

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 782**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 207/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08863591 .7**

96 Fecha de presentación: **09.12.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2234997**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2010**

54

Título: **Proceso de obtención de derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina**

30

Prioridad:

19.12.2007 EP 07150174

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

13.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

13.12.2012

73

Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72

Inventor/es:

**ABRECHT, STEFAN;
ADAM, JEAN-MICHEL y
FETTES, ALEC**

74

Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

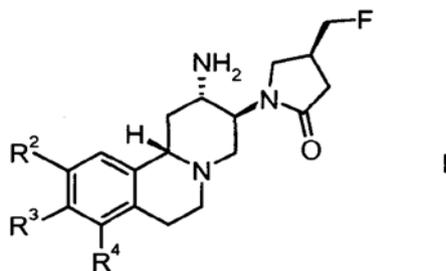
ES 2 392 782 T3

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

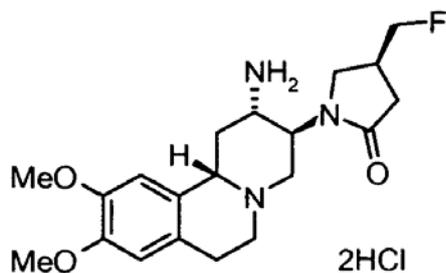
Proceso de obtención de derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina

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



10 en la que R^2 , R^3 y R^4 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior y alqueno inferior, dichos alquilo inferior, alcoxi inferior y alqueno inferior pueden estar opcionalmente sustituidos por un resto elegido entre (alcoxi inferior)carbonilo, arilo y heterociclilo, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con el DPP IV.

15 La presente invención se refiere en especial a un proceso de obtención de un derivado de la pirido[2,1-a]isoquinolina de la fórmula

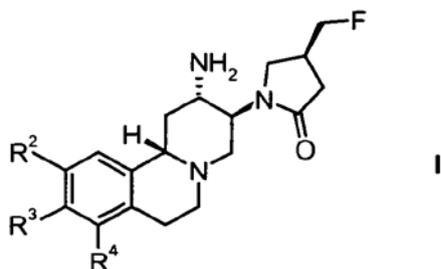


9

20 Los derivados de la pirido[2,1-a]isoquinolina de la fórmula I son se han descrito en la solicitud PCT de patente internacional WO 2005/000848.

25 Uno de los principales objetivos de la síntesis de los compuestos de la fórmula I consiste en la introducción de centros quirales en el resto pirido[2,1-a]isoquinolina, que en la síntesis según la solicitud PCT de patente internacional WO 2005/000848 requiere un estadio posterior de separación de los enantiómeros por HPLC quiral. Sin embargo, semejante proceso resulta difícil de llevar a la práctica en escala industrial. Por consiguiente, el problema a resolver consiste en encontrar un proceso alternativo adecuado que permita obtener el isómero óptico deseado en un estadio anterior del proceso, que proporcione un rendimiento elevado y que pueda realizarse a escala industrial.

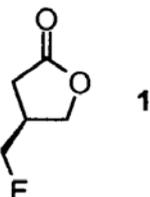
30 Ahora se ha encontrado que el proceso de la presente invención, que se describe a continuación, permite resolver este problema. El proceso de obtención de los derivados de pirido[2,1-a]isoquinolina de la fórmula



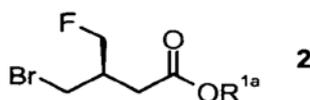
35

en la que R^2 , R^3 y R^4 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior y alqueno inferior, dichos alquilo inferior, alcoxi inferior y alqueno inferior pueden estar opcionalmente sustituidos por un resto elegido entre (alcoxi inferior)carbonilo, arilo y heterociclilo, y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, dicho proceso consta de los pasos siguientes:

- 5 a) apertura del anillo de la (S)-4-fluorometil-dihidro-furan-2-ona de la fórmula



- 10 y posterior esterificación para generar el (R)-4-bromo-3-fluorometil-butirato de la fórmula



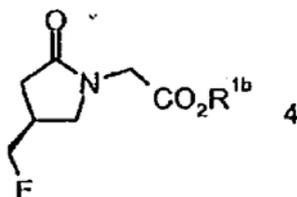
- 15 en la que R^{1a} es alquilo inferior;

b) convertir el (R)-4-bromo-3-fluorometil-butirato de la fórmula (2) por reacción de un éster de alquilo de la glicina protegida sobre N en un (S)-4-(alcoxicarbonilmetil-amino)-3-fluorometil-butirato protegido sobre N de la fórmula



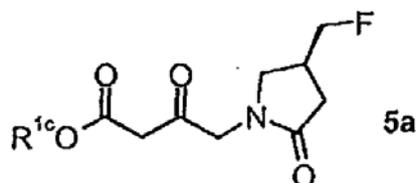
en la que R^{1a} y R^{1b} son alquilo inferior y Prot es el grupo bencilo;

- 25 c) desproteger el (S)-4-(alcoxicarbonilmetil-amino)-3-fluorometilbutirato de la fórmula (3) protegido sobre N y a continuación cerrar el anillo para formar el ((S)-4-fluorometil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetato de la fórmula



- 30 en la que R^{1b} es alquilo inferior;

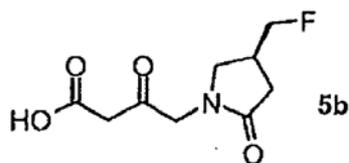
d) convertir el ((S)-4-fluorometil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetato de la fórmula (4) en el ((S)-4-fluorometil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butirato de la fórmula



- 35 en la que R^{10} es bencilo o 1-fenil-etilo o una sal del mismo;

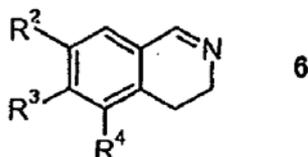
e) transformar el ((S)-4-fluorometil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butirato de la fórmula (5a) en el ácido ((S)-4-fluorometil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butírico de la fórmula

40

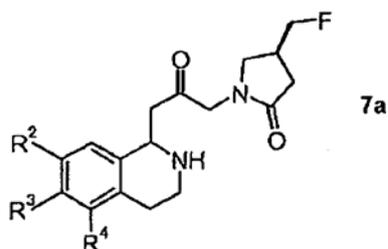


o en una sal del mismo;

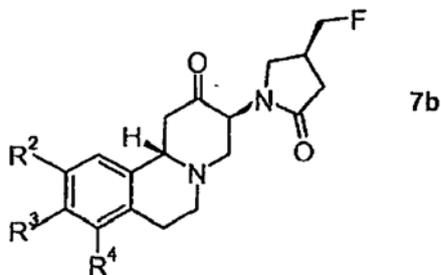
- 5 f) condensar el ácido ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butírico de la fórmula (5b) con un derivado de isoquinolina de la fórmula



- 10 o una sal del mismo, en la que R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos anteriormente, para formar un compuesto de la fórmula

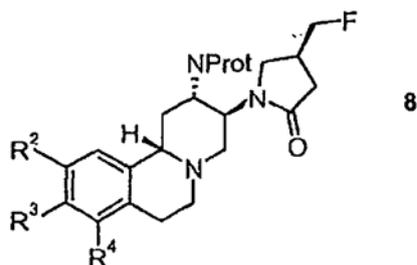


- 15 en la que R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos anteriormente, o una sal del mismo, y a continuación cerrar el anillo del compuesto de la fórmula (7a) con formaldehído para formar el derivado (3S,11bS)-3-((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona de la fórmula



- 20 en la que R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos anteriormente, o una sal del mismo;

- 25 g) transformar el derivado (3S,11bS)-3-((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona de la fórmula (7b) en la (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino(protegido sobre N)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona de la fórmula



- 30 en la que R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos anteriormente y Prot es el grupo bencilo, o una sal del mismo;

h) eliminar el grupo protector Prot de la (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino(protegido sobre N)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona de la fórmula (8).

5 A menos que se indique otra cosa, las siguientes definiciones se establecen para ilustrar y detallar 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 de uno a seis átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro.

10 El término "halógeno" indica el flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferido el flúor, bromo y cloro.

15 El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo monovalente, lineal o ramificado, que tiene de uno a seis átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ilustra además con los restos del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etil-butilo. Los restos alquilo inferior preferidos son el metilo y el etilo, siendo especialmente preferido el metilo.

20 El término "alqueno" se emplea aquí para indicar un resto formado por una cadena de hidrocarburo, sustituida o sin sustituir, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4 átomos de carbono, y que tiene uno o dos dobles enlaces olefínicos, con preferencia un doble enlace olefínico. Los ejemplos son el vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo) o 2-butenilo (crotilo).

25 El término "alcoxi" indica un grupo R'-O-, en el que R' es alquilo. El término "alcoxi inferior" indica un grupo R'-O-, en el que R' es un resto alquilo inferior ya definido antes. Los ejemplos de grupos 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 grupo R'-O-C(O)-, en el que R' es un resto alquilo inferior ya definido antes.

30 El término "arilo" indica un resto carbocíclico aromático monocíclico monovalente, por ejemplo el fenilo.

El término "heterociclilo" indica un resto N-heterocíclico saturado o aromático, de 5 ó 6 eslabones, elegido entre el piridilo, tiazolilo y morfolino.

35 El término "sal" indica las sales formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo con el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, con preferencia con el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo con el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína.

40 Además, estas sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a: las sales sódica, potásica, de litio, amónica, cálcica, magnésica. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, que incluyen las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina.

50 El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de los compuestos de la fórmula I con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo 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, que no son tóxicas para los organismos vivos. Las sales preferidas con ácidos son los formiatos, maleatos, citratos, clorhidratos, bromhidratos y las sales del ácido metanosulfónico, siendo especialmente preferidos los clorhidratos.

55 Paso a)

60 En el paso a) se abre el anillo de la (S)-4-fluormetil-dihidro-furan-2-ona de la fórmula (1) y se realiza la posterior esterificación, formándose el (R)-4-bromo-3-fluormetil-butirato de la fórmula (2).

La reacción de apertura del anillo normalmente se lleva a cabo con ácido bromhídrico, de modo conveniente con ácido bromhídrico en solución en ácido acético, a una temperatura de 20°C a 100°C, con preferencia de 40°C a 80°C.

Para la esterificación posterior se añade a la mezcla reaccionante un alcohol inferior, con preferencia metanol o etanol, con mayor preferencia se añade el metanol. La temperatura de la reacción no es crítica, pero normalmente se mantiene por debajo de 40°C.

5 Como alternativa, la abertura del anillo y la esterificación pueden efectuarse directamente por reacción de la (S)-4-fluormetil-dihidrofuran-2-ona con una solución de ácido bromhídrico en el alcohol inferior en las condiciones descritas previamente.

10 Una vez finalizada la reacción puede aislarse el (R)-4-bromo-3-fluormetil-butirato de la fórmula (2) aplicando métodos de separación en medio acuoso, que los expertos ya conocen. La purificación ulterior del producto puede realizarse por destilación.

Paso b)

15 En el paso b) se convierte el (R)-4-bromo-3-fluormetil-butirato de la fórmula (2) por reacción con un éster de alquilo de la glicina protegido sobre N en (S)-4-(alcoxycarbonilmetil-amino)-3-fluormetil-butirato protegido sobre N de la fórmula (3).

20 El (R)-4-bromo-3-fluormetil-butirato preferido de la fórmula (2) es el correspondiente butirato de metilo.

El éster de alquilo de la glicina protegido sobre N apropiado es un éster de alquilo inferior de la glicina protegido sobre N, con preferencia un éster de metilo o etilo.

25 Por consiguiente, el éster de alquilo de la glicina protegido sobre N más preferido es el éster de etilo de la glicina protegido con bencilo sobre N.

30 La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente aprótico polar adecuado, por ejemplo en acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano o trietilamina, con preferencia en acetonitrilo, a una temperatura de reacción comprendida entre 60°C y la temperatura de reflujo del disolvente, normalmente a la temperatura de reflujo del disolvente.

35 El producto del paso b), con preferencia el (S)-4-(bencil-etoxicarbonilmetil-amino)-3-fluormetil-butirato de metilo puede aislarse aplicando métodos, que los expertos ya conocen, por ejemplo eliminando el disolvente. La purificación puede realizarse filtrando el residuo a través de gel de sílice, empleando como eluyente un disolvente orgánico adecuado o una mezcla de disolventes orgánicos, por ejemplo una mezcla de acetato de etilo y heptano.

Paso c)

40 En el paso c) se efectúa la desprotección del (S)-4-(alcoxycarbonilmetil-amino)-3-fluormetil-butirato protegido sobre N de la fórmula (3) y posterior cierre del anillo, para formar el ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetato de la fórmula (4).

45 En el primer paso se elimina el grupo protector de N "Prot" mediante una hidrogenólisis realizada en condiciones que los expertos ya conocen (véase p.ej. "Hydrogenolysis of Benzyl Groups Attached to Oxygen, Nitrogen, or Sulfur", en Org. React. (NY.) 7, 263).

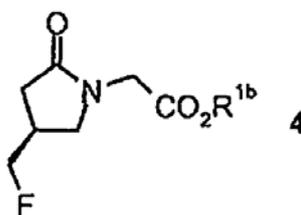
50 Para la desbencilación preferida puede realizarse en general la hidrogenólisis con una presión de hidrógeno de 1 bar a 10 bares en presencia de un catalizador habitual de hidrogenación, por ejemplo paladio o platino, sobre un soporte inerte, por ejemplo carbón, y empleando como disolvente un alcohol inferior, con preferencia etanol.

La temperatura de reacción se elige de modo conveniente entre 0°C y 60°C, con preferencia entre 10°C y 30°C.

55 El cierre del anillo puede observarse ya en el curso de la hidrogenólisis. El cierre del anillo completo puede lograrse elevando la temperatura de reacción, con preferencia a la temperatura de reflujo del disolvente. El catalizador puede filtrarse antes de elevar la temperatura.

El producto del paso c), con preferencia el ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetato de etilo puede aislarse de la mezcla reaccionante eliminando el disolvente y, si se desea, por destilación posterior del residuo.

60 El ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetato de la fórmula



en la que R^{1b} es alquilo inferior, en especial el ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetato de etilo, es nuevo y constituye, por tanto, otra forma de ejecución de la invención.

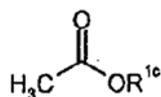
5

Paso d)

En el paso d) se realiza la conversión del ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetato de la fórmula (4) en el ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butarato de la fórmula (5a).

10

Inicialmente se desprotona el acetato de la fórmula



en la que R^{1c} es bencilo o 1-fenil-etilo, en presencia de una base orgánica fuerte no nucleófila, por ejemplo la LDA = diisopropilamida de litio, LiHMDS = hexametildisilazida de litio, KHMDS = hexametildisilazida potásica, NaHMDS = hexametildisilazida sódica o LiTMP = 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio, a una temperatura de 0°C a -100°C, con preferencia de 0°C a -40°C, en presencia de un disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo el tetrahidrofurano. Un grupo protector R^{1c} adecuado es el bencilo o 1-feniletilo, con preferencia el bencilo. Se emplea con preferencia el acetato de bencilo. Al enolato formado "in situ" se le puede añadir entonces a una temperatura de -50°C a 100°C, con preferencia de -60°C a -80°C, el ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetato de la fórmula (4), en presencia del mismo disolvente que se ha empleado para la formación del enolato.

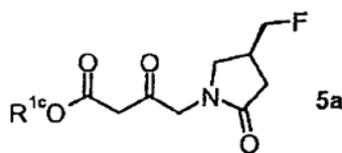
20

Una vez finalizada la reacción puede aislarse el ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxobutarato de la fórmula (5a), con preferencia el ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butarato de bencilo, aplicando métodos de separación acuosos, que los expertos ya conocen. La purificación del producto puede realizarse por filtración a través de gel de sílice empleando como eluyente un disolvente orgánico apropiado o una mezcla de disolventes orgánicos, por ejemplo una mezcla de acetato de etilo y heptano.

25

Los ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butaratos de la fórmula

30

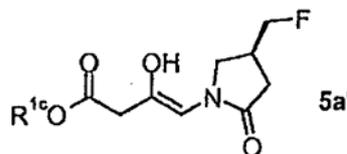


en la que R^{1c} es bencilo o 1-fenil-etilo, en particular el ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butarato de bencilo, o una sal del mismo, son compuestos nuevos y por lo tanto constituyen otra forma de ejecución de la invención.

35

Los β-cetoésteres presentan tautomería ceto-enólica y por lo tanto el ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butarato puede existir también en forma de enol de la fórmula

40



Paso e)

En el paso e) se efectúa la transformación del ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butarato de la fórmula (5a) en el ácido ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxobutírico de la fórmula (5b).

45

La formación del ácido consiste por lo general en una hidrogenólisis, que puede realizarse aplicando métodos que los expertos ya conocen (véase p.ej. W.H. Hartung, R. Smirnoff, "Hydrogenolysis of Benzyl Groups Attached to Oxygen, Nitrogen, or Sulfur", en Org. React. (NY.) 7, 263, 1953).

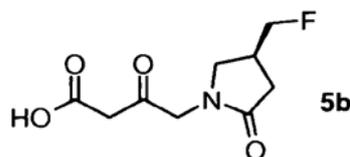
5 Normalmente se efectúa la reacción con una presión de hidrógeno de 1 bar a 10 bares, en presencia de un catalizador habitual de hidrogenación, por ejemplo paladio o platino, sobre un soporte inerte, por ejemplo carbón, y empleando como disolvente un alcohol inferior, con preferencia etanol.

La temperatura de reacción se elige de modo conveniente entre 0°C y 60°C, con preferencia entre 0°C y 30°C.

10 El ácido ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butírico resultante de la fórmula (5b) puede aislarse de la mezcla reaccionante filtrando el catalizador y eliminando el disolvente.

15 Sin embargo, es preferible no aislar el ácido ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butírico de la fórmula (5b), y utilizar el líquido filtrado (después de separar el catalizador) para el siguiente paso f).

El ácido ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butírico de la fórmula



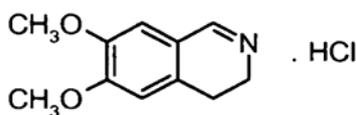
20 o una sal del mismo, es un compuesto nuevo y por consiguiente constituye otra forma de ejecución de la invención.

Paso f)

25 En el paso f) se condensa el ácido ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxobutírico de la fórmula (5b) con un derivado de isoquinolina de la fórmula (6) o una sal del mismo para formar un compuesto de la fórmula (7a) o una sal del mismo y después se cierra el anillo del compuesto de la fórmula (7a) con formaldehído para formar el derivado de la (3S,11bS)-3-((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona de la fórmula (7b).

30 Tal como se describe en el paso e) puede añadirse el líquido filtrado del paso e) y que contiene el ácido ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butírico de la fórmula (5b) al derivado de la isoquinolina de la fórmula (6) para generar el compuesto de la fórmula (7a) o una sal del mismo (en función de las condiciones de reacción y del procedimiento de aislamiento).

35 Un derivado adecuado de la isoquinolina de la fórmula (6) es la dihidroisoquinolina de la fórmula



6a.HCl

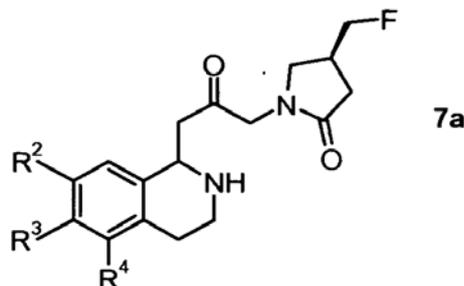
40 En este caso, las condiciones preferidas incluyen la reacción del ácido (S)-(4-fluormetil-2-oxopirrolidin-1-il)-3-oxobutírico de la fórmula (5b) con el compuesto de la fórmula (6a.HCl) en un disolvente apropiado, por ejemplo agua, alcoholes inferiores o con preferencia mezclas de los mismos. Es necesaria la adición de una base para que progrese la reacción. Entre las bases adecuadas son preferidas las sales de ácidos carboxílicos, con mayor preferencia el acetato sódico o potásico, incluso con mayor preferencia el acetato sódico. Las condiciones preferidas incluyen el uso de 0,05 a 1 equivalentes, con preferencia de 0,05 a 0,5 equivalentes, con mayor preferencia todavía de 0,1 a 0,2 equivalentes de acetato sódico en a mezcla de etanol, agua y opcionalmente heptano como co-disolvente. El producto de la fórmula (7a) puede introducirse de modo conveniente en el paso siguiente o puede aislarse por cristalización directa (de su sal clorhidrato) o puede aislarse por una método separativo de extracción.

50 La temperatura de reacción se elige en general entre 0°C y 40°C, con preferencia entre 20°C y 30°C. El intervalo óptimo de temperaturas puede variar en función del sustrato.

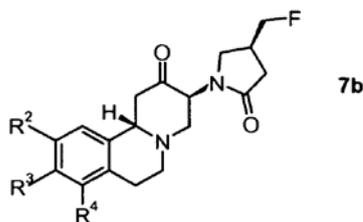
55 El posterior cierre de anillo puede realizarse con formaldehído acuoso a una temperatura de 20°C a 60°C, con preferencia de 20°C a 50°C. El intervalo óptimo de temperaturas puede variar en función del sustrato. La reacción se realiza a un pH entre 5 y 7, con preferencia entre 6 y 7.

La separación de los diastereómeros y el aislamiento del diastereómero específico, el derivado (3S,11bS)-3-((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona de la fórmula (7b), con preferencia la (3S,11bS)-3-((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona, puede realizarse por cromatografía de gel de sílice empleando como eluyente un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo una mezcla de acetato de etilo y etanol o una mezcla de éter de metilo y t-butilo y etanol. La cristalización en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo en diclorometano/etanol, permite obtener un producto incluso más puro.

10 No solo el compuesto de la fórmula



15 en la que R^2 , R^3 y R^4 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi inferior C_1-C_6 y alqueno C_2-C_6 , dichos alquilo inferior, alcoxi C_1-C_6 y alqueno C_2-C_6 pueden estar opcionalmente sustituidos por un resto elegido entre (alcoxi C_1-C_6)carbonilo, fenilo, piridilo, tiazolilo y morfolino o una sal del mismo y sino también los compuestos de la fórmula



20 en la que R^2 , R^3 y R^4 se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y alqueno C_2-C_6 , dichos alquilo inferior, alcoxi C_1-C_6 y alqueno C_2-C_6 pueden estar opcionalmente sustituidos por un resto elegido entre alcoxycarbonilo, fenilo, piridilo, triazolilo y morfolino o una sal del mismo, son compuestos nuevos y por ello constituyen otra forma de ejecución de la presente invención.

25 Los exponentes preferidos de los compuestos de la fórmula 7a y 7b son aquellos, en los que R^2 y R^3 son metoxi y R^4 es hidrógeno. La sal preferida de los compuestos de la fórmula 7a y 7b es el clorhidrato.

Paso g)

30 En el paso g) se efectúa la transformación del derivado (3S,11bS)-3-((S)-4-fluormetil-2-oxopirrolidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidropirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona de la fórmula (7b) en la (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino(protegido sobre N)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona de la fórmula (8).

35 El grupo protector de N "Prot" empleado a continuación para el compuesto de la fórmula (8) puede indicar a cualquiera de los sustituyentes empleados de modo convencional para impedir la reactividad del grupo amino. Los grupos protectores de amino adecuados se han descrito en Green, T., "Protective Groups in Organic Synthesis", capítulo 7, John Wiley and Sons, Inc., 1991, pp. 309-385. Se ha constatado que el grupo bencilo es el grupo protector "Prot" preferido para N.

40 La sustitución del grupo oxo por el grupo amino protegido sobre N se realiza normalmente con arreglo a los principios de la aminación reductora (véase p.ej. E.W. Baxter, A.B. Reitz, "Reductive aminations of carbonyl compounds with borohydride and borane reducing agents", en Org. React. (NY.) 59, 1-714, 2002).

45 El derivado (3S,11bS)-3-((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidropirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona de la fórmula (7b) se hace reaccionar con una amina protegida sobre N, con preferencia con la bencilamina, en presencia de un compuesto orgánico de Ti, por ejemplo el tetraisopropóxido de titanio, en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo el tetrahidrofurano, a una temperatura de 0°C a 40°C y posterior reducción de la imina

formada previamente con un agente reductor habitual, por ejemplo con borhidruro sódico, a una temperatura de 0°C a -50°C.

5 El aislamiento de la (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-N-amino(protegido sobre N)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona de la fórmula (8), con preferencia de la (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino(protegido sobre N)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona puede realizarse por filtración a través de gel de sílice empleando como eluyente un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo una mezcla de diclorometano y metanol. Por evaporación del disolvente y cristalización en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo en diclorometano/etanol, se obtiene un producto todavía más puro.

Paso h)

15 En el paso h) se realiza finalmente la eliminación del grupo protector Prot de la (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino(protegido sobre N)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona de la fórmula (8) y la formación del compuesto deseado de la fórmula (I).

20 La eliminación del grupo protector de N, con preferencia del grupo bencilo, puede efectuarse en general mediante una hidrogenólisis aplicando condiciones que los expertos ya conocen (véase p.ej. W.H. Hartung, R. Smirnov, "Hydrogenolysis of Benzyl Groups Attached to Oxygen, Nitrogen, or Sulfur", en Org. React. (NY.) 7, 263, 1953).

25 Para la desbencilación preferida, la hidrogenólisis puede realizarse en general con una presión de hidrógeno de 1 bar a 10 bares, en presencia de un catalizador habitual de hidrogenación, por ejemplo paladio o platino sobre un soporte inerte, por ejemplo carbón, y empleando como disolvente un alcohol inferior, con preferencia etanol.

La temperatura de reacción se elige de modo conveniente entre 0°C y 60°C, con preferencia entre 20°C y 50°C.

30 Una vez finalizada la reacción se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el producto desprotegido.

La posterior formación de una sal farmacéuticamente aceptable sal del compuesto de la fórmula (I) ya es conocida por los expertos en química orgánica.

35 La formación preferida de la sal diclorhidrato puede realizarse por reacción del producto desprotegido de la fórmula (I) con un cloruro de alcanóilo adecuado, por ejemplo el cloruro de acetilo, en un disolvente apropiado, por ejemplo el metanol y en una temperatura de reacción comprendida entre 0°C y 30°C o con HCl en un disolvente apropiado, por ejemplo isopropanol o dioxano.

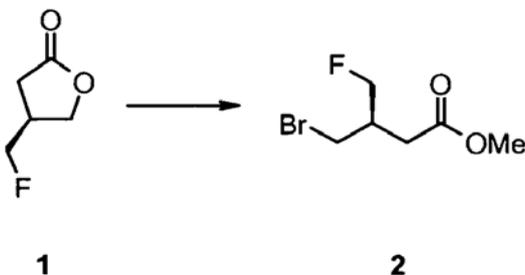
40 El producto más preferido de la fórmula (I) es el diclorhidrato de la (5)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona de la fórmula (9).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplos

45 Ejemplo 1

Síntesis del (R)-4-bromo-3-fluormetil-butirato de metilo (2)

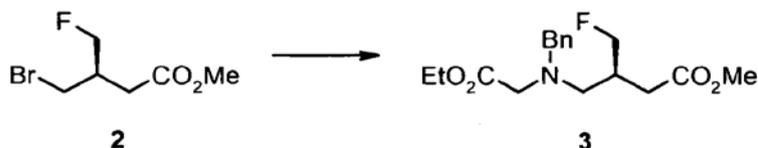


50 En un matraz de cuatro bocas de 2,5 l, equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo, un termómetro de tipo Pt-100 y un tubo para la entrada/salida de argón, se introduce la lactona 1 (80 g, 677 mmoles) y se le añade el ácido bromhídrico (400 ml, 2,28 moles, 5,7 M en ácido acético). Se calienta la mezcla a 60°C y se agita durante 3 horas, formándose una solución amarilla transparente. Se añade metanol (800 ml) durante 10 minutos enfriando con hielo, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Se agita la mezcla resultante a

temperatura ambiente durante 19 horas y se concentra a 40°C a presión reducida. Se diluye el residuo con tolueno (400 ml) y se le añade lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1000 ml) con desprendimiento de CO₂. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua (200 ml), se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra a 40°C a presión reducida, generándose 139 g del producto en bruto en forma de aceite amarillo. Se purifica el producto en bruto por destilación con vacío (62-65°C, 0,9 mbares), obteniéndose el éster 2 (111,3 g, rendimiento = 77 %) en forma de aceite incoloro. EM = m/e 213 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

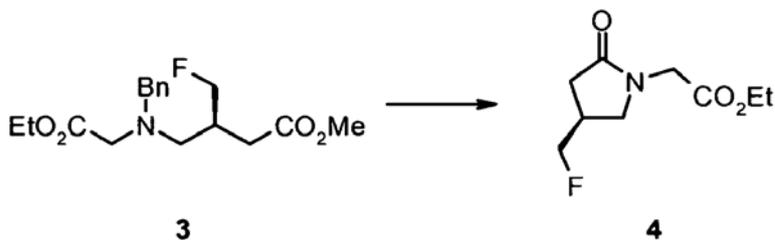
10 Síntesis del (5)-4-(bencil-etoxicarbonilmetil-amino)-3-fluormetil-butirato de metilo (3)



15 En un matraz de cuatro bocas de 2,5 l, equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo, un termómetro de tipo Pt-100 y un tubo para la entrada/salida de argón, se disuelve el bromuro 2 (110 g, 519 mmoles) en acetonitrilo (880 ml). A esta solución se le añade el éster de etilo de la N-bencilglicina (256 g, 1,30 moles) y se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 71 horas, durante este tiempo va virando lentamente a un color rojo oscuro. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Se filtra el aceite de color rojo oscuro a través de gel de sílice (800 g) empleando como eluyente una mezcla 1:9 de EtOAc:heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado 3 en bruto (169 g) en forma de aceite amarillo, que se emplea sin más purificación. EM = m/e 326 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

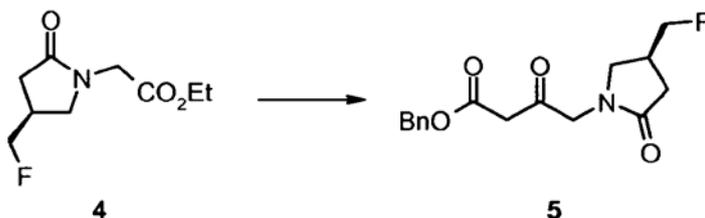
25 Síntesis del ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetato de etilo (4)



30 En un reactor de 5 l se disuelve el éster 3 (148 g, 455 mmoles) en etanol (500 ml) y se le añade en una porción una suspensión de paladio sobre carbón (13,8 g, 10 % en peso de Pd) en etanol (40 ml). Se agita la mezcla durante 2 horas a 20°C con presión de hidrógeno (1,1 bares). Se filtra la mezcla reaccionante y se lava la torta del filtro con etanol. Se concentra el líquido filtrado a 40°C y presión reducida hasta un volumen aprox. de 500 ml y se agita la solución resultante a la temperatura de reflujo durante 6 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se elimina el disolvente a 40°C y presión reducida. Se somete el producto en bruto (92,0 g) a destilación fraccionada a presión reducida (0,75 mbares, 134-139°C), obteniéndose el éster 5 (75,5 g, rendimiento = 81 %) en forma de aceite incoloro. EM = m/e 204 (M+H)⁺, 130, 158.

Ejemplo 4

40 Síntesis del 4-((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butirato de bencilo (5)



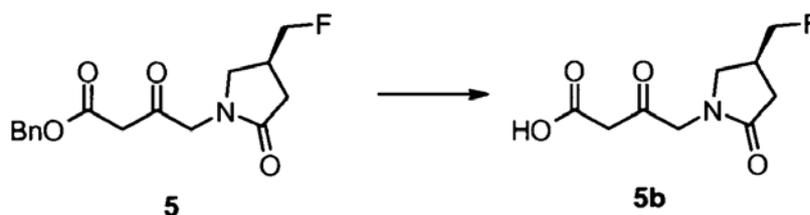
45 En un matraz de cuatro bocas de 2,5 l, equipado con un agitador mecánico, un termómetro de tipo Pt-100, un embudo de adición y un tubo para la entrada/salida de argón, se disuelve la diisopropilamina (112 ml, 792 mmoles) en 960 ml de THF y se enfría la mezcla a -30°C. Se añade por goteo durante 35 minutos el n-butil-litio (507 ml, 787

mmoles, 1,55 M en hexanos) y una vez finalizada la adición se agita la solución transparente a -25°C durante 30 minutos. Se sigue enfriando a -70°C , se le añade por goteo durante 35 minutos el acetato de bencilo (114 ml, 794 mmoles) y se agita la solución amarilla durante 1,5 horas más. Se añade a la mezcla a -70°C durante 1 hora una solución del éster de etilo 4 (80,0 g, 394 mmoles) en THF (40 ml) y una vez finalizada la adición se deja calentar a -25°C durante 90 minutos.

Se interrumpe la reacción vertiendo la mezcla reaccionante sobre ácido clorhídrico acuoso 1,0 M (2000 ml). Se eliminan los disolventes orgánicos por evaporación a 40°C y presión reducida y se extrae la fase acuosa residual con diclorometano (3 x 970 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran a 40°C y presión reducida, formándose un aceite anaranjado (176,5 g). Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (1,75 kg de gel de sílice), eluyendo con una mezcla 3:1 de EtOAc:heptano. Se aísla el éster 5 (109 g, rendimiento = 90 %) en forma de aceite amarillento. EM = m/e 308 (M+H)⁺, 325, 330 (M+Na)⁺.

Ejemplo 5

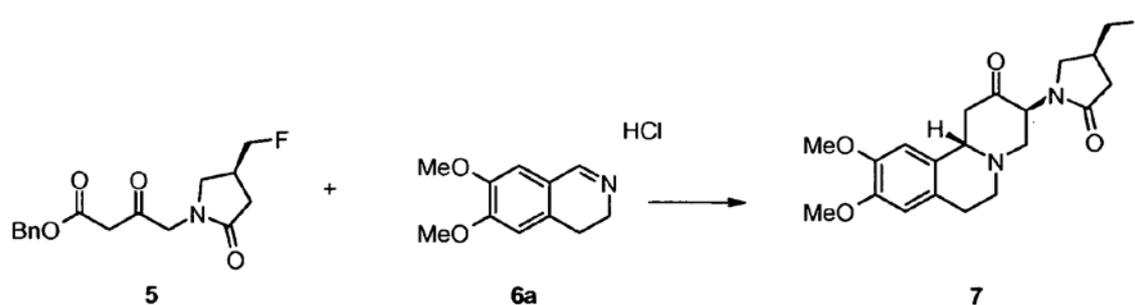
Síntesis del ácido 4-((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butírico (5b)



En un matraz de dos bocas de 10 ml, equipado con una barra agitadora magnética, se disuelve el éster de bencilo 5 (150 mg, 0,488 mmoles) en metanol (1,5 ml) y se le añade paladio sobre carbón (10,0 mg, 10 % en peso de Pd). Se agita la mezcla durante 2 horas con presión de hidrógeno (1 bar), después se filtra, lavando la torta del filtro con etanol (1,6 ml). Se eliminan los componentes volátiles a temperatura ambiente y presión reducida, obteniéndose el ceto-éster 5b en bruto (105 mg, rendimiento = 99 %) en forma de aceite incoloro transparente. EM = m/e 218 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

Síntesis de la (3S,11bS)-3-((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]-isoquinolin-2-ona (7)



En un matraz de cuatro bocas de 350 ml, equipado con un agitador de inyección de gas y un termómetro Pt-100, se introduce el éster de bencilo 5 (16,19 g, 52,7 mmoles) que se disuelve en etanol (134 ml) y se le añade paladio sobre carbón (1,07 g, 10 % en peso de Pd). Se agita la mezcla durante 80 minutos con presión de hidrógeno (1 bar) y después se filtra, lavando la torta del filtro con etanol (20 ml).

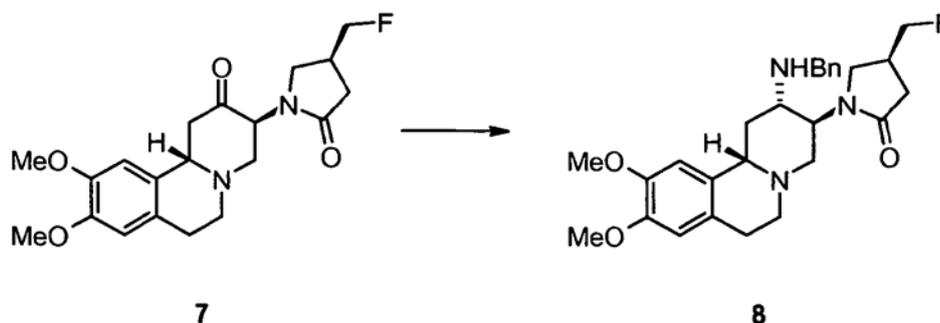
Se vierte el líquido filtrado amarillento durante 10 minutos sobre una mezcla de la dihidroisoquinolina 6 (12,0 g, 52,7 mmoles), el acetato sódico (432 mg, 5,24 mmoles), agua (3,7 ml) y etanol (56 ml) con desprendimiento de CO_2 , la temperatura se mantiene entre 20°C y 23°C empleando un baño de enfriamiento. Una vez finalizada la adición se continúa la agitación durante 4 horas, formándose una suspensión de color blanco mate.

Se añaden el acetato sódico (3,89 g, 47,2 mmoles) (pH de mezcla reaccionante aprox. 7) y una solución acuosa de formaldehído (4,5 ml, 60,3 mmoles, 36,5% en H_2O) y se agita la mezcla resultante a 40°C durante 17 horas. Se enfría lentamente la suspensión de color blanco mate a esta temperatura durante 6 horas. Se separan los sólidos por filtración y se lavan con etanol (8 ml).

Se purifica el residuo sólido por cromatografía a través de gel de sílice (650 g), empleando como eluyente una mezcla 9:1 de EtOAc:EtOH. Se evapora el disolvente, se disuelve el producto purificado en diclorometano (40 ml) y se le añade etanol (23 ml). Se evapora el diclorometano a 40°C a presión reducida, con lo cual se produce la cristalización. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 3 horas. Se separan los cristales por filtración, se lavan con etanol (6 ml) y se secan a presión reducida (10 mbares, 50°C) durante 24 horas, obteniéndose la cetona **7** (5,18 g, rendimiento = 26 %) en forma de cristales blancos; punto de fusión (p.f.) = 134°C; EM = m/e 377 (M+H)⁺, 399 (M+Na)⁺.

Ejemplo 7

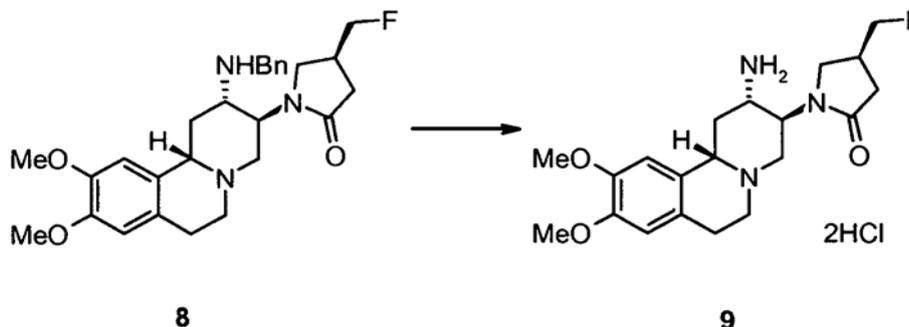
Síntesis de la (5)-1-((2S,3S,11bS)-2-bencilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona (**8**)



En un matraz de cuatro bocas de 350 ml, equipado con un agitador mecánico, un termómetro de tipo Pt-100, un embudo de adición y un septo de caucho se introduce la cetona **7** (10 g, 26,6 mmoles) y se suspende en THF (150 ml). Se le añaden el tetraisopropóxido de titanio (15,7 ml, 53,1 mmoles) y la bencilamina (5,9 ml, 53,1 mmoles), formándose una solución anaranjada, que se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade el borhidruro sódico (1,57 g, 39,9 mmoles), se enfría la mezcla a -30°C y se le añade por goteo el etanol (20 ml) durante 6 minutos. Se agita la mezcla reaccionante a -30°C durante 15 minutos y se deja calentar lentamente a 0°C durante 45 minutos. Pasados 100 minutos a 0°C, se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida, formándose un residuo sólido, que se suspende en diclorometano (100 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de la filtración, se filtra la solución de diclorometano a través de un cartucho de gel de sílice (150 g), empleando como eluyente una mezcla 19:1 de CH₂Cl₂:MeOH. Por evaporación de los componentes volátiles a presión reducida se genera un sólido blanco (12,6 g), que se disuelve en diclorometano (100 ml). Se añade etanol (200 ml) y se evapora el diclorometano a presión reducida a 40°C con agitación, produciéndose la cristalización. Se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, se separan los cristales por filtración, se lavan con etanol (5 ml) y se secan a presión reducida (10 mbares, 50°C), obteniéndose la amina **8** (8,61 g, rendimiento = 69 %) en forma de cristales blancos, p.f. = 192°C (descomp.); EM: m/e 468 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

Síntesis del diclorhidrato de la (5)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)4-fluormetil-pirrolidin-2-ona (**9**)



En un autoclave de vidrio de 1,5 l se disuelve la bencilamina **8** (8,5 g, 18,2 mmoles) en metanol (300 ml) y en atmósfera de argón se le añade paladio sobre carbón (1,68 g, 10 % en peso de Pd). Se sella el reactor y se somete a presión de hidrógeno. Se hidrogena la mezcla a 40°C con una presión de 4 bares. Se filtra la mezcla reaccionante y se lava la torta del filtro con metanol.

ES 2 392 782 T3

Se concentra el líquido filtrado a 40°C y presión reducida, obteniéndose 6,65 g (rendimiento en bruto = 97%) del producto desbencilado en forma de sólido blanco mate.

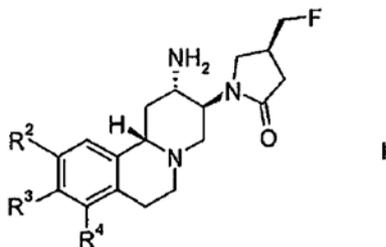
5 Se añade cuidadosamente el cloruro de acetilo (5,1 ml) al metanol (22,7 ml) enfriando con hielo, manteniendo la temperatura por debajo de 17°C. Se vierte esta a temperatura ambiente durante 40 minutos sobre una solución del producto en bruto en metanol (50 ml), con lo cual tiene lugar la cristalización. Una vez finalizada la adición se prosigue la agitación durante 2 horas. Se recupera el sólido por filtración, se lava con metanol (7 ml) y se seca a presión reducida (10 mbars, 50°C). Se aísla el diclorhidrato 9 (7,13 g, rendimiento = 87 %) en forma de cristales blancos. EM = m/e 378 (M-2HCl+H)⁺, 400 (M-2HCl+Na)⁺.

10

REIVINDICACIONES

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

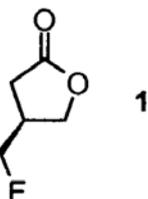
5



en la que R², R³ y R⁴ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi inferior C₁-C₆ y alqueno C₂-C₆, dichos alquilo inferior, alcoxi C₁-C₆ y alqueno C₂-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos por un resto elegido entre (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, fenilo, piridilo, tiazolilo y morfolino y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que consta de los pasos siguientes:

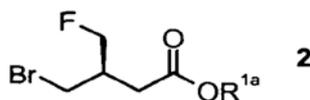
10

a) abertura del anillo de la (S)-4-fluormetil-dihidro-furan-2-ona de la fórmula



15

y posterior esterificación para generar el (R)-4-bromo-3-fluormetil-butirato de la fórmula

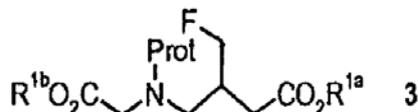


20

en la que R^{1a} es alquilo inferior;

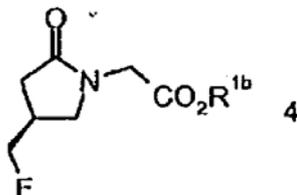
b) convertir el (R)-4-bromo-3-fluormetil-butirato de la fórmula (2) por reacción de un éster de alquilo de la glicina protegida sobre N en un (S)-4-(alcoxicarbonilmetil-amino)-3-fluormetil-butirato protegido sobre N de la fórmula

25



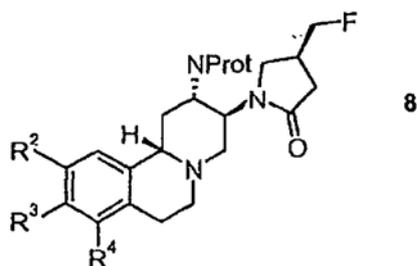
en la que R^{1a} y R^{1b} son alquilo inferior y Prot es el grupo bencilo;

30 c) desproteger el (S)-4-(alcoxicarbonilmetil-amino)-3-fluormetilbutirato de la fórmula (3) protegido sobre N y a continuación cerrar el anillo para formar el ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetato de la fórmula



35 en la que R^{1b} es alquilo inferior;

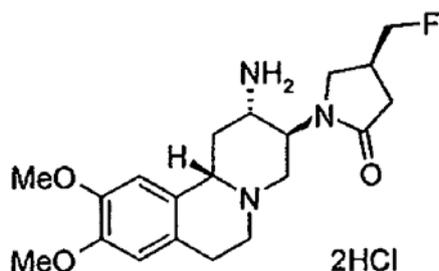
d) convertir el ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetato de la fórmula (4) en el ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butirato de la fórmula



5 en la que R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos anteriormente y Prot es el grupo bencilo, o una sal del mismo;

h) eliminar el grupo protector Prot de la (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino(protegido sobre N)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona de la fórmula (8).

10 2. El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado pirido[2,1-a]isoquinolina de la fórmula I es el



15 3. El proceso de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la formación del (R)-4-bromo-3-fluormetil-butarato de la fórmula (2) en paso a) se realiza con ácido bromhídrico a una temperatura de reacción de 20°C to 100°C.

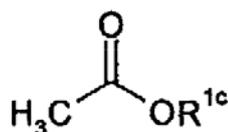
4. El proceso de las reivindicaciones de 1 a 3, caracterizado porque la posterior esterificación del paso a) se realiza en un alcohol inferior.

20 5. El proceso de las reivindicaciones de 1 a 4, caracterizado porque el éster de alquilo de la glicina protegida sobre N empleado para la formación del (S)-4-(alcoxicarbonilmetil-amino)-3-fluormetil-butirato protegido sobre N de la fórmula (3) del paso b) es el éster de etilo de la N-bencil-glicina.

25 6. El proceso de las reivindicaciones de 1 a 5, caracterizado porque la conversión del paso b) se realiza en un disolvente aprótico polar a una temperatura entre 60°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

30 7. El proceso de las reivindicaciones de 1 a 6, caracterizado porque la formación del ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetato de la fórmula (4) en el paso c) es una hidrogenólisis para eliminar el grupo protector de N con una presión de hidrógeno de 1 bar a 10 bares, en presencia de un catalizador de hidrogenación y posterior reacción de cierre del anillo a temperatura elevada.

8. El proceso de las reivindicaciones de 1 a 7, caracterizado porque la formación del ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxobutirato de la fórmula (5a) en el paso d) se realiza por condensación "in situ" de un enolato resultante de la desprotonación del acetato de la fórmula



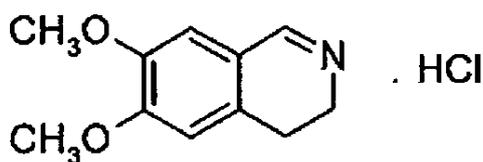
35

en la que R^{1c} es bencilo o 1-fenil-etilo, en presencia de una base orgánica fuerte no nucleófila, con el ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetato de la fórmula (4) a una temperatura de -50°C a -100°C, en un disolvente orgánico.

5 9. El proceso de las reivindicaciones de 1 a 8, caracterizado porque la formación del ácido ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butírico de la fórmula (5b) en el paso e) se realiza por hidrogenólisis para eliminar el grupo protector R^{1c} con una presión de hidrógeno de 1 bar a 10 bares, en presencia de un catalizador de hidrogenación.

10 10. El proceso de las reivindicaciones de 1 a 9, caracterizado porque no se aísla el ácido ((S)-4-fluormetil-2-oxopirrolidin-1-il)-3-oxo-butírico de la fórmula (5b), sino que, sin aislamiento, se transfiere al paso de reacción f).

11. El proceso de las reivindicaciones de 1 a 10, caracterizado porque la formación del compuesto de la fórmula (7a) en el paso f) se realiza con el derivado isoquinolina de la fórmula



6a.HCl

15 en presencia de una base.

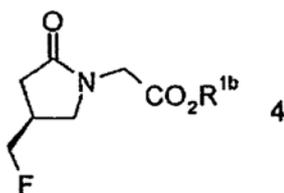
20 12. El proceso de las reivindicaciones de 1 a 11, caracterizado porque la formación del derivado (3S,11bS)-3-((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona de la fórmula (7b) en el paso f) se realiza con formaldehído acuoso a una temperatura de 20°C a 60°C.

25 13. El proceso de las reivindicaciones de 1 a 12, caracterizado porque la formación de la (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino(protegido sobre N)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona de la fórmula (8) en el paso g) se realiza por aminación reductora del derivado (3S,11bS)-3-((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona de la fórmula (7b).

30 14. El proceso de la reivindicación 13, caracterizado porque la aminación reductora se realiza por reacción del derivado (3S,11bS)-3-((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-1,3,4,6,7,11b-hexahidropirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona de la fórmula (7b) con bencilamina en presencia de un compuesto orgánico de Ti y por reducción de la imina resultante con un agente reductor.

35 15. El proceso de las reivindicaciones de 1 a 14, caracterizado porque la eliminación del grupo protector Prot de la (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-N-amino(protegido sobre N)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-3-il)-4-fluormetil-pirrolidin-2-ona de la fórmula (8) y la formación del derivado de la pirido[2,1-a]isoquinolina de la fórmula (I) en el paso h) se realiza por hidrogenólisis con una presión de hidrógeno de 1 bar a 10 bares, en presencia de un catalizador de hidrogenación.

40 16. ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetato de la fórmula



en el que R^{1b} es alquilo C₁₋₆.

45 17. ((S)-4-fluormetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-oxo-butirato de la fórmula

