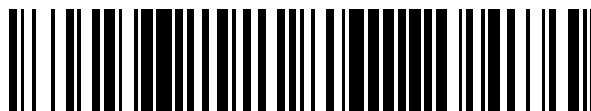


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 047**

51 Int. Cl.:

C07D 209/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2006 E 06845899 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 1963267**

54 Título: **Procedimiento de preparación de compuestos 6,6-dimetil-3-azabicyclo-[3,1,0]-hexano y sales enantioméricas de los mismos**

30 Prioridad:

22.12.2005 US 753215 P

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

29.11.2013

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**WU, GEORGE;
CHEN, FRANK X.;
RASHATASAKHON, PAITON;
ECKERT, JEFFREY M.;
WONG, GEORGE S.;
LEE, HONG-CHANG;
ERICKSON, NOLAN C.;
VANCE, JENNIFER ANN;
NIRCHIO, PETER C.;
WEBER, JUERGEN;
 TSAI, DAVID JIEH-SHYH y
NANFEI, ZOU**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 432 047 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

Procedimiento de preparación de compuestos 6, 6-dimetil-3-azabicyclo-[3,1,0]-hexano y sales enantioméricas de los mismos

Campo de la invención

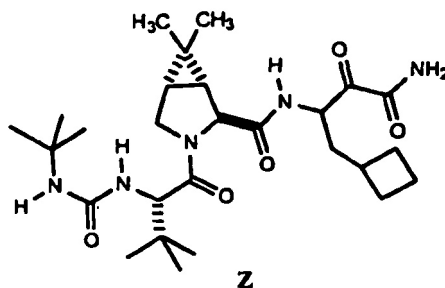
5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar 6,6-dimetil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de metilo (base libre) y a un procedimiento para proporcionar las correspondientes sales (1R, 2S, 5S)-metil 6,6-dimetil-3-azabicyclo-[3,1,0]hexano-2-carboxilato de ácido di-p-toluoil-D-tartárico (sal "D-DRRA") y a la sal (1R, 2S, 5S)-metil 6,6-dimetil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de ácido dibenzoil-D-tartárico ("D-DBTA") en un exceso enantiomérico elevado. La presente invención también se refiere a un procedimiento para precipitar en una
10 solución de la sal (1 S, 2R, 5R)-metil 6,6-dimetil-3-azabicyclo-[3,1,0]hexano-2-carboxilato de de ácido di-p-toluoil-tartárico (sal "L-DTTA") y (1S, 2R, 5R)-metil 6,6-dimetil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de ácido L-tartárico (sal "L-D-BTA") con una elevada especificidad enantiomérica, que deja un elevado exceso enantiomérico de la correspondiente base libre de (1 R, 2S, 5S)-metil 6,6-dimetil-3-azabicyclo-[3,1,0]hexano-2-carboxilato en solución. Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar los intermedios II, IIB, III, IV, IVB, V, VI, y VII.

Los compuestos obtenidos mediante estos procedimientos son útiles como intermedios en la síntesis del compuesto que tiene, por ejemplo, valor medicinal.

Campo antecedente de la invención

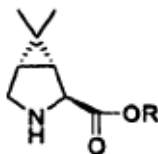
20 La identificación de cualquier publicación en esta sección o cualquier otra sección de la presente solicitud no es la admisión de que dicha publicación sea técnica anterior respecto de la presente invención.

Los ésteres del ácido 6,6-dimetil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico son útiles como intermedios en la síntesis de compuestos que tienen utilidad, por ejemplo como sustancias farmacéuticas. Por ejemplo, el éster metílico clorhidrato de ácido (1R,2S,5S)-6,6-dimetil-3-azabicyclo [3,1,0]-hexano-2-carboxílico se divulga en la publicación de EE.UU. Nº 2003-0216325 A1. Este compuesto es un intermedio clave usado en la preparación del inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C ("VHC") que tiene la siguiente estructura de fórmula Z:

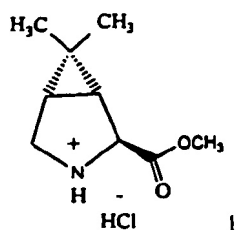


El compuesto de fórmula Z es útil para tratar la hepatitis C y trastornos relacionados. Específicamente, el compuesto de fórmula Z es un inhibidor de la serínproteasa NS3/NS4a del VHC.

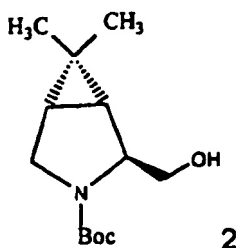
30 En la técnica se conocen varios procedimientos para fabricar ésteres del ácido 6,6-dimetil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico, que tienen la fórmula



En la que R es, por ejemplo, alquilo, arilo, aralalquilo cicloalquilo y cicloalquilalquilo. Por ejemplo, la publicación de EE.UU. Nº 2003-0216325 A1 divulga la preparación del compuesto 1



a partir del correspondiente alcohol 2



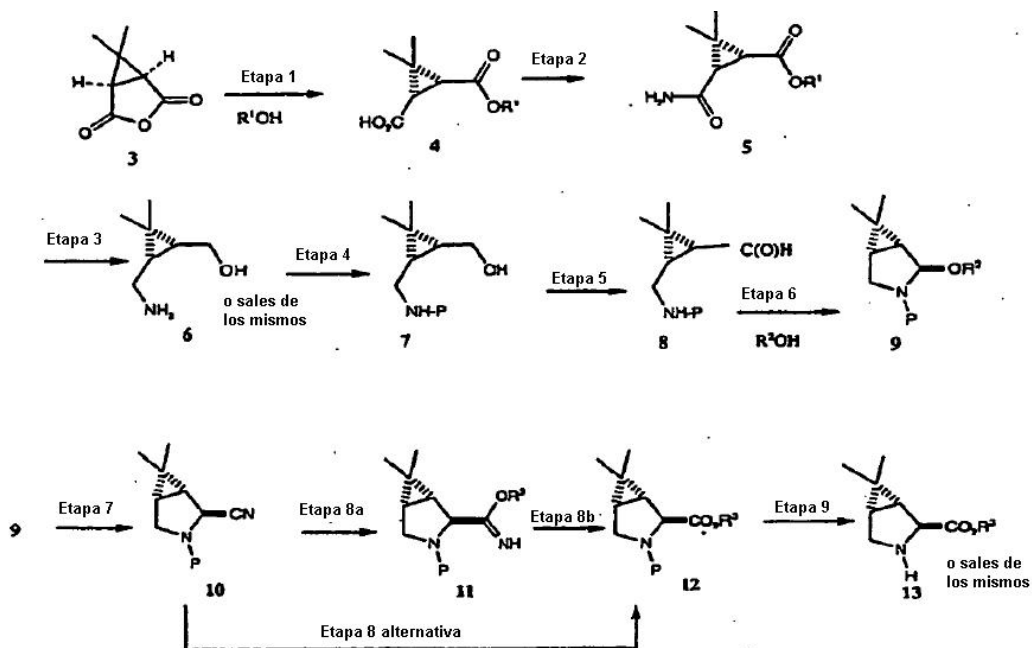
5 realizando una oxidación de Jones y, después, escindiendo la protección con HCl metabólico. Este procedimiento modifica el divulgado por R. Zhang y J.S. Madalengoitia en J. Org. Chem., 64, pág. 330-31 (1999).

La publicación nº US 2005/0020689 A1 divulga un procedimiento para fabricar 3-(amino)-3-ciclobutil metil-2-hidroxi-propionamida o una sal de la misma, que es un intermedio en la síntesis del compuesto Z. La presente publicación también reivindica algunos intermedios preparados en la síntesis.

10 La publicación de EE.UU. Nº US 2005/0059800 reivindica un procedimiento alternativo para preparar el compuesto de fórmula Z, que implica el uso de ácido metil 6,6-dimetil-3-azaciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico como material de partida.

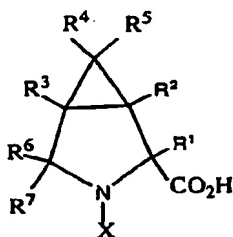
El documento WO 2004/113295 prepara ésteres de ácido 6,6-dimetil-3-azaciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico en un procedimiento que se resume en el Esquema 1

Esquema 1

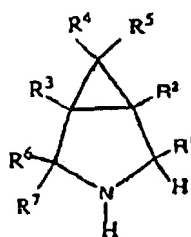


15

El documento EP 0 010 799 (la publicación '799) divulga un procedimiento para preparar compuestos ácidos de la fórmula

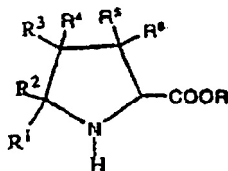


- 5 en la que R¹ es hidrógeno o alquilo y R² a R⁷ son, por ejemplo, alquilo, de la correspondiente imina mediante un intermedio nitrilo. De acuerdo con lo anterior, se hace reaccionar la imina con un reactivo de cianación para formar el correspondiente nitrilo, que después se hidroliza para formar el derivado ácido. El derivado imina se prepara mediante oxidación directa de un compuesto biciclo-pirrolidina de la fórmula



- 10 o mediante deshidrohalogenación del correspondiente derivado halo-pirrolidina del biciclo-pirrolidina. El documento indica que la etapa de cianación que forma el nitrilo generalmente conduce exclusivamente a la formación del isómero trans geométrico y esta estereoquímica se conserva en la etapa de hidrólisis.

La patente de EE.UU. 4,691,022 divulga un procedimiento para preparar un ácido o derivados éster de la fórmula



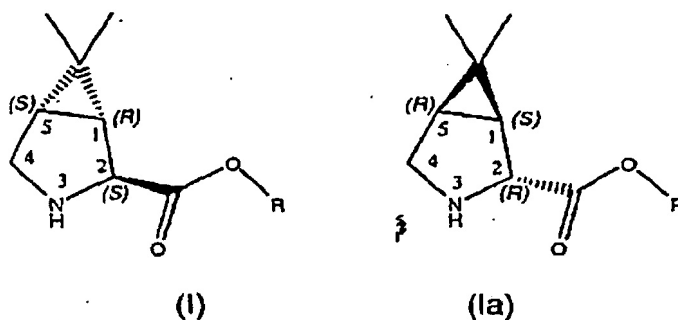
- 15 en la que R es hidrógeno o alquilo y R⁴ y R⁵, por ejemplo, pueden formar un sistema de anillo bicíclico a partir del correspondiente nitrilo. El procedimiento comprende convertir con una gente oxidante en presencia de una sal de plata, un derivado pirrolidona en el correspondiente derivado Δ¹-pirrolidina y, después, hacer reaccionar el derivado pirrolidina con HCN, generado preferentemente añadiendo un cianuro metálico en presencia de ácido mineral a la mezcla de reacción, para formar el nitrilo. El producto se prepara sometiendo el nitrilo resultante a solvolisis. La patente no divulga un procedimiento para fabricar un isómero concreto de estos compuestos en un exceso enantiomérico elevado.
- 20

- Ninguno de estos procedimientos anteriores proporciona un enantiómero concreto del compuesto biciclo-pirrolidina con una elevada pureza enantiomérica. De acuerdo con lo anterior, sigue existiendo la necesidad de procedimientos de proporcionar intermedios útiles en la síntesis de compuestos útiles en el tratamiento o prevención o alivio de uno o más síntomas de la hepatitis C. Además, sigue existiendo la necesidad de procedimientos que proporcionen intermedios enantioméricos que tienen prevalencia del enantiómero deseado sin recurrir a arduas técnicas de separación de enantiómeros
- 25

A la luz de la importancia de los inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C ("VHC") siempre son de interés nuevos procedimientos de fabricación de dichos antagonistas.

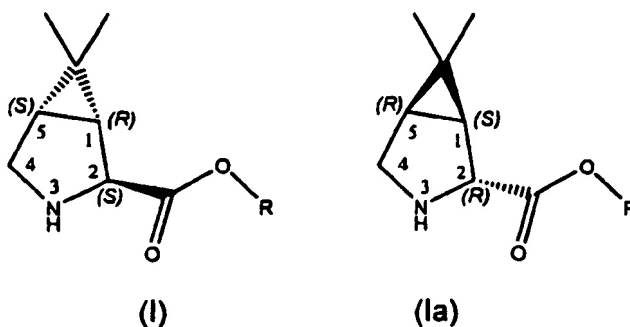
Sumario de la invención

- 30 La presente invención cumple estas y otras necesidades, y, en un aspecto, proporciona un procedimiento de fabricación de forma selectiva una sal del ácido (1R, 2S, 5S)-I di-*p*-toluoil-D-tartárico (sal D-DTTA) o una sal del ácido (1S, 2R, 5R)-I di-*p*-toluoil-L-tartárico (sal L-DTTA) a partir de una mezcla de compuestos de las fórmulas I y la



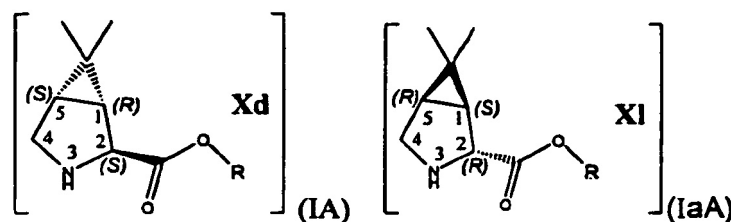
en las que R es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, proporcionando el procedimiento un exceso enantiomérico de al menos un 90% de la sal seleccionada mediante resolución de la mezcla racémica con los ácidos anteriores.

- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una sal del ácido (1R, 2S, 5S)-I dibenzoil-D-tartárico (sal D-DBTA) o una sal del ácido (1S, 2R, 5R)-I dibenzoil-L-tartárico (sal L-DBTA) a partir de una mezcla de compuestos de las fórmulas I y Ia



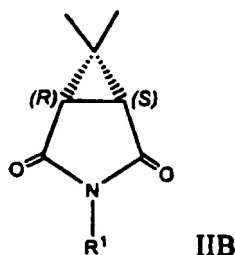
- 10 en las que R es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, proporcionando el procedimiento la sal seleccionada un exceso enantiomérico de al menos un 85% mediante resolución de la mezcla racémica con los ácidos anteriores.

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de sales ácidas de las fórmulas IA y IaA:



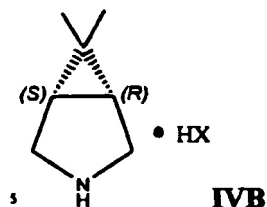
- 15 en la que R representa un alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, preferentemente en la que R es alquilo C₁-C₈, más preferentemente R es metilo; "Xd" está seleccionado de D-DTTA y D-DBTA y "XI" está seleccionado de L-DTTA y L-DBTA.

También se divulga un procedimiento para el suministro de intermedios de fórmula IIB y los intermedios de la fórmula IIB:



en la que R¹ es aralquilo, aralquilo sustituido o alqueno, preferentemente R¹ está seleccionado de bencilo y alilo.

También se divulga un procedimiento para el suministro de intermedios de fórmula IVB y el suministro de intermedios de la fórmula IVB:



5 en la que X es un anión, preferentemente Cl, Br, I, NO₃ o HSO₄.

Otro aspecto de la presente invención es el suministro de las sales D-DTTA y D-DBTA de fórmula I y el suministro de las sales L-DTTA y L-DBTA de fórmula Ia en un rendimiento elevado a partir de una mezcla de la composición de fórmula I y Ia, y el procedimiento de proporcionar un estereoisómero en un exceso enantiomérico elevado de la mezcla.

10 Descripción de la invención

Como se ha usado anteriormente, y en la memoria presente, se entenderá que los términos siguientes, a menos que se indique en contra, tienen los significados siguientes:

15 “Alquilo” quiere decir un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilo más preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos DE alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. “Alquilo inferior” quiere decir un grupo que tiene aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. El término “alquilo sustituido” significa que el grupo alquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, carboxi y C(O)O-alquilo. Ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo, decilo, fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo.

25 “Alqueno” quiere decir un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Grupos alqueno preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y, más preferentemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos de alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alqueno lineal. “Alqueno inferior” quiere decir de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. La expresión “alqueno sustituido” significa que el grupo alqueno puede estar sustituido por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente de forma independiente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano y alcoxi. Ejemplos no limitantes de grupos alqueno adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

30 “Alquino” quiere decir un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquino preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y, más preferentemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquino. “Alquino inferior” quiere decir de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. Ejemplos no limitantes de grupos alquino adecuados incluyen etinilo, propinilo, n-butenilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo y decinilo. La expresión “alquino sustituido” significa que el grupo alquino puede estar sustituido por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente de forma independiente del grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

45 “Arilo” significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillo” que puede ser igual o diferente y son como se define en el presente documento. Ejemplos no limitantes de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

50 “Heteroarilo” quiere decir un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos de anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a

aproximadamente 10 átomos de anillo, en el que uno o más de los átomos de anillo es un elemento que no es carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes y son como se define en el presente documento. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heteroarilo significa que hay al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede oxidarse opcionalmente en el correspondiente N-óxido. Ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares.

"Aralquilo" quiere decir un grupo aril-alquilo en el que el arilo y el alquilo son como se ha descrito con anterioridad. Aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace con el resto parental se produce a través del alquilo.

"Alquilarilo" quiere decir un grupo alquil-arilo en el que el alquilo y el arilo son como se ha descrito con anterioridad. Alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos alquilarilo adecuados incluyen o-tolilo, p-tolilo y xililo. El enlace con el resto parental se produce a través del arilo.

"Cicloalquilo" significa un sistema de anillo no aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes y son como se ha definido con anterioridad. Ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalina, norbornilo, adamantilo y similares.

"Halo" significa grupos flúor, cloro, bromo o yodo. Son preferidos los grupos flúor, cloro o bromo y, más preferidos, flúor y cloro.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro o bromo y, más preferidos, flúor y cloro.

"Sustituyente del sistema de anillo" quiere decir un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, sustituye un hidrógeno disponible en el sistema de anillo. Los sustituyentes del sistema de anillo pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno de forma independiente del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralqueno, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralqueno, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfino, arilsulfino, heteroarilsulfino, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heterociclenilo, Y_1Y_2N -, Y_1Y_2N -alquilo-, $Y_1Y_2NC(O)$ - y $Y_1Y_2NSO_2$ -, donde Y_1 y Y_2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo.

"Cicloalqueno" significa un sistema de anillo no aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Anillos cicloalqueno preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de anillo. El cicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes y son como se ha definido con anterioridad. Ejemplos no limitantes de cicloalquenos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y similares. Un ejemplo no limitante de cicloalqueno multicíclico adecuado es norbornilenilo.

"Heterociclenilo" quiere decir un sistema de anillo no aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento que no es carbono, por ejemplo un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno. No existen átomos adyacentes de oxígeno y/o azufre presentes en el sistema de anillo. Anillos heterociclenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heterociclenilo significa que hay al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como átomo de anillo. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del sistema de anillo, en el que el "sustituyente del sistema de anillo" es como se ha definido con anterioridad. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterociclenilo puede oxidarse opcionalmente en el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Ejemplos no limitantes de grupos azaheterociclenilo monocíclicos adecuados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridina, 1,2-dihidropiridilo, t,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo y similares. Ejemplos no limitantes de grupos oxaheterociclenilo adecuados incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo y similares. Un ejemplo no limitante de grupos oxaheterociclenilo multicíclico adecuado es 7-oxabicyclo[2,2,1]heptenilo. Ejemplos no limitantes de anillos tiaheterociclenilo monocíclicos adecuados

incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo y similares.

“Heterociclilo” quiere decir un sistema de anillo no aromático saturado monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en el que uno o más de los átomos de anillo es un elemento que no es carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. No existen átomos adyacentes de oxígeno y/o azufre presentes en el sistema de anillo. Heterociclicos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heterociclilo significa que hay al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como átomo de anillo. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más “sustituyentes del sistema de anillo” que pueden ser iguales o diferentes y son como se define en el presente documento. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterociclilo puede oxidarse opcionalmente en el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Ejemplos no limitantes de heterociclilo monocíclico adecuado incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y similares.

“Aralquenilo” quiere decir un grupo aril-alquenilo en el que el arilo y el alquenilo son como se ha descrito con anterioridad. Aralquenilos preferidos contienen un grupo alquenilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos aralquenilo adecuados incluyen 2-fenetenilo y 2-naftiletlenilo. El enlace con el resto parental se produce a través del alquenilo.

“Heteroaralquilo” quiere decir un grupo heteroarilo-alquilo en el que el heteroarilo y el alquilo son como se ha descrito con anterioridad. Heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen piridimetilo, 2-(furan-3-il)etilo y quinolin-3-ilmetilo. El enlace con el resto parental se produce a través del alquilo.

“Heteroaralquenilo” quiere decir un grupo heteroarilo-alquenilo en el que el heteroarilo y el alquenilo son como se ha descrito con anterioridad. Heteroaralquenilos preferidos contienen un grupo alquenilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos heteroaralquenilo adecuados incluyen 2-(pirid-3-il)etenilo y 2-(quinolin-3-il)etenilo. El enlace con el resto parental se produce a través del alquenilo.

“Hidroalquilo” quiere decir un grupo alquil-HO- en el que el grupo alquilo es como se ha definido con anterioridad. Hidroalquilos preferidos contienen alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos hidroalquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

“Acilo” significa un grupo de ácido orgánico en el que el -OH del grupo carboxilo está sustituido con algún otro sustituyente, como los definidos con anterioridad. Ejemplos no limitantes adecuados incluyen: un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)-, alqueniil-C(O)-, alquiniil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalqueniil-C(O)-, o cicloalquiniil-C(O)- en el que los diversos grupos son como se ha descrito con anterioridad. El enlace con el resto parental se produce a través del carbonilo. Acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, butanoilo y ciclohexanoilo.

“Aroilo” quiere decir un grupo aril-C(O), en el que el grupo arilo es como se ha descrito con anterioridad. El enlace con el resto parental se produce a través del carbonilo. Ejemplos no limitantes de grupos adecuados incluyen benzoilo y 1- y 2-naftoilo.

“Alcoxi” quiere decir un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito con anterioridad. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, epoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y heptoxi. El enlace con el resto parental se produce a través de éter de oxígeno.

“Arioxi” quiere decir un grupo aril-O-, en el que el grupo arilo es como se ha descrito con anterioridad. Ejemplos no limitantes de grupos arioxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace con el resto parental se produce a través de éter de oxígeno.

“Aralquiloxi” quiere decir un grupo aralquil-O-, en el que los grupos aralquilo son como se ha descrito con anterioridad. Ejemplos no limitantes de grupos aralquiloxi adecuados incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenometoxi. El enlace con el resto parental se produce a través de éter de oxígeno.

“Alquilamino” quiere decir un grupo -NH₂ o -NH₃⁺ en el que uno o más de los átomos de hidrógeno sobre el nitrógeno está sustituido por un grupo alquilo como se ha definido con anterioridad.

“Ariamino” quiere decir un grupo -NH₂ o -NH₃⁺ en el que uno o más de los átomos de hidrógeno sobre el nitrógeno está sustituido por un grupo arilo como se ha definido con anterioridad.

“Alquiltio” quiere decir un grupo alquil-S- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito con anterioridad. Ejemplos no limitantes de grupos alquiltio adecuados incluyen metiltio, etiltio, i-propiltio y heptiltio. El enlace con el resto parental se produce a través del azufre.

“Arlitio” quiere decir un grupo aril-S-, en el que el grupo arilo es como se ha descrito con anterioridad. Ejemplos no limitantes de grupos ariltio adecuados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace con el resto parental se produce a través del azufre.

“Aralquiltio” quiere decir un grupo aralquil-S-, en el que el grupo aralquilo es como se ha descrito con anterioridad. Un ejemplo no limitante de un grupo aralquiltio adecuado es benciltio. El enlace con el resto parental se produce a través del azufre.

“Alcoxycarbonilo” significa un grupo alquil-O-CO. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxycarbonilo adecuados incluyen metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El enlace con el resto parental se produce a través del carbonilo.

“Ariloxycarbonilo” significa un grupo aril-O-C(O). Ejemplos no limitantes de grupos ariloxycarbonilo adecuados incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo. El enlace con el resto parental se produce a través del carbonilo.

“Aralcoxycarbonilo” significa un grupo aralquil-O-C(O). Un ejemplo no limitante de un grupo aralcoxycarbonilo adecuado es bencilloxycarbonilo. El enlace con el resto parental se produce a través del carbonilo.

“Alquilsulfonilo” significa un grupo alquil-S(O₂)-. Grupos preferidos son aquéllos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace con el resto parental se produce a través del sulfonilo.

“Alquilsulfinilo” significa un grupo alquil-S(O)-. Grupos preferidos son aquéllos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace con el resto parental se produce a través del sulfinilo.

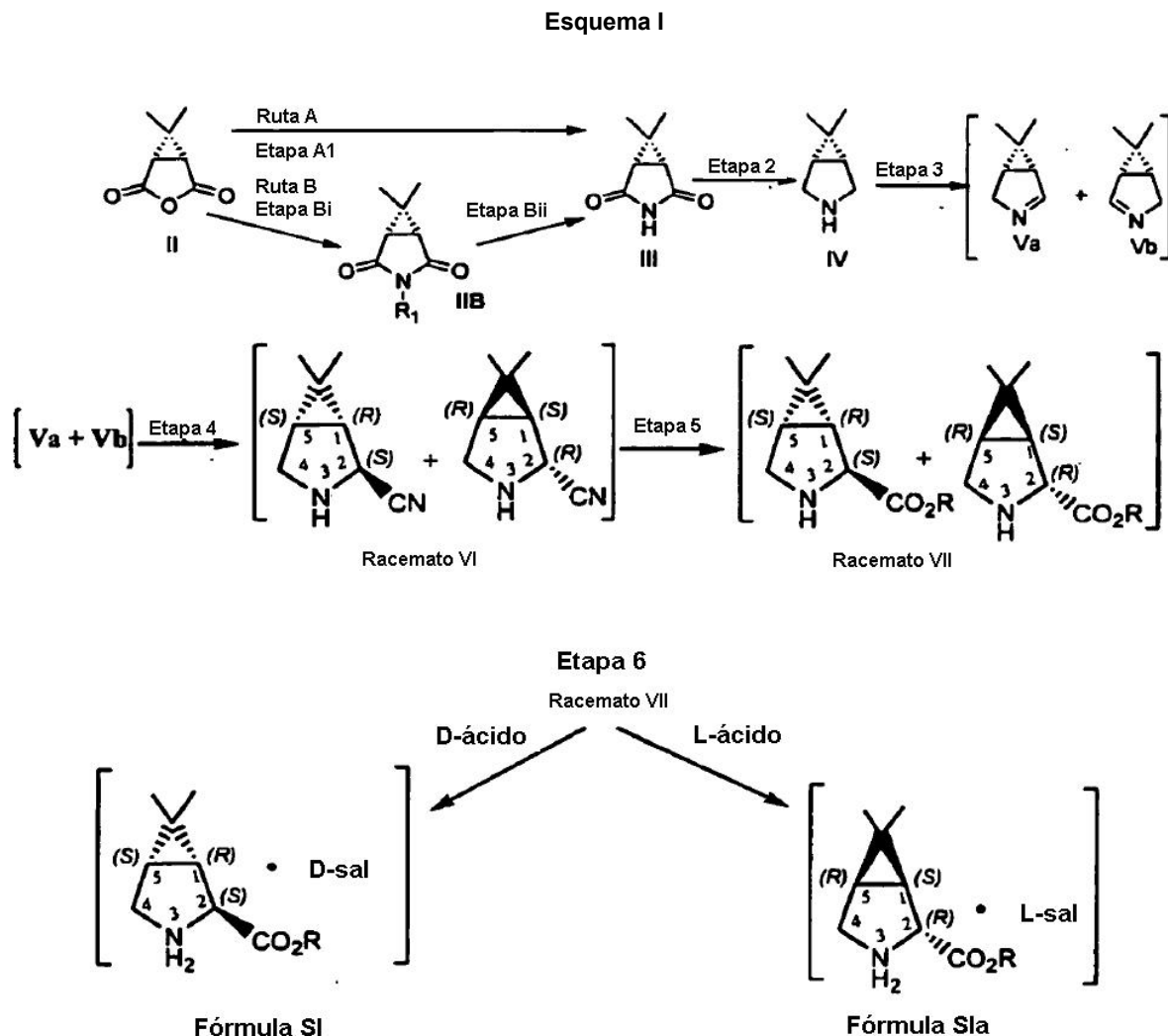
5 “Ariilsulfonilo” significa un grupo aril-S(O₂)-. El enlace con el resto parental se produce a través del sulfonilo.

“Ariilsulfinilo” significa un grupo aril-S(O)-. El enlace con el resto parental se produce a través del sulfinilo.

La expresión “opcionalmente sustituido” significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

10 Exceso enantiomérico (“ee”) es un porcentaje que expresa la extensión hasta la cual un enantiómero (p. ej., enantiómero R) se produce sobre el otro (p., ej., enantiómero S), calculado restando la diferencia en la cantidad de cada enantiómero producido dividida por la suma de la cantidad de cada enantiómero producido.

15 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una sal D-DTTA o D-DBTA en exceso enantiomérico del compuesto de fórmula I a partir de una mezcla racémica. En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una sal L-DTTA o L-DBTA en exceso enantiomérico del compuesto de fórmula la a partir de una mezcla racémica. El procedimiento de la invención se describe en el Esquema I siguiente:



en las que

20 R es un grupo alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. Ejemplos no limitantes de grupos alquilo son alquilo (C₁-C₁₂), alquilo (C₁-C₈) y alquilo (C₁-C₃). R¹ es un grupo aralquilo, aralquilo sustituido o alquenoilo (p. ej., alilo); el D-ácido se selecciona de ácido di-*p*-toluoil-D-tartárico (D-DTTA) y ácido dibenzoil-D-tartárico (D-DBTA); la sal D es el anión correspondiente al ácido D seleccionado, es decir di-*p*-toluoil-D-tartarato o dibenzoil-D-tartarato; el L-ácido se selecciona de ácido di-*p*-toluoil-L-tartárico (L-DTTA) y ácido dibenzoil-L-tartárico (L-DBTA); y la sal L es el anión correspondiente al L-ácido seleccionado, es decir di-*p*-

25

toluolil-L-tartarato o dibenzoil-L-tartarato.

En algunas realizaciones en las que el enantiómero (1S, 2R, 5R) no es el enantiómero deseado, se prefiere llevar a cabo la etapa 6 precipitando el enantiómero (1S, 2R, 5R) menos deseable de la solución con el L-ácido (p. ej., precipita el compuesto de fórmula SIa), de modo que el filtrado que contiene el enantiómero (1R, 2S, 5S) más deseado (p. ej., el compuesto de fórmula SI) se procesa después para obtener el enantiómero más deseado en un exceso enantiomérico deseado. En estas realizaciones, el procesamiento del filtrado puede incluir, opcionalmente una segunda precipitación del enantiómero (1R, 2S, 5S) deseado del filtrado mediante el tratamiento del filtrado con el D-ácido seleccionado, como se describe más adelante con detalle para la etapa 6, o simplemente evaporando el disolvente para proporcionar un sólido.

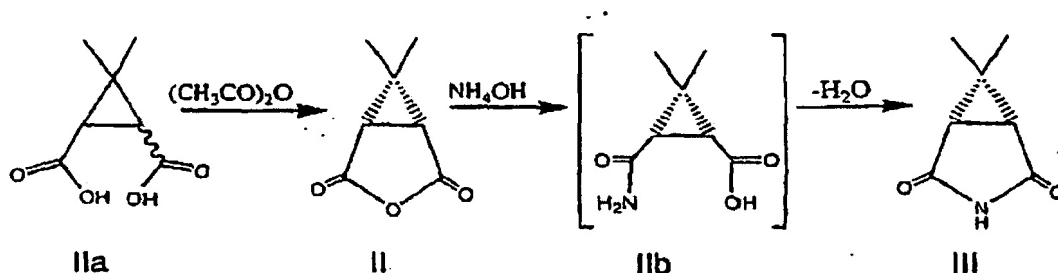
10 A continuación se presenta una discusión detallada de cada una de las etapas del procedimiento representado en el Esquema I.

Etapa 1. Formación de imida

15 Siguiendo uno de dos procedimientos, el procedimiento A, que forma la imida en una etapa, y el procedimiento B, que forma la imida en dos etapas usando diferentes reactantes, se forma un precursor imida a partir de ácido carónico (IIa) como material de partida. En la técnica se conocen procedimientos para preparar anhídrido carónico y este compuesto se puede fabricar, por ejemplo, mediante la síntesis divulgada en la publicación de EE.UU. N° 2005/0059648 A1, en cuyo Ejemplo 1 se detalla un procedimiento de preparación del anhídrido a partir de crisantemumato de etilo de acuerdo con los procedimientos publicados.

20 Se puede usar un procedimiento alternativo, mostrado en el Esquema II, para proporcionar el material de partida, que se puede aislar o usar *in situ* para formar el compuesto de fórmula III.

ESQUEMA II



25 Como se muestra en el Esquema II, el ácido 3,3-dimetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (IIa) racémico se disuelve/suspende en tolueno y se trata con anhídrido acético en presencia de ácido sulfúrico para formar, preferentemente, anhídrido cis-carónico (fórmula II). El anhídrido cis-carónico se puede aislar para usar. Como alternativa, la mezcla de reacción resultante que contiene anhídrido cis-carónico se trata con hidróxido amónico y forma el intermedio de anillo abierto y se calienta *in situ* para formar, en una reacción en un solo recipiente, la imida de fórmula III.

Procedimiento A:

30 El anhídrido carónico (fórmula II) se puede convertir catalíticamente en el compuesto de fórmula III en un disolvente adecuado para dar la imida de fórmula III. En algunas realizaciones de la invención se prefiere usar disolventes seleccionados de agua, tetrahidrofurano, metanol, isopropanol, metilisobutilcetona, xilenos y formamida. Catalizadores adecuados para llevar a cabo esta conversión incluyen, por ejemplo, 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) y lutidina. El catalizador se usa en presencia de una fuente de nitrógeno. Reactivos que son fuentes de nitrógeno adecuados incluyen, entre otros, NH₃, NH₄OH, H₂NC(O)NH₂, H₂NC(O)H, NH₄O₂CH y NH₄O₂CCH₃. En algunas realizaciones, se prefiere llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 200°C.

Procedimiento B (dos etapas).

40 Un segundo procedimiento para proporcionar el compuesto de fórmula III a partir de anhídrido carónico (fórmula II) es una secuencia en dos etapas para dar la imida de fórmula III.

Etapa Bi:

45 A partir del anhídrido carónico se prepara una alquilimida intermedia de fórmula IIB mediante reacción con un reactivo seleccionado a partir de un aralquilo, aralquilo sustituido o alquenilamina en presencia de un disolvente. En algunas realizaciones de la invención se prefiere usar aminas seleccionadas de aril-GH₂NH₂ y alil-NH₂. En algunas realizaciones de la invención se prefiere usar un disolvente seleccionado de éter metil terc-butílico (MTBE),

tetrahidrofurano, metanol, tolueno, xileno y mezclas de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones de la invención, se prefiere llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 200°C.

Etapa Bii

- 5 La alquilimida intermedia de fórmula **IIB** se puede convertir en el compuesto **III** mediante hidrogenación del intermedio usando las condiciones de reacción de hidrogenolisis mediada por metal. En algunas realizaciones se prefiere usar un catalizador que comprende paladio sobre carbono (Pd/C) en presencia de gas hidrógeno. Un ejemplo de las condiciones de reacción adecuadas se puede encontrar en la referencia siguiente: R. C. Bernotas y R. V. Cube, Synthetic Communication, 1990, 20, 1209.

10 Etapa 2:

El anillo imida en el compuesto biciclo de fórmula **III** se convierte en un anillo pirrolidona para dar el compuesto biciclo de fórmula **IV** mediante reducción en un disolvente adecuado. En algunas realizaciones se prefiere llevar a cabo esta reducción usando un reactivo seleccionado de hidruro de litio aluminio ("LiAlH₄"), bis(2-metoxietoxi)aluminio dihidruro sódico ("Red-Al[®]") y borano. En algunas realizaciones de la invención se prefiere llevar a cabo la reacción de reducción en un disolvente seleccionado de tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, éster de terc-butilmetilo, 1,2-dimetoxietano, tolueno y mezclas de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones se prefiere aislar el producto eliminando el disolvente mediante destilación. En algunas realizaciones de la invención, se prefiere llevar a cabo la reacción de reducción a temperaturas de aproximadamente -20°C a aproximadamente 80°C.

20 Opcionalmente, el compuesto de fórmula **IV** se puede convertir en la correspondiente sal (compuesto de fórmula **IVB**) mediante su reacción con un ácido. Ácidos adecuados incluyen, entre otros, ácidos minerales, por ejemplo HCl, HBr, HI, HNO₃ o H₂SO₄. En algunas realizaciones se prefiere usar un disolvente orgánico adecuado para proporcionar una solución de ácido mineral para este tratamiento, por ejemplo disolventes alcohólicos, por ejemplo metanol e isopropanol.

Etapa 3:

25 El anillo pirrolidona en el compuesto biciclo de fórmula **IV** se oxida para dar la imina correspondiente. Dado que el enlace múltiple introducido en el anillo pirrolidona se puede introducir en cualquiera de dos localizaciones del anillo, esta etapa da una mezcla de compuestos isoméricos de fórmulas **Va** y **Vb**.

30 En algunas realizaciones se prefiere llevar a cabo la oxidación tratando el compuesto de fórmula **IV** con un reactivo de oxidación seleccionado de peroxosulfatos de amonio, metal alcalino o metal alcalino térreo, más preferentemente peroxodisulfato sódico o potásico, y una cantidad catalítica de un catalizador de plata, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,10 equivalentes molares de un catalizador de sal de plata, por ejemplo nitrato de plata. En estas realizaciones se prefiere usar un disolvente que comprende agua o una mezcla de agua/disolvente, por ejemplo agua mezclada con un disolvente seleccionado de acetonitrilo y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones se prefiere seleccionar el reactivo oxidante de dióxido de manganeso (IV), dióxido en hidrocarburo o disolventes etéreos (p. ej., hexanos, n-heptano y éter terc-butilmetílico). En algunas realizaciones se prefiere usar un peróxido seleccionado de peróxido de hidrógeno urea y peróxido de hidrógeno en una mezcla de agua/disolvente. En algunas realizaciones que usan un peróxido se prefiere seleccionar el disolvente para la mezcla de agua/disolvente de acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, éter terc-butilmetílico (TBME), hexanos, tetrahidrofurano y 2-metil-tetrahidrofurano y mezclas de dos o más de los mismos, catalizado mediante de 0,001 a 40 0,10 equivalentes molares de sales de manganeso (III), por ejemplo cloruro de (1R, 2R)-(-)-[1,2-ciclohexanodiamino-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsalicilideno)]-manganeso(III) ([R,R-Salen]Mn^{III}Cl), cloruro de (1S, 2S)-(+)-[1,2-ciclohexanodiamino-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsalicilideno)]manganeso(III), ([S,S-Salen]Mn^{III}Cl) y sales de cobre, por ejemplo acetato de cobre y, opcionalmente, tetrametiletildiamina. En algunas realizaciones se prefiere usar yodoisobenceno (PhIO) en disolventes clorados (p. ej., diclorometano o 1,2-diclorobenceno).

45 En algunas realizaciones se prefiere usar peroxodisulfato potásico con nitrato de plata en presencia de un cianuro de metal alcalino, preferentemente cianuro potásico. En algunas realizaciones que usan este procedimiento de oxidación se prefiere usar agua como medio de reacción y suspender el sustrato pirrolidona sometido a oxidación en el mismo. En algunas realizaciones que usan oxidación con peroxodisulfato potásico/nitrato de plata en la Etapa 3, se prefiere usar una cantidad catalítica de nitrato de plata, por ejemplo de aproximadamente 2% molar a 50 aproximadamente 10% molar, más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 7,5 molar en comparación con la cantidad de sustrato presente. En algunas realizaciones se prefiere usar al menos aproximadamente 1,1 equivalentes de peroxodisulfato potásico en base a la cantidad de sustrato pirrolidona a oxidar junto con de aproximadamente 2,3 equivalentes a aproximadamente 3,0 equivalentes de hidróxido sódico disuelto en aproximadamente 10 volúmenes a aproximadamente 15 volúmenes de agua. En algunas realizaciones que usan 55 el procedimiento de oxidación con peroxodisulfato / nitrato de plata, se prefiere usar al menos 2 equivalentes de un cianuro de metal alcalino, preferentemente cianuro potásico, en la mezcla de reacción. En algunas realizaciones que usan la oxidación con peroxodisulfato en la Etapa 3, se prefiere llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente -5° C a aproximadamente +5° C, más preferentemente de aproximadamente -5° C a

aproximadamente 0°C. En algunas realizaciones que usan la oxidación con peroxodisulfato en la Etapa 3, se prefiere procesar la reacción inactivando con solución acuosa de tiosulfato sódico y extraer el producto en éter metil-terc-butílico (MTBE), concentrar el extracto y sustituir el MTBE por metanol añadiendo metanol a la solución y eliminando el MTBE mediante destilación. En algunas realizaciones que usan este procesamiento se prefiere usar la solución metabólica del producto imina proporcionado mediante el procesamiento directamente en las posteriores etapas del procedimiento de la invención.

Etapa 4- Funcionalización de la imina con un grupo ciano y Etapa 5 Hidrólisis del grupo ciano:

En la etapa 4, el anillo imina del compuesto racemato biciclo que comprende los isómeros de fórmula **Va** y **Vb** (también denominados en el presente documento los compuestos de fórmula **V**) se funcionaliza con un grupo funcional ciano. La adición del grupo ciano se produce en el carbono 2, con ataque preferente sobre el lado opuesto del anillo imina desde el cual se proyecta el grupo metileno que forma el anillo ciclopropilo del compuesto biciclo. De acuerdo con lo anterior, la adición del grupo ciano forma, preferentemente, uno de los dos enantiómeros, con referencia al Esquema I, mostrado entre paréntesis como racemato VI. La funcionalización se lleva a cabo en presencia de un agente de cianación, por ejemplo gas de ácido hidrociánico (HCN) o se general in situ usando cianuro de metal alcalino, de metal alcalino térreo o de metal de transición, preferentemente cianuro sódico o potásico y cianuro de trimetilsililo ("TMSCN") en presencia de un ácido mineral. En algunas realizaciones se prefiere añadir el agente de cianación a una suspensión de los compuestos de fórmula V en presencia de un disolvente polar prótico, preferentemente metanol o una mezcla de metanol ("MeOH") y éter terc-butilmetílico ("TBME"). En algunas realizaciones que usan esta metodología se prefiere hacer que el disolvente sea ácido con la adición de un ácido seleccionado de un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, y un ácido orgánico, por ejemplo ácido acético y ácido fórmico. En algunas realizaciones se prefiere llevar a cabo la reacción con la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente +120°C, preferentemente 0°C. En algunas realizaciones se prefiere usar una cantidad del reactivo de cianación o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares en base a la cantidad total de los compuestos de fórmula V usados.

En algunas realizaciones, tras la adición de ácido cianico y sin aislar el producto se realiza una solvolisis sobre el producto racemato cianado, con referencia al esquema I, etapa 5, hidrólisis del racemato **VI** para dar el racemato **VII**. En algunas realizaciones se prefiere llevar a cabo la hidrólisis con ROH, en el que R, definido anteriormente, es, preferentemente, metilo, en presencia de un exceso molar de un ácido mineral, por ejemplo HCl, HBr, HI y ácido sulfúrico, seguido de tratamiento con un exceso molar de base, por ejemplo bicarbonato sódico o amoníaco. En algunas realizaciones se prefiere llevar a cabo la reacción de solvolisis a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente 25°C, más preferentemente la hidrólisis se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -10°C o menor.

En algunas realizaciones se prefiere llevar a cabo la reacción de cianación usando cianuro potásico y el racemato de imina preparado en la etapa 3 suspendido en de aproximadamente 7 a aproximadamente 10 volúmenes de metanol en presencia de aproximadamente 1,1 equivalentes a aproximadamente 2 equivalentes de ácido acético glacial en base a la cantidad de imina que se va a cianar. En algunas realizaciones se prefiere llevar a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 0°C. En algunas realizaciones en las que la reacción de cianación se lleva a cabo usando el procedimiento con KCN/ácido acético, se prefiere llevar a cabo la etapa de solvolisis (con referencia al Esquema I, es decir la etapa 5) enfriando la mezcla de reacción metabólica tras lo cual se ha cianado todo el sustrato a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente -25°C y tratar la mezcla de reacción fría con de aproximadamente 3,2 a aproximadamente 7 equivalentes de gas HCl, en base a la cantidad de sustrato cianado presente. En algunas realizaciones que usan este procesamiento se prefiere introducir burbujas con la cantidad requerida de gas HCl a través de la mezcla de reacción al tiempo que se mantiene la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente -10°C o menor.

En algunas realizaciones que usan este procesamiento, una vez que se hubo introducido burbujas con la cantidad deseada de HCL en la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente para completar la reacción de metanálisis, de modo que se proporciona el racemato de fórmula **VII**. En algunas realizaciones que usan este procesamiento, se prefiere llevar a cabo toda la metanálisis a una temperatura elevada, por ejemplo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 60°C. En algunas realizaciones que usan este procesamiento, después de realizada la reacción de metanálisis se prefiere concentrar la mezcla de reacción hasta una pasta, diluir la pasta con aproximadamente 4 volúmenes a aproximadamente 8 volúmenes de MTBE y aproximadamente 4 volúmenes de agua, enfriar la mezcla hasta una temperatura de aproximadamente -5°C a aproximadamente +5°C y añadir a la mezcla fría aproximadamente 0,2 equivalentes de fosfato potásico tribásico disuelto en dos volúmenes adicionales de agua.

En algunas realizaciones que usan este procedimiento de procesamiento se prefiere ajustar el pH con una base acuosa hasta un pH de aproximadamente 9 a aproximadamente 9,5 al tiempo que se mantiene la temperatura de la mezcla a de aproximadamente 0°C a aproximadamente +5°C. En algunas realizaciones que usan este procesamiento se prefiere separar la capa de MTBE, lavarla y concentrarla hasta un volumen de aproximadamente 1/2 a aproximadamente 1/3 del volumen y sustituir el MTBE en el concentrado con metanol eliminando mediante destilación el MTBE tras la adición de metanol. En algunas realizaciones que usan este procesamiento, la solución

de metanol resultante que contiene el racemato de fórmula VII se usa en la etapa 6.

Etapla 6. Formación de sal enantiomérica:

Con referencia a la etapa 6 del esquema I, la formación de una sal enantiómero seleccionada se consigue añadiendo al racemato de fórmula VII: (a) D-DTTA (ácido di-p-toluil-D-tartárico) o D-DBTA (ácido dibenzoil-D-tartárico) para precipitar el enantiómero (1R, 2S, 5S); o (b) L-DTTA (ácido di-p-toluil-L-tartárico) o L-DBTA (ácido dibenzoil-L-tartárico) para precipitar el enantiómero (1S, 2R, 5R) mostrado. Cada uno de estos ácidos quirales son reactivos disponibles comercialmente. Como se ha mencionado en lo que antecede, el D-DTTA reacciona con el enantiómero (1R, 2S, 5S) presente en el racemato de fórmula VII y L-DTTA con el enantiómero (1S, 2R, 5R) presente en el racemato de fórmula VII, precipitando el correspondiente ácido di-p-toluil-tartárico en un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 90%. De un modo similar, el D-DBTA reacciona con el enantiómero (1R, 2S, 5S) presente en el racemato de fórmula VI y L-DBTA con el enantiómero (1S, 2R, 5R) presente en el racemato de fórmula VII, produciendo la correspondiente sal de ácido dibenzoiltartárico en un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 85 %. En algunas realizaciones se prefiere usar disolventes en esta etapa seleccionados de metanol, TBME y mezclas de los mismos. Cuando se usan disolventes mixtos se prefiere usar una proporción de TBME:MeOH de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1. En algunas realizaciones de la invención se prefiere llevar a cabo la reacción de precipitación a una temperatura de aproximadamente 15°C y aproximadamente 50°C.

En algunas realizaciones del procedimiento de la presente invención, la sal enantiomérica precipitada en la etapa 6, por ejemplo la sal de fórmulas SI y SIa, por ejemplo una sal de DTTA de fórmula SI, se convierte en una sal de HCl de acuerdo con el siguiente procedimiento para su posterior uso en la síntesis de compuestos inhibidores de la proteasa del VHC. En algunas realizaciones, la sal enantiomérica aislada se suspende en una mezcla de alcohol isopropílico y MTBE, preferentemente en una proporción volumétrica de i-propanol:MTBE de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 1:8. Esta suspensión se trata con de aproximadamente 1,18 a aproximadamente 1,20 equivalentes de ácido clorhídrico en una solución de isopropanol (en base a la cantidad de la sal usada), preferentemente con una concentración de 5M o menor. En algunas realizaciones que usan la etapa de conversión de la sal HCl convencional, cuando la conversión ha procedido hasta su finalización, la mezcla de reacción, se enfría para garantizar que la sal clorhidrato ha precipitado. Cuando ha finalizado la precipitación, el precipitado se aísla mediante filtración y se deseca al vacío.

Los EJEMPLOS siguientes no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención. Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar muchas modificaciones, variaciones y alteraciones de la presente invención, tanto de materiales como de procedimientos y condiciones de la reacción. Con todas estas modificaciones, variaciones y cambios se pretende que entren dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

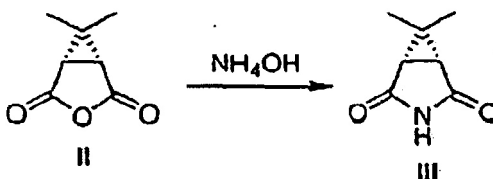
Ejemplos

A menos que se indique en contra, todos los disolventes y reactivos son artículos comerciales y se usan como se reciben. A menos que indique en contra, las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados en los Ejemplos siguientes:

ml =	mililitros
g =	gramos
eq. =	equivalentes
THF =	tetrahidrofurano
MeOH =	metanol
Me =	metilo
TBME =	éter metil <i>terc</i> -butílico
ACN =	acetonitrilo
Ph =	fenilo

Etapla 1: Preparación de 6,6-dimetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexano-2,4-diona (III)

PROCEDIMIENTO A:



Ejemplo A1

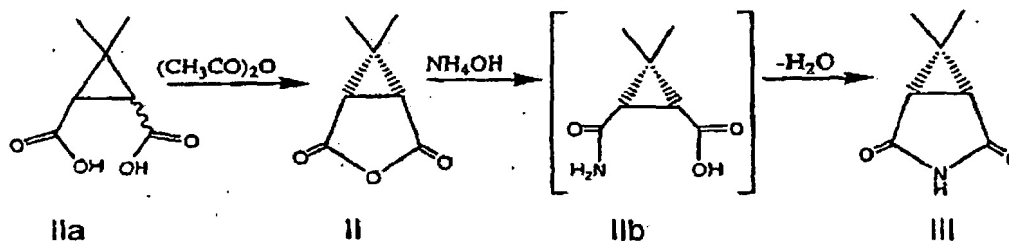
Un matraz se cargó con 300 g de II (2,1 moles, 1 eq.) y 300 ml de agua. En agitación, la mezcla se enfrió hasta una temperatura de 0 a 10°C. Lentamente se añadieron a la mezcla de reacción 225 ml de solución de NH₄OH (NH₃ 14,8 M en agua) (3,3 mol, 1,5 eq.) en agitación. Durante la adición, la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 40°C. Una vez completada la adición, el lote se calentó hasta una temperatura de 105 a 115°C y el agua se recogió mediante destilación al tiempo que se evita la destilación con vapor del producto. Una vez completada la destilación, la mezcla de reacción se calentó gradualmente a una temperatura entre 165 a 180 °C para completar la ciclación. La mezcla de reacción se enfrió después hasta una temperatura entre 60°C y 70°C y se añadieron 200 ml de THF. La mezcla de reacción se volvió a calentar hasta 135-140 °C y el disolvente se recogió mediante destilación. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta una temperatura entre 60 °C y 70 °C y se añadieron 200 ml de THF y 500 ml de n-heptano. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0-10 °C durante un periodo de 5 horas y después se agitó durante de 0,5 a 1 hora y el producto se cristalizó. Los cristales se recogieron, se lavaron y se secaron para dar el compuesto III como polvo cristalino blanco (rendimiento 90-95 %). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,55 (sa, 1 H), 2,31 (d, J = 1,12 Hz, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ejemplo A2

En un matraz de 12 l equipado con una sonda de temperatura, un aparato de destilación y un agitador mecánico se añadieron 1.500,0 g de anhídrido carónico (fórmula II, 10,7 mol). Al matraz se añadieron 1.500 ml de agua, seguidos de la adición gota a gota de NH₄OH (273,4 g, 16,1 mol). El agua se recogió mediante destilación en atmósfera durante 2 horas. Después, la mezcla se calentó hasta 155 °C y se agitó durante 22 horas adicionales. El análisis mediante RMN de ¹H y HPLC indicó la conversión completa en el producto. Después, a la mezcla se añadió NH₄OH adicional (50,4 g, 3,0 mol). La mezcla se calentó hasta 155 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 120 °C y, gota a gota, se cargaron en el matraz 7.500 ml de acetato de butilo normal (n-BuOAc). La mezcla se calentó y se mantuvo a una temperatura entre 120° C - 130° C. Se recogió n-BuOAc (6.000 ml) y agua (200 ml) mediante destilación en atmósfera. Después, la mezcla se enfrió hasta 100 °C y gota a gota se añadió n-heptano (6.000 ml), manteniendo la temperatura interna entre 90 y 98 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente durante la noche. La suspensión blanca se filtró y la torta se lavó con n-heptano (4.500 ml). El producto húmedo se secó en un horno de vacío a 40°C, para dar el compuesto aza-diona de fórmula III (1.413,3 G, 95%) como un sólido blancuzco.

Ejemplo A3

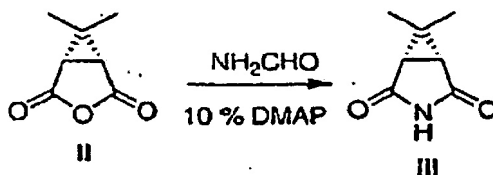
30

ESQUEMA II

La preparación de la imida III del ácido 3,3-dimetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (IIa) mediante anhídrido carónico II se llevó a cabo suspendiendo 50 gramos de ácido cis/trans-3,3-dimetil-1,2-ciclopropano dicarboxílico (IIa) en tolueno (75 ml) y añadiendo anhídrido acético (60 ml). Después de cargar el ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) y el tolueno se eliminó lentamente mediante destilación. La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 190°C al tiempo que los compuestos volátiles se recogieron mediante destilación. La reacción se enfrió por debajo de 50°C y se añadió THF (50 ml). Después de enfriar hasta aproximadamente 0°C, lentamente se cargó hidróxido amónico (32 ml, aproximadamente 4,8N) al tiempo que se mantiene la temperatura por debajo de 15 °C. La mezcla se calentó lentamente hasta 110 °C al tiempo que el THF se elimina mediante destilación. La reacción se calentó después en las etapas hasta 180 °C. Después de enfriar y añadir THF (15 ml), la reacción se volvió a calentar hasta 140 °C al tiempo que el disolvente se recogió mediante destilación. La mezcla se enfrió y se añadió THF (15 ml) y n-heptano (30 ml). La destilación del disolvente seguida de enfriamiento dio la imida III cristalina (Rendimiento: 85 %).

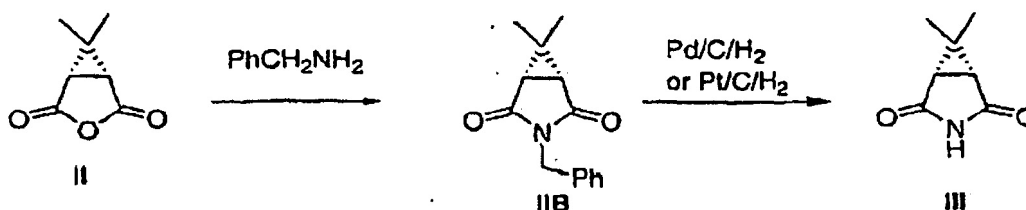
40

PROCEDIMIENTO B

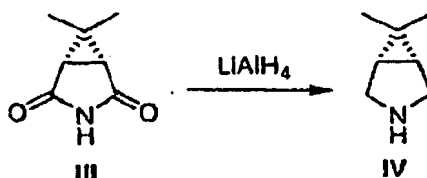


En un matraz de tres cuellos y fondo redondo equipado con una sonda de temperatura, un condensador y un agitador mecánico se introdujeron 25,0 g del compuesto de fórmula II (anhídrido carónico). Al matraz se añadieron 9,37 ml de formamida (10,61 g, 0,424 equivalentes en base al anhídrido) seguido de 2,43 g de la 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP, 0,1 equivalentes). El vaso se purgó con gas nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó hasta 145 °C con agitación, el calentamiento continuó durante 2,5 horas. Después de que las mediciones de RMN de protones indicaron que el anhídrido se había consumido completamente, la solución se enfrió hasta 90 °C y el vaso se cargó con 50 ml de xilenos (2 volúmenes). Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 145 °C con agitación. El calentamiento continuó durante 2,5 horas al tiempo que se usa el condensador Dean-Stark recogiendo un azeotropo de agua/formamida. Después de eliminar el exceso de formamida de la mezcla de reacción y la conversión de todos los intermedios, la mezcla de reacción se enfrió hasta 80 °C. El matraz de reacción se cargó después con 18,75 ml de heptanos (0,75 volúmenes) y la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a 80 °C. Una vez completada la adición de heptanos, la mezcla de reacción se enfrió durante 2 horas a 0 °C y se mantuvo a una temperatura de 0°C a 5°C durante 30 minutos con agitación. Al final de la mezcla de reacción, se mantuvo en este intervalo de temperaturas con agitación durante 30 minutos, tiempo durante el cual se formó un precipitado. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con dos alícuotas de 50 ml de heptanos fríos y se secaron en un horno de vacío durante 24 horas a 50 °C.

PROCEDIMIENTO C:



En un matraz se cargaron 51,32 g de II (0,37 moles, 1 eq.) y 50 ml de TBME. En agitación, la mezcla se enfrió hasta entre 0 y 10 °C. Gota a gota se añadieron 40,0 ml de bencilamina (39,24 g, 0,37 mol, 1 eq.) durante aproximadamente 30 minutos. Una vez completada la adición, el TBME se eliminó mediante destilación a entre 60 y 70°C y la mezcla se calentó gradualmente hasta una temperatura interna entre 170 y 180 °C. La solución se mantuvo entre 170 y 180 °C durante aproximadamente de 2 a 5 horas para completar la ciclación. La solución resultante se enfrió hasta entre 60 y 70 °C y se añadieron 100 ml de una solución de 5% de agua en isopropanol y la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después de enfriar más hasta entre 0 y 10 °C, el producto se aisló mediante filtración, se aclaró con isopropanol limpio y frío y se secó en un horno de vacío para dar 70.99 g de la imida de bencilo **IIb**, (85 %). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,39 (m, 2H); 7,28 (m, 3H); 4,53 (s, 2H); 2,31 (s, 2H); 1,20 (s, 3H); 1,01 (s, 3H). Este producto se puede desproteger usando condiciones de hidrogenolisis convencionales (H₂, Pd/C) para dar **III**.

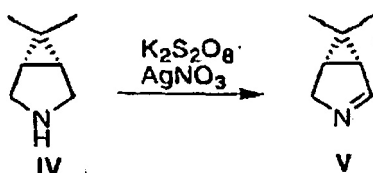
Etapa 2: Preparación de 6,6-dimetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (IV)

Una solución en THF de LiAlH₄ (500 ml, 24 M, 1,2 mol, 1,67 eq.) se cargó en un matraz de 3 cuellos equipado con una entrada para N₂. El contenido del matraz se calentó hasta 40 °C al tiempo que se purgó con nitrógeno. A un segundo matraz se añadieron 100 g de **III** (0,72 mol, 1 eq.) y 400 ml de THF, y se agitó hasta que se formó una solución transparente. La solución que contiene **III** en el segundo matraz de 3 cuellos se añadió después durante un periodo de aproximadamente 0,5 a 1 horas a la mezcla de reacción que contiene LiAlH₄ en el primer matraz de 3 cuellos al tiempo que se permite que la temperatura se eleve hasta aproximadamente 70 °C (reflujo). El segundo matraz se aclaró con 100 ml de THF, que se añadió a la mezcla de reacción para garantizar una transferencia completa de **III**. Una vez completada la adición de la solución, la mezcla de reacción se mantuvo a la temperatura de reflujo y se agitó hasta completar la reacción (aproximadamente 3 horas).

A un matraz de 3 cuellos equipado con una entrada para nitrógeno se cargaron 674 g de tartrato de sodio potasio tetrahidrato (2,39 mol, 3,32 eq.) y 191 g de hidróxido sódico (4,78 mol, 6,64 eq.), 800 ml de H₂O y 300 ml de TBME. La mezcla se agitó entre 15 °C y 25 °C durante aproximadamente 1 hora hasta que los sólidos se hubieran disuelto. La mezcla de reacción se transfirió mediante una cánula a la mezcla de inactivación bifásica durante aproximadamente 10 a 20 minutos. El matraz de reacción se aclaró con 30 ml de TBME que también se transfirieron mediante una cánula al matraz de inactivación. La mezcla bifásica se agitó durante otros 15 a 30 minutos y las capas se dividieron a 40 °C. La capa acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de TBME. Las capas orgánicas combinadas se destilaron por fracciones, dando IV como un líquido incoloro (64,5 g, 88 %). RMN de ¹H-(CD₃, 400 MHz): δ 3,07 (m, 2H), 2,89 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 1,56 (sa, 1 H), 1,25 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

Como alternativa, el compuesto IV en solución de TBME anterior se convirtió en su correspondiente sal de ácido clorhídrico. En primer lugar, el TBME se eliminó mediante destilación. En segundo lugar, se tomó un alícuota de 18,6 g de la solución concentrada que contiene el compuesto IV y se cargó en un matraz de 3 cuellos de 500 ml equipado con un agitador mecánico, una vía para N₂, un tubo de vidrio fijado a través de una pared de 24-40 y un adaptador a un dispositivo de burbujas de NaOH 3N. La solución se enfrió hasta -20° C y se mantuvo entre -20 y -23°C y se introdujeron burbujas de HCl gaseoso mediante la solución al tiempo que se agita durante 10 minutos. Inmediatamente se puso de manifiesto un precipitado blanco. La reacción se monitorizó mediante RMN y, en caso necesario, se introdujeron burbujas de HCl gaseoso adicionales. El precipitado se filtró bajo un lecho de N₂ y se lavó con heptanos refrigerados (-60° C, 40 ml) en N₂, dando, después de secar, 13,9 g, (70 %) de la sal HCl IV*. RMN de ¹H-(CD₃, 400 MHz): δ 7,90 (sa, 1H), 3,55 (d, J = 16,4, 2H), 3,15 (d, J = 16,4, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

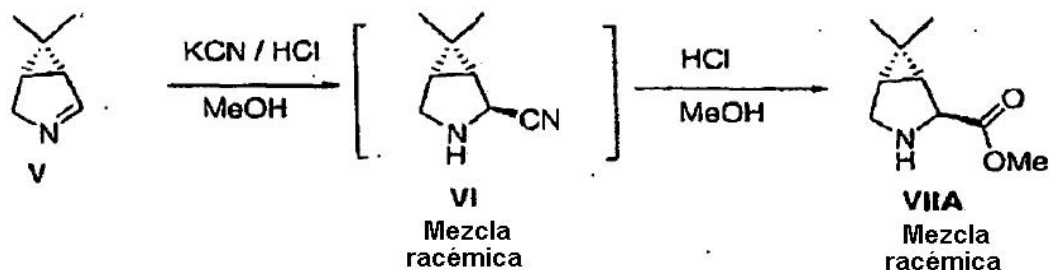
Etapas 3: Preparación de 6,6-dimetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-eno (V)



En un matraz se cargaron 41,4 g de NaOH (1,04 mol, 2,3 eq.) y 134 g de K₂S₂O₈, 750 ml de agua y 100 ml de acetonitrilo a -5° C. Se añadieron 50 g de IV (0,45 mol, 1,0 eq) y la mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta -5° C. Durante 1-2 horas manteniendo la temperatura de reacción entre -5 y 0° C se añadieron a la mezcla de reacción 20 ml de AgNO₃ acuoso (3,9 g, 0,0225 mol, 0,05 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta de 0 a 2 °C y se dejó proceder la reacción hasta su finalización. Tras la finalización, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se diluyó con 360 ml de TBME. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con TBME. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. La solución se purificó mediante destilación fraccionar para dar V como un aceite incoloro, que se solidificó después de reposar para formar un sólido cristalino blanco V (rendimiento 65-75 %). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,30 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,80 (ddd, J = 6,8, 1,4, 0,6 Hz, 1 H), 3,49 (dd, J = 4,7, 2,8 Hz, 1 H), 2,06 (dd, J = 6,0, 1,7 Hz, 1H), 1,61 (dd, J = 6,6, 1,8 Hz, 1 H), 1,03 (s, 3H), 0,68 (s, 3H).

Etapas 4 y 5: Preparación de 6,6-dimetil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2(RS)-carboxilato de metilo (VIIA) mediante el correspondiente compuesto ciano (VI)

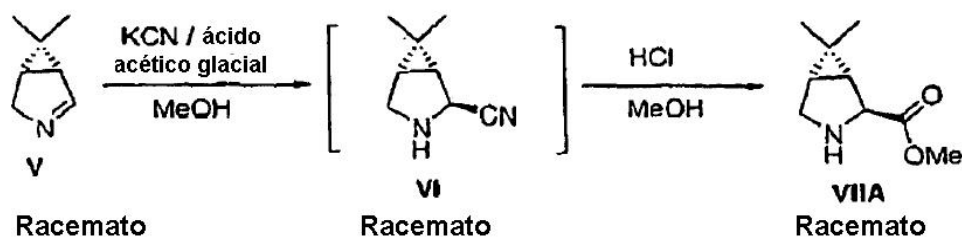
35 Ejemplo 4a



En un matraz se cargaron 47 g de la imina V (0,43 moles, 1,0 eq.), 350 ml de metanol y 30,9 g de KCN (0,47 mol, 1,1 eq.). La mezcla se enfrió hasta -5° C y gota a gota se añadieron 85,0 ml de HCl (0,2 g/ ml en MeOH) (0,46 mol, 1,1 eq.) manteniendo la temperatura entre -5 y -2° C. La mezcla se agitó hasta completar la reacción. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta de -20 a -30° C y lentamente, en la mezcla de reacción se introdujeron 64,5 g de HCl gaseoso ((1,77 mol, 4,1 eq.) en burbujas manteniendo la temperatura de la reacción. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. VI, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 3,93 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,30 (dt, J = 10,9, 5,4 Hz, 1H), 1,02 (s, 3H), 2,99 (dd, J = 10,6, 3,5 Hz, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 1,48 (dd, J = 7,3, 5,0 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H).

Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta de -20 a -30°C y lentamente, en la mezcla de reacción se introdujeron 29,0 g de amoníaco gaseoso (1,81 mol, 4,2 eq.) en burbujas manteniendo la temperatura de la reacción hasta que el pH fue de 10. La mezcla de reacción se calentó hasta -10°C y la torta del filtro se lavó con TBME. El filtrado se concentró y el residuo se extrajo con agua y TBME. Después de separar las capas, la solución de TBME se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida, dando 58 g de **VIIA** (rendimiento 82 %). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 3,67 (s, 3H), 3,59 (s, 1H), 3,3 (dd, $J = 10,2, 5,1$ Hz, 1H), 2,88 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,25 (dd, $J = 7,1, 5,1$ Hz, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

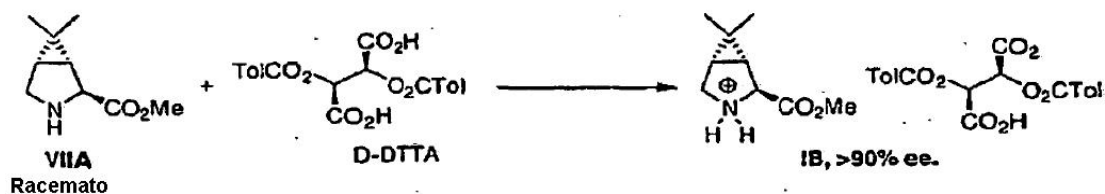
Ejemplo 4b



En un matraz se introdujeron 329 ml de metanol, 47 h de la mezcla racémica de imina de fórmula V previamente preparada y 30,9 g de KCN (1,1 equivalentes). La mezcla se agitó y se enfrió hasta una temperatura de -10°C . A la mezcla de reacción, con agitación continua, se añadieron 28,4 g de ácido acético glacial (1,1 equivalentes) durante un periodo de aproximadamente 30 minutos manteniendo la temperatura. Después de la adición de ácido acético, la mezcla se agitó durante varios minutos manteniendo la temperatura. Cuando toda la imina se hubo convertido en un aducto de ciano (racemato de fórmula VI), la temperatura de la mezcla de reacción se redujo hasta aproximadamente 25°C y en la mezcla de reacción se introdujeron 66 g de gas HCl mediante burbujas. Durante la pulverización con gas HCl, la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de -10°C . Después de introducir en la mezcla toda la cantidad de HCl en burbujas, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas adicionales para completar la hidrólisis del compuesto ciano, proporcionando de este modo el racemato de fórmula VII.

Una vez completada la hidrólisis, la mezcla de reacción se concentró hasta un volumen de 117 ml. Tras la concentración, se añadieron 376 ml de MTBE y 188 ml de agua. La mezcla se enfrió hasta -5°C y se añadió una solución acuosa que contiene 18,3 g de K_3PO_4 en 94 ml de H_2O con agitación manteniendo la temperatura. El pH de la mezcla se ajustó hasta un pH de 9,5 añadiendo 63,3 ml de una solución de NaOH acuosa al 25%. Durante este procedimiento, la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura de -5°C a 0°C . Las capas orgánicas y acuosas de la mezcla de reacción se separaron. La capa acuosa se extrajo con 235 ml de MTBE. El extracto de MTBE se combinó con la capa orgánica, las capas orgánicas combinadas se lavaron con 5 alícuotas de solución de salmuera. La solución orgánica resultante se usó en la siguiente etapa del procedimiento de la invención. Una alícuota de la solución se analizó mediante CG, que indicó que el azabicyclo-carboxilato racémico de fórmula VIIa se proporcionaba con un rendimiento del 82% en base a la cantidad de imina de fórmula V usada.

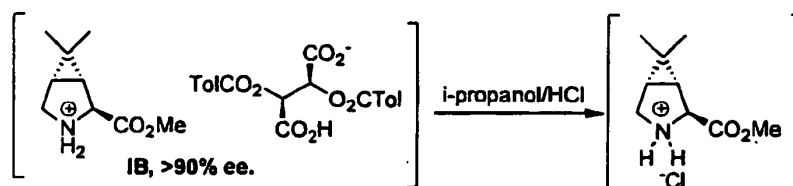
Etapa 6: Preparación de la sal D-DTTA de 6,6-dimetil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2(RS)-carboxilato de metilo (IB)



En un matraz se cargaron 4,2 g de D-DTTA (10. mmoles) y 22 ml de metanol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó hasta su disolución. Después, se añadieron 4,2 g de 3,7 g (21,9 mmoles) de **VIIA** en 41 ml de TBME en un periodo de 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos o hasta que se comenzó a formar la sal. Después, la mezcla de reacción se calentó hasta $40-50^{\circ}\text{C}$ y se mantuvo en dicha temperatura durante 1 hora. Después, la mezcla se enfrió hasta una temperatura entre $15-25^{\circ}\text{C}$ durante un periodo de 20 minutos t se agitó durante 1 hora. La suspensión se filtró y la torta del filtró se lavó con TBME (15 ml). La torta se secó a una temperatura de $40-50^{\circ}\text{C}$, dando un rendimiento típico de 4,86-5,0 g (40-42 %) de **IB** con un % de ee del 95-97 %.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 4 H), 7,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 4 H), 7,05 (s ancho, 3 H), 5,70 (s, 2 H), 4,21 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,68 (dd, $J = 12,4, 6,2$ Hz, 1 H), 3,30-3,27 (m, 1 H), 2,36 (s, 6 H), 1,66-1,64 (m, 1 H), 1,53-1,49 (m, 1 H), 0,97 (s, 6 H).

Etapa de conversión opcional: Conversión de la sal D-DTTA de 6,6-dimetil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2(RS)-carboxilato de metilo (IB) en la correspondiente sal clorhidrato



5 En un matraz de 3 cuellos y media camisa equipado con un agitador aéreo, un embudo y un embudo de adición se introdujeron 200,13 g (360,2 mmol) de la sal DTTA preparada en le etapa 6. A través del embudo, en condiciones ambientales se añadieron 60 ml de isopropanol (2,18 equivalentes en base a la cantidad de sal añadida) y 450 ml (10,49 equivalentes) de éter metil t-butílico (MTBE). El embudo se retiró y el matraz se selló con una sonda de temperatura en su lugar. Mediante el embudo de adición se añadieron a la mezcla de reacción durante un periodo de 15 minutos, en agitación y en condiciones ambientales 87 ml de i-propanol/HCl 4,97 M (1,20 equivalentes). La

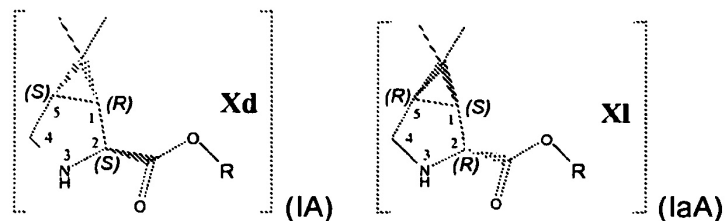
10 agitación continuó durante 5 minutos tras la adición de HCl y se añadieron 670 ml adicionales de MTBE mediante el embudo de adición durante las siguientes 2,5 horas con agitación continua y en condiciones ambientales. Después de completar el MTBE adicional se continuó agitando durante 1,25 horas en condiciones ambientales. Al final de este periodo, la mezcla de reacción se enfrió hasta 10,0° C y se mantuvo quiescente durante 30 minutos. El precipitado resultante se recogió en un embudo de Buchner y se lavó con alícuotas de los disolventes siguientes

15 (cada alícuota se enfrió hasta una temperatura de 4 °C antes de lavar el filtrado). dos alícuotas de 150 ml de MTBE en secuencia, seguidos de un alícuota de 120 ml de MTBE. El sólido blando resultante se secó a temperatura ambiente en un horno de vacío (23,5 mm Hg) durante tres días al tiempo que se pasó una purga de nitrógeno a través del horno de vacío. El peso del producto desecado indicó un rendimiento sin corregir de 66,27 g (rendimiento del 89,4 % en base a la cantidad de sal de partida usada).

20

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de una sal (1 R, 2S, 5S) de fórmula IA o una sal (1S, 2R, 5R) de fórmula IaA:



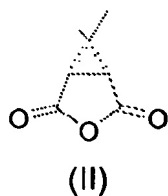
5

en la que

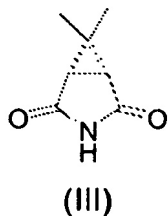
R representa un alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; "Xd" está seleccionado de D-DTTA (ácido di-p-toluoil-D-tartárico) y D-DBTA (ácido dibenzoil-D-tartárico) y "XI" está seleccionado de L-DTTA (ácido di-p-toluoil-L-tartárico) y L-DBTA (ácido dibenzoil-L-tartárico), comprendiendo dicho procedimiento:

10

(1) convertir un compuesto de fórmula II

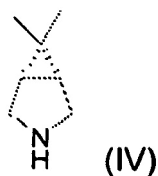


en un compuesto de Fórmula III:

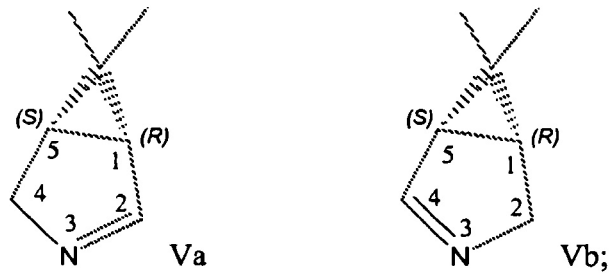


15

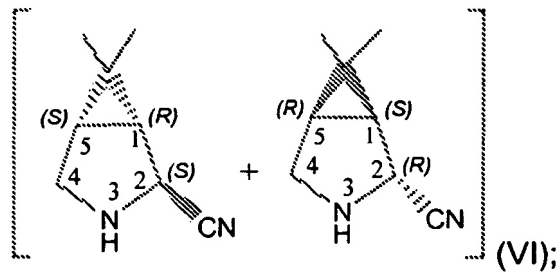
(2) reducir el compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula IV:



(3) oxidar el compuesto de fórmula IV para dar la mezcla racémica que comprende las iminas de las fórmulas Va y Vb:

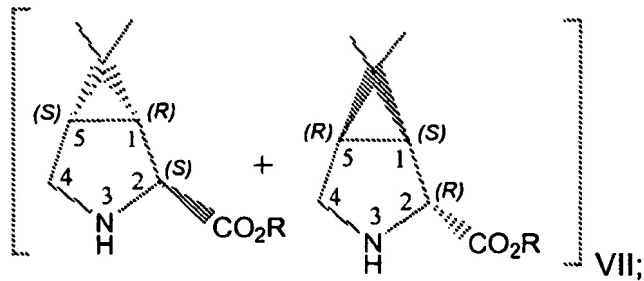


(4) cianar la mezcla racémica de las iminas de fórmulas Va y Vb para formar una mezcla racémica de compuestos trans de fórmula VI:



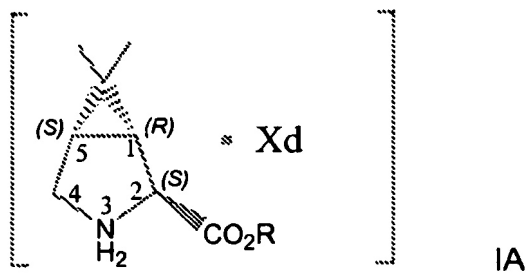
5

(5) opcionalmente sin aislamiento, realizar una solvolisis en la mezcla racémica de fórmula VI de compuestos con ROH, en la que R está definido anteriormente, para formar la mezcla racémica de compuestos de fórmula VII:



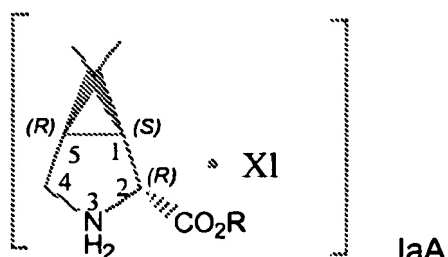
10

y
(6) hacer reaccionar la mezcla racémica de fórmula VII de los compuestos con un ácido seleccionado de: (i) ácido di-*p*-toluiloil-D-tartárico y ácido dibenzoil-D-tartárico para formar la sal compuesto de fórmula IA:

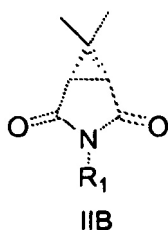


15

y (ii) ácido di-*p*-toluol-L-tartárico y ácido dibenzoil-L-tartárico para formar la sal compuesto de fórmula IaA:



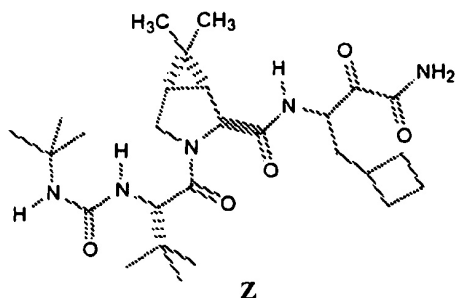
- 5 en la que R, XI y Xd son como se ha definido con anterioridad.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es alquilo.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es alquilo (C₁-C₈).
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es bencilo o fenilo.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula II se convierte en un compuesto de fórmula III en una etapa.
- 10 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula III se convierte en un compuesto de fórmula III en un procedimiento que comprende dos etapas, en el que el compuesto de fórmula II se convierte primero en un compuesto de fórmula IIB.



- 15 en la que R₁ es aralquilo, aralquilo sustituido o alquenoilo;
y, en segundo lugar, un compuesto de fórmula IIB se convierte en un compuesto de fórmula III.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R₁ es bencilo o alilo.
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la mezcla racémica de compuestos de fórmula VII se hace reaccionar con ácido di-*p*-toluol-D-tartárico para precipitar una sal del ácido (1R, 2S, 5S)-I di-*p*-toluol-D-tartárico de un compuesto de fórmula IA.
- 20 9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el exceso enantiomérico en el precipitado es del 90-98 % ee.
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el exceso enantiomérico en el precipitado es del 94-96 % ee.
- 25 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el racemato de fórmula VII se hace reaccionar con ácido di-*p*-toluol-D-tartárico para precipitar una sal del ácido (1S, 2R, 5R)-I di-*p*-toluol-L-tartárico de un compuesto de fórmula IaA.
12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el exceso enantiomérico en el precipitado es del 90-98 % ee.
- 30 13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el exceso enantiomérico en el precipitado es del 95-97 % ee.
14. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 8 y 11, en el que "R" es metilo.

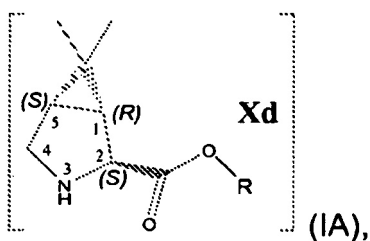
15. El procedimiento de la reivindicación 11, que además comprende una etapa en la que el precipitado se separa del sobrenadante y el sobrenadante se hace reaccionar con ácido di-*p*-toluol-D-tartárico para precipitar una sal del ácido (1R, 2S, 5S)-I di-*p*-toluol-D-tartárico de un compuesto de fórmula IA.
- 5 16. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa 1 de conversión se lleva a cabo usando DMAP y formamida.
17. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa 1 de conversión se lleva a cabo usando hidróxido amónico y acetato de butilo.
18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente reductor en la etapa 2 de reducción se selecciona del grupo que consiste en hidruro de litio aluminio, borohidruro de litio, bis(2-metoxietoxi)aluminio dihidruro sódico y borano.
- 10 19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente oxidante en la etapa 3 de oxidación se selecciona del grupo que consiste en $K_2S_2O_8/AgNO_3$; yodosobenceno; dióxido de manganeso (IV) y $H_2O_2/[(R,R)$ - o (S,S)-Salen]Mn^{III}Cl.
20. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa 3 de oxidación comprende además aislar el compuesto del producto de fórmula (V) extrayendo la mezcla de reacción con MTBE, añadir metanol al extracto de MTBE y destilar el MTBE para proporcionar una solución de metanol del compuesto de fórmula (V).
- 15 21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente de cianación en la etapa 4 de cianación se selecciona de: (i) HCN; y (ii) un KCN, NaCN y cianuro de trimetilsililo (TMSCN) en presencia de un ácido.
22. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente para la etapa 5 de solvolisis es metanol.
- 20 23. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa 5 de solvolisis comprende además un ácido seleccionado del grupo que consiste en HCl, HBr, HI, y H_2SO_4 .
24. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la mezcla racémica de compuestos de fórmula VII se hace reaccionar con ácido dibenzoil-D-tartárico para precipitar una sal del ácido (1R, 2S, 5S)-I dibenzoil-D-tartárico del compuesto de fórmula IA.
- 25 25. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el exceso enantiomérico es del 85 % ee – 95% ee.
26. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el exceso enantiomérico es del 85 % ee – 90 % ee.
- 30 27. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el racemato de fórmula VII se hace reaccionar con ácido dibenzoil-L-tartárico para precipitar una sal del ácido (1S, 2R, 5R)-I dibenzoil-L-tartárico de un compuesto de fórmula IA.
28. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, en el que el exceso enantiomérico en el precipitado es del 85 % ee – 95% ee.
- 35 29. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28, en el que el exceso enantiomérico en el precipitado es del 85 % ee – 90% ee.
30. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 24 y 27, en el que "R" es metilo.
31. El procedimiento de la reivindicación 30, en el que el precipitado se separa del sobrenadante y el sobrenadante se hace reaccionar con ácido di-*p*-toluol-D-tartárico para precipitar una sal del ácido (1R, 2S, 5S)-I di-*p*-toluol-D-tartárico de un compuesto de fórmula IA.
- 40 32. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, que además comprende las etapas de
- (i) aislar el compuesto de fórmula IA o IA; y
- (ii) tratar el compuesto aislado de fórmula IA o IA con ácido clorhídrico para conversión en la correspondiente sal de ácido clorhídrico.
- 45

33. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula Z:



comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(i) preparar una sal (1 R, 2S, 5S) de fórmula IA:



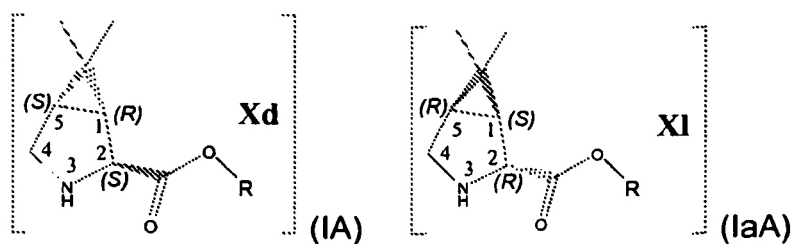
5

en la que "R" es metilo y "Xd" se selecciona de D-DTTA (ácido di-p-toluoil-D-tartárico) y D-DBTA (ácido dibenzoil-D-tartárico), mediante el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1;

(ii) convertir dicha sal de fórmula IA en la correspondiente sal de ácido clorhídrico; y

(iii) convertir dicha sal de ácido clorhídrico en el compuesto de fórmula Z.

10 34. Un compuesto de fórmula IA o IaA:



15

en la que

R representa un alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; "Xd" se selecciona de D-DTTA (ácido di-p-toluoil-D-tartárico) y D-DBTA (ácido dibenzoil-D-tartárico) y "XI" se selecciona de L-DTTA (ácido di-p-toluoil-L-tartárico) y L-DBTA (ácido dibenzoil-L-tartárico).

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en el que R es alquilo C₁-C₈.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en el que R es metilo.