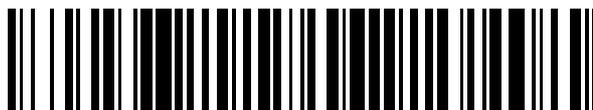


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 438**

51 Int. Cl.:

C07D 215/22 (2006.01) **B01J 31/14** (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01) **B01J 31/18** (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

B01J 31/02 (2006.01)

B01J 31/22 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

C07D 215/233 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2006 E 11005071 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2371820**

54 Título: **Compuesto de alcohol cíclico ópticamente activo y procedimiento para producir el mismo**

30 Prioridad:

04.10.2005 JP 2005290756

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

30.10.2013

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku
Osaka-shi Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**OKAMOTO, MASAKI;
SAKURAGI, AKIRA;
MORI, YOSHIKAZU;
KISHIDA, MUNEKI y
TAKANORI, HIGASHIJIMA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 427 438 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

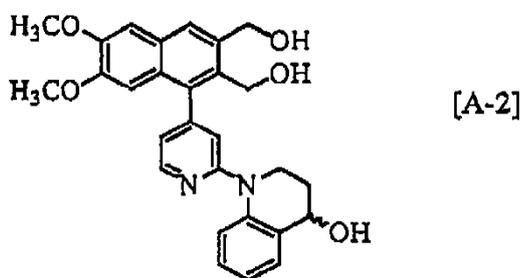
Compuesto de alcohol cíclico ópticamente activo y procedimiento para producir el mismo

5 **Campo técnico**

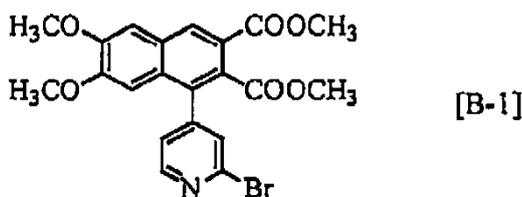
La presente invención se refiere a un compuesto de alcohol cíclico ópticamente activo (un compuesto de 4-hidroxitetrahydroquinolina ópticamente activo) útil como producto intermedio sintético para compuestos farmacéuticos y a un procedimiento para preparar el mismo. Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de naftaleno ópticamente activo que comprende utilizar el compuesto de alcohol ópticamente activo.

Antecedentes de la técnica

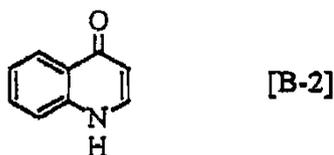
15 Generalmente, desde el punto de vista de las actividades farmacológicas previstas y efectos secundarios, es deseable que los compuestos farmacéuticos que tienen un centro asimétrico en la molécula se usen en su forma ópticamente activa en lugar de en forma racémica. Un compuesto de naftaleno racémico (Bibliografía de patente 1) representado por la fórmula general [A-2]:



20 que se sabe que posee actividad inhibitoria de fosfodiesterasa específica de cAMP (PDE4) y que es útil como fármacos antiasmáticos, tiene un átomo de carbono asimétrico en la molécula y, por tanto, se considera que el compuesto es deseable para ser aplicado como uso clínico en la forma ópticamente activa. Se sabe que el compuesto [A-2] puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula [B-1]:



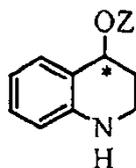
30 con un compuesto de 4 (1H)-quinolina representado por la fórmula [B-2]:



35 y luego reduciendo el producto de reacción con borohidruro de sodio (Bibliografía de patente 1). Sin embargo, hasta la fecha no se ha informado de la correspondiente forma ópticamente activa por sí misma ni de un procedimiento para preparar la misma (procedimientos de resolución óptica de la forma racémica y procedimientos de síntesis asimétrica).

Desde el punto de vista de la química sintética, tras preparar una forma ópticamente activa del compuesto [A-2], se considera un procedimiento de uso de un compuesto de alcohol cíclico ópticamente activo (un compuesto de tetrahydroquinolina ópticamente activo) representado por la fórmula general [Ib]:

40



[Ib]

[donde Z representa un grupo protector para el grupo hidroxilo y * representa un átomo de carbono asimétrico] como producto intermedio sintético en lugar de usar el compuesto [B-2]. Sin embargo, el compuesto de alcohol cíclico ópticamente activo por sí mismo es un compuesto novedoso y, por supuesto, hasta la fecha no se ha informado de un procedimiento para preparar el mismo. Dadas las circunstancias, con el fin de establecer un procedimiento para preparar una forma ópticamente activa del compuesto [A-2] que comprenda usar el compuesto de alcohol cíclico ópticamente activo anteriormente mencionado, se requiere desarrollar un procedimiento para preparar el compuesto de alcohol cíclico ópticamente activo con alta pureza óptica y buen rendimiento.

Generalmente, como procedimiento para preparar compuestos de alcohol ópticamente activos, por ejemplo, pueden asumirse los siguientes procedimientos: (1) un procedimiento que comprende someter el compuesto de cetona proquiral correspondiente a reducción asimétrica en presencia de compuestos de oxazaborolidina ópticamente activos (catalizador de CBS) (Bibliografías de no patente 1 y 2); (2) un procedimiento que comprende someter el compuesto de cetona proquiral correspondiente a reducción asimétrica en presencia de un complejo de metal de transición asimétrico obtenido de un compuesto de metal de transición y un ligando asimétrico (Bibliografía de no patente 3); o (3) un procedimiento que comprende someter el compuesto de cetona proquiral correspondiente a acilación asimétrica con lipasa (Bibliografía de no patente 4), etc. Sin embargo, con respecto a los compuestos de cetona cíclica que contienen un carbono de carbonilo y un heteroátomo (átomo de nitrógeno) en el mismo resto de anillo tal como tetrahydroquinolinona, hasta la fecha no se ha informado de la consideración de la posible aplicación de procedimientos de reducción asimétrica o acilación asimétrica como se han mencionado anteriormente.

Los presentes inventores han estudiado seriamente y como resultado han encontrado que un compuesto de alcohol ópticamente activo [I] puede prepararse con alta pureza óptica y buen rendimiento a partir del compuesto de cetona cíclica correspondiente [II] usando un catalizador de reducción asimétrica tal como catalizador de CBS como se describe en la presente memoria.

[Bibliografía de patente 1] Patente europea nº 748805 (véase la página 2)

[Bibliografía de no patente 1] E. J. Corey y col., Journal of The American Chemical Society, vol. 109, pág. 7925-7926 (1987) (véase la página 7925)

[Bibliografía de no patente 2] G. J. Quallich y col., Tetrahedron Letters, vol. 34, nº 5, pág. 785-788 (1993) (véase la página 785)

[Bibliografía de no patente 3] S. Hashiguchi y col., Journal of The American Chemical Society, vol. 117, pág. 7562-7563 (1995) (véase la página 7562)

[Bibliografía de no patente 4] J. Uenishi y col., Journal of Organic Chemistr y vol. 63, pág. 2481-2487 (1998) (véase la página 2482, líneas 18 a 25 en la columna izquierda)

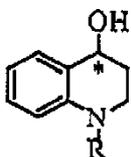
Divulgación de la invención

Problemas que van a resolverse por la invención

En la presente memoria se describe un procedimiento para preparar un compuesto de alcohol cíclico ópticamente activo (un compuesto de 1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinol ópticamente activo) útil como producto intermedio sintético para compuestos farmacéuticos tales como compuestos de naftaleno ópticamente activos, con ventaja industrial, y dicho compuesto por sí mismo. Igualmente, en la presente memoria se describe un procedimiento para preparar un compuesto de naftaleno ópticamente activo que comprende usar dicho producto intermedio sintético ópticamente activo. La presente invención se refiere a dicho compuesto de naftaleno ópticamente activo por sí mismo.

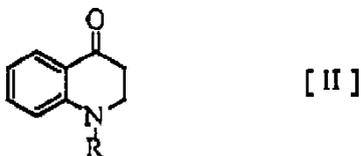
Medios para resolver los problemas

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de alcohol cíclico ópticamente activo representado por la fórmula general [I]:



[I]

[donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo amino y * representa un átomo de carbono asimétrico]
que comprende una etapa de someter un compuesto de cetona cíclico representado por la fórmula general [II]:

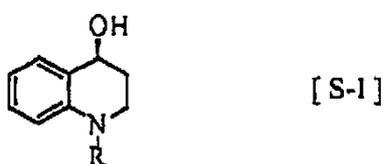


5

[donde R tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente]
a reducción asimétrica (A) en presencia de un compuesto de oxazaborolidina ópticamente activo (catalizador de CBS) y un compuesto de hidruro de boro, o (B) en presencia de un complejo de metal de transición asimétrico obtenido de un compuesto de metal de transición y un ligando asimétrico, y un donante de hidrógeno.

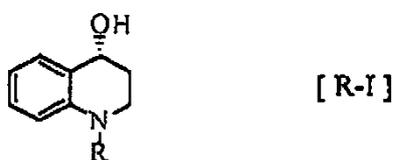
10

En la presente memoria también se describe un compuesto de alcohol cíclico ópticamente activo representado por la fórmula general [S-I]:



15

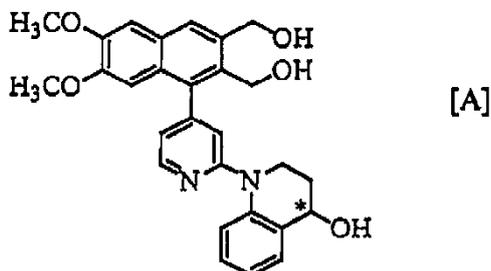
[donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo amino]
o de fórmula general [R-I]:



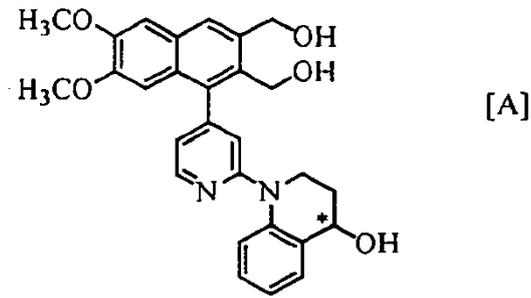
20

o sales del mismo.

25 En la presente memoria también se describe un procedimiento para preparar un compuesto de naftaleno ópticamente activo representado por la fórmula general [A]:

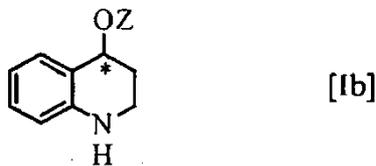


30 [donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente]
que comprende las etapas de utilizar el compuesto de alcohol cíclico ópticamente activo [I].
Un aspecto descrito en la presente memoria es un procedimiento para preparar un compuesto de naftaleno ópticamente activo representado por la fórmula general [A]:

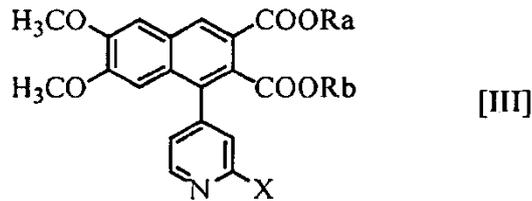


que comprende las siguientes etapas de (a) a (c):

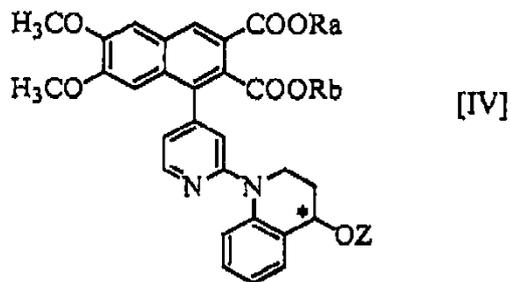
- 5 (a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general [Ib]:



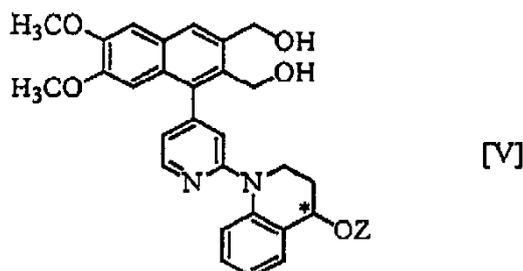
- 10 [donde Z representa un grupo protector para el grupo hidroxilo y * representa un átomo de carbono asimétrico] con un compuesto representado por la fórmula general [III]:



- 15 [donde Ra y Rb son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo carboxilo, y X representa un átomo de halógeno] para obtener un compuesto de naftaleno ópticamente activo representado por la fórmula general [IV]:

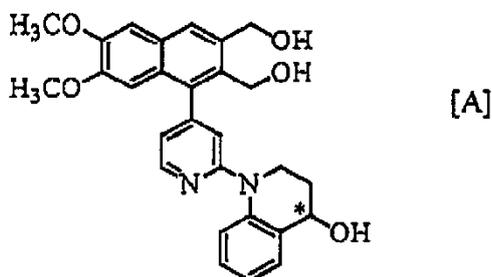


- 20 [donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente];
 (b) reducir el compuesto [IV] para obtener un compuesto de 2,3-bishidroximetilnaftaleno ópticamente activo representado por la fórmula general [V]:



[donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente]; y
(c) eliminar el grupo protector Z para el grupo hidroxilo del compuesto [V].

5 La presente invención se refiere a un compuesto de naftaleno ópticamente activo representado por la fórmula general [A]:



10

[donde * representa un átomo de carbono asimétrico],

y un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Una realización de la presente invención es 1-[2-[(4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroxi)metil)-6,7-dimetoxinaftaleno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización descrita en la presente memoria es 1-[2-[(4R)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroxi)metil)-6,7-dimetoxinaftaleno y un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Efectos de la invención

Según se describe en la presente memoria, un compuesto de alcohol cíclico ópticamente activo (un compuesto de 4-hidroxitetrahydroquinolina ópticamente activo) útil como producto intermedio sintético para compuestos farmacéuticos tales como el compuesto de naftaleno ópticamente activo [A] que tiene excelentes propiedades inhibitoras de PDE4 puede producirse con ventaja industrial.

25

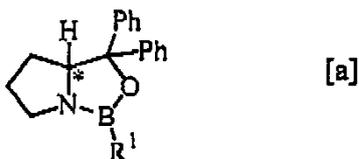
Mejor modo de llevar a cabo la invención

En el compuesto de cetona cíclica [II] que es un compuesto de material de partida (compuesto de sustrato) como se describe en la presente memoria, cuando R es un grupo protector para el grupo amino, el grupo protector puede incluir un grupo arilalquilo inferior-carbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo, un grupo alcoxi inferior-carbonilo tal como un grupo etoxicarbonilo o un grupo terc-butoxicarbonilo, o un grupo alcanóilo inferior opcionalmente sustituido con un halógeno(s) tal como un grupo acetilo o un grupo trifluoroacetilo. Entre ellos se prefiere un grupo benciloxicarbonilo.

35 (Procedimiento A)

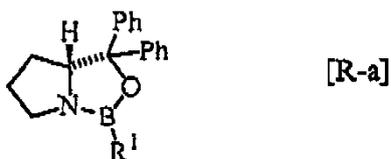
Reducción asimétrica de la cetona cíclica con compuesto de oxazaborolidina

40 Un compuesto(s) de oxazaborolidina a utilizar en la presente memoria significa derivados de 1,3,2-oxazaborolidina (también denominados en lo sucesivo catalizador de CBS) que tienen una propiedad de catalizar la transferencia de hidrógeno estereoselectivamente (transferencia de hidruro) de compuestos de hidruro de boro a un carbono de carbonilo de un sustrato (compuesto de cetona). Un compuesto de oxazaborolidina tal puede incluir, por ejemplo, un compuesto representado por la siguiente fórmula general [a]:

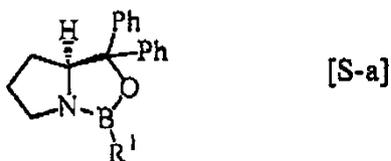


[donde R¹ representa un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo, Ph representa un grupo fenilo y * representa un átomo de carbono asimétrico]

- 5 Por ejemplo (Tetrahedron Letters, vol. 34, nº 5, pág. 785-788 (1993)). Un compuesto preferido de fórmula general [a] puede incluir, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula general [R-a]:



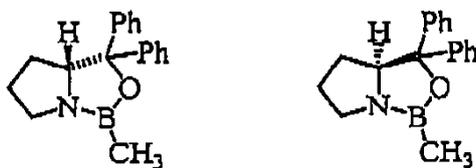
- 10 [donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente] y un compuesto representado por la fórmula general [S-a]:



- 15 [donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente].

Un ejemplo específico del compuesto anteriormente mencionado [a] puede incluir compuestos donde R¹ es, por ejemplo, grupo metilo, grupo butilo o grupo fenilo, etc. Entre ellos se prefiere (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina o (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina como se representa por las siguientes fórmulas:

20



- 25 Según se describe en la presente memoria, ambos de los compuestos de alcohol ópticamente activos pueden obtenerse fácilmente usando apropiadamente catalizador de CBS (compuesto de oxazaborolidina) dependiendo del compuesto previsto. Por ejemplo, el compuesto de (4S)-alcohol ópticamente activo [I] puede obtenerse por hidrogenación del compuesto [II] con compuesto de (R)-oxazaborolidina [R-a], mientras que el compuesto de (4R)-alcohol ópticamente activo [I] puede obtenerse por hidrogenación del compuesto [II] con compuesto de (S)-oxazaborolidina [S-a].

- 30 Los compuestos de hidruro de boro pueden incluir, por ejemplo, diborano, complejo de borano-tetrahidrofurano, complejo de borano-sulfuro de dimetilo, complejo de borano-1,4-oxatiano, complejo de borano-dimetilanilina, complejo de borano-dietilanilina, complejo de borano-4-fenilmorfolina o catecolborano. Entre ellos se prefiere el complejo de borano-tetrahidrofurano o el complejo de borano-sulfuro de dimetilo.

- 35 La reacción de reducción asimétrica del compuesto de cetona cíclica [II] usando el catalizador de CBS y compuestos de hidruro de boro puede realizarse en presencia o ausencia de un disolvente adecuado.

- 40 Tras realizar la presente reacción, un compuesto de oxazaborolidina (por ejemplo, el compuesto [a]) un compuesto de hidruro de boro y el compuesto de cetona cíclica [II] pueden añadirse al sistema de reacción simultáneamente, o un complejo del compuesto de oxazaborolidina y el compuesto de hidruro de boro pueden prepararse por adelantado y luego el compuesto de cetona cíclica [II] puede añadirse al mismo.

Como disolvente puede usarse cualquier disolvente mientras que no tenga influencia sobre la reacción de reducción asimétrica. Un disolvente tal puede incluir tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, tolueno, éter

ciclopentilmetílico y 1,2-dimetoxietano.

Una cantidad de catalizador de CBS es 0,001 a 3 equivalentes con respecto a la cantidad del compuesto de cetona cíclica [II], preferentemente 0,01 a 0,3 equivalentes. Una cantidad de compuesto de hidruro de boro que va a usarse es 0,1 a 10 equivalentes con respecto a la cantidad del compuesto de cetona cíclica [II], preferentemente 0,5 a 3 equivalentes.

La presente reacción de reducción asimétrica puede realizarse a -20 a 60°C, preferentemente a 0 a 40°C. El presente tiempo de la reacción de reducción asimétrica, que puede diferenciarse dependiendo de la condición de reacción, es 1 a 24 hora (s), preferentemente 2 a 3 horas.

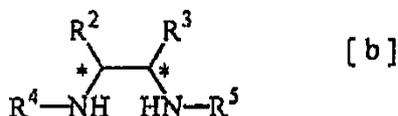
(Procedimiento B)

Reducción asimétrica de cetona cíclica con complejo de metal de transición asimétrico

Como complejo de metal de transición asimétrico que va a usarse en la presente memoria, puede usarse, por ejemplo, un complejo que se obtiene de un compuesto de metal de transición y un ligando asimétrico y posee una propiedad de catalizar la reducción asimétrica de la transferencia de hidrógeno (hidrogenación por transferencia asimétrica) del compuesto de cetona cíclica [III] en presencia de un donante de hidrógeno.

Un compuesto de metal de transición para preparar el complejo de metal de transición asimétrico puede incluir, por ejemplo, un complejo de metal de transición-areno, un complejo de metal de transición-olefina y un complejo de metal de transición-carbonilo. Una especie metálica en dicho compuesto puede incluir, por ejemplo, rutenio, rodio, iridio y cobalto. Entre ellos se prefiere rutenio. Ejemplos específicos del compuesto de metal de transición pueden incluir, por ejemplo, complejo de rutenio-areno tal como tetraclorobis(benceno)dirutenio ($[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$), tetraclorobis(p-cimeno)dirutenio ($[\text{RuCl}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{14})]_2$), tetraclorobis(hexametilbenceno)dirutenio ($[\text{RuCl}_2(\text{C}_{12}\text{H}_{18})]_2$), tetraclorobis(mesitileno)dirutenio ($[\text{RuCl}_2(\text{C}_9\text{H}_{12})]_2$), tetraclorobis(etilbenzoato)dirutenio ($[\text{RuCl}_2(\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2)]_2$), tetrabromobis(benceno)dirutenio ($[\text{RuBr}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$), tetrabromobis(p-cimeno)dirutenio ($[\text{RuBr}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{14})]_2$), tetrabromobis(mesitileno)dirutenio ($[\text{RuBr}_2(\text{C}_9\text{H}_{12})]_2$), tetrayodobis(benceno)dirutenio ($[\text{RuI}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$), tetrayodobis(p-cimeno)dirutenio ($[\text{RuI}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{14})]_2$) o tetrayodobis(mesitileno)dirutenio ($[\text{RuI}_2(\text{C}_9\text{H}_{12})]_2$), etc.

Un ligando asimétrico para preparar el complejo de metal de transición asimétrico puede incluir, por ejemplo, un compuesto de alquilendiamina ópticamente activo representado por la siguiente fórmula general [b]:

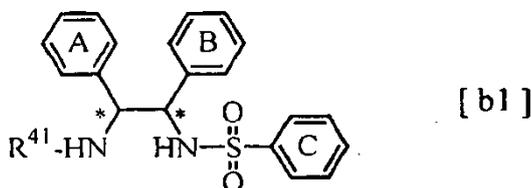


[donde R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, o R^2 y R^3 se consideran juntos para formar un grupo cíclico, R^4 y R^5 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo acilo, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tioacilo, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo inferior-sulfonilo opcionalmente sustituido o un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido y * representa un átomo de carbono asimétrico].

En la fórmula general [b], R^2 y R^3 representan un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido tal como grupo metilo, grupo clorometilo, grupo etilo, grupo n-propilo o grupo isopropilo; un grupo arilo opcionalmente sustituido tal como grupo fenilo, grupo naftilo, grupo 4-metilfenilo, grupo 3,5-dimetilfenilo o grupo 4-metoxifenilo; un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido tal como grupo furilo o grupo piridilo; o R^2 y R^3 se consideran juntos para formar un grupo cíclico tal como grupo tetraetilo (estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, grupo metoxi, grupo etoxi) y un átomo de halógeno (un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de flúor), R^4 y R^5 representan independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo inferior tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo o grupo isopropilo; un grupo acilo tal como un grupo acetilo, grupo propionilo o grupo benzoilo; un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido tal como grupo carbamoilo, grupo metilcarbamoilo o grupo fenilcarbamoilo; un grupo tioacilo tal como grupo tioacetilo, grupo tiopropionilo o grupo tiobenzoilo; un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido tal como grupo tiocarbamoilo, grupo metiltiocarbamoilo o grupo feniltiocarbamoilo; un grupo alquilo inferior-sulfonilo opcionalmente sustituido tal como grupo metanosulfonilo, grupo trifluorometanosulfonilo o grupo etanosulfonilo; un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido tal como grupo bencenosulfonilo, grupo toluenosulfonilo, grupo 2,4,6-mesitilsulfonilo, grupo 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo, grupo 4-metoxibencenosulfonilo, grupo 4-clorobencenosulfonilo o grupo 2-naftilsulfonilo.

Entre el ligando asimétrico anteriormente mencionado (el compuesto [b]) se prefiere un compuesto donde uno de R^4 y R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y el otro es un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido.

Como compuesto [b] más preferido puede mencionarse, por ejemplo, un compuesto de alquildiamina ópticamente activo representado por la siguiente fórmula general [b1]:



5

10

[donde el anillo A, el anillo B y el anillo C representan cada uno independientemente un anillo de benceno opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupo(s) seleccionado(s) de un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno y un grupo alcoxi inferior, R⁴¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y * representa un átomo de carbono asimétrico].

15

Ejemplos específicos de los compuestos de diamina ópticamente activos anteriormente mencionados pueden incluir, por ejemplo, (S,S)-o (R,R)-N-tosil-1,2-difeniletildiamina; (S,S)-o (R,R)-N-metil-N'-tosil-1,2-difeniletildiamina; (S,S)-o (R,R)-N-p-metoxifenilsulfonil-1,2-difeniletildiamina; (S,S)-o (R,R)-N-p-clorofenilsulfonil-1,2-difeniletildiamina; (S,S)-o (R,R)-N-p-mesitilsulfonil-1,2-difeniletildiamina; o (S,S)-o (R,R)-N-(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil-1,2-difeniletildiamina, etc.

20

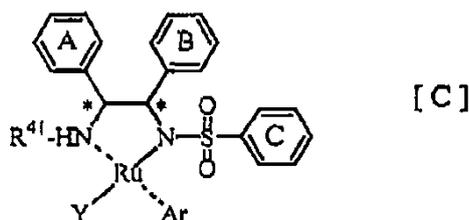
Entre los ligandos asimétricos anteriormente mencionados se prefieren (S,S)-o (R,R)-N-tosil-1,2-difeniletildiamina [(S,S)-o (R,R)-TsDPEN].

25

Como se describe en la presente memoria, ambos compuestos de alcohol ópticamente activos pueden obtenerse fácilmente usando el ligando asimétrico dependiendo apropiadamente del compuesto previsto. Por ejemplo, el compuesto de (4S)-alcohol ópticamente activo [I] puede obtenerse usando (S,S)-N-tosil-1,2-difeniletildiamina, mientras que el compuesto de (4R)-alcohol ópticamente activo [I] puede obtenerse usando (R,R)-N-tosil-1,2-difeniletildiamina.

30

El complejo de metal de transición asimétrico anteriormente mencionado puede prepararse según procedimientos conocidos, por ejemplo, un procedimiento descrito en Journal of the American Chemical Society, vol. 117, pág. 75627563 (1995), etc. En esta ocasión, por ejemplo, usando un compuesto de complejo de rutenio-areno y el compuesto de diamina ópticamente activo [b1] puede obtenerse un complejo de metal de transición asimétrico representado por la siguiente fórmula general [C]:



35

[donde Y representa un átomo de halógeno, Ar representa un grupo arilo opcionalmente sustituido y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente].

40

En la fórmula general [C], un átomo de halógeno representado por Y puede incluir un átomo de cloro, un átomo de yodo y un átomo de bromo. Asimismo, cuando Ar es un grupo arilo sustituido, dicho grupo arilo puede incluir, por ejemplo, un grupo fenilo sustituido con 1 a 6 grupos alquilo inferior, etc.

45

La reacción de reducción asimétrica del compuesto de cetona cíclica [II] con el complejo de metal de transición asimétrico obtenido como se ha mencionado anteriormente puede realizarse en presencia de un donante de hidrógeno, en presencia o ausencia de base y en presencia o ausencia de un disolvente adecuado.

50

Tras realizar la presente reacción de reducción asimétrica, se prefiere que, como se ha mencionado anteriormente, un complejo de metal de transición asimétrico se prepare por adelantado y luego el compuesto de cetona cíclica [II] se añada al mismo. Sin embargo, un compuesto de metal de transición, un ligando asimétrico y el compuesto de cetona cíclica [II] pueden añadirse a un sistema de reacción simultáneamente.

Un donante de hidrógeno puede incluir, por ejemplo, un alcohol inferior que tiene un átomo(s) de hidrógeno en la posición α (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y sec-butanol) o compuestos de ácido fórmico (por ejemplo, ácido fórmico, éster de ácido fórmico y formiato de amonio). Entre ellos se prefiere un

isopropanol.

Una base puede incluir, por ejemplo, hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de litio, metóxido sódico o isopropóxido potásico y aminas orgánicas tales como trimetilamina o trietilamina.

En la reacción de reducción asimétrica como se describe en la presente memoria, el donante de hidrógeno anteriormente mencionado (un alcohol inferior, etc.) también sirve de disolvente, de manera que no es particularmente necesario usar otros disolventes. Sin embargo, si se usa un disolvente, el disolvente puede incluir, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tolueno, clorobenceno y tetrahidrofurano.

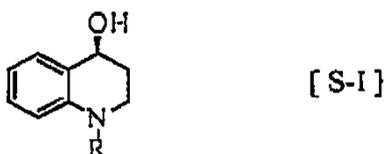
Una cantidad del complejo de metal de transición asimétrico en la presente reacción de reducción asimétrica es 0,005 a 1 equivalente con respecto a la cantidad del compuesto de cetona cíclica [II], preferentemente 0,01 a 0,1 equivalentes. Una cantidad del donante de hidrógeno que va a usarse es 1 a 1000 equivalente(s) con respecto a la cantidad del compuesto de cetona cíclica [II], preferentemente 5 a 300 equivalentes. Una cantidad de base que va a usarse es 0,1 a 5 equivalente(s) con respecto al compuesto [II], preferentemente 0,3 a 1 equivalente(s).

La presente reacción puede llevarse a cabo a -20 a 80°C, preferentemente a 0 a 50°C.

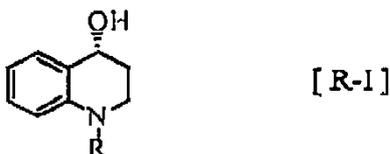
El presente tiempo de reacción de la reducción asimétrica, que puede diferenciarse dependiendo de la condición de reacción, es 3 a 24 horas, preferentemente 15 a 20 horas.

La separación/purificación de la sustancia objetivo (un compuesto de alcohol cíclico ópticamente activo) en la reacción de reducción asimétrica como se describe en la presente memoria puede realizarse según los procedimientos convencionalmente usados. Por ejemplo, en el caso de la reducción asimétrica con catalizador de CBS, un compuesto de alcohol ópticamente activo objetivo puede obtenerse añadiendo opcionalmente agua y ácido clorhídrico a la disolución de reacción para inactivar el catalizador, y luego extraer/concentrar el producto de reacción con disolvente adecuado (acetato de etilo, tolueno, etc.) y disolver el residuo resultante en una cantidad mínima de disolvente tal como cloroformo, seguido de cromatografía en columna o cristalización en un disolvente adecuado. Por tanto, en el caso de la reducción asimétrica con complejo de metal de transición asimétrico, un compuesto de alcohol ópticamente activo objetivo puede obtenerse, por ejemplo, según el modo similar.

Como compuesto de alcohol ópticamente activo obtenido según se describe en la presente memoria, puede mencionarse, por ejemplo, un compuesto de alcohol cíclico ópticamente activo representado por la fórmula general [S-1]:



[donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo amino] o la fórmula general [R-1]:



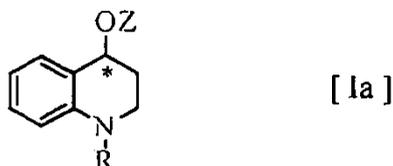
o sales del mismo. R es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo benciloxicarbonilo.

Las operaciones de separación/purificación pueden llevarse a cabo después de introducir opcionalmente un grupo protector adecuado a un grupo hidroxilo en la posición 4 del compuesto de alcohol [I] por adelantado. El grupo protector para el grupo hidroxilo en la posición 4 puede incluir, por ejemplo, grupo terc-butildimetilsililo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo trietilsililo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo bencilo y un grupo acetilo. Entre ellos se prefiere el grupo terc-butildimetilsililo. También es posible someter el producto de reacción a separación/purificación después de eliminar el grupo protector en la posición 1 mediante procedimientos convencionales tras la introducción del grupo protector al grupo hidroxilo en la posición 4. El grupo protector en la posición 1 puede incluir, por ejemplo, un grupo aril-alquilo inferior-carbonilo tal como el grupo benciloxicarbonilo, un grupo alcoxi inferior-carbonilo tal como un grupo etoxicarbonilo o un grupo terc-butoxicarbonilo, o un grupo alcanóilo inferior opcionalmente sustituido con un halógeno(s) tal como un grupo acetilo o un grupo trifluoroacetilo, etc. Entre ellos se prefiere un grupo benciloxicarbonilo.

Usando el compuesto de alcohol cíclico ópticamente activo [I] obtenido como se ha mencionado anteriormente, el compuesto de naftaleno ópticamente activo [A] puede prepararse, por ejemplo, según los siguientes modos.

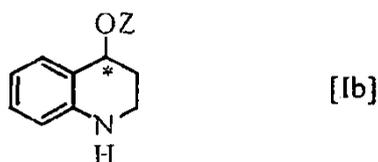
Concretamente, el compuesto [A] puede prepararse según las siguientes etapas:

- 5 (i) introducir un grupo protector a un grupo hidroxilo en la posición 4 del compuesto de alcohol cíclico ópticamente activo [I] para preparar un compuesto representado por la fórmula general [Ia]:



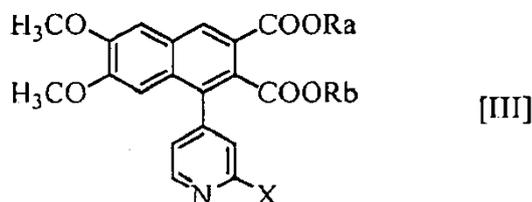
10 [donde Z representa un grupo protector para el grupo hidroxilo y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente];

- 15 (ii) cuando el sustituyente (R) en la posición 1 del compuesto [Ia] es un grupo protector para el grupo amino, eliminar el grupo protector para preparar un compuesto de tetrahydroquinolina ópticamente activo representado por la fórmula general [Ib]:

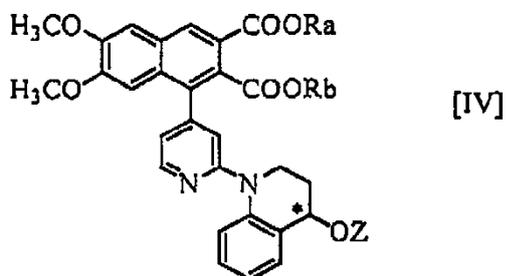


20 [donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente];

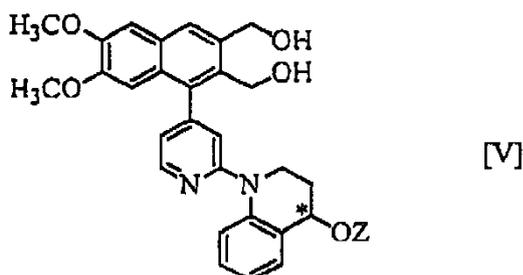
- (iii) hacer reaccionar el compuesto [Ib] con un compuesto representado por la fórmula general [III]:



25 [donde Ra y Rb son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para el grupo carboxilo y X representa un átomo de halógeno] para preparar un compuesto de naftaleno ópticamente activo representado por la fórmula general [IV]:



30 [donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente];
 (iv) reducir el compuesto [IV] para preparar un compuesto de 2,3-bishidroximetilnaftaleno ópticamente activo representado por la fórmula general [V]:



[donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente]; y
(v) eliminar el grupo protector Z para el grupo hidroxilo del compuesto [V].

5

El grupo protector para el grupo carboxilo puede incluir, por ejemplo, un grupo alquilo inferior.

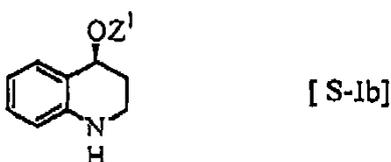
Etapa (i): La introducción del grupo protector (Z) a un grupo hidroxilo en la posición 4 del compuesto de alcohol cíclico ópticamente activo [I] puede llevarse a cabo según los modos convencionales. Por ejemplo, el compuesto [I] que tiene un grupo terc-butildimetilsililo como grupo protector puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [I] que tiene un grupo hidroxilo en la posición 4 con haluro de terc-butildimetilsililo (por ejemplo, cloruro de terc-butildimetilsililo) en un disolvente adecuado (N,N-dimetilformamida, etc.) en presencia de base (imidazol, etc.) a 0°C a 50°C durante 30 minutos a 3 horas.

Etapa (ii): Cuando la posición 1 del compuesto [Ia] es un grupo protector para el grupo amino, la eliminación del grupo protector puede llevarse a cabo según modos convencionales. Por ejemplo, la eliminación del grupo protector del compuesto [Ia] que tiene un grupo benciloxycarbonilo como grupo protector puede llevarse a cabo sometiendo el compuesto a reacción de hidrogenación catalítica bajo la condición: en presencia de catalizador (paladio/carbono, etc.), en un disolvente adecuado (etanol, etc.), bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm a 3 atm (0,1 MPa a 0,3 MPa) a 0°C a 50°C durante 30 minutos a 3 horas.

Por tanto, la eliminación del grupo protector del compuesto [Ia] que tiene un grupo terc-butoxicarbonilo como grupo protector puede llevarse a cabo haciendo reaccionar dicho compuesto con un ácido (ácido clorhídrico, etc.) en un disolvente adecuado (éter, etc.) a 0°C a 50°C durante 30 minutos a 3 horas. La eliminación del grupo protector del compuesto [IV] que tiene un grupo acetilo o un grupo trifluoroacetilo como grupo protector puede llevarse a cabo hidrolizando dicho compuesto con base (hidróxido sódico, etc.) en un disolvente adecuado (etanol hidratado, etc.) a 0°C a 50°C durante 30 minutos a 3 horas.

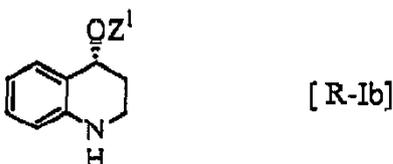
Etapa (iii): La reacción entre el compuesto [Ib] y el compuesto [III] puede llevarse a cabo, por ejemplo, en disolvente en presencia de catalizador de paladio, base y ligando de fosfina. El compuesto [Ib] puede incluir, por ejemplo, un compuesto de la siguiente fórmula general [S-Ib]:

30



[donde Z¹ representa el grupo terc-butildimetilsililo]
o un compuesto de la siguiente fórmula general [R-Ib]:

35



[donde Z¹ representa un grupo terc-butildimetilsililo]. Puede usarse cualquier disolvente mientras que no tenga influencia sobre la presente reacción. Un disolvente tal puede incluir, por ejemplo, tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, sulfóxido de dimetilo, 1-butanol, acetonitrilo o combinación de los mismos, etc. El catalizador de paladio puede incluir, por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, bis(acetilacetato) de paladio, tris (dibencilidenacetona) de dipaladio, dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina) ferrocenopaladio. La base puede incluir, por ejemplo, alcóxido inferior de metal alcalino tal como terc-butóxido de sodio, base inorgánica tal como carbonato de cesio y carbonato de potasio. El ligando de fosfina puede incluir, por ejemplo, tetrafluoroborato de tri-(terc-butil)fosfonio, tetrafluoroborato de di-(terc-butil)fosfonio, tetrafluoroborato de tri-(n-butil)fosfonio y tri-(terc-butil)

45

fosfina.

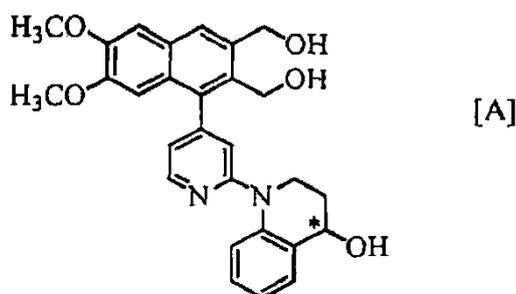
Una cantidad del compuesto [Ib] que va a usarse es 1,0 a 2,0 equivalente(s), preferentemente 1,1 a 1,5 equivalentes con respecto al compuesto [III]. Una cantidad del catalizador de paladio que va a usarse es 0,01 a 1 equivalente(s), preferentemente 0,02 a 0,2 equivalentes con respecto al compuesto [Ib] o el compuesto [III]. Una cantidad de base que va a usarse es 0,5 a 5 equivalentes, preferentemente 1 a 2 equivalente(s) con respecto al compuesto [Ib] o el compuesto [III]. Una cantidad de ligando de fosfina que va a usarse es 0,01 a 0,5 equivalentes, preferentemente 0,02 a 0,1 equivalentes, con respecto al compuesto [Ib] o el compuesto [III].

La temperatura de reacción de la presente reacción es 25 a 150°C, preferentemente 80 a 120°C. El tiempo de reacción, que puede diferenciarse dependiendo de las condiciones de reacción, es normalmente 10 minutos a 8 horas, preferentemente 30 minutos a 6 horas.

Etapa (iv): La reducción del compuesto [IV] puede llevarse a cabo en un disolvente en presencia de un agente reductor. Puede usarse cualquier disolvente mientras que no tenga influencia sobre la presente reacción. Un disolvente tal puede incluir, por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano, etanol, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, 1,2-dimetoxietano o combinación de los mismos, etc. El agente reductor puede incluir, por ejemplo, hidruro metálico tal como borohidruro de sodio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio e hidruro de litio y aluminio, etc. Una cantidad de agente reductor que va a usarse es 1 a 30 equivalente(s), preferentemente 5 a 20 equivalentes, con respecto al compuesto [IV].

La temperatura de reacción de la presente reacción es 0 a 60°C, preferentemente 15 a 40°C. El tiempo de reacción, que puede diferir dependiendo de las condiciones de reacción, es normalmente 10 minutos a 8 horas, preferentemente 30 minutos a 5 horas.

Etapa (v): La eliminación del grupo protector Z del compuesto [V] puede llevarse a cabo, al igual que la reacción de eliminación del grupo protector para el grupo amino, en la etapa (ii) anterior, dependiendo de la variedad del grupo protector, por modos convencionales tales como hidrólisis (cuando el grupo protector es un grupo acetilo), tratamiento con ácido (cuando el grupo protector es un grupo trietilsililo o el grupo terc-butoxicarbonilo) y reducción (cuando el grupo protector es un grupo benciloxicarbonilo o un grupo bencilo). Por tanto, cuando el grupo protector es un grupo terc-butildimetilsililo, el grupo protector puede eliminarse fácilmente, por ejemplo, mediante la reacción en ácido acético en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio. Según la presente invención puede obtenerse un compuesto de naftaleno ópticamente activo representado por la fórmula general [A]:



[donde * representa un átomo de carbono asimétrico] y un hidrato del mismo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Uno de un compuesto de naftaleno ópticamente activo tal es 1-[2-[(4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroxi metil)-6,7-dimetoxinaftaleno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se describe en la presente memoria un compuesto de naftaleno ópticamente activo como 1-[2-[(4R)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroxi metil)-6,7-dimetoxinaftaleno y un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Casualmente, el compuesto de material de partida [II] como se describe en la presente memoria puede prepararse, por ejemplo, según el procedimiento descrito en Journal of Medicinal Chemistry, vol. 8, págs. 566-571 (1965). Asimismo, el compuesto de material de partida [III] puede prepararse, por ejemplo, según el procedimiento descrito en la patente europea nº 748805.

En la presente memoria descriptiva, "un alquilo inferior" representa un alquilo que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono, "un alcoxi inferior" representa un alcoxi que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono, "un alcanóilo inferior" representa un alcanóilo que tiene 2 a 7 átomos de carbono, "un arilo" representa arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros, "un heterociclo aromático" representa heterociclo aromático de 5 a 10 miembros que contiene 1 o más heteroátomo(s) seleccionado(s) de átomo de azufre, átomo de oxígeno y átomo de nitrógeno.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se explica en más detalle por los siguientes ejemplos.

5 Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención)

(1) Se disolvieron 5,04 g de 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina en 20 ml de tetrahidrofurano a 25°C. A la disolución se añadieron 5,6 ml de cloruro de benciloxicarbonilo, 15 ml de agua y 4,73 g de carbonato de potasio bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 25°C durante 24 horas. A la disolución de reacción se añadió acetato de etilo, y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en 35 ml de alcohol isopropílico con calentamiento. La disolución se enfrió gradualmente, y los cristales precipitados se recogieron por filtración en condiciones de enfriamiento con hielo. Los cristales resultantes se lavaron con 25 ml de alcohol isopropílico frío, y luego se secaron a 50°C durante 16 horas dando 8,98 g de 1-benciloxicarbonil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (rendimiento del 93%).

EM (APCI) m/z: 282 [M+H]⁺

IR (ATR) ν =1708,1683 cm⁻¹

RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 8,00 (dd, J=7,8, 1,6Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,51 (dt, J=1,6, 7,8Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 5H), 7,19 (t, J=7,5Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,25-4,22 (m, 2H), 2,80-2,77 (m, 2H).

(2) A una mezcla de 1,0 ml de disolución de (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina y 5 ml de tetrahidrofurano se añadieron gota a gota 1,4 ml de complejo de borano-tetrahidrofurano 1,0 M a 25°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la disolución de reacción se añadió gota a gota una disolución de 281 mg del compuesto obtenido en (1) anterior en 7 ml de tetrahidrofurano durante 5 minutos. A la disolución de reacción se añadió gota a gota 1 ml de metanol, y la disolución de reacción se concentró luego a presión reducida. Al residuo se añadieron 10 ml de diclorometano y 10 ml de tampón ftalato (pH 4,0). La fase acuosa se eliminó de la mezcla y luego a la mezcla se añadió agua. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 2/1) dando 283 mg de (4S)-1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (rendimiento: cuantitativo, pureza óptica: 97% de ee).

EM (APCI) m/z: 301 [M+H]⁺

IR (ATR) ν =3417,1686 cm⁻¹

RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 7,87 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,42-7,23 (m, 7H), 7,10 (dt, J=1,3, 7,4Hz, 1H), 5,27 (d, J=12Hz, 1H), 5,22 (d, J=12Hz, 1H), 4,79 (dd, J=9,5, 4,6Hz, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,79 (d, J=4,9Hz, 1H)

Asimismo, la pureza óptica (exceso enantiomérico: ee) de la sustancia objetivo se midió bajo la siguiente condición (en el ejemplo aquí más adelante, a menos que se indique lo contrario, la pureza óptica se midió del mismo modo que esta). Columna usada: CHIRALPAK AD-H (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)

Fase móvil: etanol/n-hexano = 20/80

(3) A una disolución de 28,33 g del compuesto obtenido en (2) anterior en 424 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 40,85 g de imidazol y 45,22 g de cloruro de terc-butildimetilsililo a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La disolución de reacción se concentró, y al residuo se añadieron luego 280 ml de acetato de etilo y 140 ml de agua, que se lavó. La fase orgánica se lavó con 140 ml de disolución acuosa al 10% de ácido cítrico, 140 ml de disolución acuosa al 3% de hidrogenocarbonato de sodio y 57 ml de solución salina al 20%, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se secó. El filtrado se concentró a presión reducida dando 39,28 g de (4S)-1-benciloxicarbonil-4-tercbutildimetilsililoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (rendimiento: 98,8%).

(4) A una disolución de 39,28 g del compuesto obtenido en (3) anterior en 393 ml de etanol se añadieron 1,96 g de paladio/carbono en una atmósfera de nitrógeno, y luego la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La disolución de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 30/1 a 20/1) dando 14,82 g de (4S)-4-terc-butildimetilsililoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (rendimiento: 56,9%, pureza óptica: 98,8% de ee).

$[\alpha]_D^{28}$ = -128,6° (metanol, c=1,10)

RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 7,13 (d, J=7,7Hz, 1H), 7,04 (t, J=6,9Hz, 1H), 6,63 (t, J=7,4Hz, 1H), 6,48 (d, J=7,7Hz, 1H), 4,78 (t, J=4,4Hz, 1H), 3,7-3,9 (a, 1H), 3,41-3,45 (m, 1H), 3,24-3,28 (m, 1H), 1,18-1,94 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,15 (s, 3H), 0,10 (s, 3H).

Asimismo, la pureza óptica (exceso enantiomérico: ee) de la sustancia objetivo se midió bajo la siguiente condición. Columna usada: CHIRALCEL OJ-H (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)

Fase móvil: metanol/n-hexano = 1/99

Ejemplo 2 (no de acuerdo con la invención)

A una mezcla de 0,5 ml de disolución de (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina y 3 ml de diclorometano se añadió gota a gota 0,07 ml de complejo de borano-sulfuro de dimetilo 1,0 M a 25°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la disolución se añadió gota a gota una disolución de 141 mg de 1-benciloxicarbonil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina en 2,5 ml de diclorometano durante aproximadamente 10 minutos. Además, a la disolución de reacción se añadieron 0,07 ml de complejo de borano-sulfuro de dimetilo 1,0 M y una disolución de 141 mg de 1-benciloxicarbonil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina en 2,5 ml de diclorometano alternativamente con 4 veces totales. A la disolución de reacción se añadió gota a gota 1 ml de metanol y la disolución de reacción se concentró. Al residuo resultante se añadieron 10 ml de diclorometano y 10 ml de tampón ftalato (pH 4,0) y la fase acuosa se eliminó, y luego se añadió agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 4/1) dando 559 mg de (4S)-1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (rendimiento: 99%, pureza óptica: 96% de ee). EM (APCI) m/z: 301 [M+NH₄]⁺.

Ejemplo 3 (no de acuerdo con la invención)

Se trataron 147 mg de 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina del mismo modo que en el Ejemplo 1 (2) dando 135 mg de (4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (rendimiento: 90%, pureza óptica: 96% de ee). EM (ESI) m/z: 150 [M+H]⁺
IR (ATR) ν =3231 cm⁻¹
RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 7,21 (dd, J=7,4, 1,5Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,67 (dt, J=1,0, 7,4Hz, 1H), 6,53 (dd, J=7,9, 1,0Hz, 1H), 4,78-4,73 (m, 1H), 3,41 (dt, J=3,1, 12Hz, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,96-1,75 (m, 2H)
Por tanto, la pureza óptica (exceso enantiomérico: ee) de la sustancia objetivo se midió bajo la siguiente condición. Columna usada: CHIRALCEL OJ-H (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)
Fase móvil: etanol/n-hexano = 10/90

Ejemplo 4 (no de acuerdo con la invención)

Una mezcla de 30,6 mg de [Ru₂(p-cimeno)]₂, 73,3 mg de (S,S)-TsDPEN y 25 ml de alcohol isopropílico se calentó en una corriente de nitrógeno a 80°C durante 1 hora. La disolución de reacción se enfrió a 25°C, y a la disolución de reacción se añadieron luego 281 mg de 1-benciloxicarbonil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 28,1 mg de hidróxido potásico y 10 ml de alcohol isopropílico en serie. La mezcla se agitó a 25°C durante 23 horas. A la disolución de reacción se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y la mezcla se agitó, y luego se concentró a presión reducida, y al residuo se añadieron 10 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; hexano/acetato de etilo = 4/1) dando 270 mg de (4S)-1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (pureza óptica: 99% de ee, rendimiento: 95%).

Ejemplo 5 (no de acuerdo con la invención)

1-benciloxicarbonil-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (281 mg), [RuCl₂(benceno)]₂ (25,0 mg) y (S,S)-TsDPEN (73,3 mg) se trataron del mismo modo que en el Ejemplo 4 dando 244 mg de (4S)-1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (pureza óptica: 97% de ee, rendimiento: 86%).

Ejemplo 6

(1) Una disolución de 20,00 g de 1-(2-bromo-4-piridil)-2,3-bis(metoxicarbonil)-6,7-dimetoxinaftaleno en 200 ml de tolueno se sonicó a presión reducida, y a la disolución se añadieron luego 975 mg de acetato de paladio, 1009 mg de tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio, 13,72 g de (4S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina y 6,26 g de terc-butóxido de sodio a temperatura ambiente. Después de la sustitución del nitrógeno, la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. Después de la radiación, a la disolución de reacción se añadieron 100 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de Celite[®]. El Celite[®] se lavó con 100 ml de acetato de etilo y luego se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con 100 g de solución salina al 20%, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 5/1 a 4/1) dando 22,31 g de 1-[2[(4S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(metoxicarbonil)-6,7-dimetoxinaftaleno (rendimiento: 80%). EM (APCI) m/z: 643 [M+H]⁺
 $[\alpha]_D^{28} = -62^\circ$ (metanol, c=1)

(2) A una disolución de 21,21 g del compuesto obtenido en (1) anterior en 212 ml de tetrahydrofurano se añadieron 8,74 g de borohidruro de sodio a temperatura ambiente, y a la disolución se añadieron luego gota a gota 16,9 ml de metanol a 60°C durante 2 horas. Además, a la disolución de reacción se añadieron 8,74 g de

borohidruro de sodio a la misma temperatura, y a la misma se añadió gota a gota 16,9 ml de metanol durante 2 horas. Después de la radiación, a la disolución de reacción se añadieron 212 g de solución salina al 20%, que se extrajo con 212 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con 212 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 212 g de solución salina al 20%, se secaron sobre 10,6 g de sulfato de magnesio y luego se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 1/1 a 2/1) dando 17,86 g de 1-[2-[(4S)-4-(terc-butildimetilsililo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroxiometil)-6,7-dimetoxinaftaleno (rendimiento: 92%).

EM (APCI) m/z: 587 [M+H]⁺
 $[\alpha]_D^{28} = -77^\circ$ (metanol, c=1)

(3) A 17,00 g del compuesto obtenido en (2) anterior se añadieron 8,3 ml de ácido acético y 289 ml de disolución de fluoruro de tetrabutilamonio-tetrahidrofurano 1 M en baño de agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la disolución de reacción se añadieron adicionalmente 145 ml de disolución de fluoruro de tetrabutilamonio-tetrahidrofurano 1 M a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la disolución de reacción se añadieron una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio 6% solución salina 25%, que se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y luego se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente; cloroformo/metanol = 99/1 a 96/4) dando 10,4 g de 1-[2-[(4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroxiometil)-6,7-dimetoxinaftaleno (rendimiento: 72%) como producto bruto. A una disolución de 10,2 g del compuesto en 30,6 ml de etanol se añadieron 10,6 ml de agua a 40°C. Después de precipitarse los cristales, se añadieron adicionalmente 306 ml de agua y la mezcla se enfrió. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con 20,6 ml de agua, y luego se secaron a presión reducida a temperatura ambiente dando 8,66 g de sesquihidrato de 1-[2-[(4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroxiometil)-6,7-dimetoxinaftaleno (rendimiento: 85%, pureza óptica: 99,9% de ee) como cristales.

EM (APCI) m/z: 493[M+H]⁺
 $[\alpha]_D^{22} = -92,2^\circ$ (metanol, c=1)

Contenido de agua: 5,35% (método de Karl Fischer)

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,46 (t, J=5,3Hz, 1H), 7,71 (d, J=6,6Hz, 1H), 7,37-7,39 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,13 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 6,85-6,95 (m, 1H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,71 (d, J=14,8Hz, 1H), 4,79-4,93 (m, 3H), 4,58-4,70 (m, 2H), 4,22-4,25 (m, 1H), 4,00 (d, J=6,9Hz, 3H), 3,88-3,99 (m, 1H), 3,78 (d, J=17,9Hz, 3H), 3,03-3,11 (a, 2H), 2,03-2,16 (m, 3H)

Asimismo, la pureza óptica (exceso enantiomérico: ee) de la sustancia objetivo se midió bajo la siguiente condición. Columna usada: SUMICHIRAL OA-4900 (Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.) Fase móvil:

n-hexano/etanol/tetrahidrofurano/ácido trifluoroacético = 350/100/50/1

Ejemplo de referencia

(1) A una disolución de 500 g de 3,4-dimetoxibenzaldehído en 2,5 l de metanol se añadieron gota a gota 529 g de bromo a temperatura ambiente (bajo enfriamiento, si fuera necesario) durante 1 hora y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la disolución de reacción se añadieron gota a gota 2,5 l de agua, y los cristales se precipitaron. A la suspensión cristalina se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico al 20% a temperatura ambiente para ajustarla a pH de aproximadamente 9 a 10 y luego se enfrió. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua, y luego se secaron a 50°C durante 12 horas dando 718,78 g de 6-bromo-3,4-dimetoxibenzaldehído (rendimiento: 98%).

(2) A una suspensión de 612,68 g del compuesto obtenido en (1) anterior, 397,88 g de ortoformiato de trimetilo y 612 ml de metanol se añadieron 4,76 g de ácido p-toluenosulfónico y la mezcla se sometió a reflujo con calentamiento durante 3 horas. Después de la radiación, a la mezcla se añadieron 2,70 g de una disolución de metilato de sodio-metanol al 28%, que se concentró. El residuo se disolvió en 1,2 l de tolueno, y luego se concentró, y el residuo se disolvió de nuevo en 1,2 l de tolueno y luego se concentró dando 762,85 g de dimetilacetato de 6-bromo-3,4-dimetoxibenzaldehído (rendimiento: cuantitativo).

(3) A una disolución de 2,91 g del compuesto obtenido en (2) anterior en 9 ml de tetrahidrofurano se añadieron gota a gota 6,25 ml de disolución de n-butil-litio-hexano 1,6 M en una atmósfera de nitrógeno bajo enfriamiento con nieve carbónica-acetona, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la disolución de reacción se añadió gota a gota una disolución de 1,86 g de 2-bromo-45 formilpiridina en 9 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la disolución de reacción se añadieron 30 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, que se extrajo con 30 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con 30 ml de acetato de etilo y los extractos se combinaron y se lavaron con solución salina saturada, luego se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con 100 ml de cloroformo y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

en columna sobre gel de sílice (disolvente; n-hexano/acetato de etilo = 3/1 a 1/1) dando 2,53 g de dimetilacetal de 3,4-dimetoxi-6-(2-bromo-4-piridil)(hidroxi)metilbenzaldehído (rendimiento: 64%).

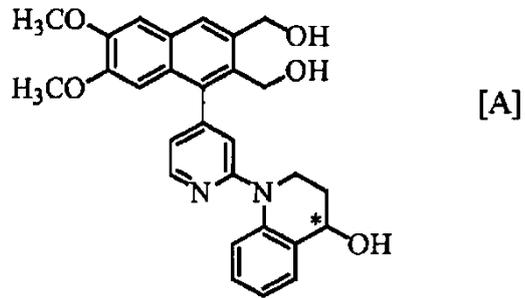
- 5 (4) Una mezcla de 4,00 g del compuesto obtenido en (3) anterior, 1,59 g de fumarato de dimetilo, 20 ml de xileno y 2 g de ácido acético se sometió a reflujo con calentamiento durante 2 horas. Después de la radiación, la disolución se concentró a presión reducida y al residuo se añadieron 8 ml de tolueno, que se concentró. Al residuo resultante se añadieron 8 ml de acetonitrilo, y luego se añadieron gota a gota 3,55 g de trifluoruro de boro-éter dietílico en un baño de agua con hielo. La mezcla se sometió a reflujo con calentamiento durante 2 horas. Después de la radiación, la disolución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron 28 ml de cloroformo, que se enfrió en hielo. A la mezcla se añadieron gota a gota 3,41 g de amoníaco acuoso al 25% a 25°C o por debajo, y luego la mezcla se agitó a 45 a 50°C durante 15 minutos. A la disolución de reacción se añadieron 24 ml de agua, y luego la fase orgánica se lavó con 20 ml de agua y 28 g de solución salina al 20%, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 12 ml de metanol y la mezcla se calentó. La disolución se enfrió, y los cristales precipitados se recogieron por filtración dando 3,67 g de 1-(2-bromo-4-piridil)-2,3-bis(metoxicarbonil)-6,7-dimetoxinaftaleno (rendimiento: 79,7%) como cristales.
- 10
- 15

Utilidad en la industria

- 20 Según la presente invención, un compuesto de naftaleno ópticamente activo (inhibidor de PDE4) puede prepararse con ventaja industrial.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de naftaleno ópticamente activo representado por la fórmula general [A]:



5

donde * representa un átomo de carbono asimétrico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. El compuesto de naftaleno ópticamente activo de la fórmula [A] de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 1-[2-[(4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroxi)metil)-6,7-dimetoxinaftaleno.