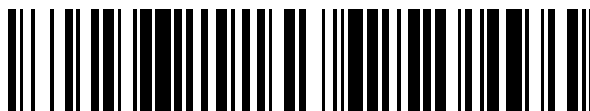


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 754**

51 Int. Cl.:

C07B 53/00 (2006.01)
C07F 3/02 (2006.01)
C07F 3/06 (2006.01)
C07F 1/02 (2006.01)
C07F 1/08 (2006.01)
C07C 215/76 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2008 E 08808147 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2235023**

54 Título: **Un procedimiento eficiente para inducir enantioselectividad en compuestos policarbonílicos**

30 Prioridad:

31.01.2008 IN CH02622008

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.03.2014

73 Titular/es:

LAURUS LABS PRIVATE LIMITED (50.0%)
2nd Floor, Serene Chambers Road, No. 7, Banjara Hills
Hyderabad 500034 AP, IN y
NARAYANA, CHAVA SATYA (50.0%)

72 Inventor/es:

NARAYANA, CHAVA SATYA y
BABU, BOLLU RAVINDRA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 449 754 T3

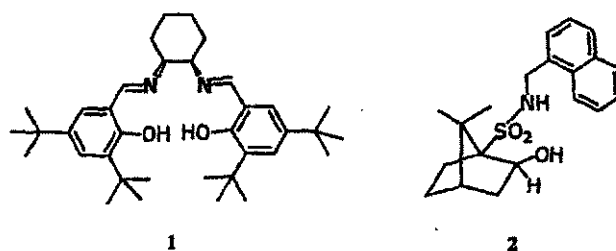
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Un procedimiento eficiente para inducir enantioselectividad en compuestos policarbonílicos

La presente invención se dirige a un procedimiento rentable e industrialmente aplicable para inducir enantioselectividad con rendimientos mejorados. La presente invención también describe un procedimiento mejorado para hacer complejos organometálicos.

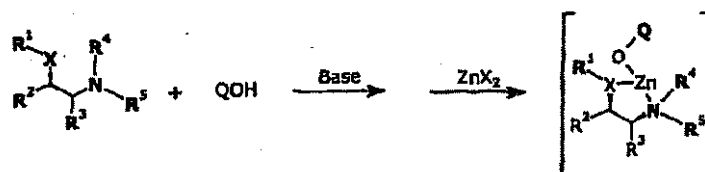
La adición asimétrica de compuestos organometálicos a carbonilos es un método útil para producir alcoholes secundarios/terciarios quirales. Típicamente para la síntesis asimétrica, el catalizador activo se genera in situ por la reacción de ácido de Lewis con ligandos quirales. La adición de reactivos organometálicos a aldehídos y cetonas activadas se ha logrado con una enantioselectividad excelente. Con cetonas inactivadas ha habido cierto éxito, por ejemplo, usando el salen 1 y el ligando de canfanosulfonamida 2.



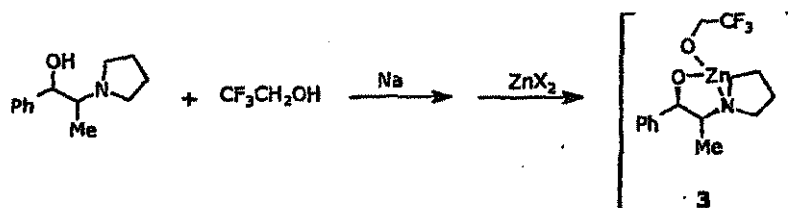
En general, es necesaria una cantidad estequiométrica de los promotores [ácido de Lewis, p. ej., ZnR_2 (R = alquilo/arilo), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, etc.] para estas síntesis asimétricas. Aunque usando estos promotores se han obtenido alcoholes quirales con rendimientos altos y ee de hasta 99%, tienen una aplicabilidad limitada en la síntesis a escala industrial de compuestos intermedios farmacéuticos, debido a que son caros, difíciles de almacenar, difíciles de manejar, en especial los compuestos de dialquilmcinc son muy pirofóricos y requieren una modificación especial para transferir el reactivo. Además, los subproductos metano/etano liberados (cuando se usa $\text{ZnMe}_2/\text{ZnEt}_2$) son un problema en la síntesis a escala industrial.

Para superar este problema, los autores de la invención describen en la presente memoria una síntesis eficaz de catalizador organometálico activo formado in situ a partir de auxiliares quirales y haluros metálicos. Por ejemplo, se obtuvo el cincato de efedrina 3 por desprotonación primero del alcohol (auxiliar aquiral) y la N-pirrolidin-norefedrina (auxiliar quiral) con una base (p. ej., NaH); se añadió a los alcóxidos resultantes haluros de cinc (esquema 1A). La ventaja incluye el coste bajo de los haluros de cinc, facilidad de almacenamiento, manejo y transferencia. Además, el subproducto (haluros de sodio) formados no tienen problemas de seguridad. Basándose en este concepto, se sintetizaron otros catalizadores activos usando ligandos quirales (tales como binoles, aminoalcoholes, derivados de aminoalcoholes, etilendiamina, etilendiaminas alquiladas y derivadas de etilendiaminas, en combinación con una fuente de metal basada en cinc y cobre (esquema 1).

Esquema 1

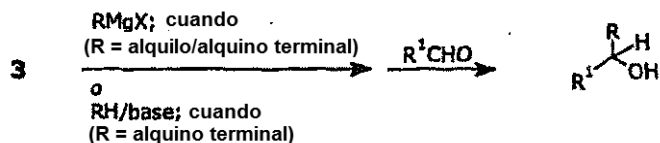


Esquema 1A



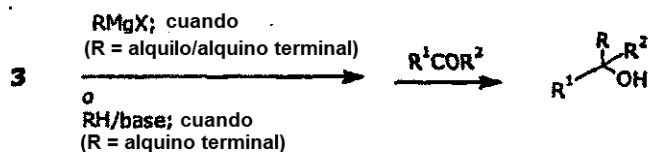
Usando estos catalizadores quirales la alquilación/alquínación de aldehídos proporcionó los alcoholes secundarios correspondientes (esquema 2),

Esquema 2

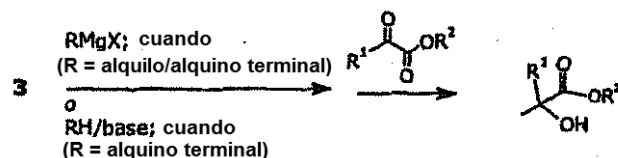


mientras que la adición a cetonas/ β -cetoésteres proporcionó los alcoholes terciarios correspondientes (esquema 3A y 3B).

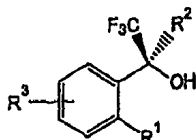
5 Esquema 3A



Esquema 3B



Un objeto de la presente invención era proporcionar un procedimiento para preparar un aminoalcohol de fórmula



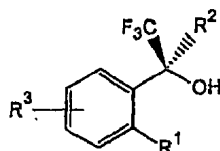
10 en donde R^3 es halógeno y R^1 es amino o amino sustituido, por la adición de alcano/alquino (no) sustituido (R^2) a una cetona usando un complejo organometálico.

Preferiblemente, el aminoalcohol es el (S)-5-cloro- α -(ciclopropiletinil)-2-amino- α -(trifluorometil)benceno-metanol que es un compuesto intermedio clave en la síntesis del inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido efavirenz.

15 El documento EP 0981520 describe un procedimiento para preparar efavirenz, en donde la etapa clave de la síntesis es la adición de ciclopropilacetiluro de cloromagnesio a la 4-cloro-2-trifluoroacetilanilina usando un aditivo quirale, un aditivo no quirale y un compuesto organocínico para dar el (S)-5-cloro- α -(ciclopropiletinil)-2-amino- α -(trifluorometil)benceno-metanol. En una realización preferida del método reivindicado, se añade dimetilcinc o dietilcinc al aditivo quirale (1R,1S)-N-pirrolidinilnorefedrina para formar un complejo de cinc quirale, posteriormente se
20 añade un alcohol como aditivo no quirale, preferiblemente alcohol neopentílico o 2,2,2-trifluoroetanol, para formar un alcohol que contiene complejo de cinc quirale que se mezcla con ciclopropilacetiluro de cloromagnesio para formar un complejo organocínico quirale, y finalmente el complejo organocínico quirale se mezcla con 4-cloro-2-trifluoroacetilanilina para dar el (S)-5-cloro- α -(ciclopropiletinil)-2-amino- α -(trifluorometil)benceno-metanol.

25 El documento EP 1614672 describe un procedimiento alternativo para preparar efavirenz, en donde la etapa clave de la síntesis comprende las etapas de proporcionar una mezcla de un ligando quirale con una sal de Zn(II), Cu(II) o Cu(I) en presencia de una base orgánica, y añadir a dicha mezcla 4-cloro-2-trifluoroacetilanilina para dar el (S)-5-cloro- α -(ciclopropiletinil)-2-amino- α -(trifluorometil)benceno-metanol.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un aminoalcohol de fórmula:



en donde

R^3 es halógeno (Cl, Br, F, I)

R^1 es amino o amino sustituido

5 R^2 es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , o alquino C_2-C_6 , no sustituido o mono o disustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: halógeno (Cl, Br, F, I), CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , NH (alquilo C_1-C_6), N (alquilo C_1-C_6)₂, $CONH_2$, $CONH$ (alquilo C_1-C_6), CON (alquilo C_1-C_6)₂, $NHCONH_2$, $NHCONH$ (alquilo C_1-C_6), $NHCON$ (alquilo C_1-C_6)₂, CO_2 -(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_7 , o alcoxi C_1-C_6 ;

que comprende las etapas de:

- 10 - añadir lentamente un alcohol y aditivo quiral a una base en un disolvente orgánico, en donde la base se selecciona de hidruros metálicos, alcóxidos metálicos e hidróxidos metálicos
- tratar la masa de reacción anterior con un haluro metálico para dar un complejo metálico quiral
- añadir un reactivo organometálico de fórmula R^2M , en donde M representa Li, Zn o MgX ; X es Cl, Br, I y F; al complejo metálico quiral para obtener un complejo organometálico quiral
- mezclar un compuesto carbonílico con el complejo organometálico quiral para dar el alcohol quiral.

15 El procedimiento como se ha descrito antes, en donde el aditivo quiral es pirrolidinilnorefedrina o su enantiómero o diastereoisómero.

El procedimiento como se ha descrito antes, en donde el haluro metálico es un haluro de metal de transición y los haluros metálicos más preferidos son haluros de cinc y cobre.

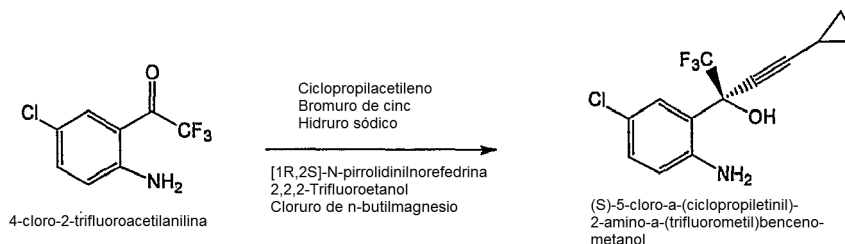
El procedimiento como se ha descrito antes, en donde el hidruro metálico preferido es hidruro sódico.

20 Los compuestos de la presente invención tienen centros asimétricos y esta invención incluye todos los isómeros ópticos y mezclas de los mismos.

Ejemplos

La presente invención se explicará ahora con más detalle en los siguientes ejemplos. Sin embargo, no debe considerarse que la presente invención esté limitada por los mismos. Un experto en la técnica entenderá cómo variar las preparaciones ilustradas para obtener los resultados deseados.

Ejemplo 1: Preparación de (S)-5-cloro- α -(ciclopropiletinil)-2-amino- α -(trifluorometil)benceno-metanol



30 Se preparó una disolución de ciclopropilacetiluro de cloromagnesio (CPA-MgCl) añadiendo ciclopropilacetileno puro (3,62 g, 54,7 mmol) a una disolución agitada de cloruro de *n*-butilmagnesio (disolución 2 M en THF, 26,8 ml, 53,7 mmol) a 0-5°C. La disolución se agitó durante otras 2 h a 0-5°C. En otro matraz seco, se añadió lentamente a THF anhidro (80 ml) a 0-5°C, NaH (dispersión al 57% en aceite mineral, 4,71 g, 117,7 mmol). Se retiró el baño de hielo y el contenido se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió de nuevo a 0-5°C. Se añadieron 2,2,2-trifluoroetanol (4,3 g, 3,13 ml, 42,9 mmol) y (1R,2S)-pirrolidinilnorefedrina (13,5 g, 65,8 mmol) y la disolución amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Se añadió una disolución de bromuro de cinc (11,98 g, 54 mmol) en THF (40 ml) y la suspensión se agitó durante 60 min a 25-30°C. Después la disolución de CPA-MgCl se calentó a 25-30°C y después se transfirió al reactivo de cincato de efedrina mediante cánula, a lo largo de 15 min, con THF (5 ml) como lavado, y la suspensión se agitó durante otras 2 h. Se añadió 4-cloro-2-trifluoroacetilanilina (10 g, 44,7 mmol) en una porción a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 h.

40 La mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa de K_2CO_3 al 30% (5,5 ml) y se envejeció durante 1 h. El material sólido se filtró y se lavó con THF (5 x 10 ml). Los filtrados combinados se concentraron hasta aproximadamente 10 ml a presión reducida, se añadió tolueno (100 ml) y posteriormente se lavó con ácido cítrico al 30% (2 x 50 ml) y agua (50 ml). Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con tolueno (25 ml) y se guardaron para la recuperación de la pirrolidinilnorefedrina. Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta

aproximadamente 10 ml y se añadió lentamente hexano (50 ml) con agitación. La mezcla se enfrió a 0°C, el sólido se recogió por filtración, se lavó con hexano frío (2 x 10 ml) y se secó para dar 10 g de (S)-5-cloro- α -(ciclopropiletinil)-2-amino- α -(trifluorometil)benceno-metanol puro en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 2: Preparación de hidrocloreto de (S)-5-cloro- α -(ciclopropiletinil)-2-amino- α -(trifluorometil)benceno-metanol

- 5 Se preparó una disolución de ciclopropilacetiluro de cloromagnesio (CPA-MgCl) añadiendo ciclopropilacetileno puro (3,62 g, 54,7 mmol) a una disolución agitada de cloruro de *n*-butilmagnesio (disolución 2 M en THF, 26,8 ml, 53,7 mmol) a 0-5°C. La disolución se agitó durante otras 2 h a 0-5°C. En otro matraz seco, se añadió lentamente a THF anhidro (80 ml) a 0-5°C, NaH (dispersión al 57% en aceite mineral, 4,71 g, 117,7 mmol). Se retiró el baño de hielo y el contenido se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió de nuevo a 0-5°C. Se añadieron 2,2,2-trifluoroetanol (4,3 g, 3,13 ml, 42,9 mmol) y (1R,2S)-pirrolidinilnorefedrina (13,5 g, 65,8 mmol) y la disolución amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Se añadió una disolución de bromuro de cinc (11,98 g, 54 mmol) en THF (40 ml) y la suspensión se agitó durante 60 min a 25-30°C. Después la disolución de CPA-MgCl se calentó a 25-30°C y después se transfirió al reactivo de cincato de efedrina mediante cánula, a lo largo de 15 min, con THF (5 ml) como lavado, y la suspensión se agitó durante otras 2 h. Se añadió 4-cloro-2-trifluoroacetilanilina (10 g, 44,7 mmol) en una porción a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 h.

- La mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa de K₂CO₃ al 30% (5,5 ml) y se envejeció durante 1 h. El material sólido se filtró y se lavó con THF (5 x 10 ml). Los filtrados combinados se concentraron completamente a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de isopropilo (100 ml) y posteriormente se lavó con ácido cítrico al 30% (2 x 50 ml) y agua (50 ml). Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con IPAc (25 ml) y se guardaron para la recuperación de la pirrolidinilnorefedrina. Se añadió a las fases orgánicas combinadas HCl 12 N (4,1 ml). La mezcla resultante se envejeció a 25-30°C y después se secó por destilación azeotrópica y se lavó por barrido con IPAc (2 x 25 ml). La suspensión se envejeció durante otras 24 h a 25-30°C y después se llevó a cabo el filtrado y lavado con IPAc frío (3 x 10 ml) y se secó para dar 10 g de hidrocloreto de (S)-5-cloro- α -(ciclopropiletinil)-2-amino- α -(trifluorometil)benceno-metanol analíticamente puro en forma de un sólido blanco.

- 25 Ejemplo 3: Preparación de (S)-5-cloro- α -(ciclopropiletinil)-2-amino- α -(trifluorometil)benceno-metanol

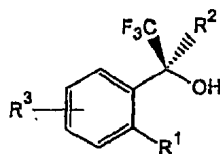
- Se preparó una disolución de ciclopropilacetiluro de cloromagnesio (CPA-MgCl) añadiendo ciclopropilacetileno puro (36,2 g, 0,548 mol) a una disolución agitada de cloruro de *n*-butilmagnesio (disolución 2 M en THF, 268,0 ml, 0,535 mol) a 0-5°C. La disolución se agitó durante otras 2 h a 0-5°C. En otro matraz seco, se añadió lentamente a THF anhidro (300 ml) a 0-5°C, NaH (dispersión al 57% en aceite mineral, 44,0 g, 0,916 mol). Se retiró el baño de hielo y el contenido se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió de nuevo a 0-5°C. Se añadieron 2,2,2-trifluoroetanol (43 g, 0,429 mol) y (1R,2S)-pirrolidinilnorefedrina (135 g, 0,65 mol) y la disolución amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Se añadió cloruro de cinc (73,1 g, 0,53 mol) en 4 lotes y se agitó durante 60 min a 25-30°C. Después la disolución de CPA-MgCl se calentó a 25-30°C y después se transfirió al reactivo de cincato de efedrina, a lo largo de 15 min, y la suspensión se agitó durante otras 2 h. Se añadió 4-cloro-2-trifluoroacetilanilina (100 g, 0,447 mol) en una porción a la mezcla de reacción y se agitó para completar la reacción.

- La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (300 ml) y se agitó durante 1 h y se inactivó en disolución de ácido cítrico 1 M (1000 ml) y se agitó durante 10 min. La capa de tolueno se separó y se lavó con agua (2 x 500 ml). La capa de tolueno se concentró completamente para dar un residuo. El residuo obtenido se disolvió en metanol (300 ml) y se aisló por la adición de agua desmineralizada (450 ml).

Rendimiento: 130 g.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un aminoalcohol de fórmula:



en donde

5 R³ es halógeno (Cl, Br, F, I)

R¹ es amino o amino sustituido

10 R² es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆, no sustituido o mono o disustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: halógeno (Cl, Br, F, I), CF₃, CN, NO₂, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, CONH₂, CONH(alquilo C₁-C₆), CON(alquilo C₁-C₆)₂, NHCONH₂, NHCONH(alquilo C₁-C₆), NHCON(alquilo C₁-C₆)₂, CO₂-(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₇, o alcoxi C₁-C₆;

que comprende las etapas de:

- añadir lentamente un alcohol y aditivo quirral a una base en un disolvente orgánico, en donde la base se selecciona de hidruros metálicos, alcóxidos metálicos e hidróxidos metálicos
- tratar la masa de reacción anterior con un haluro metálico para obtener un complejo metálico quirral
- 15 • añadir un reactivo organometálico de fórmula R²M, en donde M representa Li, Zn o MgX; X es Cl, Br, I y F; al complejo metálico quirral en un disolvente y agitar la suspensión para obtener un complejo organometálico quirral
- mezclar un compuesto carbonílico con el complejo organometálico quirral para dar el alcohol quirral.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el haluro metálico es un haluro de metal de transición.

3. El procedimiento según la reivindicación 2, en donde el hidruro metálico se selecciona de haluros de cinc y cobre.