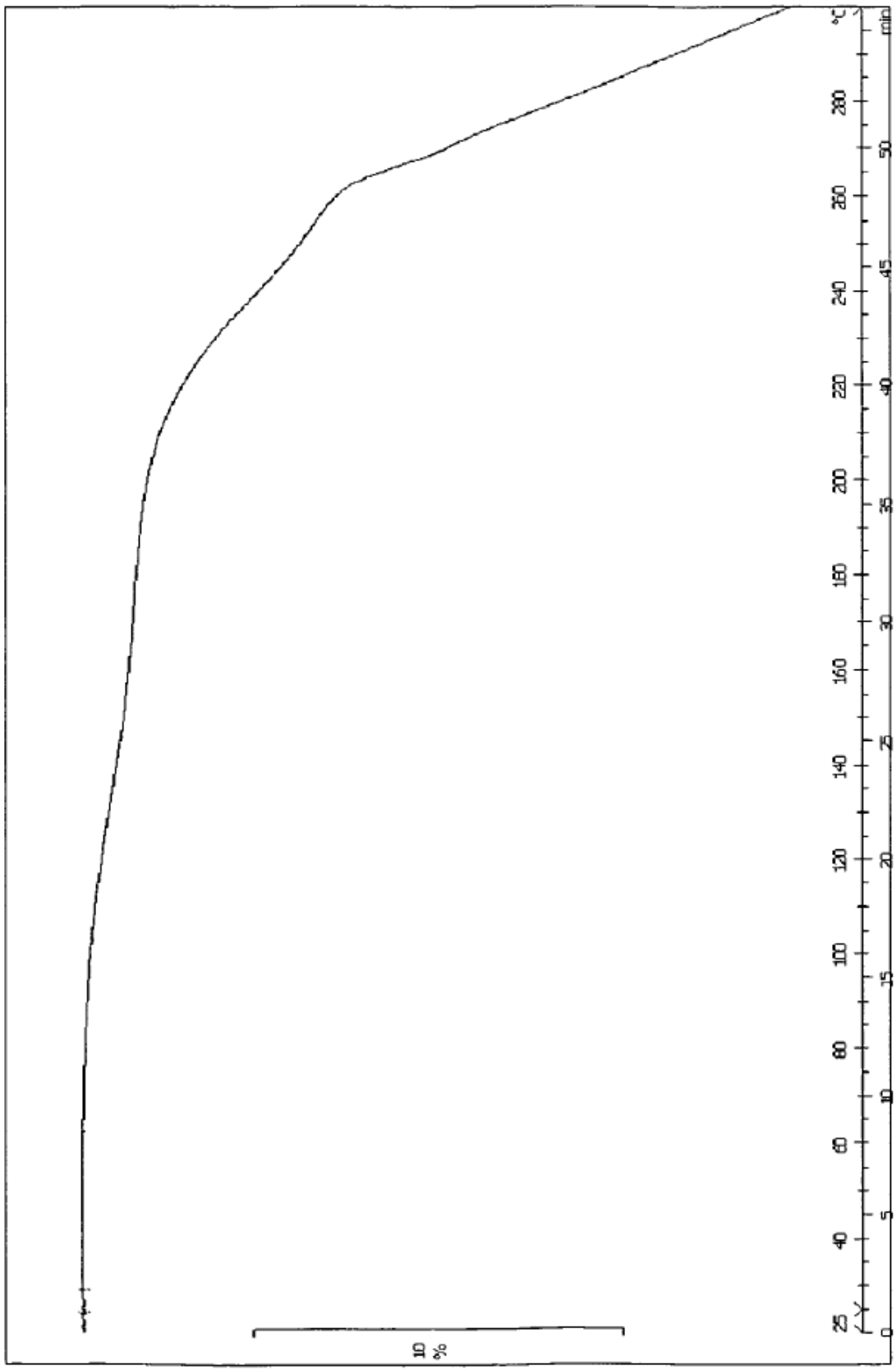
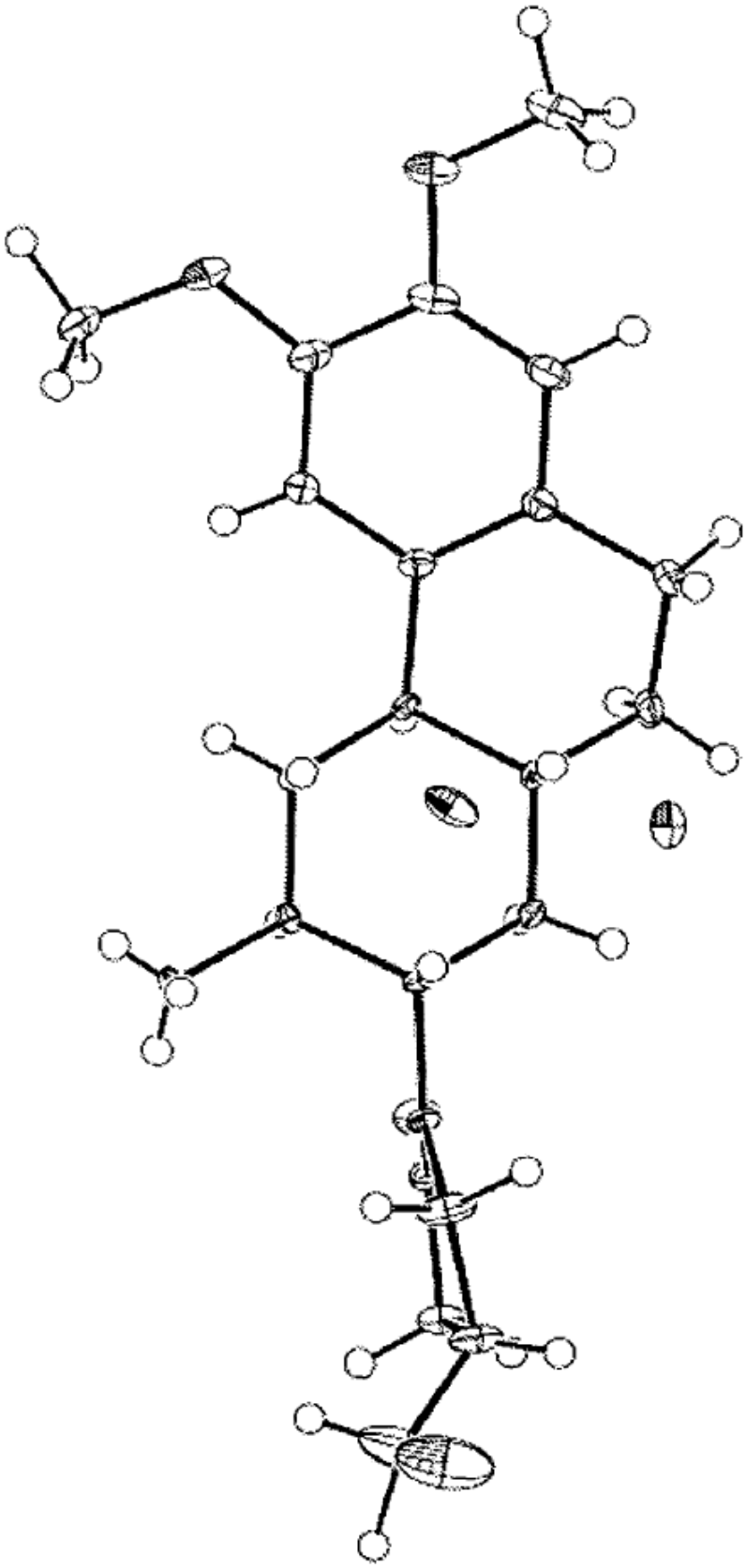

^exo
2
Wg^-1
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
°C


°C
min
25
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
20
%


Intensidad /a.u.
5
10
15
20
25
30
35
40
2Theta / °


%T
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
3500
3000
2500
2000
1500
1000
números de onda (cm-1)
3429
2507
1680
1612
1515
1482
1377
1310
1261
1246
1219
1191
1127
994
964
945
888
860
842
767
722
685
635


^exo
mg~-1
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C


25
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
°C
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
min
10
%