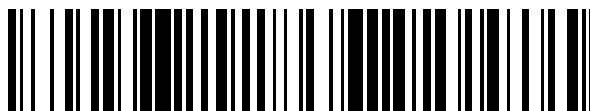


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 705**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2010 E 10721687 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 2432778**

54 Título: **Procedimientos de preparación de ibodutant (MEN15596) e intermedios relacionados**

30 Prioridad:

21.05.2009 IT MI20090897

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.06.2013

73 Titular/es:

**MALESCI ISTITUTO FARMACOBIOLOGICO S.P.A.
(100.0%)**

**Via Lungo l'Ema 7 Loc. Ponte a Ema
50012 Bagno A Ripoli (FI), IT**

72 Inventor/es:

**BONACCORSI, FABRIZIO;
FEDI, VALENTINA y
GIANNOTTI, DANILO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 409 705 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

Procedimientos de preparación de ibodutant (MEN15596) e intermedios relacionados

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un novedoso procedimiento de síntesis de ibodutant (MEN15596), un producto que posee actividad antagonista del receptor de taquicinina NK₂.

Dicho procedimiento se basa en la síntesis altamente eficiente de los dos precursores (3) y (4), realizada con procedimientos y reactivos adecuados para la producción a escala industrial.

10 En particular, el procedimiento implica el uso de 4-aminometilpiperidina que es funcionalizada con un alto grado de selectividad solo en la amina primaria, por acilación, o solo en la amina secundaria, mediante acilación transitoria, y alquilación subsiguiente bajo condiciones de aminación reductora. Estas estrategias permiten una reducción del número total de etapas, mientras se obtienen compuestos intermedios de calidad superior a los ya informados. Además, los procedimientos expuestos en la presente memoria producen productos intermedios clave con rendimientos mucho más altos y, en consecuencia, dan lugar a un procedimiento de síntesis que es mucho más económico, en general, que los informados previamente.

15 La invención incluye también un procedimiento alternativo de síntesis (1) mediante hidrodeshalogenación del derivado de 3-cloro bajo condiciones de hidrogenación catalítica catalizada con Pd.

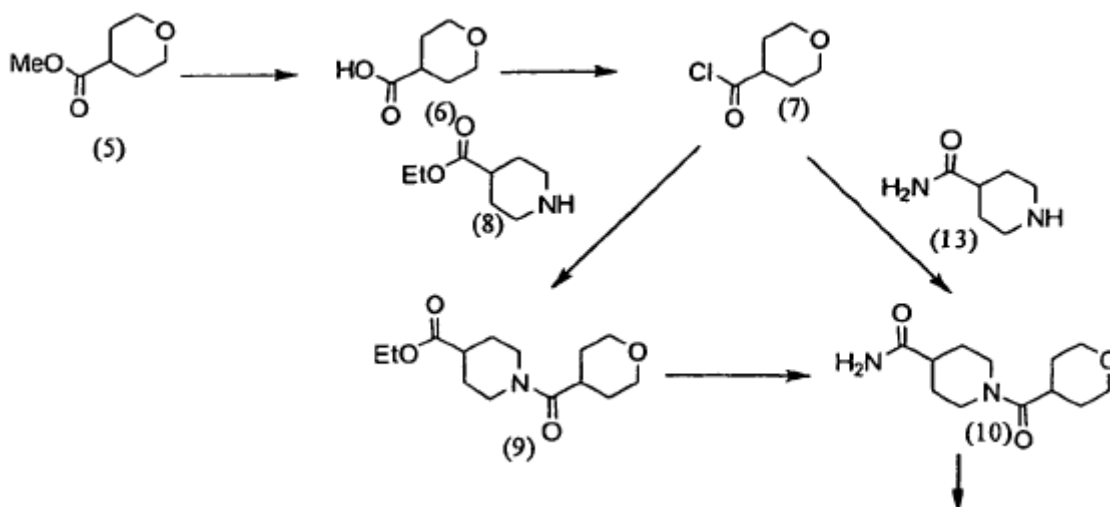
Estado de la técnica

20 El compuesto [1-(2-fenil-1(R)-[1-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-piperidin-4-ilmetil]-carbamoyl)-etilcarbamoyl]-ciclopentil]-amida de ácido 6-metil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, conocido como "ibodutant" (MEN 15596), es un compuesto con una potente actividad antagonista del receptor de taquicinina NK₂ y, por lo tanto, puede ser usado para preparar composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos que implican taquicinas y, en particular, neurocinina A

Dicho compuesto y algunos de sus intermedios se describen en la patente WO03037916. En particular, el Ejemplo 139, divulga la síntesis del producto según la descripción proporcionada en el Ejemplo 117 de dicha patente (Esquema 1).

25 Dicho documento obtiene el producto final mediante procedimientos conocidos por una persona con conocimientos en la materia, en primer lugar, fijando secuencialmente Boc-cicloleucina al intermedio (4), a continuación, desprotegiendo el Boc mediante procedimientos habituales y, finalmente, acilando el intermediario (15) obtenido de esta manera con el cloruro de acilo del intermedio (1). En dicha patente, el compuesto intermedio 2-(R)-amino-3-fenil-N-[1-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-piperidin-4-ilmetil]-propionamida (4) se obtiene mediante el procedimiento siguiente. El éster metílico de ácido 4-tetrahidropirancarboxílico (5) se hidroliza a (6) bajo condiciones básicas, a continuación, se convierte al cloruro de acilo (7) correspondiente, y se hace reaccionar con 4-carbetoxi-piperidina (8).

30



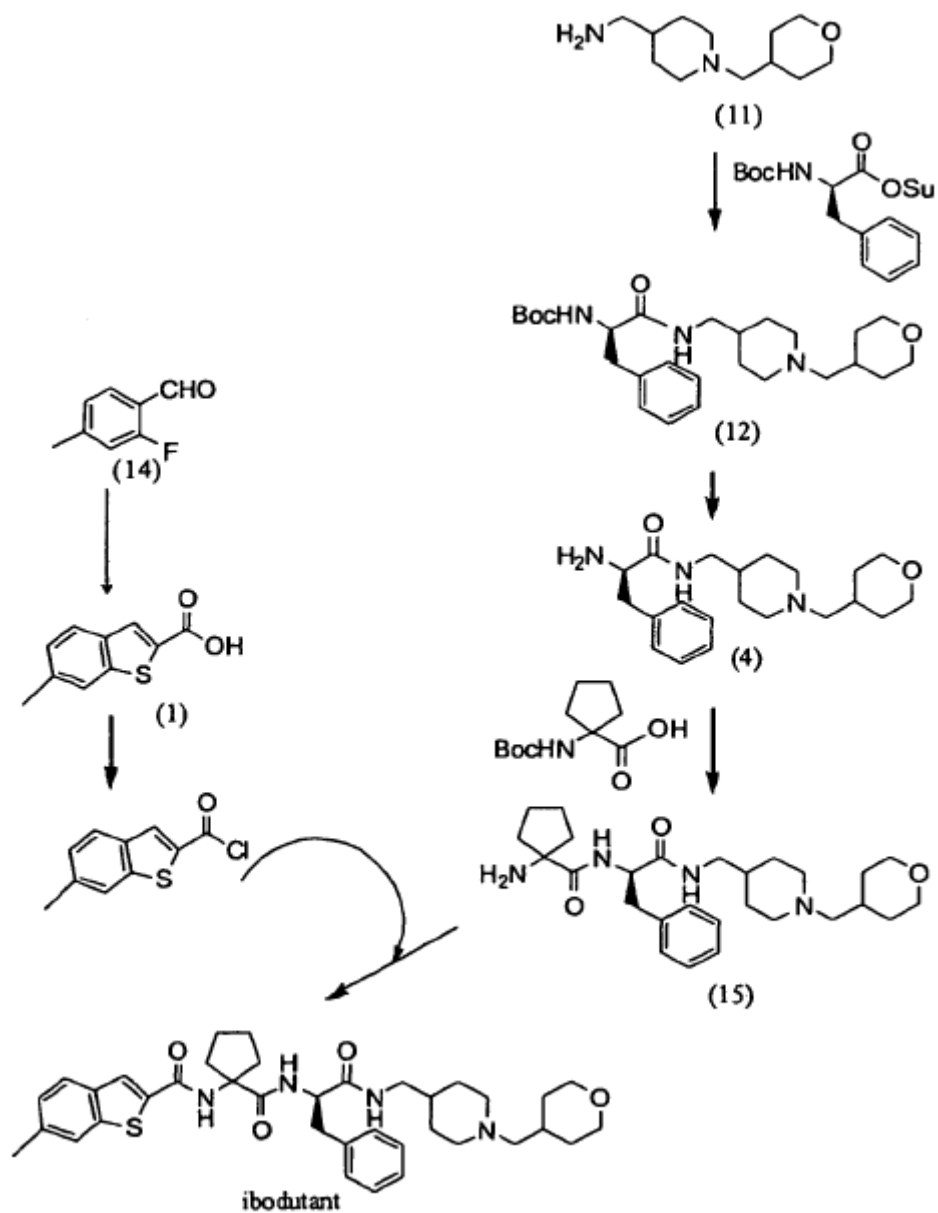
5

10

15

20

25

**Esquema 1**

30

35

A continuación, el aducto (9) es tratado con amoníaco para obtener la amida primaria correspondiente (10). Dicho intermedio diamida muestra una marcada afinidad por el agua y, por lo tanto, es difícil de aislar mediante extracción en un disolvente orgánico (véase el documento WO03037916, párrafo 30, p. 45, en el que se informa de 25 extracciones con cloroformo, y J. Med. Chem. 2007, 50, 4793-4807, p. 4806 (síntesis del compuesto 45), en el que se informa de 18 extracciones con DCM (diclorometano) para obtener un rendimiento del 70%). Sus dos funciones amida (primaria y terciaria) se reducen simultáneamente mediante un tratamiento con borano (un reactivo no adecuado para uso industrial) en THF (tetrahidrofurano) para obtener la diamina correspondiente. La diamina (11) obtenida de esta manera se hace reaccionar con Boc-D-Phe-OSu y, a continuación, el aducto (12) es desprotegido mediante procedimientos estándar para obtener (4). Por lo tanto, se requieren no menos de 7 etapas para obtener el intermedio (4) clave con este procedimiento.

La misma patente describe también, en general, y específicamente con referencia a compuestos diferentes de ibodutant, procedimientos que implican el uso de estructuras de oxazolona (WO03037916, pp 14-15) similares al intermedio (3) de la presente invención (Figura).

40

Se informa de una síntesis adicional del producto en cuestión en el estudio J. Med. Chem., 2007, 50, 4793-4807 (Esquema 1), que indica, como una diferencia sustancial con respecto de la síntesis descrita en la patente indicada

5 anteriormente, que la parte amina (11) se obtiene haciendo reaccionar cloruro de acilo (7) de ácido 4-tetrahidropirancarboxílico directamente con isonipecotamida (13) en presencia de trietilamina en un disolvente mixto de DCM/DMF y, posteriormente, reduciendo la diamida (10) con LiAlH_4 en THF. Dicha modificación reduce de 7 a 6 el número de etapas necesarias para obtener (4), pero todavía implica demasiadas etapas de síntesis, algunas de las cuales se realizan en disolventes, tales como DMF, que implican problemas inaceptables de toxicidad y eliminación en la producción a gran escala, y la presencia de reactivos particularmente peligrosos, tales como LiAlH_4 . Tal como será consciente la persona con conocimientos en la materia, el tratamiento de reducción con LiAlH_4 implica también, como efecto secundario, la formación, que no puede ser excluida, del producto de desalquilación al nivel de reducción parcial de la amida terciaria que contamina el intermedio (11) a través de la presencia de 4-aminometilpiperidina.

10 Con respecto a los procedimientos de obtención de ácido 6-metil-2-benzo[b]tiofenocarboxílico (1), el estudio J. Med. Chem., 2007, 50, 4793-4807 indica, como procedimiento general, una de las posibles síntesis, a partir de 2-fluoro-4-metilbenzaldehído, para el tratamiento con tioglicolato de metilo bajo condiciones de sustitución nucleófila aromática en presencia de condiciones básicas (Cs_2CO_3 , DMSO) ligeramente diferentes a las indicadas en la literatura (J. R. Beck et al., J. Org. Chem. 1972, 37, 3.224-3.226, A. J. Bridges, Tetrahedron Lett. 1992, 33, 7499-7502). El primero de los dos estudios anteriores describe la síntesis de ésteres de ácido 2-benzo[b]tiofenocarboxílico a partir de 2-nitro-benzonitrilos o 2-nitrobenzaldehídos mediante un tratamiento con tioglicolato de metilo, KOH en DMF, y tioglicolato de metilo K_2CO_3 y DMF, respectivamente, con rendimientos muy variables, dependiendo de los sustratos usados. El segundo estudio informa de la síntesis de ésteres de ácido 2-benzo[b]tiofenocarboxílico a partir de 2-fluorobenzaldehídos mediante tratamiento con tioglicolato de metilo, con trietilamina o NaH en DMSO, con temperaturas y rendimientos igualmente variables, dependiendo de los sustratos usados. Aunque el intermedio (1) se obtiene mediante este procedimiento con un buen rendimiento y una buena calidad, el procedimiento no es muy robusto en el caso de pequeños cambios de tiempo y de temperatura o variaciones en el orden en el que se añaden los reactivos, y estos factores previenen su aplicación a gran escala.

25 De nuevo, con respecto a la síntesis de ácido 6-metil-2-benzo[b]tiofenocarboxílico, se ha informado también acerca de otros procedimientos de síntesis en la literatura, como procedimientos generales para la obtención de ácidos 2-benzo[b]tiofenocarboxílicos: a) J. Heterocyclic Chem. 1975, 12, 889-891 y J. Heterocyclic Chem. 1983, 20, 55-59, según los cuales benzaldehídos funcionalizados adecuadamente se hacen reaccionar con rodamina y se hidrolizan bajo condiciones básicas con los ácidos mercapto-cinámicos correspondientes, que son inducidos a ciclarse a los correspondientes benzo[b]tiofenos mediante tratamiento de oxidación en caliente con yodo en un disolvente adecuado; b) el documento WO03106462 y Org. Proc. Res. Dev., 2006, 10, 296-303, según los cuales se pueden obtener ácidos 2-benzo[b]tiofenocarboxílicos funcionalizados de manera diversa (mediante carboxilación) a partir de los benzotiofenos correspondientes, que se obtienen a partir de los bencenotioles (funcionalizados en la posición meta y para) mediante alquilación con bromoacetaldehído dietil acetal y una ciclación posterior, por ejemplo, con ácido polifosfórico en tolueno; estas síntesis también son insatisfactorias para uso industrial.

35 Los compuestos de clorhidrato de 2-carboxi-benzo[b]tiofeno en la posición 3 son conocidos en la literatura, partiendo de los ácidos cinámicos correspondientes, mediante oxidación con cloruro de tionilo en presencia de cantidades catalíticas de una base tal como piridina (J. Org. Chem... 1975, 40, 3.037-3.045) o DIMAP (WO95/15323). No se han encontrado estudios relacionados con la posibilidad de hidrodeshalogenación de estos ácidos carboxílicos (como tal o en forma de sales) para eliminar el cloro; sin embargo, se conocen reducciones de ésteres o amidas que implican, frecuentemente, condiciones particularmente drásticas (no aplicables a gran escala), tales como el uso de Ni Raney (en amidas, documento WO9534551), negro de Pd como catalizador, o altas presiones de hidrógeno. Por ejemplo, en Helv. Chim. Acta, 1994, 77, 100-110, se informa de la reducción de ésteres de ácido 3-cloro-2-benzotiofenocarboxílico mediante hidrogenación con Pd/C en presencia de bases tales como trietilamina o AcONa, con rendimientos muy bajos.

45 En base a los hallazgos en la literatura disponible hasta la fecha, la síntesis del compuesto ibodutant, por lo tanto, presenta todavía numerosos problemas. En consecuencia, se percibe una fuerte necesidad de desarrollar un novedoso procedimiento de síntesis adecuado para uso industrial.

Resumen

El presente solicitante ha encontrado ahora, sorprendentemente, un procedimiento novedoso y más eficiente de síntesis de ibodutant, que se resume en el Esquema 2.

50 Dicho procedimiento elimina las desventajas ya descritas para las rutas de síntesis conocidas previamente, tal como se indica a continuación:

- i) reduce el gran número de etapas de síntesis: el intermedio (4) se obtiene con sólo 3 etapas (en lugar de 7 ó 6), realizadas con altos rendimientos y, en consecuencia, produce una ventaja evidente en la economía del procedimiento de síntesis completo que conduce a ibodutant. El intermedio (12) se obtiene con rendimientos de entre el 95% y el 80%, en comparación con el rendimiento del 45% descrito anteriormente (véase J. Med. Chem.,

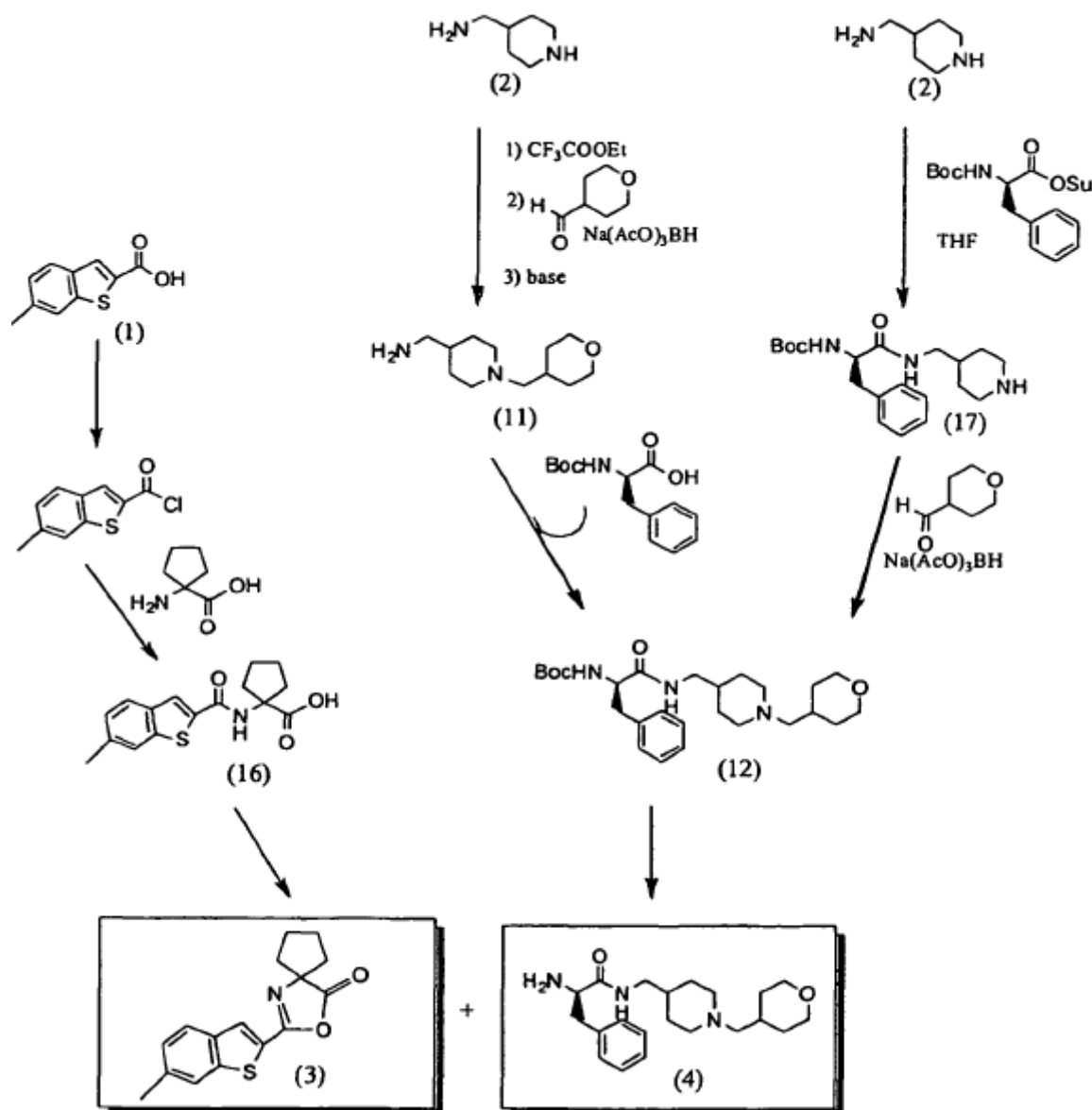
2007, 50, 4.793-4.807). El producto obtenido de esta manera es también cualitativamente mejor.

ii) limita el uso de disolventes no ideales para la síntesis industrial, tales como DMF, que es teratogénico, tiene alto punto de ebullición y es miscible con agua (reflujo), en favor de disolventes que son inocuos, tales como isopropanol, de bajo punto de ebullición, tales como THF, y/o no miscibles con agua, tales como DCM o EtOAc (acetato de etilo).

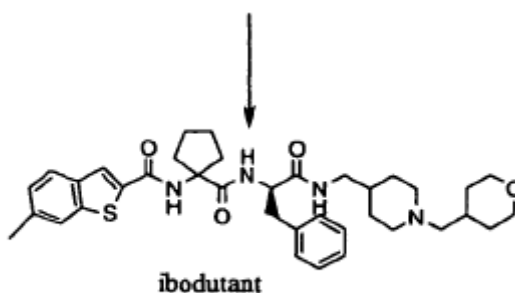
iii) evita la necesidad de usar reductores de hidruro altamente peligrosos, tales como BH_3 en THF o $LiAlH_4$, reemplazándolos, con el fin de obtener el compuesto (12), con $Na(AcO)_3BH$ más manejable con reacciones de aminación reductora.

iv) elimina el paso a través de la diamida intermedia (Esquema 1, compuesto (10)), que es altamente soluble en agua y, por lo tanto, difícil de extraer, aislar y analizar.

v) en el caso de acilación de la diamina (11), el uso de Boc-D-Phe-OSu se evita también mediante la sustitución con el aminoácido inactivado correspondiente y la activación *in situ* usando procedimientos bien conocidos por la persona con conocimientos en la materia, tales como cloroformiato de isobutilo o carbonildiimidazol, produciendo un considerable ahorro de coste que tiene un impacto considerable sobre el costo total del procedimiento de fabricación completo del ingrediente activo.



5

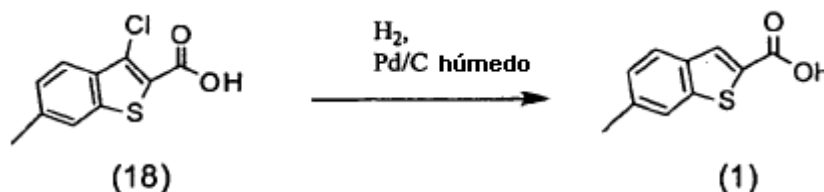
**Esquema 2**

10

vi) sorprendentemente, el ácido 6-metil-2-benzo[b]tiofenocarboxílico (1) puede ser preparado mediante hidrogenación catalítica directamente a partir del ácido de 3-cloro (18) correspondiente con altos rendimientos, y procedimientos y reactivos adecuados para la producción a escala industrial. (Esquema 3)

15

vii) y finalmente, la síntesis convergente realizada de esta manera produce ibodutant con rendimientos muy superiores a los obtenidos con los sistemas descritos anteriormente (rendimiento del compuesto intermedio (12): procedimiento según J. Med. Chem., 2007, 50, 4.793-4.807: 60%; procedimiento descrito por analogía en el documento WO03037916: <55%; procedimiento al que se refiere la presente invención: entre el 85% y el 90%).



20

Esquema 3

25

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención del compuesto de ibodutant que es adecuado para uso industrial, caracterizado por el acoplamiento de los dos compuestos intermedios (3) y (4), en el que el intermedio (3) se obtiene a partir del ácido 6-metil-benzotiofenocarboxílico, y sólo opcionalmente se aísla, y el intermedio (4) se obtiene mediante desprotección del compuesto (12), obtenible, de manera adecuada, a partir de 4-aminometil piperidina (2).

30

La diamina (11) puede obtenerse a partir de 4-aminometil piperidina (2), usando el procedimiento de un único recipiente, mediante la protección selectiva de la función amina primaria, la aminación reductora con 4-tetrahidropiranaldehído, e hidrólisis bajo condiciones básicas. La diamina obtenida de esta manera se hace reaccionar con Boc-D-Phe-OH activado adecuadamente para obtener el intermedio (12), que es desprotegido al intermedio (4).

Como alternativa, el compuesto (4) puede obtenerse, también a partir de 4-aminometilpiperidina (2), mediante acilación selectiva con Boc-D-Phe-OSu seguida de aminación reductora con 4-tetrahidropiranaldehído para obtener el intermedio 12, que es desprotegido al intermedio 4.

35

Otro objeto de la presente invención es la síntesis del compuesto (1) a partir de ácido 3-cloro-benzotiofeno-2-carboxílico (18) mediante hidrodeshalogenación sencilla catalizada por Pd/C.

Descripción detallada de la invención

Según la presente invención, el compuesto de ibodutant se obtiene mediante el procedimiento descrito en el Esquema 2, a partir de los compuestos intermedios (3) y (4).

40

El intermedio (4) se obtiene a partir de 4-aminometilpiperidina (2), preferentemente según el procedimiento siguiente: se disuelve diamina (2) en un disolvente seleccionado de entre DCM, EtOH, iPrOH (isopropanol), CH₃CN, DME (dimetoxietano) y dioxano, entre los cuales iPrOH es preferente, la solución obtenida se mantiene a una temperatura de entre -20° y +20°C, preferentemente entre -10 y +5°C, e, incluso más preferentemente, a 0°C, y se añade trifluoroacetato de etilo (1-1,2 eq, preferentemente 1,1 eq). Una vez completada la protección, se añade 4-formil-tetrahidropiran (1-1,7 eq., preferentemente 1-1,2 eq), y la solución se diluye y, a continuación, se calienta a reflujo para permitir la evaporación del etanol y parte del agua presente en forma de productos secundarios de la acilación y la condensación entre la amina y el

45

aldehído, respectivamente. Esto significa que las operaciones posteriores de adición del agente reductor y reducción del exceso de agente reductor, requeridas para efectuar la conversión completa, son más manejables. A continuación, se añade triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{AcO})_3$, 1-2 eq., preferentemente 1-1,2 eq) en porciones a la solución a una temperatura de entre -20°C y $+60^\circ\text{C}$. A continuación, la solución se ajusta a temperatura ambiente y una vez completada la alquilación, se añade NaOH acuoso para neutralizar el agente reductor e hidrolizar la trifluoroacetamida al intermedio (11). La mezcla se calienta a reflujo y, a continuación, se concentra. A continuación, el intermedio (11) se extrae en DCM y puede ser aislado mediante evaporación o, preferentemente, puede ser usado directamente para la siguiente etapa, posiblemente con una única etapa de concentración o tratamiento de cambio de disolvente.

Para obtener el intermedio (12), es suficiente hacer reaccionar una forma activada de aminoácido Boc-D-Phe-OH, mediante procedimientos conocidos por la persona con conocimientos en la materia, con el intermedio (11) descrito anteriormente. El procedimiento divulgado, a modo de ejemplo y no como limitación, implica suspender Boc-D-Phe-OSu en un disolvente orgánico no prótico, seleccionado preferentemente de entre DCM y THF, y añadirlo en porciones a una temperatura de entre -10° y $+30^\circ\text{C}$, preferentemente entre $+10^\circ$ y $+20^\circ\text{C}$, a la solución de (11), disuelta también en un disolvente adecuado, seleccionado preferentemente de entre DCM y THF.

Como alternativa, Boc-D-Phe-OH puede activarse, una vez más según procedimientos conocidos por la persona con conocimientos en la materia, con cloroforniato de isobutilo (IBCF) en presencia de una base orgánica seleccionada de entre N-metilmorfolina (NMM), diisopropiletilamina (DIPEA) y NEt_3 (trietilamina), preferentemente con NMM, a una temperatura de entre -30 y $+10^\circ\text{C}$, preferentemente entre -10°C y $+5^\circ\text{C}$ y, aún más preferentemente, entre -5°C y 0°C , en un disolvente orgánico no-prótico seleccionado preferentemente de entre DCM y THF, o con carbonildiimidazol (CDI) en los mismos disolventes a una temperatura de entre -10°C y $+5^\circ\text{C}$, preferentemente a 0°C . El intermedio (11), disuelto en DCM, se añade a la Boc-fenilalanina activada de esta manera y se disuelve preferentemente en DCM; como alternativa, la solución de aminoácido activado puede ser añadida a la solución enfriada de (11).

Según la presente invención, el intermedio (12), puede obtenerse, de manera alternativa, haciendo reaccionar 4-aminometilpiperidina (2) disuelta en THF con el aminoácido Boc-D-Phe-OSu activado, suspendido también en THF, a una temperatura de entre -20°C y $+10^\circ\text{C}$, preferentemente, entre -5°C y 0°C . Sorprendentemente, bajo estas condiciones es posible acilar la función amina primaria con alta selectividad, para obtener principalmente el intermedio (17), que puede ser aislado mediante precipitación desde mezclas de disolventes adecuados, en particular, de tolueno/ciclohexano, y se convierte al derivado (12) bajo condiciones de aminación reductora, tal como se ha descrito anteriormente, mediante reacción con 4-formil-tetrahidropiran y un reductor hidruro adecuado, preferentemente, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, en un disolvente seleccionado preferentemente de entre DCM (diclorometano), THF y CH_3CN , e incluso más preferentemente, en DCM.

El intermedio (12), obtenido según los procedimientos descritos en la presente invención, puede ser cristalizado a partir de metil etil cetona, AcOR, iPrOH, MeOH, MeOH/ H_2O , 2-metil-tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y tolueno; donde R significa un grupo alquilo R1-R4, de cadena lineal o ramificada, y seleccionado preferentemente de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, tert-butilo; preferentemente AcOEt.

Preferentemente, el intermedio (4) se obtiene mediante la desprotección de Boc en una mezcla bifásica ($\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$) mediante un tratamiento con HCl y la extracción posterior de la fase acuosa, convertida en básica mediante la adición de una base orgánica o inorgánica y, preferentemente, mediante la adición de NaOH (32%), con disolventes orgánicos inmiscibles, preferentemente DCM. El compuesto (4) puede ser cristalizado a partir de disolventes tales como metil-tert-butil-éter, ciclohexano, acetato de etilo y sus mezclas, a partir de mezclas de heptano/AcOEt y, preferentemente, a partir de mezclas de ciclohexano/acetato de etilo, preferentemente, en la relación de 6/1.

El intermedio (3) se obtiene a partir de ácido 6-metil-benzotiofencarboxílico (1). La función carboxilo se activa mediante la formación del cloruro de acilo correspondiente con procedimientos bien conocidos por una persona con conocimientos en la materia, incluyendo, a modo de ejemplo pero no como limitación, un tratamiento con cloruro de oxalilo y DMF catalítica en un disolvente adecuado, preferentemente tolueno. Dicha solución de las especies activadas se añade a una solución, posiblemente enfriada, de cicloleucina activada mediante siliación mediante procedimientos conocidos, tales como un tratamiento con bis-trimetilsilil acetamida (BSA). A continuación, el aducto se hidroliza y aísla mediante un tratamiento de extracción. El ácido carboxílico (16) se condensa a la oxazolona (3) correspondiente mediante procedimientos conocidos que incluyen, por ejemplo, un tratamiento con clorhidrato de etil dimetil aminopropilcarbodiimida (EDAC) y DIPEA en THF/ CH_3CN o un tratamiento con IBCF y NEt_3 , preferentemente en DCM o EtOH. El compuesto (3) puede ser aislado o usado directamente sin aislamiento para la reacción con (4).

Los dos compuestos intermedios (3) y (4), obtenidos tal como se ha descrito anteriormente, se hacen reaccionar en un disolvente adecuado seleccionado de entre DMF y AcOR, en la que R significa un grupo alquilo R1-R5, de cadena lineal o ramificada, preferentemente seleccionado de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y tert-butilo, e incluso más preferentemente en AcOEt, a una temperatura de entre 20 y 100°C , y preferentemente a una temperatura de $76-78^\circ\text{C}$, durante un tiempo de entre 10 y 30 horas. El compuesto ibodutant se obtiene de esta manera con rendimientos de entre el 70 y el 90% en la última etapa.

Si es necesario, el compuesto puede ser recristalizado a partir de EtOH, EtOAc y sus mezclas, o mezclas de EtOH y MEK (metil-etil-cetona), preferentemente EtOH.

La presente invención se refiere también al procedimiento para la obtención del intermedio (1) mediante hidrogenación catalítica de ácido 3-cloro-6-metil-benzotiofeno carboxílico (18). El procedimiento implica el uso de un catalizador de Pd/C, preferentemente el 5%, preferentemente en húmedo, en una mezcla de disolventes adecuada que garantiza que el reactivo y el producto permanecerán en solución, preferentemente con mezclas de MeOH/H₂O, posiblemente con la adición de un disolvente polar no-prótico, tal como DMF o THF, y en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferentemente un hidróxido de un metal alcalino, y aún más preferentemente NaOH. El hidrógeno puede ser sustituido por un reactivo conocido por la persona con conocimientos en la materia, tal como cedente de hidrógeno, y preferentemente por formiato de amonio. Dicho procedimiento permite la obtención de un intermedio (1), con un excelente rendimiento y pureza, en una única etapa a partir de un producto barato, disponible comercialmente, usando reactivos adecuados para la producción industrial.

Ejemplos

Ejemplo 1. C-(1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-piperidin-4-il)-metil-amina (11)

Se disuelve 4-(aminometil)-piperidina (2) (11,5 g) en isopropanol y se enfría a entre -10°C y -5°C; a continuación, se añaden, en porciones, 15,5 g de trifluoroacetato de etilo manteniendo la temperatura interna por debajo de 0°C. Cuando la adición se ha completado, la mezcla de reacción se deja en agitación a 0°C durante 1 hora. A continuación, se añaden, rápidamente, 11,6 g de 4-formil-tetrahidropiran e isopropanol adicional, todavía a 0-5°C.

La mezcla de reacción se calienta a reflujo y, a continuación, se destila parte del disolvente. Después de enfriar a 10°C, se añaden, en porciones, 23,4 g de triacetoxi borohidruro de sodio, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas; a continuación, se añaden 52,2 g de solución de NaOH al 32% y 14 g de agua. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas y se evapora a baja presión, eliminando parte del destilado.

La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se añaden más agua y cloruro de metileno. Después de la extracción con cloruro de metileno, las fases orgánicas combinadas se lavan con NaOH 2 M y se evaporan parcialmente a baja presión. La solución de (11) obtenida de esta manera (contenido de (11) que asciende a un valor teórico de 21,4 g) se usa normalmente "tal cual" en la preparación posterior del compuesto (12).

Una muestra del producto (11) obtenida por evaporación hasta sequedad ha sido caracterizada tal como se expone a continuación.

MS (ESI, iones positivos), m/z: 213 [M+H]⁺; (CAD MS/MS), m/z: 196,99

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 0,98-1,36 (m, 6H), 1,49-1,95 (m, 6H), 2,04-2,21 (m, 2 H), 2,44-2,61 (m, 2 H), 2,73-2,93 (m, 2 H), 3,22-3,45 (m, 2 H), 3,83-4,01 (m, 2 H).

Ejemplo 2. Tert-butil éster de ácido (2-fenil-1-(R)-((1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-piperidin-4-il-metil)-carbamoil)-etil)-carbámico (12). (Procedimiento A)

Se suspenden 36,5 g de Boc-D-Phe-OSu en cloruro de metileno (125 ml); la suspensión se agita a una temperatura de aproximadamente 15°C y la solución de diclorometano del producto (11) (21,4 g), preparada tal como se describe en el ejemplo 1, se añade en porciones, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C.

Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añade una solución al 8% de NaOH a la mezcla de reacción. Después de 30 minutos de agitación y separación de las fases, la fase orgánica se lava con agua (2 x) para obtener una solución de diclorometano que contiene 43,4 g del producto (12).

Pureza mediante HPLC: 94,1%

Cristalización del compuesto (12)

Se realiza un cambio de disolvente en la solución de diclorometano en bruto de (12) a presión atmosférica con acetato de etilo, y el producto se cristaliza en caliente a partir de acetato de etilo mediante siembra. La suspensión obtenida mediante enfriamiento a temperatura ambiente se enfría adicionalmente a 0°C durante aproximadamente 2 horas y se filtra. El sólido sobre el filtro se lava con una mezcla de disolventes 1:1 (v/v) de acetato de etilo/MTBE (metil terciario butil éter). A continuación, el sólido se seca bajo vacío para obtener 39,4 g de (12). Rendimiento = 85,1% (partiendo de 4-aminometil piperidina)

Pureza (HPLC) 100%

HPLC: columna Zorbax Eclipse XDB-CN, 3,5 μm , 150 x 4,6 mm, fase móvil: KH_2PO_4 20 mM preformado a pH 7 / CH_3CN : 62/38. Tasa de flujo: 1 ml/min, detector: UV, $\lambda = 214$ nm, volumen de inyección: 20 μl , temperatura: 25°C; RT (12) = 13,8 minutos

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm) 1,02-1,79 (m, 12 H), 1,31 (s, 9H), 2,07 (d, 2H), 2,74-2,78 (m, 2H), 2,88-2,96 (m, 3H), 3,22-3,33 (m, 3H), 3,80-3,83 (m, 2H), 4,1-4,20 (m, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,18-7,26 (m, 5H), 7,82 (singlete ancho, 1H).

Ejemplo 3. Carbamato de (R)-tert-butil-1-oxo-3-fenil-1-(piperidin-4-il-metilamina) propan-2-ilo (17)

Se disuelve 4-aminometil piperidina (2) (6,365 g) en tetrahidrofurano. La solución obtenida se enfría a entre -5°C y 0°C, y se añade una solución que contiene 10 g de Boc-D-Phe-OSu bajo agitación, en porciones, durante aproximadamente 2,5 horas. Después de 30 del final de la adición, cuando se ha comprobado la desaparición de Boc-D-Phe-OSu, se permite que la temperatura ascienda hasta la temperatura ambiente y se añade tolueno, lavado con 10% de Na_2CO_3 (2x) acuoso.

A continuación, se realiza un cambio de disolvente: a baja presión, parte del tolueno se evapora, se añade ciclohexano (a una relación 2:3 de mezcla de tolueno:ciclohexano), y la mezcla se enfría a 0°C durante 2 horas. La suspensión obtenida se filtra y se lava con ciclohexano y el sólido se seca en horno bajo vacío a 45°C para obtener 9,18 g del compuesto (17).

Rendimiento: 92,0%

Pureza HPLC: 95,2%

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ (ppm) 0,84-0,98 (m, 2H), 1,24 (bs, 1H, NH), 1,30 (s, 9H), 1,35-1,55 (m, 3H), 2,28-2,41 (m, 2H), 2,70-2,78 (dd, 1H), 2,80-3,00 (m, 5H), 4,7-4,17 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,1-7,3 (m, 5H), 7,82 (brt, 1H)

EM: m/z: 191 (M+H)⁺

Ejemplo 4. Tert-butil éster de ácido 2-fenil-1-(R)-((1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-piperidin-4-il metil)-carbamoil)-etil-carbámico (12). (Procedimiento B)

Se disuelve el compuesto (17) (8,50 g) en diclorometano bajo una ligera corriente de nitrógeno, y se añaden 3,10 g de 4-formil tetrahidropiran a la solución obtenida bajo agitación, a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 15 minutos, se añaden 6,21 g de triacetoxiborohidruro de sodio en porciones.

La mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche; a continuación, se añade una solución de NaOH 4 M a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 20 minutos de agitación, la fase orgánica se separa y se lava con agua (2x). A continuación, se realiza un cambio disolvente a presión atmosférica con acetato de etilo, y la solución se siembra con el compuesto cristalino (12) y se enfría gradualmente durante la noche. Después de enfriar a 0°C durante 2 horas, la suspensión se filtra y se lava con ciclohexano. El sólido se seca, para obtener 9,55 g del compuesto (12). Rendimiento 88,4%;

Pureza mediante HPLC: 99,1%

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm) 1,02-1,79 (m, 12 H), 1,31 (s, 9H), 2,07 (d, 2H), 2,74-2,78 (m, 2H), 2,88-2,96 (m, 3H), 3,22-3,33 (m, 3H), 3,80-3,83 (m, 2H), 4,01-4,20 (m, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,18-7,26 (m, 5H), 7,82 (singlete ancho, 1H).

Ejemplo 5. Tert-butil éster de ácido 2-fenil-1-(R)-((1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-piperidin-4-ilmetil)-carbamoil)-etil-carbámico (12) (Procedimiento C)

Una solución de 10 g de Boc-D-Phe-OH, 4,6 ml de N-metilmorfolina y 80 ml de diclorometano se enfría a entre -5°C y 0°C, y una solución de 5,4 ml de cloroformiato de isobutilo en 20 ml de DCM se gotea en ella a una velocidad tal que la temperatura interna no supere los 5°C. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a 0°C durante 1,5 horas. A continuación, se añade una solución de 8,7 g de compuesto (11) en 20 ml de diclorometano, a una velocidad tal que la temperatura interna no supere los 5°C. La solución obtenida se deja bajo agitación durante aproximadamente 1 hora a 0°C y aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente.

Se añaden 100 ml de NaOH 1M a la mezcla de reacción, y las dos fases se separan después de agitar. La fase orgánica se lava con H_2O (2x) y, después de un cambio de disolvente a baja presión con acetato de etilo, el compuesto (12) se aísla y purifica por cristalización a partir de acetato de etilo, para obtener 14,44 g de sólido blanco. Rendimiento 84%.

Pureza mediante HPLC: 98%.

Ejemplo 6. Terc-butil éster de ácido (2-fenil-1-(R)-((1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-piperidin-4-ilmetil)-carbamoil)-etil)-carbámico (12) (Procedimiento D)

Una solución que consiste en 10 g de Boc-D-Phe-OH, 40 ml de diclorometano y 4,6 ml de N-metilmorfolina se gotea

5 lentamente en una solución de 5,4 ml de cloroformiato de isobutilo en 60 ml de diclorometano enfriado a 0°C, a una velocidad tal que la temperatura interna no supere los 5°C. La mezcla resultante se mantiene bajo agitación a 0°C durante 1 hora. Una solución consistente en 8,0 g de (11) en 20 ml de diclorometano se gotea en la mezcla de reacción a una velocidad tal que la temperatura no supere los 5°C. La solución se mantiene bajo agitación a 0°C durante 1 hora, y a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de un control del procedimiento, se añaden 100 ml de NaOH 1M a la mezcla, las dos fases se separan, la fase orgánica se lava con agua (2x), y después de un cambio de disolvente a baja presión con acetato de etilo, el compuesto (12) se cristaliza a partir de acetato de etilo, para obtener 14,29 g de sólido blanco. Rendimiento 83%.

Pureza mediante HPLC: 98%.

10 **Ejemplo 7.** Terc-butil éster de ácido (2-fenil-1-(R)-((1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-piperidin-4-il metil)-carbamoil)-etil)-carbámico (12) (Procedimiento E)

15 Una solución que consiste en 10 g de Boc-D-Phe-OH, 40 ml de tetrahidrofurano y 4,6 ml de N-metilmorfolina se gotea lentamente en una solución de 5,4 ml de cloroformiato de isobutilo en 60 ml de tetrahidrofurano enfriado a 0°C, a una velocidad tal que la temperatura interna no supere los 5°C. La mezcla resultante se mantiene bajo agitación a 0°C durante 0,5 horas. A continuación, una solución consistente en 8,0 g de (11) en 20 ml de tetrahidrofurano se gotea en la mezcla de reacción a una velocidad tal que la temperatura no supere los 5°C. La solución se mantiene bajo agitación a 0°C durante 1 hora, y a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añaden 100 ml de NaOH 1M a la mezcla, y el tetrahidrofurano se evapora a baja presión. El residuo se recoge con diclorometano y agua, la fase orgánica se lava con agua (2x), y después de un cambio de disolvente con acetato de etilo a baja presión, el compuesto (12) se cristaliza en acetato de etilo para obtener 15 g de un sólido blanco. Rendimiento 87%.

20 Pureza mediante HPLC: 97%.

Ejemplo 8. Terc-butil éster de ácido (2-fenil-1-(R)-((1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-piperidin-4-il metil)-carbamoil)-etil)-carbámico (12) (Procedimiento F)

25 Se añaden 6,7 g de carbonildiimidazol a una solución de 10 g de Boc-D-Phe-OH en 80 ml de diclorometano, enfriada a 0°C. La solución resultante se mantiene bajo agitación a 0°C durante 1 hora. A continuación, una solución consistente en 8,0 g de (11) en 20 ml de diclorometano se gotea en la mezcla de reacción a una velocidad tal que la temperatura no supere los 5°C. La solución se mantiene bajo agitación a 0°C durante 1 hora, y a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden 100 ml de NaOH 1M a la mezcla, las dos fases se separan, la fase orgánica se lava con agua (2x), y después de un cambio de disolvente a baja presión con acetato de etilo, el compuesto (12) se cristaliza en acetato de etilo para obtener 14,64 g de sólido blanco. Rendimiento 85%.

30 Pureza mediante HPLC: 98%.

Ejemplo 9. Terc-butil éster de ácido (2-fenil-1-(R)-((1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-piperidin-4-ilmetil)-carbamoil)-etil)-carbámico (12) (Procedimiento G)

35 Se añaden 6,7 g de carbonildiimidazol a una solución de 10 g de Boc-D-Phe-OH en 80 ml de tetrahidrofurano, enfriada a 0°C. La solución resultante se mantiene bajo agitación a 0°C durante 1 hora. Una solución consistente en 8,0 g de (11) en 20 ml de tetrahidrofurano se gotea en la mezcla de reacción a una velocidad tal que la temperatura no supere los 5°C. La solución se mantiene bajo agitación a 0°C durante 1 hora, y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añaden 100 ml de NaOH 1M a la mezcla, y el tetrahidrofurano se evapora a baja presión. Se añaden diclorometano y agua al residuo, las dos fases se separan, la fase orgánica se lava con agua (2x), y después de un cambio de disolvente a baja presión con acetato de etilo, el compuesto (12) se cristaliza a partir de acetato de etilo para obtener 14,73 g de sólido blanco. Rendimiento 85%.

40 Pureza mediante HPLC: 96%.

Ejemplo 10. (2-(R)-amino-3-fenil-N-(1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-piperidin-4-ilmetil)-propionamida (4)

45 Se añaden 35 g de producto (12) a 110 ml de cloruro de metileno, y se añaden, en porciones, 155 ml de HCl 3M enfriado previamente a la suspensión obtenida. La mezcla bifásica se mantiene bajo agitación durante la noche. La fase acuosa se recoge y se lava adicionalmente con cloruro de metileno. A continuación, se añade cloruro de metileno (65 ml) a la fase acuosa, y después de enfriar a aproximadamente 0°C, se añaden, en porciones, 65 g de NaOH al 32% manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La fase acuosa separada se extrae de nuevo con cloruro de metileno (2x), y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (2x).

50 A continuación, la fase orgánica se somete a un cambio de disolvente con ciclohexano a presión atmosférica hasta un volumen de aproximadamente 250 ml. A continuación, se añaden 35 ml de acetato de etilo caliente a la solución de

ciclohexano y, después de la siembra, la temperatura se reduce gradualmente a los valores ambientales.

A continuación, la suspensión se mantiene bajo agitación a 0°C durante 2 horas y se filtra. El sólido se lava con la mezcla preenfriada 1:6 (v/v) de disolventes acetato de etilo/ciclohexano y se seca, para obtener 26 g de cristalizado (4). Rendimiento = 94,7%.

5 Pureza mediante HPLC = 100%.

HPLC: Columna: Zorbax Eclipse XDB-CN, 3,5 µm, 150 x 4,6 mm, fase móvil: KH₂PO₄ 20 mM preformado a pH 7 / CH₃CN: 62/38. Velocidad de flujo: 0,8 ml/min, detector: UV, λ = 214 nm, volumen de inyección: 20 µl, temperatura: 25°C, RT (12) = 8 minutos.

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 0,92-1,78 (m, 14 H), 2,06 (d, 2H), 2,56-3,01 (m, 6H), 3,20-3,39 (m, 3H), 3,77-3,84 (m, 2H), 7,13-7,29 (m, 5H), 7,78 (bt, 1H).

TLC: placa de gel de sílice, eluyente: cloruro de metileno/NH₃ 2M en MeOH, 9:1 (v/v), detección de manchas con vapor de yodo. R_f (12) = 0,4

[α]_D = +31° (C = 1%, acetona)

Punto de fusión: 98-100°C (Kofler)

15 **Ejemplo 11.** Ácido 1-[(6-metil-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amino]-ciclopentanocarboxílico (16)

Se disuelven 100 g de precursor de (1) en caliente en tolueno deshidratado, y se añadieron 0,4 ml de N,N-dimetilformamida en una atmósfera inerte. A continuación, la mezcla obtenida se enfría a temperatura ambiente, y se gotean 72,6 g de cloruro de oxalilo a una velocidad tal que la temperatura no supere los 30°C.

20 A continuación, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante al menos 2 horas y se concentra de nuevo, se diluye con tolueno fresco y se concentra una vez más, para obtener una solución de tolueno del cloruro de ácido del compuesto (1).

25 En un segundo matraz, se suspenden 73,4 g de cicloleucina en tolueno anhidro, y se añaden, lentamente, 219 g de bis-trimetilsilil acetamida (BSA) a una velocidad tal que la temperatura no supere los 30°C. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade la solución de tolueno del cloruro de ácido del compuesto (1). A continuación, la mezcla de reacción se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante al menos 5 horas, a continuación, se enfría a 0°C, y se añaden, lentamente, 1,6 litros de una solución diluida de NaOH (que contiene 121 g de NaOH) a una velocidad tal que la temperatura interior no supere los 30°C. La mezcla bifásica se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase acuosa rica se lava con tolueno (3x) y se enfría a 0°C, y se añaden, lentamente, 0,46 litros de HCl 6N a una velocidad tal que la temperatura no supere los 20°C. La suspensión formada se agita a temperatura ambiente durante al menos 15 horas y a 0°C durante 1 hora, después se centrifuga y se lava con agua (3x) y alcohol isopropílico. Se obtienen 146 g de compuesto (16) en forma de un sólido blanco después del secado. Rendimiento: 93%.

30 Pureza mediante HPLC: 95,2%

35 ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 1,65-1,80 (m, 4H), 2,0-2,2 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 7,25 (d, 1 H), 7,75-7,85 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,70 (s, 1H), 12-13,5 (singlete ancho, 1H).

MS (ESI, iones positivos), m/z: 326 [M+Na]⁺, 304 [M+H]⁺, 258, 175

Punto de fusión: 214 a 217°C (Kofler)

Ejemplo 12 . 2-(6-metilbenzo[b]tiofeno-2-il)-3-oxa-1-azaespiro[4,4] non-1-eno-4-ona (3) (Procedimiento A)

40 El compuesto (16) (58 g) se disuelve en tetrahidrofurano (575 ml), y se añaden clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDAC) (39,8 g), acetonitrilo (575 ml) y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (26,8 g). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, y se realiza un cambio de disolvente con acetonitrilo a un volumen final de aproximadamente 330-380 ml. La suspensión obtenida se agita a 0°C durante 3 horas y se centrifuga, y el sólido se lava con 100 ml de acetonitrilo para obtener 51 g de compuesto (3) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento 94,4%.

45 Cristalización del compuesto (3)

El compuesto (3) obtenido de esta manera (51 g) se suspende en acetato de etilo y la mezcla se calienta a 55°C, a continuación; el disolvente se evapora parcialmente a baja presión a un volumen residual de aproximadamente 160 ml. La

suspensión se enfría a 0°C durante 1 hora y se centrifuga. A continuación, la suspensión se lava con acetato de etilo y se seca bajo vacío a 40°C para obtener el compuesto (3) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 87%.

Pureza mediante HPLC = 99,96%.

HPLC: Simetría, C18, 3,5 µm, 100 x 4,6 mm, Fase móvil A = CH₃CN, Fase móvil B = 10 mM K₂HPO₄ pH = 6.

- 5 A continuación se realiza la elución en gradiente con el protocolo siguiente:

Tiempo (min)	%ACN	%H ₂ O
0	30	70
20	80	20
24	80	20
25	30	70
30	30	70

Tasa de flujo: 1 ml/min, detector: UV, λ = 280 nm, volumen de inyección: 20 µl, temperatura: 30°C, RT (3) = 19 minutos
Punto de fusión: 161-163°C (Kofler)

Ejemplo 13. 2-(6-metilbenzo[b]tiofeno-2-il)-3-oxa-1-azaespiro[4,4] non-1-eno-4-ona (3) (Procedimiento B)

- 10 Se suspenden 9,0 g de compuesto (16) en un matraz de en 117 ml de diclorometano, y se añaden 4,95 ml de trietilamina; la solución obtenida de esta manera se enfría a aproximadamente 0°C, y se añaden lentamente 5,81 ml de cloroformiato de isobutilo. Después de 30 minutos de agitación a 0°C, a continuación, la mezcla de reacción se devuelve a temperatura ambiente y se lava con 25 ml de HCl 0,5 M, 25 ml de NaHCO₃ saturado y 25 ml de agua. La solución orgánica se evapora a baja presión hasta la sequedad, para obtener 8,07 g de (3) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento 95,4%.

- 15 Pureza mediante HPLC: 99,4%

Ejemplo 14. 2-(6-metilbenzo[b]tiofeno-2-il)-3-oxa-1-azaespiro [4,4] non-1-eno-4-ona (3) (Procedimiento C)

- 20 Se suspenden 10,0 g de compuesto (16) en 100 ml de etanol absoluto; la suspensión obtenida se enfría a 0°C, y se añaden 6,0 ml de trietilamina y 5,2 ml de cloroformiato de isobutilo a una velocidad tal que la temperatura interna hace no supere los 5°C. Después de 1,5 horas, la suspensión se filtra y el sólido se lava con etanol absoluto (2 x) y se seca para obtener 8,36 g del compuesto (3) en forma de un sólido cristalino de color blanco. Rendimiento: 88,9%.

Pureza mediante HPLC: 98,9%.

Ejemplo 15: Ácido 6-metil-benzo(b)tiofeno-2-carboxílico (1) (Procedimiento A)

- 25 Se añaden 8,5 g de paladio sobre 5% de carbón húmedo (50% de agua) en una atmósfera inerte a una mezcla de 11,33 g de ácido 3-cloro-6-metil-benzo(b)tiofeno-2-carboxílico (18), 135 ml de N,N-dimetilformamida, 15 ml de 3,3 M NaOH y 40 ml de metanol/agua 9/1. Después de ciclos de vacío-hidrógeno repetidos, la suspensión se mantiene bajo agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20-24 horas. A continuación, la mezcla se convierte en inerte y se filtra a través de un lecho de Celite, y el catalizador se lava con 150 ml de metanol. El filtrado se evapora hasta que se seca; se añaden 500 ml de agua y 40 ml de 1N HCl, y la solución se mantiene bajo agitación durante 1 hora. La suspensión se filtra y el sólido se lava con 200 ml de agua y se seca. Después del secado, se obtienen 8,71 g de compuesto (1) en forma de un sólido blanco, rendimiento = 90,6%. Pureza mediante HPLC = 99,3%.

EM m/z: 191 (M-H)⁻

¹H-RMN (DMSO-d₆, 600 MHz): δ (ppm) 13,35 (singlete ancho, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 8,2), 7,84 (s, 1 H), 7,30 (dd, 1H, J = 1,0 Hz, J = 8,2 Hz).

Ejemplo 16. Ácido 6-metil-benzo(b)tiofeno-2-carboxílico (1) (Procedimiento B)

- 35 Una suspensión de 0,745 g de paladio sobre 5% de carbón húmedo (50% de agua) en 5 ml de metanol se añade en una atmósfera inerte a una mezcla de 1,133 g de ácido 3-cloro-6-metil-benzo(b) tiofeno-2-carboxílico (18) en 17,5 ml de tetrahidrofurano, 5 ml de NaOH 1N y 17,5 ml de metanol. A continuación, la suspensión se mantiene bajo agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18-20 horas. La mezcla se convierte en inerte y se filtra a

través de un lecho de Celite, y el catalizador se lava con 30 ml de metanol. A continuación, el filtrado se evapora hasta la sequedad a baja presión, y se añaden 30 ml de HCl 1N y 150 ml de acetato de etilo al residuo. La fase orgánica se lava con salmuera (2 x) y se evapora hasta la sequedad. Se obtienen 0,927 g del compuesto (1) en forma de un sólido de color blanco, pureza mediante HPLC = 97%, rendimiento = 96,4%.

5 **Ejemplo 17.** Ácido 6-metil-benzo(b)tiofeno-2-carboxílico (1) (Procedimiento C) (MeOH/agua y formiato de amonio)

Una suspensión de paladio sobre 5% de carbón húmedo (50% de agua) (1,065 g) y formiato de amonio (2,52 g) en metanol (30 ml) se agita durante 20 minutos en una atmósfera inerte; a continuación se añaden una solución de 2,52 g de formiato de amonio en 5 ml de agua y una solución consistente en 2,26 g de ácido 3-cloro-6-metil-benzo(b)tiofeno-2-carboxílico (18), 70 ml de metanol y 10 ml de NaOH. La mezcla se mantiene bajo agitación de reflujo en una atmósfera inerte durante 15 horas. A continuación, se añaden 0,425 g de Pd/C (5% de humedad), y la mezcla de reacción se mantiene de nuevo a reflujo durante 24 horas. A continuación, la mezcla se enfría, se diluye con metanol, se filtra a través de un lecho de Celite y el catalizador se lava con metanol adicional. A continuación, el filtrado se evapora hasta la sequedad a baja presión y el residuo se trata con 70 ml de HCl 1N y 250 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera (3 x) y se evapora hasta la sequedad, para obtener 1,82 g del compuesto (1) en forma de un sólido de color blanco; pureza mediante HPLC = 98,2%, rendimiento=94,7%.

Ejemplo 18. Ibodutant (Procedimiento A)

Se introducen 4,43 g de (3), 5,64 g de (4) y 60 ml de acetato de etilo en un matraz de 250 ml en una atmósfera inerte; a continuación, la suspensión obtenida se calienta y se mantiene a reflujo durante 15 horas. A continuación, la suspensión se filtra y el sólido se lava con acetato de etilo (2 x) y se seca para obtener 19,81 g de ibodutant en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento Corregido: 98%

Pureza HPLC: 99,7%

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm) 0,99-1,15 (m, 4H), 1,30-1,44 (m, 1H), 1,44-1,84 (m, 13H), 1,85-1,95 (m, 1H) 1,85-1,95 (m, 1H), 1,97-2,08 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 2,24 (dt, 1H, J-13,2 e 8 Hz), 2,46 (s, 3H), 2,65-2,77 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 2,85 (dd, 1H, J=14,0 e 10,8 Hz), 2,91-3,01 (m, 2H), 3,19 (dd, 1H, J = 14,0 Hz e 4,0), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,81 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 4,41-4,51 (m, 1H), 7,8-7,25 (m, 5H), 7,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,48 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

HPLC: Simetría, C18, 3,5 μm, 100 x 4,6 mm, Fase móvil A = CH₃CN, Fase móvil B = K₂HPO₄ 20 mM pH = 2,2 / CH₃CN 65/35. La elución en gradiente se realizó con el siguiente protocolo:

Tiempo (min)	%A	%B
0	0	100
7	0	100
20	77	23
25	77	23
26	0	100
30	0	100

Caudal: 1 ml/min, detector: UV, λ = 220 nm, volumen de inyección: 20 μl, temperatura: 30°C, RT (ibodutant) = 5 minutos

Punto de fusión: 193-195°C (Kofler)

MS (m/z): 645 (MH⁺, 100%), 360 (20%), 286 (10%)

Rayos X de cristal único: véase Altamura et al, Acta Crystallographica Section B, 2006, 62, 889-896.

35 **Ejemplo 19.** Ibodutant (Procedimiento B)

Se introducen 14,3 g de (16), 57 ml de N,N-dimetilformamida, 4,45 ml de DIPEA y 9,9 g de un EDAC en un matraz de 100 ml. La mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 18 horas; a continuación se añaden 16,8 g de

(4) y 4,05 ml de DIPEA al matraz, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 21 horas.

La mezcla de reacción se gotea en una solución de 0,5 M NaOH enfriada a aproximadamente 10°C. La suspensión obtenida se mantiene bajo agitación a aproximadamente 10°C durante 3 horas, después se filtra y el sólido se lava con agua.

- 5 A continuación, el sólido se tritura con agua y se filtra de nuevo, se lava con agua y se seca. Se obtienen 27,1 g de ibodutant crudo en forma de un sólido blanco; rendimiento = 90,1%, pureza mediante HPLC = 98%.

Cristalización de ibodutant

- 10 Se solubilizan 27 g de ibodutant en etanol absoluto a aproximadamente 70°C y, a continuación, la solución se concentra. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas y a 0°C durante aproximadamente 15 horas, y se filtra; el sólido se lava con una mezcla de etanol/metil-tert-butil-éter = 1/3. A continuación, el sólido se seca bajo vacío a 40°C hasta peso constante, y se obtienen 25,1 g de ibodutant. Rendimiento de cristalización: 93%.

El producto, que corresponde a las características descritas en el ejemplo 18, tiene una pureza mediante HPLC del 99,85%.

Ejemplo 20. Ibodutant (Procedimiento C)

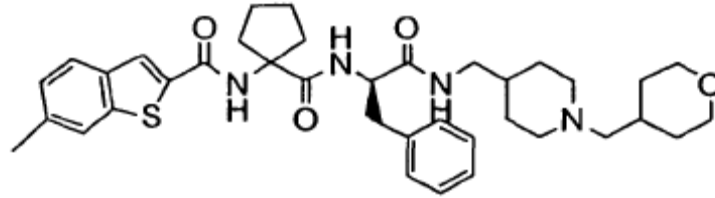
- 15 Se suspenden 3,0 g de compuesto (16) en un matraz de 100 ml en 39 ml de diclorometano y se añaden 1,50 ml de trietilamina; la solución obtenida de esta manera se enfría a aproximadamente 0°C, y se añaden 1,45 ml de cloroformiato de isobutilo. Después de 30 minutos de agitación a 0°C, se observará la formación del compuesto (3), con una pureza mediante HPLC superior al 99%. A continuación, la mezcla de reacción se devuelve a temperatura ambiente y se lava con HCl 0,5 M (2 x) y agua (2 x). A continuación, se realiza un cambio disolvente con acetato de etilo a presión atmosférica
- 20 hasta un volumen residual de aproximadamente 40 ml; se añaden 3,56 g de compuesto (4), y la mezcla se calienta a reflujo durante 9 horas y durante la noche a 55°C. A continuación, la suspensión se enfría a temperatura ambiente y se filtra; el sólido obtenido se lava con acetato de etilo (2 x) y se seca en horno bajo vacío a 40°C para obtener 4,60 g de ibodutant, concretamente, un rendimiento del 72%. El producto, que corresponde a las características descritas en el ejemplo 18, tiene una pureza mediante HPLC del 99,9%.

25

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación del compuesto ibodutant

5

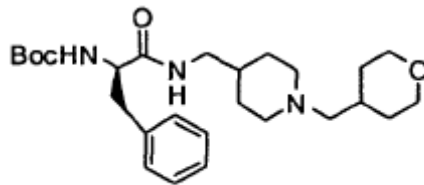


ibodutant

que comprende:

10

a) preparar el compuesto intermedio (12)



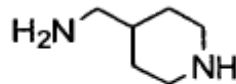
15

(12)

a través de las etapas siguientes:

a') protección de la amina primaria de 4-aminometil-piperidina (2)

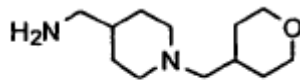
20



(2)

con trifluoroacetato de etilo, seguido por aminación reductora de 4-aminometil-piperidina protegida con 4-formil-tetrahidropiran y un borano y mediante desprotección en medio básico para obtener la diamina intermedia (11)

25



(11)

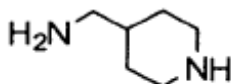
30

b') reacción de la diamina (11) con Boc-D-Phe para obtener el intermedio (12)

o, alternativamente, a través de las etapas siguientes:

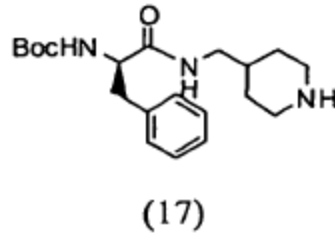
a") reacción entre 4-aminometil-piperidina (2)

35



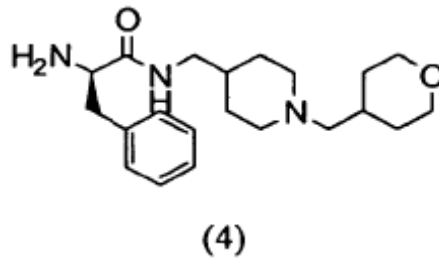
(2)

y Boc-D-Phe-(OSu) para obtener el intermedio (17)

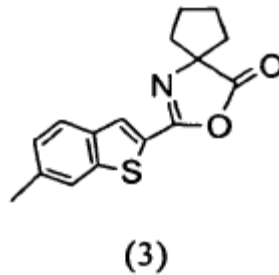


b") aminación reductora de (17) con 4-formil-tetrahidropiran y un borano para obtener el intermedio (12),

b) desprotección del intermedio (12) para obtener (4)



c) reacción entre (4) y el compuesto (3)



obteniendo, de esta manera, el producto final.

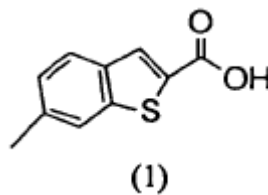
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción entre los compuestos (3) y (4) en la etapa c) se realiza en AcOEt como disolvente, durante un tiempo de 10 a 30 horas.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el borano $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ se usa en las aminaciones reductoras de las etapas a') y b").

4. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además la cristalización de ibodutant en etanol.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además las siguientes etapas para la preparación del compuesto (3):

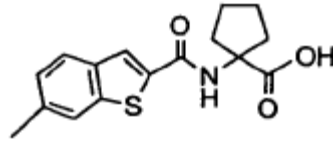
a) activación de ácido 6-metil-2-benzo[b]tiofenocarboxílico de fórmula (1)



al cloruro de acilo correspondiente;

b) reacción entre (1) y ácido 1-amino-alfa,alfa-ciclopentano carboxílico para obtener el intermedio (16)

5



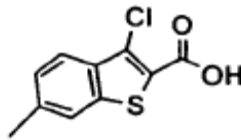
(16)

c) ciclación de (16) a la oxazolona correspondiente de fórmula (3).

10

6. Procedimiento según la reivindicación 5, que comprende además la preparación de ácido 6-metil-2-benzo [b]tiofenocarboxílico (1) por medio de hidrodeshalogenación catalítica sobre Pd/C de ácido 3-cloro-6-metil-2-benzo[b]-tiofenocarboxílico (18)

15



(18)

7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 5, en el que se obtiene la oxazolona de fórmula (3) a partir de (16) y se hace reaccionar inmediatamente, sin aislamiento ni purificación, con el intermedio (4) para obtener el producto final ibodutant.

20

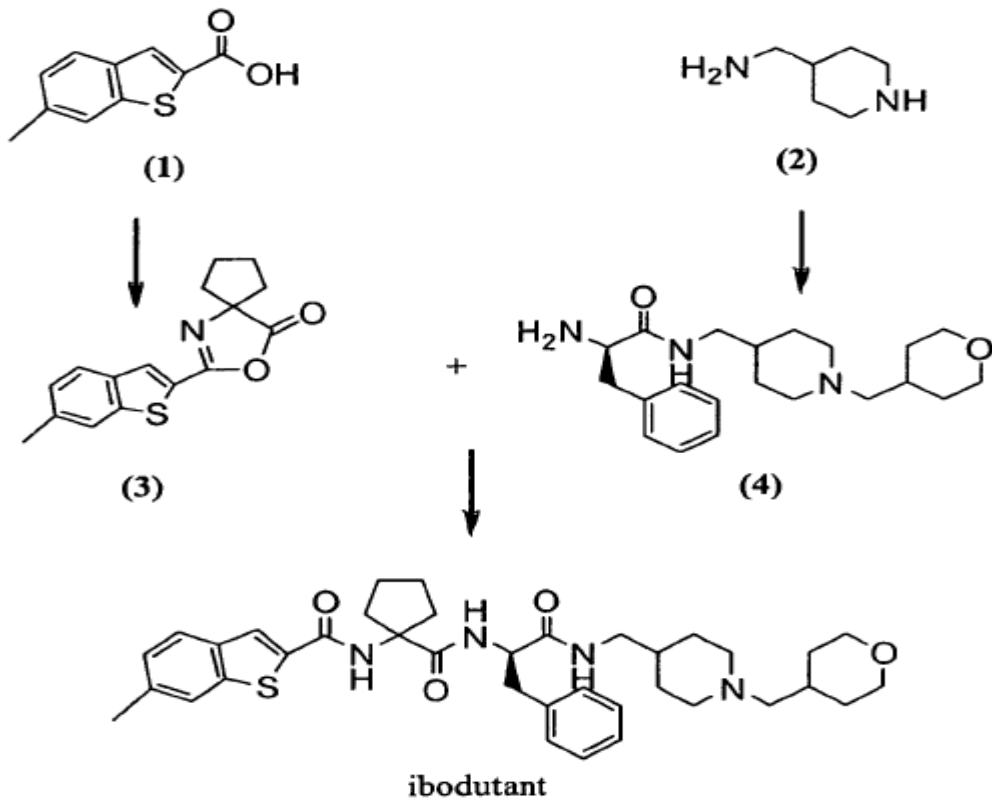
25

30

35

40

45



ibodutant

Figura