

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 908**

51 Int. Cl.:
C07F 9/09 (2006.01)
C07D 215/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06755275 .2**
96 Fecha de presentación: **22.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1888604**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54 Título: **Proceso para preparar (alfa S, beta R)-6-bromo-alfa-[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi-alfa-1-naftalenil-beta-fenil-3-quinolinaetanol**

30 Prioridad:
25.05.2005 EP 05104482

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.06.2012

73 Titular/es:
**JANSSEN PHARMACEUTICA NV
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:
**PORSTMANN, Frank Ralf;
HORNS, Stefan y
BADER, Thomas**

74 Agente/Representante:
Linage González, Rafael

ES 2 383 908 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 preparar (alfa S, beta R)-6-bromo-alfa-[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi-alfa-1-naftalenil-beta-fenil-3-quinolinaetanol

5

La presente invención se refiere a un proceso para aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol a partir de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolución óptica con 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina o derivados del mismo, como agente de resolución.

10

El 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y las formas estereoisómeras del mismo se describen en el documento WO 2004/011436 como agentes antimicobacterianos útiles en el tratamiento de enfermedades micobacterianas, en particular aquellas enfermedades causadas por micobacterias patógenas tales como *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* y *M. marinum*.

15

El enantiómero (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol corresponde al compuesto 12 (o al enantiómero A1) del documento WO 2004/011436 y es un compuesto preferido para tratar enfermedades micobacterianas, en particular la tuberculosis. El documento WO 2004/011436 describe su aislamiento a partir del diastereoisómero A, que corresponde a la mezcla racémica de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol (enantiómero A1) y (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol (enantiómero A2) por cromatografía quiral. El documento WO 2004/060889 describe ácidos 2-pirrolidinacarboxílicos sustituidos con 5-tiazol y el uso de dihidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo como agente de resolución en la ruta de síntesis.

20

Jacques J. y Fouquey C., *Tetrahydron Letters* nº 48, pág. 4617-4620, 1971, describe ácidos binaftilfosfóricos cíclicos enantiómeros como agentes de resolución.

25

Tamai Y. y col., *Synthesis*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, DE, pág. 222-223, 1990, describe un método práctico para la resolución de los isómeros ópticos del 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno.

30

Imhof R. y col., *J. Med. Chem.*, vol. 27, nº 2, pág. 165-175, 1984, describe el uso de ácidos binaftil-fosfóricos en la resolución de 7-fenilquinolizidinas.

35

Periasamy M., *Aldrichimica Acta*, vol. 35, nº 3, pág. 89-101, 2002, describe métodos novedosos para resolver aminoalcoholes y dioles racémicos.

Con el fin de asegurar el suministro de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol para propósitos de desarrollo y ventas, es necesario un proceso de síntesis eficaz que se pueda llevar a cabo en una escala comercial grande.

40

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para preparar (aislar) (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol con un rendimiento alto y un exceso enantiomérico alto y que sea adecuado para la operación a una escala comercial grande.

45

La presente invención se refiere a un proceso para aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolución óptica.

Se ensayaron varios ácidos quirales como agentes de resolución óptica para la resolución del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol a partir de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol. Se encontró que la resolución óptica del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol no era sencilla, puesto que o no se producía la cristalización de la sal quiral resultante o no había exceso enantiomérico.

55

Se encontró de forma inesperada que cuando se usa el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo como agente de resolución, la resolución óptica del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, que es un compuesto con dos centros quirales con mucho impedimento estérico cercanos entre sí, era satisfactoria puesto que se producía la cristalización de la sal quiral al hacer el aislamiento o la separación de la sal quiral de la posible mezcla de reacción, y puesto que se podía obtener un exceso enantiomérico alto. El proceso de la presente invención permite aislar el enantiómero (α S, β R) de una mezcla que contiene los 4 enantiómeros. El proceso también permite purificar el enantiómero (α S, β R) deseado de otras impurezas del proceso.

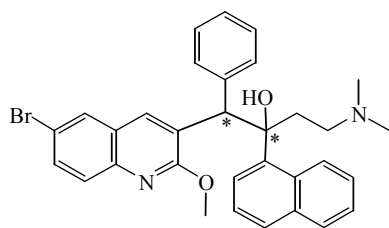
60

La expresión exceso enantiomérico (e.e.) es bien conocida para el experto en estereoquímica. Para una mezcla de enantiómeros (+) y (-), con la composición dada como las fracciones molares o en peso de F(+) y F(-) (donde $F(+)+F(-) = 1$), el exceso enantiomérico de F(+) se define como $F(+)-F(-)$, y el exceso enantiomérico en porcentaje como $100*[F(+)-F(-)]$.

5 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un proceso para aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolución óptica con el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo como agente de resolución, comprendiendo dicho proceso

- 10 a) hacer reaccionar una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol con dicho agente de resolución en un disolvente adecuado;
- 15 b) separar la sal cristalizada resultante del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y dicho agente de resolución de la mezcla de reacción obtenida en a);
- c) opcionalmente recrystalizar o suspender la sal obtenida en b) en un disolvente adecuado;
- 20 d) liberar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de la sal obtenida en b) o c).

El 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol es un compuesto de fórmula



25 y tiene dos centros quirales indicados por * en la fórmula. Existen 4 formas estereoisómeras, es decir, (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, (α R, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y (α S, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol. Las 4 formas estereoisómeras pueden estar presentes en forma de 2 diastereoisómeros, es decir, una mezcla racémica del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, en lo sucesivo denominada diastereoisómero A, y una mezcla racémica del (α R, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el (α S, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, en lo sucesivo denominada diastereoisómero B.

Por lo tanto, cuando en lo que antecede o en lo sucesivo, se hace referencia a una mezcla de las formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, significa una mezcla de las 4 posibles formas estereoisómeras, es decir, (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, (α R, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y (α S, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol. Preferiblemente significa una mezcla en la que está presente de forma predominante el diastereoisómero A, es decir, una mezcla que contiene más de 50 %, en particular 80 % o más, más en particular 85 % o más, o 90 % o más del diastereoisómero A, o significa el diastereoisómero A. El diastereoisómero A es la mezcla racémica que carece sustancialmente del diastereoisómero B. Que carece sustancialmente en este contexto significa que está asociado con menos de 5 %, preferiblemente menos de 2 %, más preferiblemente menos de 1 % del otro diastereoisómero o que es esencialmente puro.

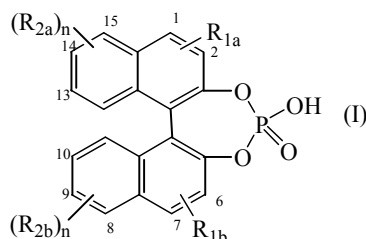
50 Una mezcla en la que está presente de forma predominante el diastereoisómero A se puede obtener por cristalización selectiva del diastereoisómero B de una mezcla de los diastereoisómeros A y B. Esto se puede lograr sembrando la mezcla de diastereoisómeros A y B con el diastereoisómero B promoviendo así la cristalización del diastereoisómero B, que posteriormente se puede separar de la mezcla, por ejemplo, por filtración, dando como resultado una mezcla en la que está presente de forma predominante el diastereoisómero A.

El diastereoisómero A (que carece sustancialmente del diastereoisómero B) se puede obtener a partir de la mezcla

de los diastereoisómeros A y B por cromatografía en columna y cristalización (se hace referencia a esto en el documento WO 2004/011436, ejemplo B7).

5 Cuando en lo que antecede o en lo sucesivo se usa 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, significa el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral en el que uno o ambos anillos de naftilo están sustituidos con uno o más sustituyentes.

10 En particular, el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo representa un compuesto quiral de fórmula (I)



en la que

15 n es un número entero igual a 1 ó 2;

R_{1a} y R_{1b} cada uno independientemente representa hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con arilo; arilo; naftilo; Si(fenilo)₃; alquiloxi C₁₋₆; antraceno; alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con arilo;

20 R_{2a} y R_{2b} cada uno independientemente representa hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con arilo; arilo; alqueno C₂₋₁₂; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con fenilo; nitro; hidroxi;

25 R_{2a} en la posición 14 y en la posición 15 del 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina también se pueden considerar juntos para formar junto con el anillo de naftilo al que están unidos ambos sustituyentes R_{2a} 13-metil-12,13,14,15,16,17-hexahidro-11H-ciclopenta[a]fenantreno;

30 R_{2b} en la posición 8 y en la posición 9 del 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina también se pueden considerar juntos para formar junto con el anillo de naftilo al que están unidos ambos sustituyentes R_{2b} 13-metil-12,13,14,15,16,17-hexahidro-11H-ciclopenta[a]fenantreno;

arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de alquilo C₁₋₆, polihalogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con fenilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, o naftilo.

35 Son realizaciones interesantes de los compuestos de fórmula (I) los compuestos en los que se aplican una o cuando sea posible más de una de las siguientes condiciones:

40 Preferiblemente el sustituyente R_{1a} está situado en la posición 1 ó 2 del 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

Preferiblemente el sustituyente R_{1b} está situado en la posición 6 ó 7 del 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

45 Preferiblemente el sustituyente R_{2a} está situado en la posición 14 ó 15 del 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

Preferiblemente el sustituyente R_{2b} está situado en la posición 8 ó 9 del 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

50 Preferiblemente el sustituyente R_{2a} está situado en la posición 13 y 14 del 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

55 Preferiblemente el sustituyente R_{2b} está situado en la posición 9 y 10 del 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

El 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo o los compuestos quirales de fórmula (I) comprenden:

- 4-óxido de (11bR)-4-hidroxi-2,6-bis[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]dinafto-[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 5 4-óxido de (11bR)-2,6-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-hidroxdinafto-[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bR)-9,14-dibromo-4-hidroxi-2,6-difenildinafto[2,1-d: 1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bR)-4-hidroxi-2,6-bis(2',4',6'-trimetil[1,1'-bifenil]-4-il)dinafto-[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 10 4-óxido de (11bR)-4-hidroxi-2,6-di-2-naftalenildinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bR)-4-hidroxi-2,6-bis(trifenilsilil)dinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 15 4-óxido de (11bR)-2,6-bis(2,2",4,4",6,6"-hexametil[1,1': 3',1"-terfenil]-5'-il)-4-hidroxi-dinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bR)-4-hidroxi-2,6-bis[4-(2-naftalenil)fenil]dinafto[2,1-d: 1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bR)-4-hidroxi-2,6-bis(2,4,6-trimetilfenil)dinafto[2,1-d: 1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;
- 20 4-óxido de (11bR)-4-hidroxi-2,6-difenildinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bS)-4-hidroxi-1,7,9,14-tetraoctildinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 25 4-óxido de (11bS)-4-hidroxi-1,7,9,14-tetrakis(2-feniletil)dinafto[2,1-d: 1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bS)-1,7,9,14-tetrakis(4-butilfenil)-4-hidroxdinafto[2,1-d: 1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;
- 30 4-óxido de (11bS)-4-hidroxi-1,7,9,14-tetrafenildinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- hidrogenofosfato cíclico del (4S,14β)-(14'β)-[4,4'-Biestra-1,3,5,7,9-pentaeno]-3,3'-diol;
- hidrogenofosfato cíclico del (4R,14β)-(14'β)-[4,4'-Biestra-1,3,5,7,9-pentaeno]-3,3'-diol;
- 35 4-óxido de (11bR)-9,14-dibromo-4-hidroxdinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bR)-4-hidroxi-2,6-bis([1,1': 3',1"-terfenil]-5'-il)dinafto[2,1-d: 1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bS)-2,6-di-9-antraceni-4-hidroxdinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 40 4-óxido de (11bR)-2,6-di-9-antraceni-4-hidroxdinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bR)-2,6-dietinil-4-hidroxdinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 45 4-óxido de (11bR)-9,14-bis(2,6-dimetilfenil)-4-hidroxdinafto[2,1-d: 1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bR)-4-hidroxi-9,14-dioctildinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (R)-9,14-dibromo-4-hidroxi-10,13-bis(fenilmetoxi)dinafto[2,1-d: 1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;
- 50 4-óxido de (S)-9,14-dibromo-4-hidroxi-10,13-bis(fenilmetoxi)dinafto[2,1-d: 1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de 4-hidroxi-10,13-bis(fenilmetoxi)dinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 55 4-óxido de (S)-4-hidroxi-10,13-bis(fenilmetoxi)dinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (R)-4-hidroxi-10,13-dimetoxidinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (R)-4-hidroxdinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina-10,13-diol;
- 60 4-óxido de (R)-4-hidroxi-10,13-bis(fenilmetoxi)dinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (R)-4-hidroxi-2,6-dimetildinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 65 4-óxido de (S)-4-hidroxi-2,6-dimetildinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;

4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;

4-óxido de (11bS)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

- 5 Preferiblemente el agente de resolución es el 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina o el 4-óxido de (11bS)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

Más preferiblemente, el agente de resolución es el 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

10 Como se usa en lo que antecede o en lo sucesivo, el alquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo se define como radicales hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares; alquilo C₁₋₁₂ como grupo o parte de un grupo se define como radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12
15 átomos de carbono, tales como el grupo definido por alquilo C₁₋₆ y heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares; alqueno C₂₋₁₂ se define como radicales hidrocarburo de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono que contienen un doble enlace, tales como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, metilenoctilo y similares; alquino C₂₋₆ se define como radicales hidrocarburo de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono que contiene un triple enlace tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

20 El término halógeno es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo. Como se usa en lo que antecede o en lo sucesivo, polihalogenoalquilo C₁₋₆ como grupo o como parte de un grupo se define como alquilo C₁₋₆ polihalogenosustituido, por ejemplo metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo y similares. En el caso de que esté unido más de un átomo de halógeno a un grupo alquilo en la definición de polihalogenoalquilo C₁₋₆, pueden ser iguales o diferentes.

25 El compuesto de fórmula (I) también se puede usar en forma de hidrato o forma de adición de disolvente que pueda formar el compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de dichas formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

- 30 El presente proceso para aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolución óptica con el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, como agente de resolución, abarca dos realizaciones.

- 35 En una primera realización, cristaliza la sal del enantiómero (α S, β R) deseado y el agente de resolución.

En una segunda realización, cristaliza la sal del enantiómero (α R, β S) y el agente de resolución.

Estas dos realizaciones se describirán con más detalle en lo sucesivo.

40 Primera realización

45 La invención se refiere a un proceso para aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolución óptica con el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, como agente de resolución, en el que cristaliza la sal del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el agente de resolución.

50 La presente invención se refiere además a un proceso para aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolución óptica con el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, como agente de resolución, en el que cristaliza la sal del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el agente de resolución, comprendiendo dicho proceso

55 a) hacer reaccionar una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol con dicho agente de resolución en un disolvente adecuado;

60 b) separar la sal resultante del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y dicho agente de resolución de la mezcla de reacción obtenida en a);

c) opcionalmente recristalizar o suspender la sal obtenida en b) en un disolvente adecuado;

65 d) liberar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de la sal obtenida en b) o c).

- Puesto que el 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina es un agente de resolución preferido, la presente invención se refiere también a un proceso para aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolución óptica con el 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina como agente de resolución, en el que cristaliza la sal del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el agente de resolución, comprendiendo dicho proceso
- 5 a) hacer reaccionar una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol con el 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina en un disolvente adecuado;
- 10 b) separar la sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol*4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina resultante de la mezcla de reacción obtenida en a);
- 15 c) opcionalmente recristalizar o suspender la sal obtenida en b) en un disolvente adecuado;
- 20 d) liberar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de la sal obtenida en b) o c).

A medida que la sal del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el agente de resolución cristalizan en el proceso descrito antes, se pueden separar de la mezcla de reacción, por ejemplo por filtración.

El disolvente en a) también puede ser una mezcla de disolventes diferentes. En una realización preferida de la presente invención, el disolvente adecuado en a) es una cetona, un éster, una mezcla de una cetona con un disolvente polar aprótico o una mezcla de un éster con un disolvente polar aprótico. Preferiblemente, la cetona es acetona o etilmetilcetona. Preferiblemente, el éster es acetato de etilo o acetato de butilo, más preferiblemente acetato de butilo. El disolvente polar aprótico para la mezcla con la cetona es preferiblemente dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida o *N*-metilpirrolidona. El disolvente polar aprótico para la mezcla con el éster, preferiblemente acetato de butilo, es preferiblemente dimetilsulfóxido o *N,N*-dimetilformamida, preferiblemente dimetilsulfóxido. Preferiblemente, el disolvente en a) es una cetona o una mezcla de una cetona con un disolvente polar aprótico. Más preferiblemente, el disolvente en a) es acetona, o el disolvente en a) es una mezcla de acetona con dimetilsulfóxido o *N,N*-dimetilformamida, en particular una mezcla de acetona y dimetilsulfóxido.

En una realización preferida de la presente invención, la cantidad del 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular del 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, está en el intervalo de 0,5 a 1,5 equivalentes, preferiblemente de 0,8 a 1,2 equivalentes, lo más preferiblemente es 1 equivalente, calculado en la suma de los diastereoisómeros A y B presentes en la mezcla en a), es decir, calculado en la suma de las formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol presentes en la mezcla en a).

En una realización preferida de la presente invención, la mezcla de reacción en a) se siembra con semillas de la sal del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular con semillas de la sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol*4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, antes de añadir a la mezcla de reacción el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular el 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

En otra realización preferida de la invención, la mezcla de reacción en a) se siembra con semillas de la sal del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular con semillas de la sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol*4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, después de añadir a la mezcla de reacción el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular el 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

Más preferiblemente, la mezcla de reacción en a) se siembra con semillas de la sal del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular con semillas de la sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol*4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-

f][1,3,2]dioxafosfepina, antes y después de añadir a la mezcla de reacción el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular el 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

- 5 Mediante la adición de semillas de la sal quiral a la mezcla de reacción en a) se mejora el exceso enantiomérico y la capacidad de filtración del sólido resultante.

Las semillas de la sal del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular las
10 semillas de la sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol*4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, se pueden obtener de procesos llevados a cabo previamente para preparar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol a partir de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol usando 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un
15 derivado del mismo, en particular 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, como agente de resolución, tal como el proceso objeto de la presente invención.

En una realización preferida de la presente invención, el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular el 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, se añade a la mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, en forma de una disolución en un disolvente adecuado. Dicho disolvente es preferiblemente un disolvente polar aprótico, tal como por ejemplo, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida o *N*-metilpirrolidona, más preferiblemente el disolvente polar aprótico es dimetilsulfóxido o *N,N*-dimetilformamida, el más preferido es dimetilsulfóxido.
25

Mediante la adición del 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular el 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, a la mezcla de reacción en a) en forma de disolución, aumenta la eficacia de la reacción y la manipulación de los reaccionantes.

- 30 En una realización preferida, la mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol en a) del proceso descrito antes es una mezcla en la que el diastereoisómero A está presente de forma predominante.

En una realización preferida de la presente invención, la recristalización y / o la suspensión de la sal obtenida del
35 (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular la sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol*4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, se lleva a cabo antes de liberar la base deseada de la sal quiral, para aumentar el ee y la pureza química. La recristalización o suspensión se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, acetona, *N,N*-dimetilformamida, una mezcla de *N,N*-dimetilformamida / agua, una mezcla de dimetilsulfóxido / agua, una mezcla de dimetilsulfóxido / acetona, una mezcla de dimetilsulfóxido / alcohol o una mezcla de *N,N*-dimetilformamida / alcohol. Preferiblemente, la recristalización se lleva a cabo en acetona.
40

En una realización preferida de la presente invención, el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol se libera de la sal del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular la sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol*4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, haciendo reaccionar la sal en un disolvente adecuado, con una base adecuada. Preferiblemente, el disolvente es un disolvente orgánico que es inmiscible con agua o disoluciones salinas acuosas, tal como por ejemplo tolueno o tetrahidrofurano. Más preferiblemente, el disolvente es tolueno.
45
50

En una realización preferida de la presente invención, la base usada para liberar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de la sal descrita antes es una base de carbonato o una base de fosfato. Preferiblemente, la base es K_2CO_3 , $KHCO_3$, Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, Na_3PO_4 o Na_2HPO_4 . Más preferiblemente, la base es K_2CO_3 .
55

Con el fin de aumentar la pureza, el enantiómero (α S, β R) obtenido se puede además recristalizar en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol o tolueno, como se describe en lo sucesivo.
60

La presente invención se refiere también a la sal del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular la sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol*4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

Segunda realización

5 Como ya se ha indicado antes, una alternativa para aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolución óptica con el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, como agente de resolución, de acuerdo con la presente invención, es un proceso en el que cristaliza la sal del (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el agente de resolución.

10 Por lo tanto, la presente invención se refiere también a un proceso para aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolución óptica con el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, como agente de resolución, en el
15 que cristaliza la sal del (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el agente de resolución, comprendiendo dicho proceso

20 a) hacer reaccionar una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol con dicho agente de resolución en un disolvente adecuado;

b) separar la sal resultante del (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y dicho agente de resolución de la mezcla de reacción obtenida en a);

25 c) aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de las aguas madre residuales obtenidas después de separar la sal resultante de la mezcla de reacción.

30 Para este proceso alternativo, el 4-óxido de (11bS)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina es un agente de resolución preferido, y por lo tanto la presente invención se refiere también a un proceso para aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolución óptica con el 4-óxido de (11bS)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina como agente de resolución, en el
que cristaliza la sal del (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el agente de resolución, comprendiendo dicho proceso

35 a) hacer reaccionar una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol con dicho agente de resolución en un disolvente adecuado;

40 b) separar la sal resultante del (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y dicho agente de resolución de la mezcla de reacción obtenida en a);

c) aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de las aguas madre residuales obtenidas después de separar la sal resultante de la mezcla de reacción.

45 En los procesos alternativos descritos antes, las realizaciones preferidas del disolvente usado en a) y la cantidad de agente de resolución, en particular el 4-óxido de (11bS)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, son comparables con los que se ha descrito en lo que antecede para la primera realización. Por lo tanto, todas las realizaciones preferidas descritas antes para el disolvente en a) y la cantidad de agente de resolución, se aplican también para la segunda realización.

50 También el procedimiento de siembra descrito en lo que antecede para la primera realización se aplica para la segunda realización, lo que significa que las realizaciones preferidas del proceso alternativo abarcan un proceso en el que la mezcla de reacción en a) se siembra con semillas de la sal de (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular con semillas de la sal de (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol*4-óxido de (11bS)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina. Las semillas se pueden añadir antes de añadir el agente de resolución a la mezcla de reacción, después de añadir el agente de resolución a la mezcla de reacción, o preferiblemente antes y después de añadir el agente de resolución a la mezcla de reacción, de forma análoga a lo que se ha descrito para la primera realización.

60 Se pueden obtener semillas de la sal del (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular semillas de la sal de (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol*4-óxido de (11bS)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, de procesos realizados previamente de acuerdo con la segunda realización.

Para la segunda realización, también se prefiere añadir el agente de resolución a la mezcla de reacción en forma de una disolución. Los mismos disolventes descritos en lo que antecede para la primera realización también se pueden usar para la segunda realización.

5 En una realización preferida del proceso alternativo, la mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol es el diastereoisómero A.

10 Cuando cristaliza la sal formada del (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular la sal de (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol*4-óxido de (11bS)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, se puede separar de la mezcla de reacción, por ejemplo, por filtración.

15 Cuando se usa el diastereoisómero A como la mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, el enantiómero (α S, β R) deseado se puede aislar de las aguas madre residuales, por ejemplo, por extracción con un disolvente adecuado. Un ejemplo de un disolvente de extracción adecuado es, por ejemplo, tolueno y una disolución acuosa alcalina, p. ej., una disolución acuosa de K_2CO_3 . La cantidad residual del agente de resolución en las aguas madre quedará retenida en la capa acuosa alcalina, mientras que el enantiómero (α S, β R) deseado estará presente en la capa orgánica. Después de separar la capa orgánica de la capa acuosa usando técnicas bien conocidas para el experto en la materia, dicha capa orgánica se puede concentrar hasta sequedad, por ejemplo a vacío, dando como resultado el enantiómero (α S, β R) deseado.

25 Alternativamente, el enantiómero (α S, β R) se puede aislar de las aguas madre residuales aplicando el proceso de la primera realización. El líquido de las aguas madre es, de hecho, una mezcla de formas estereoisómeras en las que el enantiómero (α S, β R) deseado está presente de forma predominante comparado con el enantiómero (α R, β S).

30 El enantiómero (α S, β R) obtenido se puede recrystalizar además en un disolvente adecuado, p. ej., etanol o tolueno, como se describe en lo sucesivo.

Síntesis de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol

35 Una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol que incluyen el diastereoisómero A del cual se va a aislar el enantiómero deseado (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol se puede preparar de acuerdo con el protocolo descrito en el documento WO 2004/011436, que se incorpora en el presente documento por referencia.

40 Alternativamente, también se puede preparar una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol haciendo reaccionar 3-bencil-6-bromo-2-metoxiquinolona con diisopropilamida de litio y (3-dimetilamino)-1'-propionaftona en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, un disolvente apolar aprótico tal como un éter, preferiblemente tetrahidrofurano, preferiblemente a temperatura reducida, tal como a una temperatura inferior a 0 °C, más preferiblemente de -70 a -80 °C, seguido de la adición de un ácido adecuado, tal como por ejemplo, ácido acético.

45 La mezcla así obtenida de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol se puede enriquecer opcionalmente con el diastereoisómero A sembrando la mezcla de reacción con diastereoisómero B, obtenido en procesos de preparación previos de acuerdo con la presente invención, u obtenido de acuerdo con el protocolo descrito en el documento WO 2004/011436, con el fin de promover la cristalización del diastereoisómero B seguido de filtración de dicho diastereoisómero B. La mezcla resultante de formas estereoisómeras opcionalmente se puede enriquecer más con el diastereoisómero A por cristalización en un disolvente adecuado tal como por ejemplo etanol. El enriquecimiento (o purificación) de una mezcla de reacción con un diastereoisómero o enantiómero específico significa que la relación de ese diastereoisómero o enantiómero específico respecto al otro es mayor.

50 Por lo tanto, la presente invención se refiere también a un proceso para preparar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, comprendiendo dicho proceso

60 a) hacer reaccionar 3-bencil-6-bromo-2-metoxiquinolona con diisopropilamida de litio y (3-dimetilamino)-1'-propionaftona en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, un disolvente apolar aprótico tal como un éter, preferiblemente tetrahidrofurano, preferiblemente a temperatura reducida, tal como a una temperatura inferior a 0 °C, seguido de la adición de un ácido adecuado, tal como por ejemplo, ácido acético; y

b) aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de la mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol obtenida en a) usando el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular el 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, de acuerdo con los procesos descritos en lo que antecede, en particular en la primera realización.

O en otras palabras, la presente invención también se refiere a un proceso para aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, de acuerdo con procesos descritos antes, en el que la mezcla de las formas estereoisómeras se obtiene:

a) haciendo reaccionar 3-bencil-6-bromo-2-metoxiquinolina con diisopropilamida de litio y (3-dimetilamino)-1'-propionaftona en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, un disolvente apolar aprótico tal como un éter, preferiblemente tetrahidrofurano, preferiblemente a temperatura reducida, tal como a una temperatura inferior a 0 °C, seguido de la adición de un ácido adecuado, tal como por ejemplo, ácido acético.

La presente invención también se refiere a un proceso que comprende

a) hacer reaccionar 3-bencil-6-bromo-2-metoxiquinolina con diisopropilamida de litio y (3-dimetilamino)-1'-propionaftona en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, un disolvente apolar aprótico tal como un éter, preferiblemente tetrahidrofurano, preferiblemente a temperatura reducida, tal como a una temperatura inferior a 0 °C, seguido de la adición de un ácido adecuado, tal como por ejemplo, ácido acético;

b) enriquecer (o purificar) la mezcla de reacción obtenida en a) con la mezcla racémica del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, separando la mezcla racémica del (α R, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el (α S, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, de la mezcla de reacción;

c) aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de la mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol obtenida en b) usando el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular el 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, de acuerdo con los procesos descritos en lo que antecede, en particular en la primera realización.

O en otras palabras, la presente invención también se refiere a un proceso para aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de acuerdo con procesos descritos antes, en el que la mezcla de formas estereoisómeras se obtiene

a) haciendo reaccionar 3-bencil-6-bromo-2-metoxiquinolina con diisopropilamida de litio y (3-dimetilamino)-1'-propionaftona en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, un disolvente apolar aprótico tal como un éter, preferiblemente tetrahidrofurano, preferiblemente a temperatura reducida, tal como a una temperatura inferior a 0 °C, seguido de la adición de un ácido adecuado, tal como por ejemplo, ácido acético;

b) enriqueciendo (o purificando) la mezcla obtenida en a) con la mezcla racémica del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, separando la mezcla racémica del (α S, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el (α R, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, de la mezcla de reacción.

La presente invención se refiere además a un proceso que comprende

a) hacer reaccionar 3-bencil-6-bromo-2-metoxiquinolina con diisopropilamida de litio y (3-dimetilamino)-1'-propionaftona en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, un disolvente apolar aprótico tal como un éter, preferiblemente tetrahidrofurano, preferiblemente a temperatura reducida, tal como a una temperatura inferior a 0 °C, seguido de la adición de un ácido adecuado, tal como por ejemplo, ácido acético;

b) enriquecer (o purificar) la mezcla de reacción obtenida en a) con la mezcla racémica del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, separando la mezcla racémica del (α R, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el (α S, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, de la mezcla de reacción;

c) cristalizar las formas estereoisómeras resultantes del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de la mezcla de reacción obtenida en b) en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol o una mezcla de éter / alcohol, preferiblemente un alcohol, en el que el alcohol es preferiblemente etanol y el éter es preferiblemente tetrahidrofurano;

5 d) aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de la mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol obtenida en c) usando el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, en particular el 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, de acuerdo con los procesos descritos en lo que antecede, en particular en la primera realización.

O en otras palabras, la presente invención también se refiere a un proceso para aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol a partir de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, de acuerdo con los procesos descritos antes, en el que la mezcla de formas estereoisómeras se obtiene

15 a) haciendo reaccionar 3-bencil-6-bromo-2-metoxiquinolona con diisopropilamida de litio y (3-dimetilamino)-1'-propionaftona en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, un disolvente apolar aprótico tal como un éter, preferiblemente tetrahidrofurano, preferiblemente a temperatura reducida, tal como a una temperatura inferior a 0 °C, seguido de la adición de un ácido adecuado, tal como por ejemplo, ácido acético;

b) enriqueciendo (o purificando) la mezcla obtenida en a) con la mezcla racémica del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, separando la mezcla racémica del (α S, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el (α R, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, de la mezcla de reacción; y

c) cristalizar las formas estereoisómeras resultantes del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de la mezcla de reacción obtenida en b) en un disolvente adecuado.

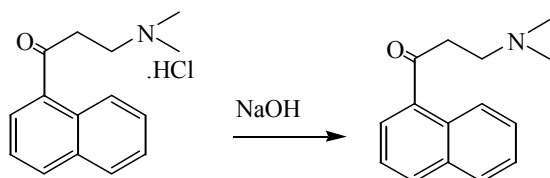
30

Parte experimental

A. Preparación de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol

35

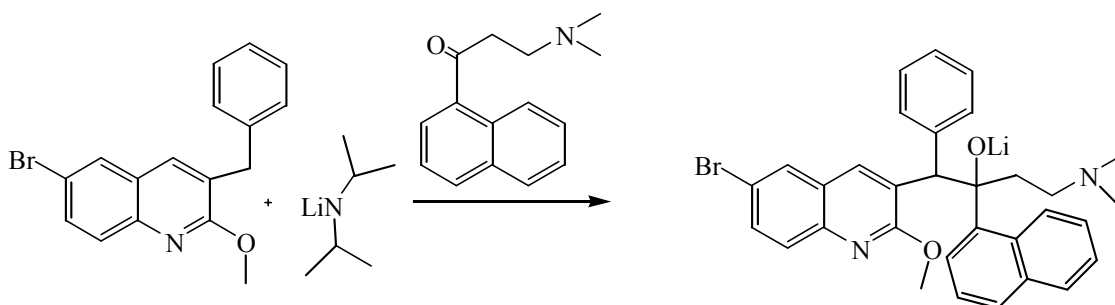
Etapa A



40 Se disolvió (3-dimetilamino)-1'-propionaftona-HCl (48,47 g; 183,8 mmol) en agua (157,5 g) y se agitó de 5 a 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido sódico (51,46 g; 386 mmol) en forma de una disolución al 30 % en agua y la mezcla de reacción se agitó durante 10 a 15 min. Se añadió tolueno (105 g) y la mezcla se agitó durante 10 a 15 min seguido de separación de las capas. Se añadió agua (100 g) a la capa orgánica y se continuó agitando durante 10 a 15 min, seguido de separación de las capas. La capa orgánica se concentró a vacío de 50 a 60 °C, dando 98,2 % de (3-dimetilamino)-1'-propionaftona.

45

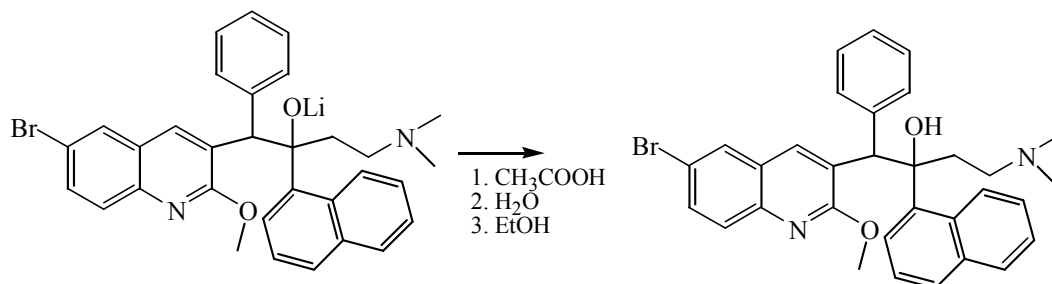
Etapa B



Se añadió a tetrahidrofurano (74 g) diisopropilamida de litio (92,4 g; 228 mmol) en forma de una disolución al 25 % en tetrahidrofurano, heptano y etilbenceno en atmósfera de N₂ de 20 a 25 °C. La disolución se enfrió de -70 a -80 °C y se añadió gota a gota 3-bencil-6-bromo-2-metoxiquinolina (57,4 g; 175 mmol) en tetrahidrofurano (74 g) durante 90 min (de 80 a 150 min). La mezcla de reacción se agitó durante 90 min (80-150 min) de -70 a -80 °C.

Se añadió gota a gota una disolución de (3-dimetilamino)-1'-propionaftona (45,7 g; 175 mmol; preparada de acuerdo con la etapa A) en tetrahidrofurano (74 g) a la mezcla de reacción durante 90 min (80-150 min) de -70 a -80 °C. La mezcla de reacción se agitó de -70 a -80 °C durante 14 h (de 8 a 15 h).

Etapa C



La mezcla de reacción obtenida en la etapa B se añadió a una disolución previamente enfriada (-10 °C) de ácido acético (39 g; 438 mmol) en tetrahidrofurano (39 g) durante 10 a 30 min. 15 min después de completarse la adición, la mezcla se sembró con el diastereoisómero B (0,05 g; 0,1 mmol) obtenido de procesos de preparación previos y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h (de 5 a 7 h) de 0 a 5 °C. Se añadió agua (200 g) gota a gota durante 5 a 30 min y la mezcla de reacción se agitó durante 30 a 40 min de 0 a 5 °C. El diastereoisómero B se separó por filtración y se lavó dos veces con tetrahidrofurano (30 g para cada etapa de lavado). Se separaron las dos capas. La capa madre orgánica se concentró a vacío de 50 a 55 °C. Se añadió etanol (250 g) y la mezcla de reacción se concentró más a vacío de 50 a 60 °C. La mezcla se enfrió durante 0,5 a 1,5 h a 0 °C (de -5 a 5 °C) y se agitó durante 1 a 2 h a esta temperatura, seguido de filtración. El residuo del filtro se lavó dos veces con etanol (50 g para cada etapa de lavado) y el producto obtenido se secó a 80 °C (de 75 a 85 °C) a vacío. Rendimiento: 37,48 g de un sólido que contenía 82,7 % (p / p) del diastereoisómero A y 7,7 % (p / p) del diastereoisómero B.

B. Aislamiento del enantiómero específico (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de una mezcla de formas estereoisómeras usando el 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina

El sólido obtenido en la etapa C (30,45 g; 50 mmol; 1 eq.) se suspendió en acetona (193,3 g) a una temperatura de 20 a 30 °C. Esta suspensión se sembró con sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol*4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina (9 mg; 0,016 mmol) obtenida de procesos de preparación previos. El 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina (17,60 g; 50 mmol; 1 eq.) se disolvió en dimetilsulfóxido (38,7 g) de 40 a 50 °C y esta disolución se añadió mediante un filtro a la suspensión anterior en acetona en una ventana de tiempo de 5 a 15 min. Después, la mezcla de reacción se volvió a sembrar con la sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol*4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina (9 mg; 0,016 mmol) obtenida de procesos de preparación previos. La suspensión resultante se agitó durante 60 min (de 45 a 75 min), seguido de calentamiento a reflujo. La suspensión se agitó durante 60 min (de 45 a 75 min) a reflujo, seguido de enfriamiento a 25 °C (de 20 a 30 °C) en 30 a 60 min y se agitó durante 1 a 2 h de 20 a 30 °C. El sólido resultante se separó por filtración y se lavó dos veces con acetona (62,5 g para cada etapa de lavado). El residuo resultante (59 g) se suspendió en acetona (185,4 g) y la suspensión se calentó a reflujo y se agitó a reflujo durante 2 h (de 1,5 a 2,5 h) seguido de enfriamiento a 25 °C (de 20 a 30 °C) en 30 a 45 min y agitación durante 45 a 75 min. El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con acetona (47 g) seguido de lavado con tolueno (55 g).

El sólido obtenido (54,96 g) se suspendió en tolueno (40,3 g) y se trató (1,4 eq.) con una disolución de carbonato potásico al 10 % (4,23 g de K₂CO₃ en 38,02 g de agua purificada). La mezcla se calentó a 80-85 °C y se separó la capa acuosa.

A la capa orgánica se añadió una disolución de carbonato potásico (0,4 eq.) (1,23 g de K₂CO₃ en 11,07 g de agua purificada). Después de agitar durante 5 a 15 min, la capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con agua purificada (11,8 g) de 80 a 85 °C.

La capa orgánica se concentró a 55 °C (de 50 a 60 °C) a vacío.

ES 2 383 908 T3

5 El residuo se trató con etanol (69 g) a una temperatura ≥ 45 a 50 °C seguido de enfriamiento en 0,5 a 1,5 h de 0 a 5 °C y agitación durante 0,5 a 1 h a esta temperatura. El sólido resultante se separó por filtración, se lavó dos veces con etanol (18 g para cada etapa) y se secó a vacío a 70 °C (de 65 a 75 °C). Rendimiento: 39 % en peso (o 78 % en peso calculado en el enantiómero deseado) de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol (pureza por HPLC: $> 99,6$ %; exceso enantiomérico $> 99,8$ %, p.f. $182-184$ °C).

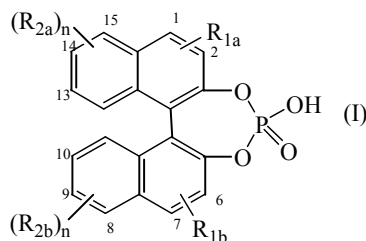
10 La pureza se determinó por HPLC usando una columna YMC-Pack ODS-AQ ($150 \times 4,6$ mm, $3 \mu\text{m}$) usando como fase móvil: Fase móvil A: agua / ácido trifluoroacético (1000 ml / 1 ml); Fase móvil B: acetonitrilo / ácido trifluoroacético (1000 ml / 0,8 ml); gradiente de elución empezando con 75 % de A y 25 % de B \rightarrow 10 % de A y 90 % de B.

El exceso enantiomérico se determinó por HPLC usando una columna Cyclobond I RSP ($250 \times 4,6$ mm) usando como fase móvil: MeOH / agua / acetato amónico (60 ml / 40 ml / 0,154 g) ajustado a pH 7 con ácido acético.

15 El producto obtenido (19,0 g) se suspendió en tolueno (10,96 g) y se calentó a 90 °C. La mezcla se filtró en caliente y el filtro se lavó con tolueno (1,5 g). La disolución se enfrió a 70 °C y se añadió etanol (22,16 g) gota a gota. Durante la adición del etanol el producto empezó a cristalizar (opcionalmente se añadieron unos pocos mg de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol). Se añadió gota a gota etanol adicional (32,31 g) a 65 °C y la suspensión se enfrió a 0 °C y se agitó durante 1 h. El residuo se separó por filtración
20 y se lavó con etanol en 2 partes (52 g). El producto resultante se secó (de 40 a 70 °C), dando 17,07 g de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolución óptica con el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo como agente de resolución, comprendiendo dicho proceso
- 5 a) hacer reaccionar una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol con dicho agente de resolución en un disolvente adecuado;
- 10 b) separar la sal cristalizada resultante del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y dicho agente de resolución de la mezcla de reacción obtenida en a);
- 15 c) opcionalmente recrystalizar o suspender la sal obtenida en b) en un disolvente adecuado;
- d) liberar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de la sal obtenida en b) o c).
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral o un derivado del mismo, es un compuesto quiral de fórmula (I)
- 20



en la que

- 25 n es un número entero igual a 1 ó 2;
- R_{1a} y R_{1b} cada uno independientemente representa hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con arilo; arilo; naftilo; Si(fenilo)₃; alquiloxi C₁₋₆; antraceno; alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con arilo;
- 30 R_{2a} y R_{2b} cada uno independientemente representa hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con arilo; arilo; alqueno C₂₋₁₂; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con fenilo; nitro; hidroxilo;
- R_{2a} en la posición 14 y en la posición 15 del 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina también se pueden considerar juntos para formar junto con el anillo de naftilo al que están unidos ambos sustituyentes R_{2a} 13-metil-12,13,14,15,16,17-hexahidro-11H-ciclopenta[a]fenantreno; R_{2b} en la posición 8 y en la posición 9 del 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina también se pueden considerar juntos para formar junto con el anillo de naftilo al que están unidos ambos sustituyentes R_{2b} 13-metil-12,13,14,15,16,17-hexahidro-11H-ciclopenta[a]fenantreno; arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de alquilo C₁₋₆, polihalogenoalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ sustituido con fenilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, o naftilo.
- 35
- 40
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente de resolución es el 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d: 1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.
- 45
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que el disolvente adecuado en a) es una cetona, un éster, una mezcla de una cetona con un disolvente polar aprótico o una mezcla de un éster con un disolvente polar aprótico.
- 50
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que el disolvente adecuado en a) es una cetona o una mezcla de una cetona con un disolvente polar aprótico.
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la cetona es acetona o etilmetilcetona, y en el que el disolvente polar aprótico es dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida.
- 55
7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el disolvente adecuado es acetona.
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el disolvente adecuado es una mezcla de acetona y

dimetilsulfóxido.

- 5 9. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la mezcla de reacción en a) se siembra con semillas de la sal del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el agente de resolución, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, antes de añadir el agente de resolución a la mezcla de reacción.
- 10 10. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la mezcla de reacción en a) se siembra con semillas de la sal del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el agente de resolución, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, después de añadir el agente de resolución a la mezcla de reacción.
- 15 11. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la mezcla de reacción en a) se siembra con semillas de la sal del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el agente de resolución, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, antes y después de añadir el agente de resolución a la mezcla de reacción.
- 20 12. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el agente de resolución se añade a la mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol en forma de una disolución en un disolvente adecuado.
- 25 13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el disolvente adecuado es un disolvente polar aprótico.
- 30 14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el disolvente polar aprótico es dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida o *N*-metilpirrolidina.
- 35 15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el disolvente polar aprótico es dimetilsulfóxido o *N,N*-dimeilformamida.
- 40 16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el disolvente polar aprótico es dimetilsulfóxido.
- 45 17. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que la etapa de recristalización o suspensión en c) se lleva a cabo en acetona, *N,N*-dimetilformamida, una mezcla de *N,N*-dimetilformamida / agua, una mezcla de dimetilsulfóxido / agua, una mezcla de dimetilsulfóxido / acetona, una mezcla de dimetilsulfóxido / alcohol o una mezcla de *N,N*-dimetilformamida / alcohol.
- 50 18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la recristalización o suspensión se lleva a cabo en acetona.
- 55 19. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que la liberación de la base de la sal en d) se lleva a cabo haciendo reaccionar la sal en un disolvente adecuado con una base adecuada.
- 60 20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el disolvente adecuado es un disolvente orgánico que es inmiscible con agua o disoluciones salinas acuosas.
- 65 21. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el disolvente es tolueno o tetrahidrofurano.
22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el disolvente es tolueno.
23. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en el que la base es una base de carbonato o una base de fosfato.
24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la base es K_2CO_3 , $KHCO_3$, Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, Na_3PO_4 o Na_2HPO_4 .
25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que la base es K_2CO_3 .
26. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que la cantidad de agente de resolución está en el intervalo de 0,5 a 1,5 equivalentes calculados en la suma de las formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol presentes en la mezcla en a).
27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que la cantidad del agente de resolución es 1 equivalente calculado en la suma de las formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol presentes en la mezcla en a).

28. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en el que la mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol es una mezcla en la que está presente de forma predominante la mezcla racémica del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol.
29. Un proceso para aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en el que la mezcla de las formas estereoisómeras se obtiene
- a) haciendo reaccionar 3-bencil-6-bromo-2-metoxiquinolona con diisopropilamida de litio y (3-dimetilamino)-1'-propionaftona en un disolvente adecuado, seguido de la adición de un ácido adecuado.
30. Un proceso para aislar el (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de una mezcla de formas estereoisómeras del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de acuerdo con la reivindicación 28, en el que la mezcla de formas estereoisómeras se obtiene
- a) haciendo reaccionar 3-bencil-6-bromo-2-metoxiquinolona con diisopropilamida de litio y (3-dimetilamino)-1'-propionaftona en un disolvente adecuado, seguido de la adición de un ácido adecuado;
- b) enriqueciendo la mezcla obtenida en a) con la mezcla racémica del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, separando la mezcla racémica del (α S, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el (α R, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, de la mezcla de reacción.
31. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 30, en el que la mezcla de las formas estereoisómeras se obtiene
- a) haciendo reaccionar 3-bencil-6-bromo-2-metoxiquinolona con diisopropilamida de litio y (3-dimetilamino)-1'-propionaftona en un disolvente adecuado, seguido de la adición de un ácido adecuado;
- b) enriqueciendo la mezcla obtenida en a) con la mezcla racémica del (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, separando la mezcla racémica del (α S, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol y el (α R, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, de la mezcla de reacción; y
- c) cristalizando las formas estereoisómeras resultantes del 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de la mezcla de reacción obtenida en b) en un disolvente adecuado.
32. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 31, en el que el disolvente adecuado en c) es un alcohol o una mezcla de éter / alcohol.
33. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 31, en el que el disolvente adecuado en c) es un alcohol.
34. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32 ó 33, en el que el alcohol es etanol.
35. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 34, en el que el disolvente adecuado en a) es un disolvente apolar aprótico.
36. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 35, en el que el disolvente apolar aprótico es un éter.
37. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 36, en el que el éter es tetrahidrofurano.
38. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 37, en el que la reacción en a) se lleva a cabo a una temperatura inferior a 0 °C.
39. Una sal que tiene la fórmula (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol*4-óxido de (11bR)-4-hidroxi-nafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.