

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 650**

51 Int. Cl.:

**C07D 265/32** (2006.01)

**C07F 9/6518** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2009 E 09715018 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2260029**

54 Título: **Preparación de derivados de morfina**

30 Prioridad:

**26.02.2008 EP 08151949**

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

**26.12.2014**

73 Titular/es:

**SANDOZ AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ALBERT, MARTIN;  
DE SOUZA, DOMINIC y  
KNEPPER, KERSTIN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 525 650 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

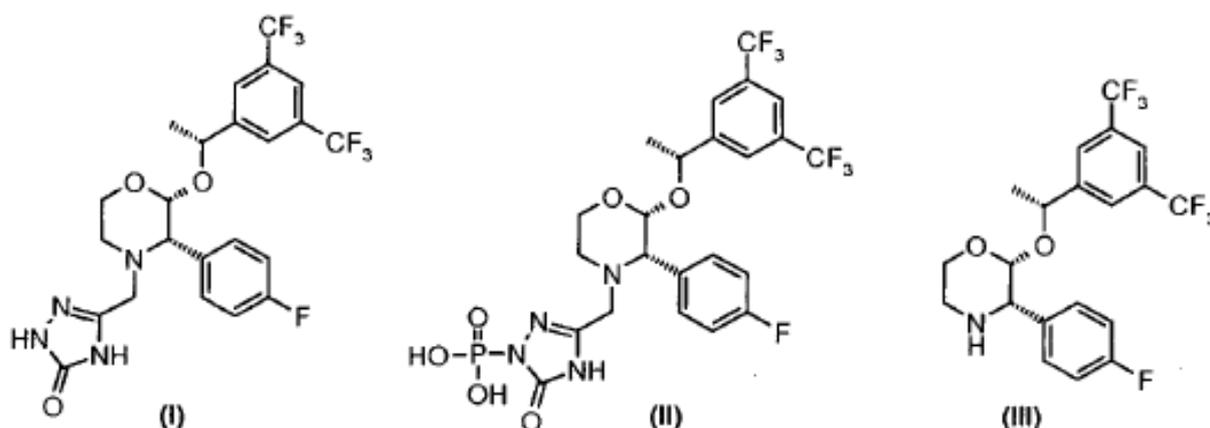
Preparación de derivados de morfolina

**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a procedimientos y productos intermedios para la síntesis estereoselectiva de derivados de morfolina sustituida, que pueden servir como antagonistas del receptor NK<sub>1</sub>. En particular, la invención permite la preparación estereoselectiva de nuevos compuestos, que permiten un acceso eficaz a aprepitant y fosaprepitant, dos antagonistas de NK<sub>1</sub> potentes y activos por vía oral.

**Antecedentes de la invención**

10 El aprepitant (compuesto I; figura 1) se dio a conocer por primera vez en el documento EP 0734381 B1 y actualmente se comercializa como tratamiento para vómitos y náuseas inducidos por quimioterapia con el nombre comercial Emend. En el documento EP 0734381 B1 se describe una ruta de síntesis para este compuesto y una serie de otros derivados de morfolina. Sin embargo, los procedimientos dados a conocer para estos compuestos conllevan síntesis largas y poca eficacia, lo que limita su uso a escala industrial.



15 **Figura 1:** Estructura de aprepitant (I), fosaprepitant (II) y el producto intermedio clave (III) para la síntesis de estos compuestos

20 En el documento EP 0748320 B1 se da a conocer la estructura de fosaprepitant (compuesto II, figura 1). La preparación se basa en una transferencia apropiada de fosforilo a aprepitant, opcionalmente seguido por una eliminación de grupos protectores de fosforilo. En el documento WO 99065900 A1 se describe un procedimiento mejorado para la introducción de la cadena lateral de 1,2,4-triazolin-5-on-il-metilo usando 3-clorometil-1,2,4-triazolin-5-ona como agente alquilante. El procedimiento novedoso permite a procedimiento en un solo recipiente de una sola etapa para la introducción de la cadena lateral, mejorando así el procedimiento en un solo recipiente de dos etapas de la técnica anterior. En el documento WO 2003089429 A1 se mejora el procedimiento de la técnica anterior para la introducción de la cadena lateral realizando la etapa 2 de la introducción de la cadena lateral a una temperatura que oscila entre 140°C y 150°C.

En el documento WO2001096319 A1 se da a conocer una síntesis estereoselectiva mejorada del producto intermedio clave de fórmula III (figura 1). El procedimiento usa un agente auxiliar quiral unido al nitrógeno del anillo de morfolina. Un inconveniente importante de esta ruta es que el agente auxiliar quiral se destruye durante la eliminación haciendo por tanto que el procedimiento sea caro.

30 Otra síntesis de producto intermedio clave de fórmula III se describe en el documento WO 2001096320 A1. Esta ruta usa una transposición intramolecular para ajustar correctamente el centro acetal difícil de preparar. La estereoquímica del grupo metilo exocíclico se establece mediante un procedimiento de la técnica anterior, dando una mezcla desfavorable de isómeros en este entorno.

35 Los documentos US 5668280 A y US 6130331 A dan a conocer enfoques para la síntesis de producto intermedio clave de fórmula III basados en transformaciones diastereoméricas inducidas por cristalización. En ambas patentes se requiere una reducción selectiva de una lactona usando un hidruro de metal caro.

En el documento WO2007044829 A2 se prepara una mezcla de 4 de 8 estereoisómeros posibles de manera no selectiva. El isómero deseado se aísla mediante varias etapas de purificación a partir de esta mezcla de isómeros, lo que da como resultado un rendimiento global bajo.

5 En los documentos WO 2001094322 A1, WO 2001094323 A1 y WO 2001094324 A1 se describe un procedimiento eficaz para la síntesis del producto intermedio clave de fórmula III usando una transformación diastereomérica inducida por cristalización. En este procedimiento se requiere el aislamiento de sólo tres productos intermedios en la ruta para dar aprepitant, haciendo que este procedimiento sea interesante desde un punto de vista económico.

Chemistry- A european Journal 8(6), 2002, 1372-76 describe un procedimiento estereoselectivo que usa un agente auxiliar quiral unido al nitrógeno para la preparación de compuestos similares.

10 Aunque están disponibles algunos procedimientos eficaces para la síntesis de aprepitant y fosaprepitant, serían muy deseables mejoras adicionales en cuanto al número de productos intermedios aislados y rendimiento global.

15 A continuación se describe un procedimiento mejorado de este tipo. Se ha encontrado que puede combinarse un acoplamiento de tres componentes muy eficaz, que permite la construcción del núcleo de morfolina en una etapa, con una cristalización selectiva con un ácido quiral, que permite establecer la estereoquímica requerida. El ácido quiral puede recuperarse fácilmente y reutilizarse; los isómeros no deseados pueden reciclarse mediante racemización.

En la ruta para dar aprepitant sólo es necesario aislar dos productos intermedios, haciendo que el procedimiento descrito sea muy económico.

### La invención

20 La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis asimétrica de aprepitant o fosaprepitant, que comprende las etapas de

25 a) un acoplamiento de tres componentes de un amino-alcohol de fórmula VI, de ácido 4-fluorofenilborónico o un éster alquílico C<sub>1-6</sub> o cíclico del mismo (fórmula V) y de glioxal (IV). Cristalización del derivado de morfolina obtenido como sal de adición con un ácido quiral; aislamiento de un producto de fórmula VII. ácido quiral. Opcionalmente, los isómeros no deseados en las aguas madre se someten a racemización mediante tratamiento con ácido o base, opcionalmente a temperatura más alta, y el derivado de morfolina racémico vuelve a someterse a cristalización con un ácido quiral. Opcionalmente, la racemización de los isómeros no deseados y la cristalización del isómero deseado como sal de adición de ácido quiral se realizan en un modo de un solo recipiente;

30 b) generación de base libre de hemiacetal VII repartiendo compuesto de fórmula VII. ácido quiral entre una fase acuosa alcalina y una fase orgánica inmiscible en agua; activación de la funcionalidad de hemiacetal transformando el grupo OH en un derivado activado; reacción del acetal activado resultante con alcohol de fórmula VIII. Eliminación de impurezas mediante extracción para obtener una disolución del compuesto IX;

c) eliminación del grupo protector de N para dar la amina de fórmula X;

35 d) oxidación de la amina de fórmula X para dar la imina cíclica correspondiente de fórmula XI; aislamiento de la imina cíclica de fórmula XI;

e) reducción de la imina XI con un catalizador y H<sub>2</sub> o un equivalente de H<sub>2</sub>; eliminación del catalizador mediante filtración para obtener el producto intermedio clave de fórmula III;

f) alquilación del compuesto de fórmula III para dar aprepitant o fosaprepitant directamente o por medio de, por ejemplo, productos intermedios protegidos;

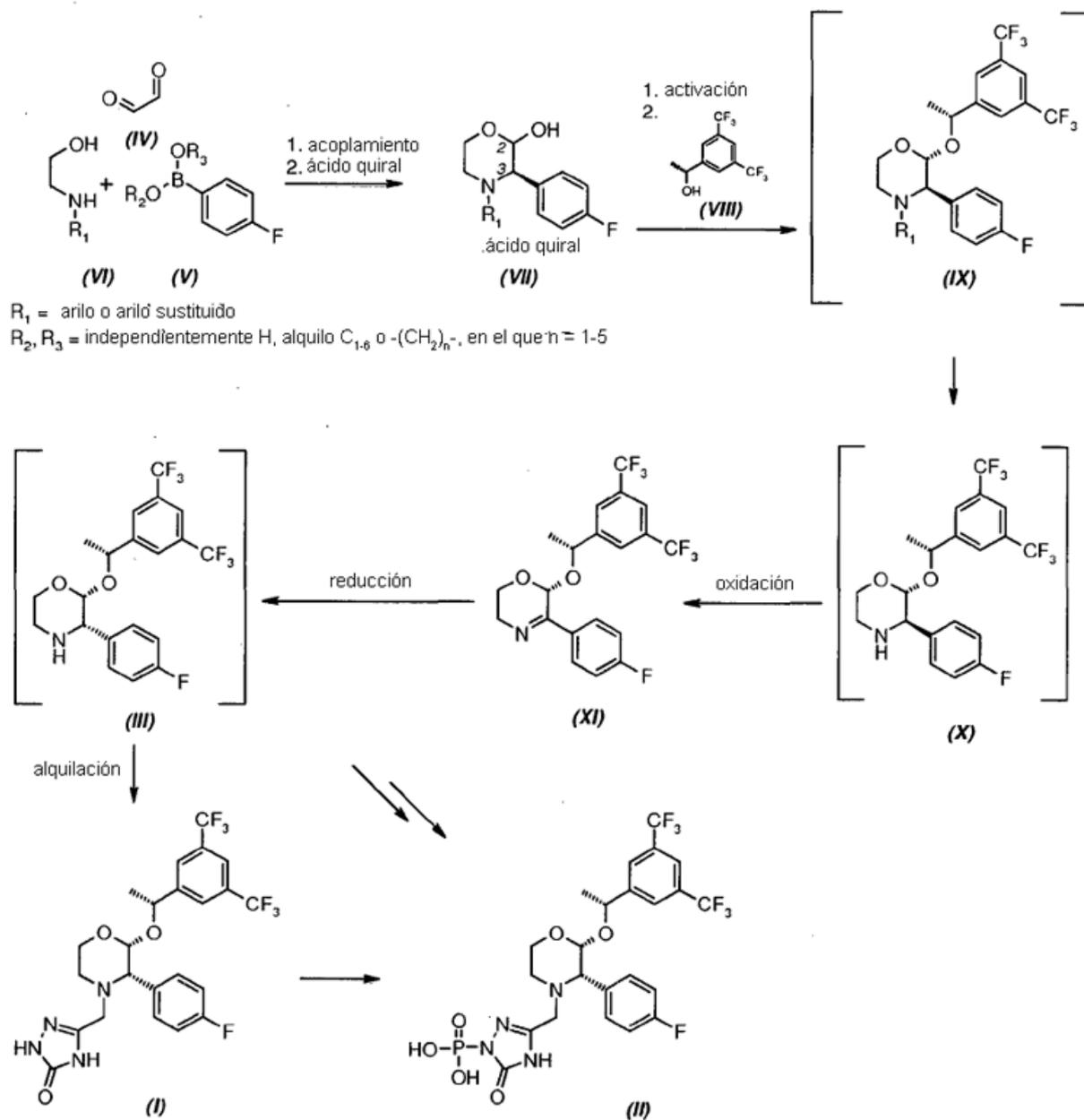
40 g) opcionalmente, conversión de aprepitant en fosaprepitant mediante fosforilación o una secuencia de fosforilación-desprotección.

45 El esquema 1 muestra a modo de ejemplo el procedimiento de la presente invención mediante una secuencia de productos intermedios aislados y no aislados. Opcionalmente, pueden aislarse más productos intermedios. Un aspecto de esta invención es que es posible eliminar diastereómeros no deseados aislando los compuestos de fórmula VII y XI. Estos compuestos son particularmente adecuados para este fin (buen agotamiento de compuestos no deseados durante cristalización) dando como resultado un I o II con alta pureza.

El procedimiento de la invención tiene la ventaja de que es rápido, económico, sencillo y produce aprepitant y

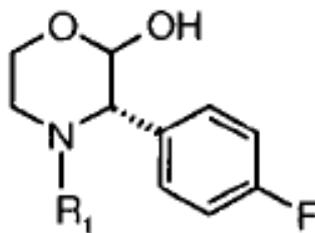
fosaprepitant, respectivamente, con un alto rendimiento y alta pureza óptica.

La invención se refiere además a los nuevos compuestos de fórmula VII en forma cristalina y a diastereómeros de fórmula XI, I, y II.



5 **Esquema 1.** Procedimiento para la síntesis de aprepitant o fosaprepitant

Alternativamente, puede aislarse un compuesto de fórmula iso-VII como sal de adición con un ácido quiral y, siguiendo la misma secuencia de reacción que para la preparación de aprepitant o fosaprepitant, también está disponible la síntesis de isómeros de aprepitant o fosaprepitant, habitualmente presentes como impurezas en la síntesis de aprepitant o fosaprepitant.



.ácido quiral

iso-VII

### Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis asimétrica de derivados de morfolina, preferiblemente apreptant y fosapreptant, que comprende las etapas de

a) un acoplamiento de tres componentes de un amino-alcohol de fórmula VI, de ácido 4-fluorofenilborónico o un éster alquílico C<sub>1-6</sub> o cíclico del mismo (fórmula V) y de glioxal (IV). Cristalización del derivado de morfolina obtenido como sal de adición con un ácido quiral; aislamiento de un producto de fórmula VII. ácido quiral. Opcionalmente, los isómeros no deseados en las aguas madre se someten a racemización mediante tratamiento con ácido o base, opcionalmente a temperatura más alta, y el derivado de morfolina racémico vuelve a someterse a cristalización con un ácido quiral. Opcionalmente, la racemización de los isómeros no deseados y la cristalización del isómero deseado como sal de adición de ácido quiral se realizan en un modo de un solo recipiente;

Los grupos protectores preferidos (R<sub>1</sub>) para el amino-alcohol de fórmula VI son bencilo o bencilo sustituido. Lo más preferiblemente, R<sub>1</sub> es bencilo. En lugar de bencilo, pueden usarse otros grupos protectores de nitrógeno, que conoce el experto (véase por ejemplo Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Syntheses, 3<sup>a</sup> ed., 1999, John Wiley & Sons).

Si se usan grupos protectores de nitrógeno distintos de bencilo o derivados del mismo, la etapa c) de la invención debe modificarse en consecuencia (para la eliminación de tales grupos protectores véase Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Syntheses, 3<sup>a</sup> ed., 1999, John Wiley & Sons).

Preferiblemente, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes y se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>1-10</sub> sustituido o no sustituido, o formar un anillo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, en el que n = 1-5. Lo más preferiblemente, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno.

Ácidos quirales preferidos son ácido tartárico o derivados de ácido tartárico tales como ácido di-O,O'-toluol-tartárico, ácido di-O,O'-benzoil-tartárico, ácido di-O,O'-anisoil-tartárico o mono(dimetilamida) del ácido O,O'-dibenzoil-tartárico, derivados de ácido canforsulfónico tales como ácido 3-bromocanfor-10-sulfónico, ácido canfánico, ácido 10-canforsulfónico o canfórico, aminoácidos tales como ácido glutámico, valina o ácido aspártico, ácido mandélico o derivados de ácido mandélico tales como ácido α-metoxi-α-trifluorometilfenilacético o α-metoxifenilacético, ácido acetoxi-5-etiénico, ácido málico, ácido mentiloxiacético, ácido N-(α-metilbencil)succinámico, ácido N-[1-(1-naftil)etil]succinámico, ácido N-(1-feniletil)succinámico, ftalato de 1-mono-mentilo, ácido N,N-bis[1-feniletil]ftalámico, ácido N-(1-feniletil)ftalámico, ácido 2-fenilpropiónico, ácido fenilcarbamoiloxipropiónico, ácido piroglutámico, ácido quínico, ácido 1,4-benzodioxano-2-carboxílico, hidrogenofosfato de 1,1'-binaftalen-2,2'-diilo o ácido 5-oxo-2-tetrahidrofuranocarboxílico en forma o bien enantiomérica o bien diastereomérica.

Sin embargo, la invención no se limita a estos ácidos quirales.

Lo más preferiblemente, el ácido quiral es ácido di-O,O'-toluol-L-tartárico.

El amino-alcohol VI, glioxal (IV) y el ácido fenilborónico V se disuelven en un disolvente orgánico en presencia o ausencia de agua o en una mezcla de disolventes orgánicos con o sin agua. El orden de adición no es crítico. Los reactivos pueden añadirse en cualquier orden. En todos los casos, se forma el compuesto de fórmula VII en forma de su base libre.

Disolventes orgánicos adecuados son por ejemplo alcoholes, tales como etanol, n-butanol, sec-butanol, terc-butanol, metanol, 2-propanol o tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, DMF, DMSO, dioxano, DME, diglime, nitrometano, metil

terc-butil éter, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o NMP o mezclas de los mismos, prefiriéndose particularmente tolueno y etanol, 2-propanol, *n*-butanol, sec-butanol o terc-butanol, 2-butanol.

5 El acoplamiento de tres componentes del compuesto VI, glioxal y ácido fenilborónico de fórmula V se realiza con de 0,5 a 1,5 equivalentes de derivado de ácido borónico de fórmula V con respecto a amino-alcohol de fórmula VI, más preferiblemente con de 0,9 a 1,1 equivalentes y con de 0,8 a 1,5 equivalentes de glioxal con respecto a amino-alcohol de fórmula VI, más preferiblemente con de 1,1 a 1,3 equivalentes.

El acoplamiento de tres componentes se realiza a una temperatura de entre -20°C y 100°C, más preferiblemente de entre 20°C y 50°C, lo más preferiblemente a 25°C.

10 La conversión de amino-alcohol de fórmula VI en el producto (compuesto VII) es mayor del 50%, habitualmente mayor del 95%, más preferiblemente mayor del 98%.

El aislamiento del producto de fórmula VII a partir de la mezcla de reacción puede realizarse según métodos conocidos por un experto en la técnica. Tales métodos incluyen extracción, destilación, cristalización o cromatografía.

15 En una realización preferida de la invención, se aísla el compuesto VII como sal de adición con un ácido quiral. Mediante la elección correcta del ácido quiral, sólo uno de cuatro diastereoisómeros cristaliza. El disolvente de esta cristalización es igual o diferente al disolvente del acoplamiento de tres componentes. El disolvente en el que se lleva a cabo la cristalización puede elegirse de disolventes próticos o apróticos o mezclas de los mismos. Disolventes típicos son alcoholes tales como etanol, 2-propanol, 2-butanol o *n*-butanol. Opcionalmente el alcohol puede mezclarse con agua o un disolvente apolar tal como tolueno o heptano. Sin embargo, la invención no se limita a estas combinaciones. En una realización preferida, la cristalización se lleva a cabo en un alcohol con o sin codisolvente. Lo más preferiblemente la cristalización se lleva a cabo en mezclas de 2-propanol y agua.

20 La cristalización empieza a temperatura elevada y se realiza enfriamiento o bien gradualmente o bien usando una rampa de enfriamiento. La temperatura de la cristalización depende de los disolventes en uso. El comienzo de la cristalización puede ser a temperatura de reflujo o menor.

25 En una realización preferida, la cristalización se lleva a cabo en un alcohol y la temperatura inicial es de entre 30°C y 100°C, más preferiblemente, de entre 40°C y 50°C y la mezcla de reacción se enfría gradualmente hasta por debajo de 30°C, más preferiblemente, hasta de 0°C a 10°C.

30 La cristalización puede llevarse a cabo usando de 0,4 a 2,0 equivalentes de ácido. Esto significa que pueden usarse de 0,4 a 2,0 equivalentes de un ácido carboxílico con un grupo carboxilo, de 0,2 a 1,0 equivalentes de un ácido carboxílico con dos grupos carboxilo, etc.

35 Una característica de la cristalización según la invención es que cristaliza una cantidad considerablemente mayor de un enantiómero de cuatro diastereoisómeros posibles del producto VII como sal de adición con el ácido quiral. El compuesto VII.ácido quiral se obtiene normalmente con un exceso enantiomérico (e.e.) de >50%. En una realización preferida el e.e. es mayor del 90%. Exceso enantiomérico se refiere a la razón de diastereoisómeros con configuración 3-R con respecto a diastereoisómeros con configuración 3-S.

La pureza óptica de la sal VII obtenida tras el aislamiento puede mejorarse antes del procesamiento adicional. La mejora de la pureza óptica puede lograrse por ejemplo mediante recristalización.

El producto VII.ácido quiral cristalino se aísla mediante filtración.

40 Opcionalmente, las aguas madre se calientan hasta una temperatura tal que se produce la racemización del 3-epímero no deseado. Una temperatura preferida para la racemización es de 70-100°C. El enfriamiento de la mezcla (ahora racémica) conduce a la precipitación del producto cristalino deseado (VII.ácido quiral). El procedimiento puede repetirse varias veces. Opcionalmente, la masa de reacción se concentra entre los ciclos de cristalización / racemización individuales. Opcionalmente se añade un ácido, tal como HCl o H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lo que facilita la racemización.

45 En otra realización de la invención, las aguas madre se tratan con base y se extrae la base libre del compuesto VII en una fase orgánica. Entonces se somete la base libre del compuesto VII a una racemización mediante adición de una base o adición de un ácido o agitando a temperatura elevada o mediante una combinación de dos de estas medidas. Las bases preferidas son NaOH u otros hidróxidos metálicos. Entonces se cristaliza el compuesto VII racémico con un ácido quiral tal como se describió anteriormente.

50 En otra realización, se realizan la cristalización y racemización en un modo de un solo recipiente. Esto se realiza llevando a cabo la cristalización en condiciones en las que el isómero deseado cristaliza mientras que lo isómeros

restantes en las aguas madre experimentan racemización;

- 5 b) generación de base libre de hemiacetal VII repartiendo el compuesto de fórmula VII. ácido quiral entre una fase acuosa alcalina y una fase orgánica inmiscible en agua; activación de la funcionalidad de hemiacetal transformando el grupo OH en un derivado activado; reacción del acetal activado con alcohol de fórmula VIII. Eliminación de impurezas mediante extracción para obtener una disolución del compuesto IX;

La conversión del compuesto VII en *aprepitant* puede realizarse según por ejemplo Zhao, M. M.; McNamara, J. M.; Ho, G.-J.; Emerson, K. M.; Song, Z. J.; Tschaen, D.M.; Brands, K. M. J.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P.J., *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6743-6747 o el documento WO2001096319 A1.

- 10 Sorprendentemente, se encontró que puede omitirse el aislamiento de determinados productos intermedios sin pérdida en la calidad de *aprepitant*. En particular puede omitirse el aislamiento de IX, X y III, dando así como resultado un procedimiento muy económico. Lo más preferiblemente, la síntesis de *aprepitant* partiendo de la base libre de VII se lleva a cabo aislando sólo el compuesto XI. En otra realización preferida de la invención, sólo se aísla el producto intermedio III o producto intermedio X en la ruta para dar *aprepitant* partiendo de la base libre de VII. En otras realizaciones de la invención, se aíslan adicionalmente otros productos intermedios.

- 15 Para la conversión de VII. ácido quiral en base libre de VII, se suspende VII. ácido quiral en una mezcla de agua y de un disolvente orgánico inmiscible en agua. La adición de base, preferiblemente NaOH, NaHCO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso genera la base libre del compuesto VII que se extrae en la fase orgánica.

- 20 La fase orgánica puede secarse, por ejemplo, mediante destilación azeotrópica o adición de un agente secante, que se elimina antes del procesamiento adicional. Entonces se activa la base libre del compuesto VII para acoplarla con el alcohol VIII. En una realización preferida, la activación se lleva a cabo mediante tratamiento de base libre de VII con una base, preferiblemente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y Cl<sub>3</sub>CCN, o una base y anhídrido del ácido trifluoroacético. Pueden aplicarse otros métodos de activación que conoce un experto en la técnica. Tras la activación, se realiza el acoplamiento con de 1,0 a 2,0 equivalentes de alcohol VIII. La activación y el acoplamiento de la base libre del compuesto VII o diastereoisómeros y derivados del mismo con alcohol VIII se describen en Zhao, M. M.; McNamara, J. M.; Ho, G.-J.; Emerson, K. M.; Song, Z. J.; Tschaen, D.M.; Brands, K. M. J.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P.J., *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6743-6747. Las condiciones usadas en esta publicación pueden aplicarse al procedimiento descrito.

- 30 En una realización preferida el compuesto IX se procesa adicionalmente en disolución tras tratamiento final sin aislamiento. El tratamiento final incluye lavado de la masa de reacción con base acuosa o ácido acuoso, o ambos consecutivamente y en cualquier orden. Opcionalmente, el compuesto IX se aísla mediante cristalización;

c) eliminación del grupo protector de N para dar la amina de fórmula X;

La eliminación del grupo protector depende de la naturaleza del grupo protector y puede realizarse con métodos conocidos por un experto en la técnica. Tales grupos protectores y métodos para su eliminación se describen en Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Syntheses*, 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons.

- 35 En una realización preferida de la invención, R<sub>1</sub> = bencilo o bencilo sustituido y el grupo protector se elimina mediante hidrogenólisis. Una conversión de este tipo se describe en Zhao, M. M.; McNamara, J. M.; Ho, G.-J.; Emerson, K. M.; Song, Z. J.; Tschaen, D. M.; Brands, K. M. J.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P.J., *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6743-6747. Si R<sub>1</sub> = bencilo, el grupo protector se elimina mediante hidrogenólisis usando H<sub>2</sub> o un donador de hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd.

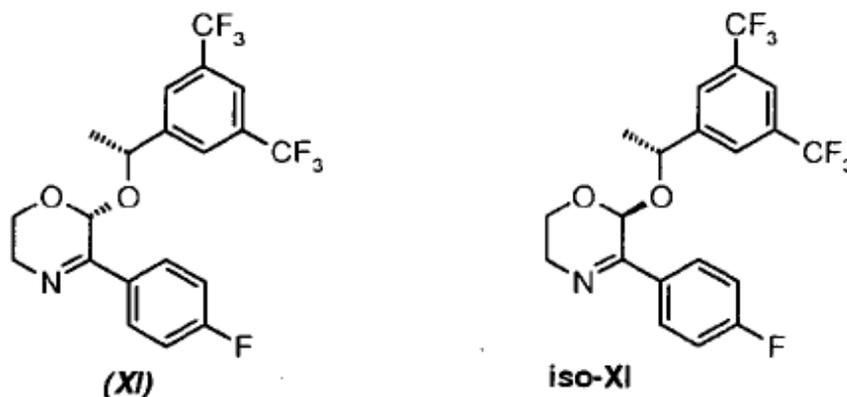
- 40 Tras la eliminación del grupo protector se obtiene un compuesto de fórmula X. En una realización preferida, el compuesto X se procesa adicionalmente en disolución tras tratamiento final sin aislamiento. Opcionalmente, el compuesto X se aísla mediante cristalización. El tratamiento final incluye opcionalmente filtración de un catalizador y lavado de la masa de reacción con base acuosa o ácido acuoso, o ambos consecutivamente y en cualquier orden;

- 45 d) oxidación de la amina de fórmula X para dar la imina cíclica correspondiente de fórmula XI; aislamiento de la imina cíclica de fórmula XI;

Sistemas adecuados para tales oxidaciones son combinaciones de un agente oxidante y una base. En una realización preferida, se usan *N*-clorosuccinimida o *N*-bromosuccinimida en combinación con DBU como reactivos y la reacción se lleva a cabo en DMF como disolvente. Otra oxidación preferida se basa en el uso de NaOCl como agente oxidante.

- 50 Tras la reacción y tratamiento final acuoso, se aísla el producto de fórmula XI mediante cristalización. Preferiblemente, el compuesto XI se cristaliza en un alcohol, o una mezcla de un alcohol y agua o un codisolvente

orgánico. La imina XI se obtiene con alta pureza; el nivel de diastereoisómero iso-XI es inferior al 5%, preferiblemente inferior al 1%.



- 5 e) reducción de la imina XI con un catalizador y H<sub>2</sub> o un equivalente de H<sub>2</sub>; eliminación del catalizador mediante filtración para obtener el producto intermedio clave de fórmula III;

La reducción de la imina XI puede realizarse con H<sub>2</sub> en presencia de un catalizador tal como Pd/C. Alternativamente, puede aplicarse una hidrogenación de transferencia usando formiatos u otros donadores de H<sub>2</sub>, que conoce el experto en la técnica, para la reducción de la imina XI. También puede reducirse la imina XI con hidruros complejos tales como NaBH<sub>4</sub> o LiAlH<sub>4</sub>. En una realización preferida, la imina XI se reduce con H<sub>2</sub> o un donador de hidrógeno tal como formiato de potasio en presencia de Pd/C. La reducción de XI usando Pd/C con H<sub>2</sub> molecular se describe en Zhao, M. M.; McNamara, J. M.; Ho, G.-J.; Emerson, K. M.; Song, Z. J.; Tschaen, D.M.; Brands, K. M. J.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P.J., J. Org. Chem. 2002, 67, 6743-6747.

Tras la reducción, el catalizador se elimina mediante filtración. En una realización preferida el filtrado se usa directamente en la siguiente etapa.

- 15 Alternativamente, el disolvente puede eliminarse y puede añadirse un disolvente más adecuado para la siguiente etapa;

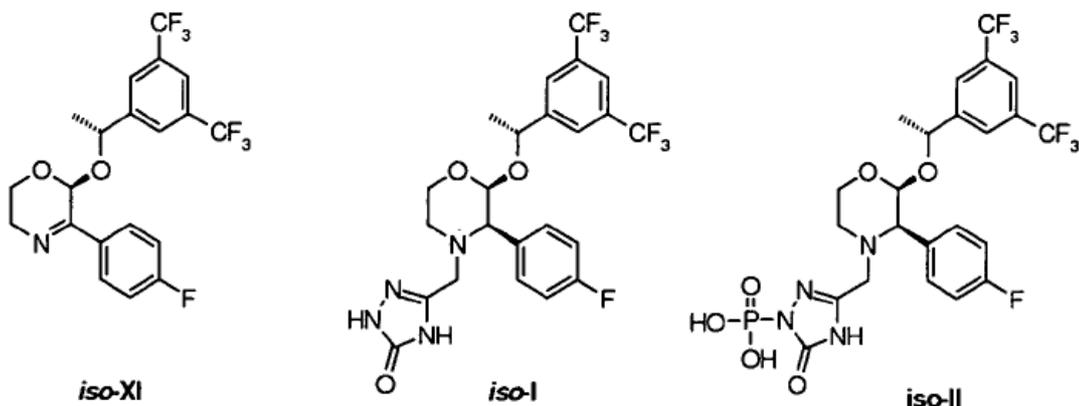
f) alquilación del compuesto III para dar aprepitant o fosaprepitant directamente o por medio de, por ejemplo, productos intermedios protegidos;

- 20 g) opcionalmente, conversión de aprepitant en fosaprepitant mediante fosforilación o una secuencia de fosforilación-desprotección.

La alquilación se lleva a cabo usando una disolución del compuesto III según procedimientos de la técnica anterior, que se describen en los documentos EP 0734381 B1, WO 99065900 A1, WO 2001096315 A1 o WO 2003089429 A1.

- 25 Fosaprepitant se prepara a partir de aprepitant o III tal como se describe en los documentos WO2006060110 A1 o EP 0748320 B1.

La presente invención se refiere además a los siguientes nuevos compuestos. Estos compuestos son posibles impurezas en el procedimiento. Una ventaja importante del procedimiento descrito es que el nivel de cada uno de los compuestos iso-XI, iso-I e iso-II en aprepitant o fosaprepitant, respectivamente, es inferior al 1%, preferiblemente inferior al 0,5%, lo más preferiblemente inferior al 0,1%.



Estos compuestos pueden prepararse directamente por medio de la misma secuencia de reacción tal como se usa para la síntesis de aprepitant o fosaprepitant (etapas a - g), si el compuesto de fórmula iso-VII se aísla como sal de adición con un ácido quiral en la etapa a y los compuestos de fórmula iso-I o iso-II se obtienen siguiendo las etapas de reacción posteriores por medio del compuesto intermedio de fórmula iso-XI.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen la presente invención en detalle, pero no debe considerarse que limitan de ninguna manera la presente invención.

#### Ejemplo 1: Síntesis de VII.L-DTTA

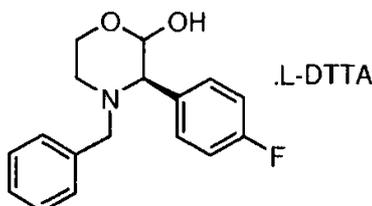
En un recipiente de reacción de 2 l equipado con una hélice con forma de media luna y un termómetro se disolvieron 96,0 ml de una disolución acuosa de glioxal al 40% (1,2 equivalentes, 840 mmol) en 1400 ml de tolueno. Entonces se añadieron 100,8 ml de *N*-bencilaminoetanol (1 equivalente, 700 mmol). Durante la adición la temperatura aumenta desde 25°C hasta 35°C. Se agitó la suspensión gris resultante a 35°C durante 30 minutos. Mientras tanto se disolvieron 102,8 g de ácido *p*-fluoro-fenil-borónico (1,05 equivalentes, 735 mmol) en 500 ml de etanol. Se formó una disolución marrón ligeramente turbia. Se añadió esta disolución a la mezcla de reacción en el plazo de 45 minutos. Se agitó la reacción a 35°C durante 1,5 h y entonces se añadieron 1000 ml de agua (pH de la disolución resultante = 5,8). Entonces se añadieron 500 ml de disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (pH = 7,6) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 min a 25°C. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica de manera consecutiva con 500 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3% y con 500 ml de una disolución acuosa de cloruro de sodio al 13,3%. Se eliminó la parte principal de tolueno a presión reducida (70°C, 100 mbar) para proporcionar 234 g de un aceite amarillo. Se disolvió este aceite en 1169 g de isopropanol a 40°C. Entonces se añadieron 149 g de L-DTTA (0,55 equivalentes, 385 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 55°C y se sembró. Se enfrió la suspensión resultante hasta 22°C y se agitó durante la noche. Entonces se añadieron gota a gota 1169 ml de agua y se permitió que la mezcla cristalizara durante 1 h a 22°C. Entonces se enfrió la suspensión hasta 0°C y se agitó durante 17 h. Se separó el producto por filtración y se lavó dos veces con 200 ml de una mezcla fría (0°C) de isopropanol y agua (1:1) para proporcionar 221,1 g de producto húmedo (e.e. = 78%). En un recipiente de reacción de 3 l se disolvió el material bruto en 1050 ml de isopropanol a 45°C para dar una disolución transparente. Entonces se añadieron 1050 ml de agua con agitación a esta temperatura para dar una disolución amarilla transparente que se enfrió lentamente hasta 38°C y el producto comenzó a cristalizar. Se agitó la suspensión durante 45 min a 38°C y entonces se enfrió lentamente hasta 0°C y se agitó durante 30 min. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración, se lavaron con 500 ml de una mezcla de isopropanol y agua (1:1) y se secaron a 45°C y 20 mbar para dar 124 g del compuesto del título como cristales blancos (e.e. = 99%).

#### Ejemplo 1a: Síntesis de VII.L-DTTA:

En un recipiente de reacción de 2 l equipado con una hélice con forma de media luna y un termómetro se disolvieron 96,0 ml de una disolución acuosa de glioxal al 40% (1,2 equivalentes, 840 mmol) en 1400 ml de tolueno. Entonces se añadieron 100,8 ml de *N*-bencilaminoetanol (1 equivalente, 700 mmol). Durante la adición la temperatura aumenta desde 25°C hasta 29°C. Se agitó la suspensión gris resultante a 35°C durante 30 minutos. Mientras tanto se disolvieron 102,8 g de ácido *p*-fluoro-fenil-borónico (1,05 equivalentes, 735 mmol) en 500 ml de etanol. Se formó una disolución marrón ligeramente turbia. Se añadió esta disolución a la mezcla de reacción en el plazo de 15 minutos. Se agitó la reacción a 35°C durante 1 h (pH = 5,26) y entonces se añadieron 500 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3% (pH de la disolución resultante = 7,85). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 min a 35°C. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica de manera consecutiva con 500 ml

de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3% y con 500 ml de una disolución acuosa de cloruro de sodio al 13,3%. Se eliminó la parte principal de tolueno a presión reducida (60°C, 20 mbar) para proporcionar 201 g de un aceite amarillo. Se disolvió este aceite en 1792 ml de isopropanol a 55°C. Entonces se añadieron 149 g de L-DTTA (0,55 equivalentes, 385 mmol) y 1407 ml de agua. Se calentó la mezcla de reacción hasta 58°C y se enfrió la disolución transparente resultante hasta 22°C y se sembró. Se agitó la suspensión durante la noche a 10°C. Se separó el producto por filtración y se lavó tres veces con 200 ml de una mezcla fría (0°C) de isopropanol y agua (1:1) para proporcionar 132 g del producto deseado (e.e. = 99%). Se concentraron las aguas madre a presión reducida (80 mbar) a 50°C. Se disolvió el residuo acuoso en diclorometano y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3%. Se observó un fuerte desprendimiento de gas. Se agitó la mezcla durante 15 min. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3%. Entonces se concentró la fase de diclorometano a presión reducida (10 mbar) a 45°C para dar un aceite de color marrón anaranjado. Se disolvió el aceite en isopropanol y agua (1:1). Se calentó la mezcla de reacción hasta 45±5°C y se añadieron 0,5 equivalentes de hidróxido de sodio (pH 8±0,5 → 13±0,5). Tras 2 horas se determinó la racemización completa de la mezcla. Se neutralizó la disolución con HCl. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta 50°C y se añadieron 1,1 equivalentes de L-DTTA y agua. Se formó una disolución transparente que se enfrió hasta 20°C y se sembró. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 10°C. Se separaron los cristales por filtración y se lavaron 3 veces con isopropanol/agua (1:1). Se secó el producto a presión reducida de 20 mbar, 40°C.

Se repitió este procedimiento de racemización-cristalización tres veces para dar 367 g (78%) del compuesto del título (e.e.>99%).



<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm) = 2,18 (dt, CH<sub>2</sub>, 1H, J 11,6 Hz, J 2,9 Hz), 2,40 (s, CH<sub>3</sub>, 6H), 2,55 (m, CH<sub>2</sub>, 1H), 2,92 (d, CH<sub>2</sub>, 1H, J 13,4 Hz), 3,06 (d, CH, 1H, J 7,2 Hz), 3,52 (d, CH<sub>2</sub>, 1H, J 13,4 Hz), 3,64 (t, CH<sub>2</sub>, 1H, J 11,4 Hz), 3,79 (d, CH, 1H, J 10,7 Hz), 4,45 (d, CH, 1H, 7,0 Hz), 5,85 (s, CH, 2H), 7,23 (m, CH, 7H), 7,40 (d, CH, 2H, J 8,0 Hz), 7,51 (t, CH, 2H, J 8,0 Hz), 7,92 (d, CH, 4H, J 8,0 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 75,47 MHz) δ (ppm) = 22,12, 51,27, 58,92, 64,13, 72,23, 72,28, 98,24, 115,64, 115,92, 126,67, 127,82, 129,06, 129,35, 130,34, 130,43, 131,37, 131,47, 136,92, 138,82, 145,45, 160,71, 163,93, 165,54, 168,15.

$[\alpha]_D^{20} = -77,6^\circ$  (10 mg/1 ml de acetonitrilo).

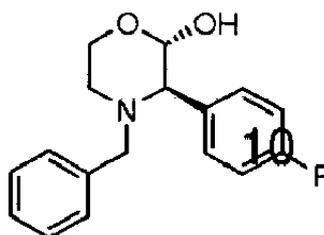
EM: [VII + H]<sup>+</sup> 288,0 (100%), [DTTA+H]<sup>+</sup> 387,3 (20%), [DTTA+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 404,4 (15%), [DTTA+Na]<sup>+</sup> 409,3 (10%), [VII.DTTA+ H]<sup>+</sup> 674,3 (15%).

P.f.: 150-152°C.

### Ejemplo 2: Compuesto VII

Se disolvieron 20 g (29,7 mmol) de VII.L-DTTA en 200 ml de tolueno antes de añadirse 200 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3%. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica con sulfato de sodio. Tras la filtración se concentró la fase orgánica para dar 8,4 g del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se purificó una muestra analítica mediante cromatografía en columna sobre sílice usando pentano/éter como eluyente.



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) = 2,33 (dt,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 11,6 Hz, J 3,6 Hz), 2,75 (td,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 9,9 Hz, J 2,0 Hz), 2,96 (d,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 13,4 Hz), 3,16 (d, CH, 1H, J 7,2 Hz), 3,57 (sa, OH, 1H), 3,73 (d,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 13,4 Hz), 3,39 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 4,71 (d, CH, 1H, 7,1 Hz), 7,12 (t, CH, 2H, J 8,7 Hz), 7,30 (m, CH, 5H), 7,54 (m, CH, 2H).

5  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,47 MHz)  $\delta$  (ppm) = 50,88, 59,15, 64,83, 72,38, 98,13, 115,76, 116,04, 127,53, 128,71, 129,13, 130,78, 130,89, 131,08, 135,00, 138,58, 161,22, 164,48.

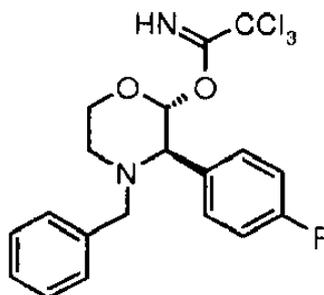
### Ejemplo 3: Síntesis del compuesto IX

#### a) Formación del tricloroacetimidato

10 A una disolución de base libre de VII (42,6 g, 148 mmol, 1 equivalente) en 150 ml de tolueno se le añadieron 26,6 g de carbonato de potasio (193 mmol, 1,3 equivalentes) y 25,3 ml de tricloroacetitrilo (36,4 g, 252 mmol, 1,7 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente.

Se filtró la suspensión y se concentró el filtrado hasta aproximadamente el 50% del volumen inicial. Se usó la disolución resultante en la siguiente etapa sin purificación adicional

Se preparó una muestra analítica mediante evaporación completa del disolvente.



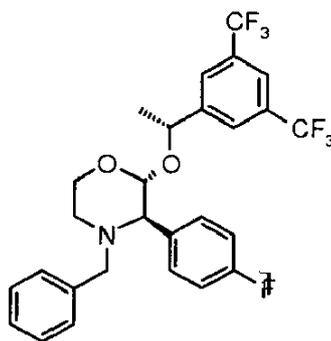
15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) = 1,43 (d,  $\text{CH}_3$ , 3H, J 6,6 Hz), 2,35 (dt,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 11,7 Hz, J 3,1 Hz), 2,72 (d,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 11,7 Hz), 2,92 (d,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 13,4 Hz), 3,25 (d, CH, 1H, J 7,4 Hz), 3,68 (d,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 13,4), 3,72 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H), 3,97 (dd,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 11,4 Hz, J 1,7 Hz), 4,20 (d, CH, 1H, J 7,4 Hz), 4,98 (q, CH, 1H, J 6,6 Hz), 7,02 (t, CH, 2H, J 8,6 Hz), 7,15-7,45 (m, CH aromático, 10H), 7,71 (s, CH, 1H).

20  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,47 MHz)  $\delta$  (ppm) = 24,78, 51,12, 59,13, 64,92, 70,90, 74,25, 101,48, 115,69, 115,96, 121,98, 126,64, 127,46, 128,64, 129,05, 130,50, 131,74, 132,18, 134,52, 138,59, 145,75, 161,20, 164,46.  $[\alpha]_D^{20} = +25,2^\circ\text{C}$  (10 mg/1 ml de acetonitrilo).

#### b) Acoplamiento

25 A la mezcla concentrada de tricloroacetimidato de la etapa a) se le añadieron 40,0 g (154 mmol, 1 equivalente) de alcohol quiral VIII. Tras agitar durante 5 min a temperatura ambiente se formó una disolución transparente. Se enfrió la mezcla hasta  $-10^\circ\text{C}$  y se añadieron gota a gota 2,94 ml (23 mmol, 0,15 equivalentes) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  a esta temperatura en el plazo de 15 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 45 min a  $-10^\circ\text{C}$  antes de añadirse 600 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3%. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica dos veces con 500 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3% y entonces se concentró a presión reducida ( $60^\circ\text{C}$ , 40 mbar) para proporcionar 91,6 g (98%) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

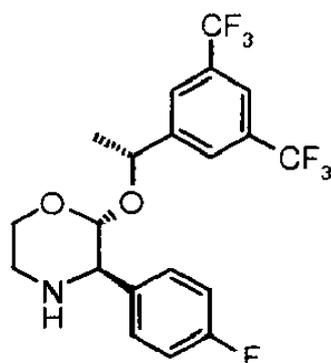


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) = 2,49 (dt,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 10,6 Hz, J 3,6 Hz), 2,88 (td,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 12,0 Hz, J 2,5), 3,12 (d,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 13,5 Hz), 3,61 (d, CH, 1H, J 7,2 Hz), 3,83 (d,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 13,5 Hz), 4,02 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H), 4,15 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H), 5,92 (d, CH, 1H, J 7,2 Hz), 7,08-7,43 (m, CH aromático, 9H), 8,50 (s, NH, 1H).

5  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,47 MHz)  $\delta$  (ppm) = 50,25, 58,90, 65,46, 68,94, 91,20, 99,24, 115,71, 115,99, 127,67, 128,89, 129,52, 131,20, 131,31, 133,21, 138,36, 161,36, 161,46, 164,67.

#### Ejemplo 4: Síntesis del compuesto X

Se disolvieron 108,9 g (206,4 mmol, 1 equivalente) de IX en 360 ml de metanol en un matraz de fondo redondo de 2 l. Entonces se añadieron 78,5 g (412,8 mmol, 2 equivalentes) de ácido para-toluenosulfónico y 21,8 g de Pd/C (al 10%). Se cargó el recipiente de reacción con hidrógeno y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se separó el catalizador por filtración y se lavó tres veces con 50 ml de metanol. Se concentró el filtrado a presión reducida (45°C, 10 mbar) para proporcionar una suspensión que se disolvió en 620 ml de diclorometano y 500 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3%. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con porciones de 250 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3% hasta que se detectó mediante HPLC el agotamiento completo del ácido sulfónico. Se concentró la fase orgánica a presión reducida (45°C, 10 mbar) para dar 70,8 g (78%) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) = 1,29 (d,  $\text{CH}_3$ , 3H, J 6,6 Hz), 2,79 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 3,55 (d, CH, 1H, J 7,4), 3,61 (dt,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 11,0 Hz, J 2,6 Hz), 3,90 (d,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 10,9 Hz), 4,07 (d, CH, 1H, J 7,4 Hz), 5,07 (q, CH, 1H, J 6,6 Hz), 7,09 (t, CH, 2H, J 8,8 Hz), 7,34 (m, CH, 2H), 7,39 (s, CH, 2H), 7,76 (s, CH, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 75,47 MHz)  $\delta$  (ppm) = 24,63, 45,34, 63,66, 66,04, 73,01, 101,84, 114,60, 114,88, 117,95, 120,94, 120,99, 121,04, 121,57, 125,18, 126,59, 128,79, 129,86, 129,96, 130,36, 130,79, 131,23, 136,48, 136,52, 146,94, 160,40, 163,63.

#### 25 Ejemplo 5: Síntesis de XI

Se disolvieron 25,0 g (57,1 mmol, 1 equivalente) de X en 39,5 ml de dimetilformamida y se añadieron 1,58 g (11,4 mmol, 0,2 equivalentes) de carbonato de potasio. Entonces se enfrió la suspensión hasta -5°C antes de añadirse 8,78 g (65,7 mmol, 1,2 equivalentes) de NCS en el plazo de 15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a -5°C durante 5 min antes de añadirse 10,7 ml (71,5 mmol, 1,3 equivalentes) de DBU en el plazo de 20 min. Se agitó la mezcla de reacción a -5°C durante 5 h. Entonces se añadieron 102 ml de agua y 51 ml de diclorometano y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica 5 veces con 100 ml de una disolución acuosa de cloruro de litio al 4% y se concentró a presión reducida (45°C, 10 mbar) para proporcionar 21,8 g de una suspensión de color naranja. Se

disolvió la suspensión a 47°C en 68,2 ml de isopropanol. Se enfrió la mezcla lentamente hasta temperatura ambiente, mientras comenzaba la cristalización. Se agitó la suspensión durante 45 min antes de añadirse 17,8 ml de agua. Entonces se enfrió la suspensión hasta 0°C y se agitó durante 1,5 h. Se recogieron los cristales mediante filtración y se lavaron tres veces con 20 ml de una mezcla fría de isopropanol/agua (3,8:1,0) para proporcionar 16,9 g (78%) del compuesto del título como un producto cristalino blanco tras secar a 40°C a presión reducida.

#### Ejemplo 5a: Síntesis de XI

Se disolvió 1,0 g (2,29 mmol, 1 equivalente) de X en 1,58 ml de acetonitrilo y se añadieron 63 mg (0,46 mmol, 0,2 equivalentes) de carbonato de potasio, antes de añadirse 8,16 ml (13,7 mmol, 6,0 equivalentes) de NaOCl (10%) en el plazo de 15 minutos. Entonces se añadieron 2,22 ml (14,9 mmol, 6,5 equivalentes) de DBU. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 h. Entonces se añadieron 50 ml de agua y 50 ml de diclorometano y se separaron las fases y se concentraron a presión reducida (45°C, 10 mbar) para proporcionar 0,92 g (92%) de XI.

#### Ejemplo 6: Síntesis de XI sin aislamiento de productos intermedios

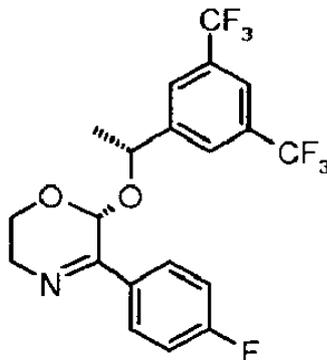
En un recipiente de reacción de 2 l equipado con una hélice con forma de media luna y un termómetro se disolvieron 96,0 ml de una disolución acuosa de glioxal al 40% (1,2 equivalentes, 840 mmol) en 1400 ml de tolueno. Entonces se añadieron 100,8 ml de N-bencilaminoetanol (1 equivalente, 700 mmol). Durante la adición la temperatura aumenta desde 25°C hasta 35°C. Se agitó la suspensión gris resultante a 35°C durante 30 minutos. Mientras tanto se disolvieron 102,8 g de ácido p-fluoro-fenil-borónico (1,05 equivalentes, 735 mmol) en 500 ml de etanol dando una disolución marrón ligeramente turbia. Se añadió esta disolución a la mezcla de reacción en el plazo de 45 minutos. Se agitó la reacción a 35°C durante 1,5 h y entonces se añadieron 500 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 8,6% a la mezcla de reacción (pH = 7,7) y se agitó la mezcla resultante durante 5 min a 25°C. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica de manera consecutiva con 500 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3% y con 500 ml de una disolución acuosa de cloruro de sodio al 13,3%. Volvieron a extraerse las fases acuosas combinadas con 200 ml de tolueno. Se eliminó la parte principal de tolueno a presión reducida (70°C, 100 mbar) para proporcionar 240 g de un aceite amarillo. Se disolvió el aceite en 1407 g de isopropanol a 55°C. Entonces se añadieron 148,7 g de L-DTTA (0,55 equivalentes, 385 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 58°C. Entonces se añadieron gota a gota 1407 ml de agua. Entonces se permitió que la mezcla de reacción cristalizara durante 1 h a 58°C y entonces se enfrió la suspensión hasta 10°C y se agitó durante 12 h. Se separó el producto por filtración y se lavó tres veces con 200 ml de una mezcla fría (0°C) de isopropanol y agua (1:1) para proporcionar 210 g de producto húmedo que se secó a 45°C y 20 mbar para dar 161 g de VII.L-DTTA como cristales blancos (e.e. =98%).

Se disolvió VII.L-DTTA en 900 ml de tolueno antes de añadirse 2000 ml de una disolución acuosa semisaturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Se separaron las fases y se concentró la fase orgánica hasta una masa de 69,5 g. Se disolvió el residuo resultante en 487 g de tolueno y se añadieron 43,5 g de carbonato de potasio (315 mmol, 1,3 equivalentes) y 41,2 ml de tricloroacetnitrilo (411 mmol, 1,7 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción durante 55 min a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión y se concentró el filtrado hasta aproximadamente el 50% del volumen inicial.

Al residuo resultante se le añadieron 62,5 g (242 mmol, 1 equivalente) de VIII. Tras agitar durante 5 min a temperatura ambiente se formó una disolución transparente. Se enfrió la mezcla hasta -10°C y se añadieron gota a gota 4,60 ml (36 mmol, 0,15 equivalentes) de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O a esta temperatura en el plazo de 25 min. Se agitó la mezcla de reacción a -10°C durante 20 min antes de añadirse 600 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3%. Se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica dos veces con 500 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3% y se concentró a presión reducida (60°C, 40 mbar) para proporcionar 118,9 g de IX que se disolvieron en 396 ml de metanol en un matraz de fondo redondo de 2 l. Entonces se añadieron 48,5 g (254,6 mmol, 2 equivalentes) de ácido paratoluenosulfónico y 13,4 g de Pd/C (al 10%). Se cargó el recipiente de reacción con hidrógeno y se agitó la mezcla de reacción durante 5 h. Se separó el catalizador por filtración y se lavó tres veces con 50 ml de metanol. Se concentró el filtrado a presión reducida (45°C, 10 mbar) para proporcionar 153 g de cristales de color ligeramente rojo. Entonces se añadieron 500 ml de diclorometano y se neutralizó la fase orgánica con 800 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3%. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica dos veces con 500 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3% y entonces se concentró a presión reducida (45°C, 10 mbar) para dar 88 g de X bruto.

Se disolvió el X bruto resultante en 109 ml de dimetilformamida y se añadieron 4,36 g (31,6 mmol, 0,2 equivalentes) de carbonato de potasio. Entonces se enfrió la suspensión hasta -11°C antes de añadirse 24,3 g (65,7 mmol, 1,2 equivalentes) de NCS en el plazo de 15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a esa temperatura durante 5 min antes de añadirse 29,5 ml (197 mmol, 1,3 equivalentes) de DBU a -5°C en 25 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a -5°C y entonces se añadieron 280 ml de agua y 140 ml de diclorometano y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica 5 veces con 280 ml de una disolución acuosa de cloruro de litio al 4% y se concentró a presión reducida (45°C, 10 mbar) para proporcionar 73,9 g de un aceite naranja. Se disolvió el aceite a 47°C en

96 ml de isopropanol. Se enfrió la mezcla lentamente hasta temperatura ambiente, mientras comenzaba la cristalización. Se agitó la suspensión durante 1 h a 0°C. Se recogieron los cristales mediante filtración y se lavaron tres veces con 50 ml de una mezcla fría de isopropanol/agua (3,8:1,0) para dar 34,2 g (50%) del compuesto del título tras secar a 40°C a presión reducida.



5

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) = 1,58 (d,  $\text{CH}_3$ , 3H, J 6,6 Hz), 3,84 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H), 3,92 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 4,10 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H), 5,13 (s, CH, 1H), 5,16 (q, CH, 1H, J 6,6 Hz), 7,00 (t, CH, 2H, J 8,6 Hz), 7,46 (dt, CH, 2H, J 5,5 Hz, J 3,2 Hz), 7,79 (s, CH, 2H), 7,90 (s, CH, 1H).

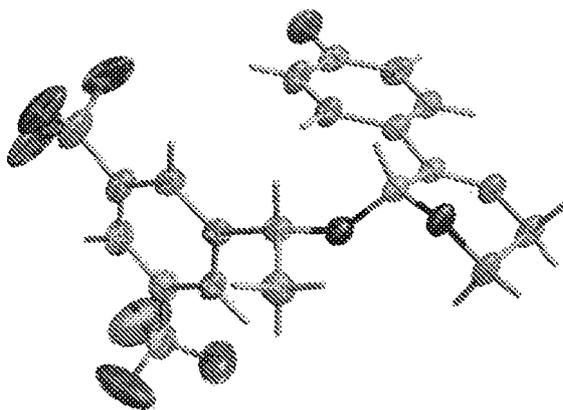
$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,47 MHz)  $\delta$  (ppm) = 24,35, 48,35, 56,31, 73,51, 88,78, 115,59, 115,88, 121,79, 122,48, 122,53, 122,58, 125,41, 127,61, 128,77, 128,88, 131,74, 132,19, 132,63, 133,04, 145,24, 161,98, 162,81, 166,12.  
 $[\alpha]_D^{20} = +12,7^\circ$  (10 mg/1 ml de acetonitrilo).

10

Datos cristalográficos:

15

Se ha realizado la recogida de datos en un difractor de monocristal Oxford Diffraction Gemini. Se estudió un monocristal de XI (0,01 x 0,03 x 0,12 mm de tamaño) a 173(2) K usando radiación Cu-K $\alpha$  monocromatizada de grafito. Los datos cristalográficos básicos son los siguientes: simetría monoclinica, grupo espacial P12 $_1$ 1, a = 5,5081(1) Å, b = 10,5758(2) Å, c = 16,2303(4) Å,  $\beta = 90,977(2)^\circ$ , V = 945,4(1) Å $^3$ , fórmula química  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_7\text{NO}_2$ , Z = 2. Se resolvió la estructura mediante métodos directos y se refinó para dar un error residual de  $R(|F|)=0,048$  para 2237 reflexiones observadas independientes ( $I > 2\sigma(I)$ ) y 273 parámetros.



## 20 Ejemplo 7: Síntesis de III

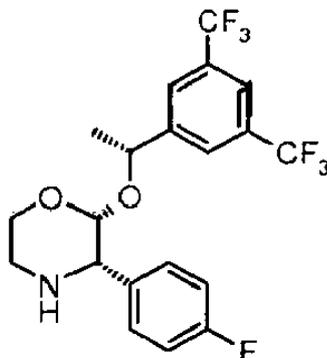
Se disolvieron 22,2 g (51 mmol, 1 equivalente) de XI en 330 ml de metanol. Entonces se añadieron 2,78 g de Pd/C (al 10%). Se cargó el matraz con hidrógeno y se agitó la mezcla resultante durante 2 h a temperatura ambiente. Se separó el catalizador por filtración y se lavó tres veces con 50 ml de metanol. Se concentró el filtrado a presión reducida (45°C, 10 mbar) para proporcionar 12,4 g (55,5%) del compuesto del título como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

25

## Ejemplo 7a: Síntesis de III

Se disolvieron 100 mg (0,23 mmol, 1 equivalente) de XI en 1,3 ml de etanol. Mientras tanto se disolvieron 56 mg

(0,67 mmol, 2,9 equivalentes) de formiato de potasio en 0,09 ml de agua y se añadieron 21 mg de Pd/C (al 20%). Entonces se añadió la disolución de XI en etanol. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h a temperatura ambiente. Se separó el catalizador por filtración y se lavó tres veces con 1 ml de metanol. Se concentró el filtrado a presión reducida (45°C, 10 mbar) para proporcionar 86 mg (86%) del compuesto del título como un aceite incoloro.



5

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) = 1,36 (d,  $\text{CH}_3$ , 3H, J 6,6 Hz), 2,97 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 3,50 (d, CH, 1H, J 7,42), 3,92 (d, CH, 1H, J 2,3 Hz), 3,99 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H), 4,42 (d, CH, 1H, J 2,3 Hz), 4,97 (q, CH, 1H, J 6,6 Hz), 7,03 (t, CH, 2H, J 8,4 Hz), 7,35 (dt, CH, 2H, J 5,8 Hz, J 2,8 Hz), 7,39 (s, CH, 2H), 7,80 (s, CH, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 75,47 MHz)  $\delta$  (ppm) = 24,68, 45,76, 59,21, 61,36, 71,82, 95,69, 114,52, 114,80, 121,13, 122,61, 125,23, 126,71, 128,84, 129,11, 129,21, 129,86, 130,29, 130,73, 131,16, 136,39, 136,43, 147,27, 160,06, 163,28.

10

#### Ejemplo 8: Síntesis de I

Variante con 5-clorometil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona:

A una disolución de 0,60 g (1,48 mmol, 1 equivalente) de III en 3,1 ml de DMF se le añadieron 226 mg (1,64 mmol, 1,1 equivalentes) de carbonato de potasio a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 20°C y se añadió gota a gota una disolución de 238 mg (1,78 mmol, 1,2 equivalentes) de 5-clorometil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona en 1,5 ml de DMF en el plazo de 15 min. Se agitó la reacción durante 15 min a 20°C antes de añadirse gota a gota 10 ml de agua mientras el producto comenzó a cristalizar. Se agitó la suspensión resultante durante 10 min a 25°C antes de enfriarse hasta 0°C y se agitó durante 1 h. Se recogieron los cristales mediante filtración y se lavaron con agua fría para dar 416 mg (68%) del compuesto del título tras secar a presión reducida (40°C, 10 mbar) como un producto cristalino blanco.

15

20

#### Ejemplo 8a: Síntesis de I

Variante con éster metílico del ácido *N*'-[1-amino-2-cloro-et-(*Z*)-iliden]-hidrazinacarboxílico:

A una disolución de 500 mg (1,14 mmol, 1 equivalente) de III en 4,2 ml de acetonitrilo se le añadieron 546  $\mu\text{l}$  (3,29 mmol, 2,9 equivalentes) de *N,N*-diisopropiletilamina y 244 mg (1,48 mmol, 1,29 equivalentes) de éster metílico del ácido *N*'-[1-amino-2-cloro-et-(*Z*)-iliden]-hidrazinacarboxílico. Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 3 h mientras se formaba una disolución transparente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida (45°C, 100 mbar) y se disolvió el residuo en 10 ml de diclorometano y se lavó con 10 ml de una disolución acuosa de cloruro de sodio al 26,5%. Se concentró la fase orgánica a presión reducida (45°C, 100 mbar). Entonces se añadieron 4,2 ml de acetonitrilo al residuo y se transfirió la mezcla a un reactor en el que se agitó durante 55 h a 110°C y 1,5 bar. Entonces se concentró la mezcla de reacción a presión reducida (45°C, 10 mbar) y se disolvió el residuo en 5,6 ml de metanol. Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo y se añadió carbón.

25

30

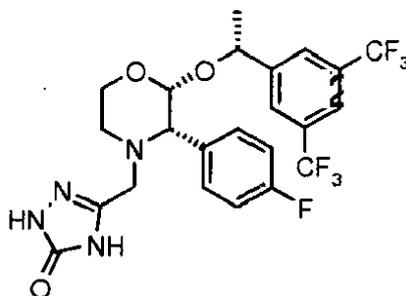
35

Se mantuvo la mezcla de reacción a reflujo durante 30 min antes de filtrarse sobre un lecho de Celite y se lavó con metanol. Se concentró el filtrado a presión reducida y entonces se suspendió en acetonitrilo. Se recogió el producto cristalino resultante I mediante filtración y se lavó con acetonitrilo frío para dar 324 mg (53%) del compuesto del título como un producto cristalino blanco.

#### Ejemplo 9: Síntesis de I sin aislamiento de productos intermedios:

Se cargó una mezcla de 33,5 g (77 mmol, 1 equivalente) de XI disuelto en 496 ml de metanol y 6,69 g de Pd/C (al 10%) con hidrógeno y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se separó el catalizador por filtración y se lavó

tres veces con 50 ml de metanol. Se concentró el filtrado a presión reducida (45°C, 10 mbar) para proporcionar 34 g de III como un aceite incoloro. Se disolvió este aceite en 278 ml de acetonitrilo y se añadieron 28 g (218 mmol, 2,9 equivalentes) de *N,N*-diisopropiletilamina y 16 g (97,8 mmol, 1,3 equivalentes) de éster metílico del ácido *N*'-[1-amino-2-cloro-et-(*Z*)-iliden]-hidrazinacarboxílico. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante tres horas y entonces se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en 300 ml de diclorometano y se lavó con 300 ml de una disolución acuosa de cloruro de sodio al 26,5%. Se concentró la fase orgánica a presión reducida (45°C, 10 mbar). Entonces se añadieron 130 ml de acetonitrilo y se transfirió la mezcla resultante a un reactor en el que se agitó durante 45 h a 110°C y 1,5 bar. Entonces se concentró la mezcla de reacción a presión reducida (45°C, 10 mbar) y se disolvió el residuo en 371 ml de metanol. Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo y se añadió carbón. Se mantuvo la mezcla de reacción a reflujo durante 30 min antes de filtrarse sobre un lecho de Celite y se lavó con metanol. Se concentró el filtrado a presión reducida y entonces se suspendió en 278 ml de acetonitrilo. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración y se lavaron con acetonitrilo para dar 377 g (69%) del compuesto del título como un producto cristalino blanco.

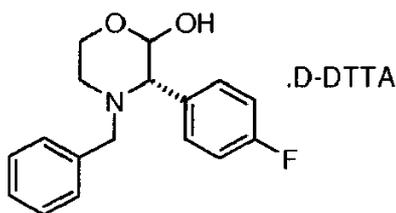


15 RMN: <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ (ppm) = 1,36 (d, CH<sub>3</sub>, 3H, J 6,5 Hz), 2,39 (dt, CH<sub>2</sub>, 1H, J 11,7 Hz, J 3,1 Hz), 2,75 (d, CH<sub>2</sub>, 1H, J 14,2 Hz), 2,84 (d, CH<sub>2</sub>, 1H, J 11,7 Hz), 3,38 (d, CH<sub>2</sub>, 1H, J 13,9 Hz), 3,49 (d, CH, 1H, J 2,54), 3,62 (d, CH<sub>2</sub>, 1H, J 10,9 Hz), 4,12 (t, CH<sub>2</sub>, 1H, J 9,9 Hz), 4,33 (d, CH, 1H, J 2,7 Hz), 4,94 (q, CH, 1H, J 6,5 Hz), 7,07 (t, CH, 2H, J 8,8 Hz), 7,37 (s, CH, 2H), 7,51 (t, CH, 2H, J 6,1 Hz), 7,83 (s, CH, 1H), 11,29 (sa, NH, 2H).

20 <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 75,47 MHz) δ (ppm) = 24,75, 50,79, 51,88, 59,07, 68,02, 71,87, 95,77, 114,79, 115,07, 121,39, 121,60, 125,22, 126,87, 128,83, 129,88, 130,31, 130,74, 131,18, 131,37, 131,47, 133,52, 133,56, 144,24, 146,87, 156,72, 160,45, 163,68.

#### Ejemplo 10: Síntesis de iso-VII.D-DTTA

En un recipiente de reacción de 2 l equipado con una hélice con forma de media luna y un termómetro se disolvieron 96,0 ml de una disolución acuosa de glicoxal al 40% (1,2 equivalentes, 840 mmol) en 1400 ml de tolueno. Entonces se añadieron 100,8 ml de *N*-bencilaminoetanol (1 equivalente, 700 mmol). Durante la adición la temperatura aumenta desde 25°C hasta 35°C. Se agitó la suspensión gris resultante a 35°C durante 30 minutos. Mientras tanto se disolvieron 102,8 g de ácido *p*-fluoro-fenil-borónico (1,05 equivalentes, 735 mmol) en 500 ml de etanol. Se formó una disolución marrón ligeramente turbia. Se añadió esta disolución a la mezcla de reacción en el plazo de 45 minutos. Se agitó la reacción a 35°C durante 1,5 h y entonces se añadieron 1000 ml de agua (pH de la disolución resultante = 5,8). Entonces se añadieron 500 ml de disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (pH = 7,6) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 min a 25°C. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica de manera consecutiva con 500 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3% y con 500 ml de una disolución acuosa de cloruro de sodio al 13,3%. Se eliminó la parte principal de tolueno a presión reducida (70°C, 100 mbar) para proporcionar 234 g de un aceite amarillo. Se disolvió este aceite en 1169 g de isopropanol a 40°C. Entonces se añadieron 149 g de D-DTTA (0,55 equivalentes, 385 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 45°C y se añadieron gota a gota 1620 ml de agua a esa temperatura. Se enfrió la mezcla resultante hasta 10°C mientras comenzaba la cristalización. Se agitó la suspensión resultante durante 1 h a 10°C y se separaron los cristales por filtración y se lavaron tres veces con 330 ml de una mezcla fría (0°C) de isopropanol y agua (1:1) para proporcionar 115 g de producto húmedo (e.e. = 87%). En un recipiente de reacción de 2 l se disolvió el material bruto en 575 ml de isopropanol y se añadieron 6,3 g (0,1 equivalentes) de D-DTTA y se calentó la mezcla hasta 50°C. Entonces se añadieron 575 ml de agua con agitación a 45°C para dar una disolución amarilla transparente que se enfrió lentamente hasta 20°C mientras comenzaba la cristalización. Se agitó la suspensión resultante durante 45 min a 20°C y entonces se enfrió lentamente hasta 10°C y se agitó durante 1 h. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración, se lavaron con 500 ml de una mezcla de isopropanol y agua (1:1) y se secaron a 45°C y 20 mbar para dar 72,8 g (68,6%) del compuesto del título como cristales blancos (e.e. = 99,9%).



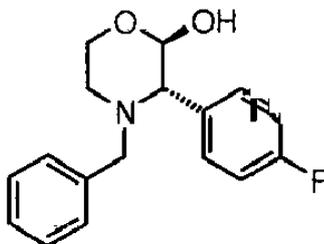
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) = 2,18 (dt, CH<sub>2</sub>, 1H, J 11,4 Hz, J 2,6 Hz), 2,38 (s, CH<sub>3</sub>, 6H), 2,58 (d, CH<sub>2</sub>, 1H, J 11,7 Hz), 2,92 (d, CH<sub>2</sub>, 1H, J 13,4 Hz), 3,07 (d, CH, 1H, J 7,2 Hz), 3,52 (d, CH<sub>2</sub>, 1H, J 13,4 Hz), 3,64 (t, CH<sub>2</sub>, 1H, J 11,5 Hz), 3,79 (d, CH, 1H, J 10,2 Hz), 4,46 (d, CH, 1H, J 7,2 Hz), 5,85 (s, CH, 2H), 7,23 (m, CH, 7H), 7,39 (d, CH, 2H, J 8,0 Hz), 7,51 (dt, CH, 2H, J 6,0 Hz, J 2,0), 7,93 (d, CH, 4H, J 8,0 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,47 MHz) δ (ppm) = 21,60, 50,77, 58,43, 63,62, 71,78, 97,73, 115,14, 115,42, 126,19, 127,33, 127,59, 128,56, 128,86, 129,34, 129,84, 129,91, 130,88, 130,98, 131,68, 131,79, 136,34, 136,38, 138,27, 144,93, 160,22, 163,44, 165,07, 167,68.

### Ejemplo 11: iso-IX

Se preparó base libre de iso-VII a partir de iso-VILD-DTTA. Para este fin se disuelven 68 g (100,9 mmol) de D-DTTA en 150 ml de tolueno antes de añadirse 450 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3% (pH = 7,1). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min, mientras se forma CO<sub>2</sub>. Se separan las fases y se lava la fase orgánica dos veces con 150 ml de disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 2,9% y una vez con 100 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de sodio al 13,3%. Se concentra la fase orgánica hasta 28,6 g.

También es posible aislar base libre de iso-VII eliminando tolueno a presión reducida. Entonces puede cristalizarse el producto añadiendo 550 ml de n-heptano. Entonces se calienta la mezcla hasta 93°C y se forma una disolución transparente. Entonces se permite que la reacción se enfríe de nuevo, la cristalización comienza a 71°C. Se agita la suspensión durante 60 min a 35°C y luego durante 30 min a 10°C. Se separa el producto por filtración y se lava dos veces con 150 ml de n-heptano frío. Se seca el producto a presión reducida a 45°C para proporcionar 22,8 g (78,6%, de: >99,9%) del producto blanco iso-VII.



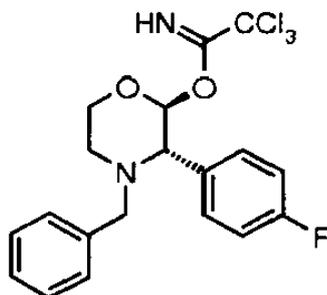
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) = 2,33 (dt, CH<sub>2</sub>, 1H, J 11,6 Hz, J 3,6 Hz), 2,75 (d, CH<sub>2</sub>, 1H, J 11,3 Hz), 2,97 (d, CH<sub>2</sub>, 1H, J 13,4 Hz), 3,16 (d, CH, 1H, J 7,2 Hz), 3,74 (d, CH<sub>2</sub>, 1H, J 13,4 Hz), 3,89 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 4,70 (d, CH, 1H, J 6,8 Hz), 7,13 (t, CH, 2H, J 8,7 Hz), 7,32 (m, CH, 5H), 7,54 (m, CH, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,47 MHz) δ (ppm) = 50,92, 59,27, 64,87, 72,33, 98,14, 115,75, 116,03, 127,56, 128,73, 129,18, 130,82, 130,89, 131,06, 135,10, 138,61, 161,21, 164,47.

### Ejemplo 12: iso-VII activado

A la base libre de iso-VII (10,0 g, 36 mmol, 1 equivalente en 45 ml de tolueno) se le añaden 6,45 g de carbonato de potasio (47 mmol, 1,3 equivalentes) y 6,12 ml de tricloroacetitrilo (61 mmol, 1,7 equivalentes) a 35°C. Se agita la mezcla de reacción durante 3,5 h a 35°C.

Entonces se separa carbonato de potasio por filtración y se lava dos veces con 10 ml de tolueno. Se concentra la mezcla hasta aproximadamente el 50% del volumen inicial. Opcionalmente, se elimina el tolueno completamente. El residuo corresponde a la estructura de iso-VII activado.

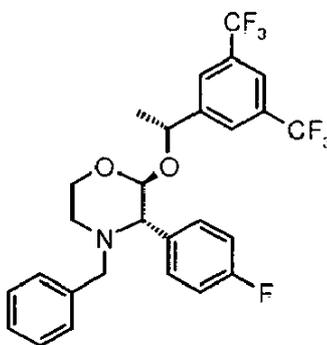


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) = 2,32 (dt,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 10,6 Hz, J 3,5 Hz), 2,71 (td,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 12,0 Hz, J 2,4), 2,95 (d,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 13,5 Hz), 3,44 (d, CH, 1H, J 7,2 Hz), 3,66 (d,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 13,5 Hz), 3,86 (dt,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 10,7 Hz, J 2,5 Hz), 3,98 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H), 5,54 (d, CH, 1H, J 7,2 Hz), 6,94 (t, CH, 2H, J 8,7 Hz), 7,18 (m, CH, 5H), 7,44 (m, CH, 2H), 8,32 (s, NH, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,47 MHz)  $\delta$  (ppm) = 50,22, 58,86, 65,33, 68,91, 91,20, 99,21, 115,68, 115,91, 127,50, 128,79, 129,12, 131,17, 131,28, 133,18, 138,33, 161,34, 161,37, 164,63.

### Ejemplo 13: iso-IX

A la mezcla concentrada de tricloroacetimidato del ejemplo 12 se le añaden tetrahidrofurano (10 ml) y 9,27 g (36 mmol, 1 equivalente) de VIII. Tras agitar durante 5 min a temperatura ambiente se forma una disolución transparente. Se enfría la mezcla hasta  $-5^\circ\text{C}$ , y se añaden gota a gota 1,36 ml (11 mmol, 0,3 equivalentes) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  a esta temperatura en el plazo de 15 min. Se agita la mezcla de reacción a esta temperatura durante 45 min, antes de añadirse una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3%. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con 100 ml de una disolución acuosa de cloruro de sodio al 26,5%. Se concentra la fase de producto a presión reducida ( $60^\circ\text{C}$ , 50 mbar) para proporcionar 17,22 g (91%) de iso-IX, que se transfiere sin ninguna purificación a iso-X.



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) = 0,89 (d,  $\text{CH}_3$ , 3H, J 6,5 Hz), 2,23 (dt,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 11,8 Hz, J 3,4 Hz), 2,64 (d,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 11,8 Hz), 2,88 (d,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 13,4 Hz), 3,17 (d, CH, 1H, J 7,4 Hz), 3,64 (dt,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 8,6 Hz, J 2,3 Hz), 3,68 (d,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 13,4 Hz), 3,79 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H), 4,42 (d, CH, 1H, J 7,3 Hz), 4,59 (q, CH, 1H, J 6,4 Hz), 7,04 (t, CH, 2H, J 8,7 Hz), 7,19 (m, CH, 5H), 7,47 (m, CH, 2H), 7,60 (s, CH, 2H), 7,66 (s, CH, 1H).

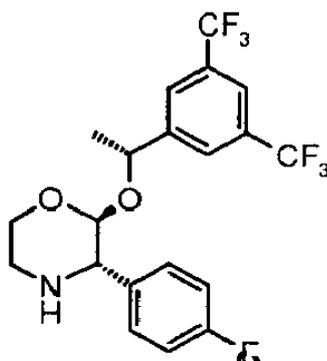
$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,47 MHz)  $\delta$  (ppm) = 24,78, 51,12, 59,13, 64,92, 70,90, 74,25, 101,48, 115,69, 115,96, 121,98, 126,64, 127,46, 128,64, 129,05, 130,50, 131,74, 132,18, 134,52, 138,59, 145,75, 161,20, 164,46.

$[\alpha]_D^{20} = +25,2^\circ$  (10 mg/1 ml de acetonitrilo)

### Ejemplo 14: Síntesis de iso-X

Se disuelven 17,22 g (32,6 mmol, 1 equivalente) de iso-IX en 70 ml de metanol en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Entonces se añaden 9,93 g (52 mmol, 1,6 equivalentes) de ácido para-toluenosulfónico y 2,8 g (Pd/C al 10%). Se hidrogena la mezcla de reacción en 2,5 h usando un globo de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y se lava tres veces con 10 ml de metanol. Se concentra el filtrado a presión reducida ( $50^\circ\text{C}$ , 100 mbar) para proporcionar un aceite. Entonces se añaden 100 ml de diclorometano y se neutraliza la fase orgánica con

100 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3%. Se separaran las fases y se lava la fase orgánica una vez con 100 ml de una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,3% y una vez con 50 ml de una disolución acuosa de cloruro de sodio al 26,5%, antes de concentrarse el producto a presión reducida (45°C, 10 mbar). Se aislaron 15,13 g (>99%) del producto bruto iso-X.



5

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) = 0,99 (d,  $\text{CH}_3$ , 3H, J 6,4 Hz), 2,78 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 3,54 (d, CH, 1H, J 7,3), 3,73 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 4,46 (d, CH, 1H, J 7,4 Hz), 4,90 (m, CH, 1H), 7,13 (t, CH, 2H, J 8,9 Hz), 7,48 (dt, CH, 2H, J 5,8 Hz, J 2,5 Hz), 7,90 (s, CH, 2H), 8,01 (s, CH, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 75,47 MHz)  $\delta$  (ppm) = 21,96, 45,18, 63,61, 66,04, 67,34, 74,17, 102,50, 114,58, 115,35, 120,90, 120,95, 121,86, 125,47, 126,39, 126,80, 130,13, 130,18, 130,37, 130,56, 130,61, 136,95, 136,99, 147,90, 151,28, 160,23, 163,45.

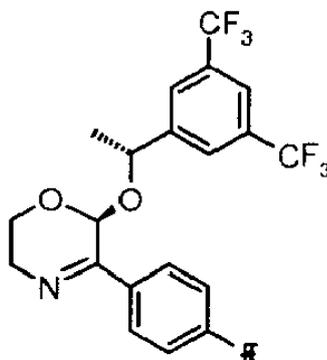
10

#### Ejemplo 15: Síntesis de iso-XI

Se disuelven 9,39 g (21,5 mmol, 1 equivalente) de iso-X en 40 ml de dimetilformamida y se añaden 0,59 g (4,3 mmol, 0,2 equivalentes) de carbonato de potasio. Entonces se enfría la suspensión hasta 10°C, antes de añadirse 3,30 g (24,7 mmol, 1,2 equivalentes) de NCS en 15 minutos. Se agita la mezcla de reacción a esa temperatura durante 5 min más, antes de añadirse 10,7 ml (26,5 mmol, 1,3 equivalentes) de DBU a -10°C en 20 min. Se agita la mezcla de reacción durante 30 min a esta temperatura. Entonces se añadieron 102 ml de agua y 51 ml de diclorometano y se separaron las fases. Se lava la fase orgánica 5 veces con 100 ml de una disolución acuosa de cloruro de litio al 4%. Se concentra la fase orgánica a presión reducida (45°C, 10 mbar) para proporcionar 9,4 g de un aceite naranja. Se disuelve el producto a 47°C en 26,3 ml de isopropanol. Se enfría la mezcla lentamente hasta temperatura ambiente, mientras comienza a cristalizar. Se agita la suspensión durante 45 min antes de añadirse 8,05 ml de agua. Se agita la suspensión durante 1 h a 0°C. Se separa el producto por filtración y se lava dos veces con 20 ml de una mezcla fría de iso-propanol/agua (3,8/1,0). Se seca el producto cristalino blanco a 40°C a presión reducida, para proporcionar 9,87 g (49%) del producto iso-XI.

15

20



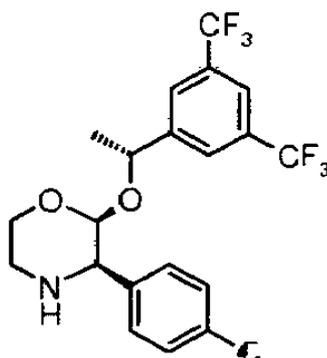
25

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ (ppm) = 1,50 (d,  $\text{CH}_3$ , 3H, J 6,5 Hz), 3,36 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H), 3,50 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H), 3,70 (d, CH, 1H, J 3,8 Hz), 5,24 (q, CH, 1H, J 6,5 Hz), 5,80 (s, CH, 1H), 7,27 (t, CH, 2H, J 8,9 Hz), 7,92 (dt, CH, 2H, J 8,9 Hz, J 3,3 Hz), 7,97 (s, CH, 1H), 8,03 (s, CH, 2H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 75,47 MHz)  $\delta$  (ppm) = 22,82, 47,66, 55,39, 75,25, 90,07,115,33, 115,62, 118,26, 121,15, 121,20, 121,25, 121,88, 125,49, 127,07, 127,47, 129,11, 129,19, 129,30, 129,84, 130,27, 130,70, 131,14, 132,95, 132,99, 148,05, 160,98, 162,01, 165,30.

### Ejemplo 16: Síntesis de iso-III

- 5 Se disuelven 4,42 g (10 mmol, 1 equivalente) de iso-XI en 100 ml de metanol. Entonces se añaden 0,88 g de (Pd/C al 10%). Se hidrogena la mezcla de reacción en 16 h usando un globo de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y se lava tres veces con 25 ml de metanol. Se concentra el filtrado a presión reducida (45°C, 10 mbar) para proporcionar 4,38 g (98,7%) del producto iso-III como un aceite incoloro. Se usa el producto bruto sin ninguna purificación para la siguiente etapa de reacción.



10

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) = 1,02 (d,  $\text{CH}_3$ , 3H, J 6,4 Hz), 2,88 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H), 3,30 (dd,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 10,6 Hz, J 1,9 Hz), 3,63 (dt,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 11,0 Hz, J 3,6 Hz), 4,00 (d, CH, 1H, J 2,3 Hz), 4,78 (q, CH, 1H, J 6,4 Hz), 4,91 (d, CH, 1H, J 2,6 Hz), 7,12 (t, CH, 2H, J 8,9 Hz), 7,49 (m, CH, 2H), 7,92 (s, CH, 1H), 7,95 (s, CH, 2H).

15

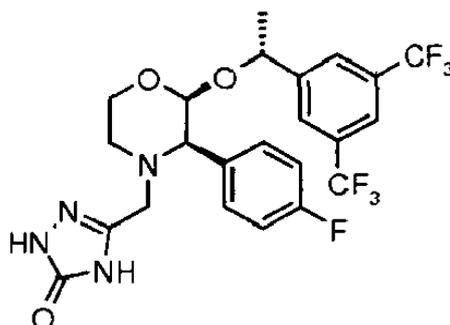
$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) = 21,97, 45,73, 59,39, 61,41, 73,22, 96,08, 114,42, 114,70, 118,28, 120,90, 120,95, 121,00, 121,89, 125,51, 126,88, 126,91, 129,12, 129,49, 129,60, 129,77, 130,20, 130,63, 131,07, 136,89, 136,93, 148,24, 159,90, 163,11.

### Ejemplo 17: Síntesis de iso-I

Variante con éster metílico del ácido *N*-[1-amino-2-cloro-et-(*Z*)-iliden]-hidrazinacarboxílico:

- 20 Se disuelven 3,80 g (8,71 mmol, 1 equivalente) de iso-III en 32 ml de acetonitrilo, antes de añadirse 4,29 ml (25,07 mmol, 2,9 equivalentes) de *N,N*-diisopropiltilamina y 1,86 g (11,23 mmol, 1,29 equivalentes) de éster metílico del ácido *N*-[1-amino-2-cloro-et-(*Z*)-iliden]-hidrazinacarboxílico. Se agita la suspensión durante 3 h, mientras se forma una disolución transparente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida (45°C, 100 mbar) y se disolvió el residuo en 100 ml diclorometano y se lavó con 100 ml de una disolución acuosa de cloruro de sodio al 26,5%. Se concentra la fase orgánica a presión reducida. Entonces se añaden 34 ml de acetonitrilo. Se transfiere la a un reactor en el que se agita durante 24 h a 95°C y 1,5 bar. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida (45°C, 10 mbar) y se disuelve el residuo en 42 ml de metanol. Se lleva la mezcla de reacción hasta reflujo y se añade una cucharada de carbón. Se agita la mezcla de reacción a esta temperatura durante 30 min. Se filtra el producto y se lava el filtro con metanol. Se concentra el producto a presión reducida. La reacción proporciona 4,94 g (100%) de un producto cristalino de color ligeramente amarillo, iso-I.

30



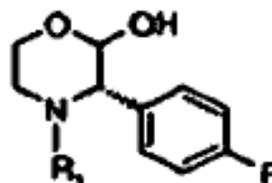
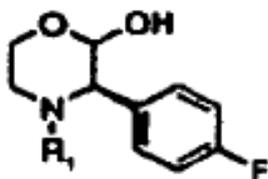
## ES 2 525 650 T3

RMN:  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) = 0,98 (d,  $\text{CH}_3$ , 3H, J 6,3 Hz), 2,33 (dt,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 11,4 Hz, J 2,7 Hz), 2,73 (d,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 11,6 Hz), 2,84 (d,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 13,9 Hz), 3,40 (m,  $\text{CH}_2$ , 3 Hz), 3,85 (t,  $\text{CH}_2$ , 1H, J 6,9 Hz), 4,65 (q, CH, 1H, J 6,1 Hz), 4,85 (d, CH, 1H, J 2,6 Hz), 7,14 (t, CH, 2H, J 8,8 Hz), 7,60 (dt, CH, 2H, J 6,0 Hz, J 2,1 Hz), 7,91 (s, CH, 2H), 7,95 (s, CH, 1H), 11,29 (s, NH, 1H), 11,41 (sa, NH, 1H).

5  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 75,47 MHz)  $\delta$  (ppm) = 22,28, 51,17, 51,57, 60,12, 68,32, 74,25, 97,33, 115,12, 115,40, 121,67, 122,39, 126,00, 127,49, 129,61, 130,27, 130,71, 131,14, 131,57, 131,87, 132,27, 132,38, 134,34, 144,63, 148,51, 157,12, 160,79, 164,01.

## REIVINDICACIONES

1. Derivado de morfolina de fórmula VII o fórmula iso-VII como sal de adición con un ácido quiral en la que R1 es bencilo, bencilo sustituido u otro grupo protector de nitrógeno



5 .ácido quiral .ácido quiral  
VII iso-VII.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que el ácido quiral se selecciona del grupo que consiste en ácido tartárico o derivados de ácido tartárico, derivados de ácido canforsulfónico tales como ácido 3-bromocanfor-10-sulfónico, ácido canfánico, ácido 10-canforsulfónico, o canfórico, aminoácidos tales como ácido glutámico, valina, o ácido aspártico, ácido mandélico o derivados de ácido mandélico tales como ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometilfenilacético o  $\alpha$ -metoxifenilacético, ácido acetoxi-5-etiénico, ácido málico, ácido mentiloxiacético, ácido *N*-( $\alpha$ -metilbencil)succinámico, ácido *N*-[1-(1-naftil)etil]succinámico, ácido *N*-(1-feniletil)succinámico, ftalato de 1-mono-mentilo, ácido *N,N*-bis[1-feniletil]ftalámico, ácido *N*-(1-feniletil)ftalámico, ácido 2-fenilpropiónico, ácido fenilcarbamoiloxipropiónico, ácido piroglutámico, ácido quínico, ácido 1,4-benzodioxano-2-carboxílico, hidrogenofosfato de 1,1'-binaftalen-2,2'-diilo o ácido 5-oxo-2-tetrahidrofuranocarboxílico en forma o bien enantiomérica o bien diastereomérica.

3. Compuestos según las reivindicaciones 1-2, en los que el ácido quiral es ácido tartárico o un derivado de ácido tartárico tal como ácido di-*O,O'*-toluoil-tartárico, ácido di-*O,O'*-benzoil-tartárico, ácido di-*O,O'*-anisoil-tartárico o mono(dimetilamida) del ácido *O,O'*-dibenzoil-tartárico.

4. Compuestos según las reivindicaciones 1-3, en los que el derivado de ácido tartárico es ácido di-*O,O'*-toluoil-tartárico.

5. Compuesto de fórmula VII según la reivindicación 1, en el que el ácido quiral es ácido *L*-di-*O,O'*-toluoil-tartárico y R1 es bencilo.

6. Compuesto de fórmula iso-VII según la reivindicación 1, en el que el ácido quiral es ácido *D*-di-*O,O'*-toluoil-tartárico y R1 es bencilo.

7. Procedimiento para la preparación de derivados de morfolina según la reivindicación 1, que comprende las etapas de

- acoplamiento de un amino-alcohol de fórmula VI, ácido 4-fluorofenilborónico o un éster alquílico C<sub>1-6</sub> o cíclico del mismo, y glioxal

- cristalización del ácido de derivado de morfolina obtenido como sal de adición con un ácido quiral

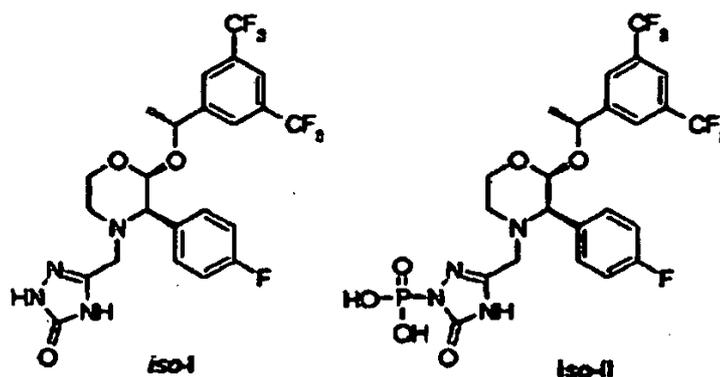
- aislamiento de un producto de fórmula VII. ácido quiral o de fórmula iso-VII. ácido quiral

- opcionalmente racemización del isómero no deseado y volver a someter el derivado de morfolina racemizado a una cristalización con un ácido quiral.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el ácido quiral se selecciona del grupo que consiste en ácido tartárico o derivados de ácido tartárico, derivados de ácido canforsulfónico tales como ácido 3-bromocanfor-10-sulfónico, ácido canfánico, ácido 10-canforsulfónico o canfórico, aminoácidos tales como ácido glutámico, valina, o ácido aspártico, ácido mandélico o derivados de ácido mandélico tales como ácido  $\alpha$ -metoxi-trifluorometilfenilacético o  $\alpha$ -metoxifenilacético, ácido acetoxi-5-etiénico, ácido málico, ácido mentiloxiacético, ácido *N*-( $\alpha$ -metilbencil)succinámico, ácido *N*-[1-(1-naftil)etil]succinámico, ácido *N*-(1-feniletil)succinámico, ftalato de 1-mono-

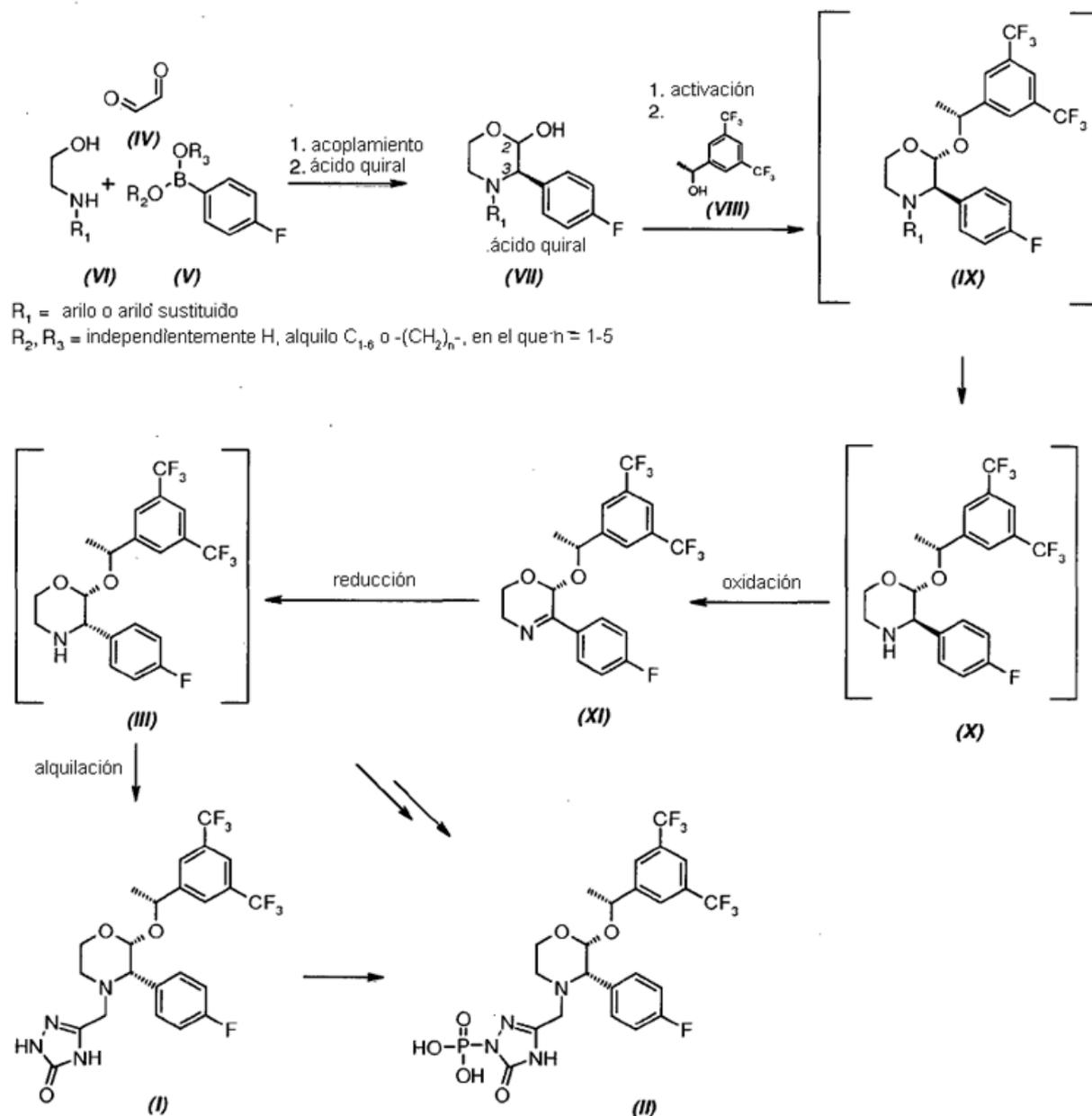
mentilo, ácido N,N-bis[1-feniletil]ftalámico, ácido N-(1-feniletil)ftalámico, ácido 2-fenilpropiónico, ácido fenilcarbamoiloxipropiónico, ácido piroglutámico, ácido quínico, ácido 1,4-benzodioxano-2-carboxílico, hidrogenofosfato de 1,1'-binaftalen-2,2'-diilo o ácido 5-oxo-2-tetrahidrofuranocarboxílico en forma o bien enantiomérica o bien diastereomérica.

- 5 9. Procedimiento según la reivindicación 7-8, en el que el ácido quiral es ácido tartárico o un derivado de ácido tartárico tal como ácido di-O,O'-toluoil-tartárico, ácido di-O,O'-benzoil-tartárico, ácido di-O,O'-anisoil-tartárico o mono(dimetilamida) del ácido O,O'-dibenzoil-tartárico.
10. Procedimiento según las de reivindicaciones 7-9, en el que el derivado de ácido tartárico es ácido di-O,O'-toluoil-tartárico.
- 10 11. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el producto aislado es de fórmula VII. ácido L-di-O,O'-toluoil-tartárico o fórmula iso-VII. ácido D-di-O,O'-toluoil-tartárico.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que R<sub>1</sub> es bencilo o bencilo sustituido.
13. Uso del compuesto de fórmula VII. ácido L-di-O,O'-toluoil-tartárico en la síntesis de aprepitant o fosaprepitant.
14. Uso del compuesto de fórmula iso-VII. ácido D-di-O,O'-toluoil-tartárico en la síntesis de los compuestos de  
15 fórmula iso-I o iso-II



15. Procedimiento para la preparación de aprepitant (I) o fosaprepitant (II), que comprende las etapas de
- a) un acoplamiento de tres componentes de un amino-alcohol de fórmula VI, de ácido 4-fluorofenilborónico o un éster alquílico C<sub>1-6</sub> o cíclico del mismo (fórmula V), y de glicoxal (IV) seguido por cristalización del derivado de morfolina obtenido como sal de adición con un ácido quiral y aislamiento de un producto de fórmula VII. ácido quiral;
- 20 b) generación de base libre de hemiacetal VII repartiendo el compuesto de fórmula VII. ácido quiral entre una fase acuosa alcalina y una fase orgánica inmiscible en agua; activación de la funcionalidad de hemiacetal transformando el grupo OH en un derivado activado; reacción del acetal activado resultante con alcohol de fórmula VIII. Eliminación de impurezas mediante extracción para obtener una disolución del compuesto IX;
- 25 c) eliminación del grupo protector de N para dar la amina de fórmula X;
- d) oxidación de la amina de fórmula X para dar la imina cíclica correspondiente de fórmula X y aislamiento de la imina cíclica de fórmula XI;
- e) reducción de la imina XI con un catalizador y H<sub>2</sub> o un equivalente de H<sub>2</sub>; eliminación del catalizador mediante filtración para obtener el producto intermedio clave de fórmula III;
- 30 f) alquilación del compuesto de fórmula III para dar aprepitant o fosaprepitant directamente o por medio de, por ejemplo, productos intermedios protegidos;
- g) opcionalmente, conversión de aprepitant en fosaprepitant mediante fosforilación o una secuencia de fosforilación-

desprotección



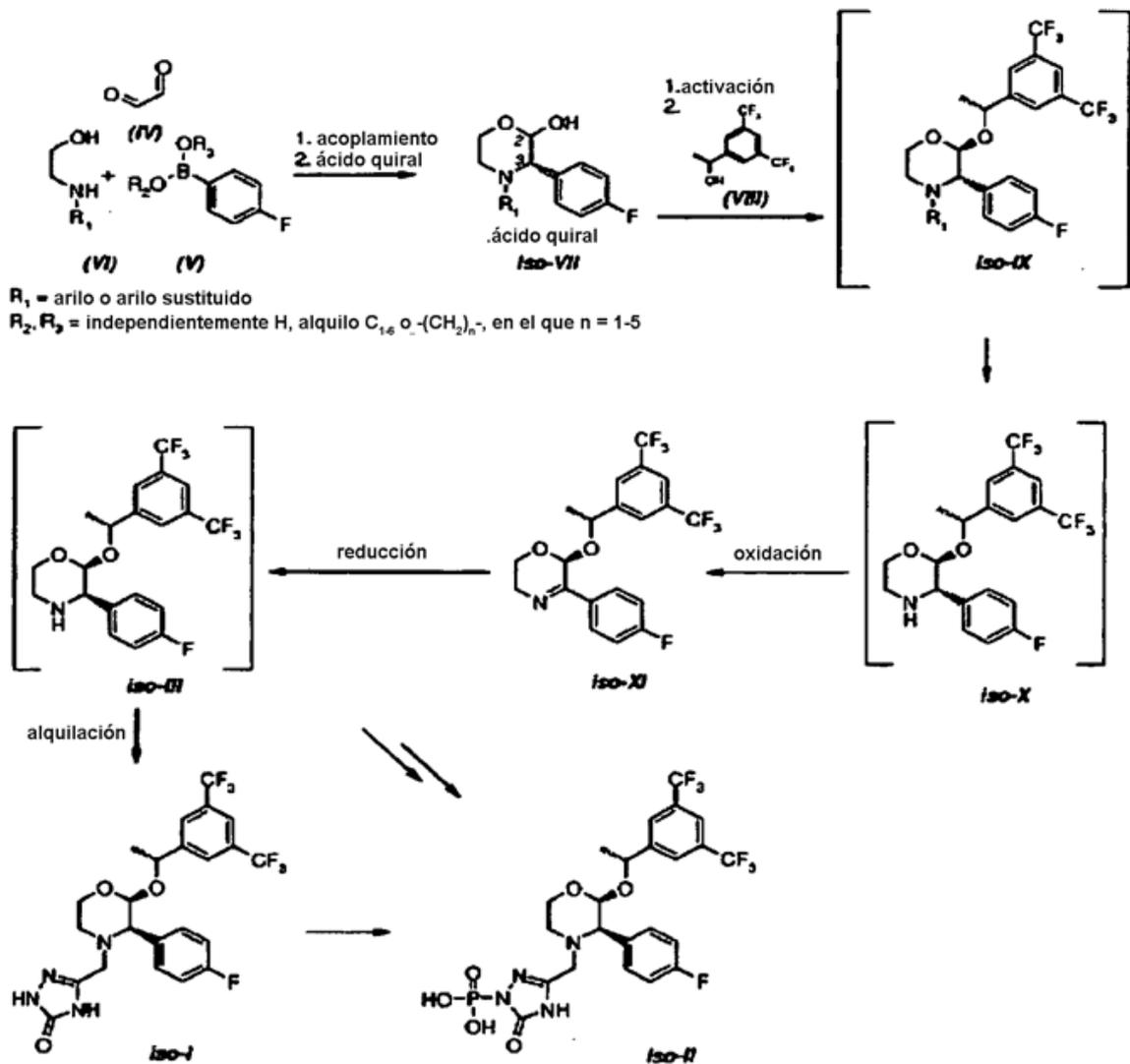
16. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque los productos intermedios aislados son los compuestos de fórmula VII. ácido quiral y de fórmula XI.

5 17. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula iso-I o iso-II, que comprende las etapas de

a) un acoplamiento de tres componentes de un amino-alcohol de fórmula VI, de ácido 4-fluorofenilborónico o un éster alquílico  $C_{1-6}$  o cíclico del mismo (fórmula V), y de glicoxal (IV) seguido por cristalización del derivado de morfolina obtenido como sal de adición con un ácido quiral y aislamiento de un producto de fórmula iso-VII. ácido quiral;

10 b) generación de base libre de hemiacetal iso-VII repartiendo el compuesto de fórmula iso-VII. ácido quiral entre una fase acuosa alcalina y una fase orgánica inmiscible en agua; activación de la funcionalidad de hemiacetal transformando el grupo OH en un derivado activado; reacción del acetal activado resultante con alcohol de fórmula VIII. Eliminación de impurezas mediante extracción para obtener una disolución del compuesto iso-IX;

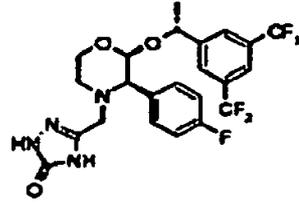
- c) eliminación del grupo protector de N para dar la amina de fórmula iso-X;
- d) oxidación de la amina de fórmula iso-X para dar la imina cíclica correspondiente de fórmula iso-X y aislamiento de la imina cíclica de fórmula iso-XI;
- e) reducción de la imina de fórmula iso-XI con un catalizador y H<sub>2</sub> o un equivalente de H<sub>2</sub>; eliminación del catalizador mediante filtración para obtener el producto intermedio clave de fórmula iso-III;
- f) alquilación del compuesto de fórmula iso-III para dar un compuesto de fórmula iso-I o de fórmula iso-II directamente o por medio de, por ejemplo, productos intermedios protegidos;
- g) opcionalmente, conversión de un compuesto de fórmula iso-I en un compuesto de fórmula iso-II mediante fosforilación o una secuencia de fosforilación-desprotección



10

18. Compuesto de fórmula iso-I

iso-I



19. Compuesto de fórmula iso-II

iso-II

