

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 759**

51 Int. Cl.:

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2007** **E 07725607 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015** **EP 2032581**

54 Título: **Compuestos enriquecidos enantioméricamente y proceso**

30 Prioridad:

19.06.2006 EP 06012525

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

11.06.2015

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**SCHIEMANN, KAI;
EMDE, ULRICH;
SCHLUETER, TOBIAS;
SAAL, CHRISTOPH y
MAIWALD, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

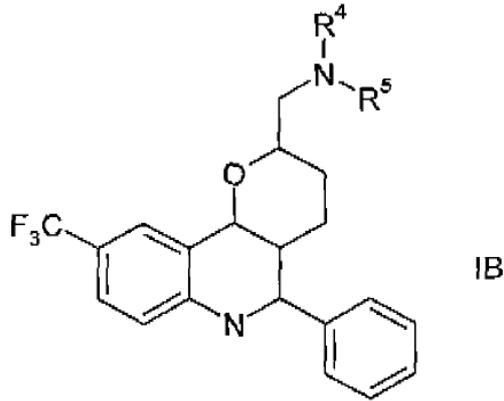
ES 2 537 759 T3

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

Compuestos enriquecidos enantioméricamente y proceso

La presente invención hace referencia a un proceso para la fabricación de compuestos enantioméricamente enriquecidos o puros de fórmula IB



5

en donde

R⁴ es H, y

R⁵ es H o metilo.

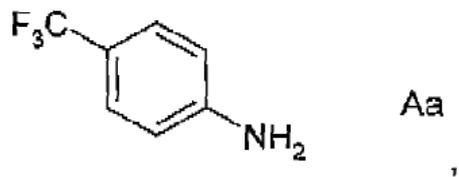
10

Los compuestos preparados mediante la presente invención se utilizan para el tratamiento y profilaxis de enfermedades que están influenciadas por la inhibición, regulación y/o modulación de proteínas motoras mitóticas, especialmente la proteína motora mitótica Eg5. Éstas enfermedades son, predominantemente, todos los tipos de cáncer y otras enfermedades neoplásicas.

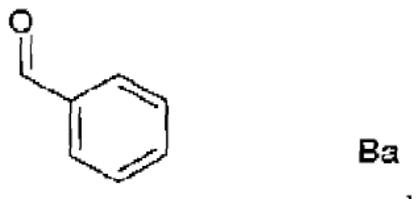
Compuestos similares a los obtenidos mediante la presente invención se revelan, por ejemplo, en la patente WO 2005/063735.

15

El compuesto de la fórmula IB y las sales del mismo se obtienen mediante el siguiente proceso, caracterizado porque un compuesto de la fórmula Aa

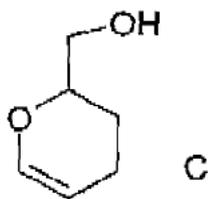


se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula Ba



20 y

con un compuesto de la fórmula C,



preferiblemente en presencia de un disolvente adecuado, preferiblemente acetonitrilo y ácido protónico o ácido de Lewis, tales como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, hexafluoroisopropanol, cloruro de bismuto(III), iterbio(III) triflato, triflato de escandio(III) o nitrato amónico de cerio(IV), preferiblemente ácido trifluoroacético,

5 y porque el alcohol resultante se transforma en un grupo saliente, tal como mesilo, tosilo, bencenosulfonilo, trifluorometilsulfonilo, nonafluorobutilsulfonilo, Cl, Br o I, preferiblemente mesilo, y adicionalmente se transforma en los derivados amino de fórmula IB mediante reacción con un grupo adecuado que contiene una fracción NH. Los compuestos de fórmula IB, en donde R^4 y R^5 son ambos H, son entonces otros compuestos descritos en la presente patente mediante procedimientos conocidos, tales como alquilación, o acilación.

10 Sorprendentemente, se ha observado que un compuesto racémico o no enantioméricamente puro de fórmula IB, y en especial un compuesto de fórmula IB, en donde R^4 y R^5 son ambos H, forman complejos con el derivado del ácido tartárico enantioméricamente puro ácido (2*R*,3*R*)-(-)-di-O-benzoil tartárico, que cristaliza con elevada pureza enantiomérica.

15 Después de la separación de la fase cristalina de un disolvente adecuado, preferiblemente disolventes próticos polares, tales como alcoholes, sus mezclas o mezclas de alcohol/agua, el compuesto enantioméricamente enriquecido adicionalmente o puro de fórmula IB puede obtenerse a partir del complejo mediante reacción con una base, tal como hidróxido alcalino, preferiblemente hidróxido de sodio. Los compuestos enantioméricamente enriquecidos o puros descritos en la presente patente, en donde ambos R^4 y R^5 no son H, se obtienen entonces mediante síntesis estándar comenzando a partir de los compuestos enriquecidos o puros de fórmula IB, en donde R^4 y R^5 son ambos H.

Por tanto, la invención hace referencia a un proceso para la fabricación de compuestos enantioméricamente enriquecidos o puros de fórmula IB, que comprende las siguientes etapas:

25 a) un compuesto racémico o no enantioméricamente puro de fórmula IB se hace reaccionar con un derivado del ácido tartárico enantioméricamente puro, que es el ácido (2*R*,3*R*)-(-)-di-O-benzoil tartárico, en un disolvente adecuado, preferiblemente un disolvente orgánico, de tal manera que se forma un compuesto cristalino,

b) el complejo formado en la etapa a) es aislado y tratado con una base.

30 Además, la revelación hace referencia a una etapa c) adicional del proceso, en donde el compuesto enantioméricamente enriquecido adicionalmente o puro de fórmula IB, en el que R^4 y R^5 son ambos H, se transforma en los compuestos adicionales descritos en la presente patente, en donde ambos R^4 y R^5 no son H, mediante procedimientos estándar que transforman el grupo amino primario.

Los procedimientos estándar según se definen en el apartado c) son por ejemplo alquilación, amidación, acilación e hidroxilación. Preferiblemente, un procedimiento estándar es al reacción con carbonildiimidazol y una amina tal como *N,N*-Dietiletilendiamina.

35 Anteriormente y a continuación, los radicales R^4 y R^5 tienen los significados indicados para la fórmula IB, a menos que expresamente se indique lo contrario. Si los radicales individuales se presentan una cantidad de veces dentro de un compuesto, los radicales adoptan los significados indicados, independientemente entre sí.

40 Los compuestos de la fórmula IB y también los materiales de partida para su preparación son, además, preparados mediante métodos conocidos per se, según se describe en la literatura (por ejemplo, en los trabajos estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos bajo condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. Puede hacerse uso aquí de variantes conocidas per se que no se mencionan en gran detalle en la en la presente patente.

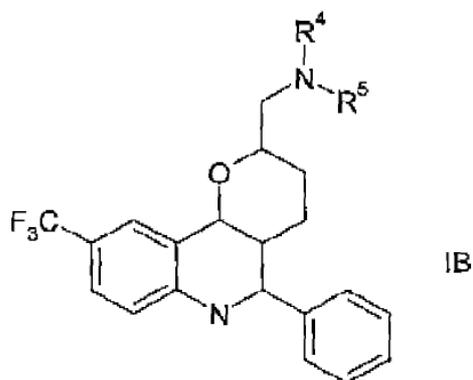
Si se desea, los materiales de partida pueden también formarse in situ, se manera que no sean aislados de la mezcla de reacción, sino que en lugar de ello inmediatamente se conviertan adicionalmente en los compuestos de la fórmula IB.

- 5 La reacción se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente inerte, preferiblemente en presencia de un ácido protónico o un ácido de Lewis, tal como TFA, HFIP, sales de bismuto(III), sales de iterbio (III) o CAN. Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción se encuentra entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente 0° y 180°, habitualmente entre 0° y 100°, particularmente entre 15° y 35°C.

- 10 Disolventes inertes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; nitrilos, tales como acetonitrilo; disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno, o mezclas de dichos disolventes.

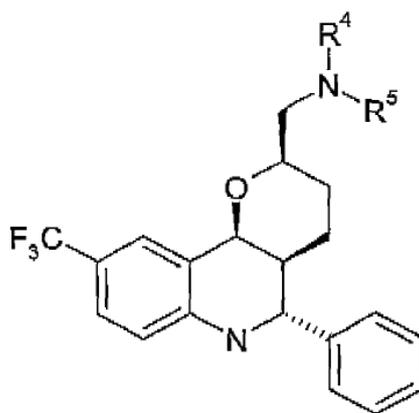
Especialmente preferidos son los compuestos obtenidos mediante la invención, en donde R⁴ y R⁵ son simultáneamente H, o R⁴ es H and R⁵ es metilo.

- 15 Especialmente preferidos son los compuestos de fórmula IB



en donde R⁴ y R⁵ son según se define anteriormente.

Los compuestos preferidos de fórmula IB son aquellos de fórmula IB1:



- 20 en donde R⁴ y R⁵ tienen el significado proporcionado anteriormente.

En un modo de realización preferido de la invención, un compuesto racémico o no enantioméricamente puro de fórmula IB, en donde R⁴ y R⁵ son ambos H, o en donde R⁴ es H y R⁵ es metilo, se suspende o disuelve en un disolvente orgánico, tal como un alcohol, preferiblemente etanol, a temperaturas entre 20° y 120°C, preferiblemente entre 40° y 90°C, y de forma especialmente preferida en el punto de ebullición del disolvente a presión normal.

Tras la adición del ácido (2*R*,3*R*)-(-)-di-*O*-benzoil tartárico, la solución se deja enfriar hasta aproximadamente la temperatura ambiente y reposar durante un periodo de unas pocas horas a unos pocos días, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, especialmente de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 horas. Los cristales se separan y se tratan con hidróxido de sodio para obtener la base libre de la fórmula IB.

- 5 El compuesto enantioméricamente enriquecido o puro II (1-(2-Dimetilamino-etil)-3-((2*R*,4*aS*,5*R*,10*bS*)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolin-2-ilmetil)-urea) se obtiene mediante el proceso revelado en la etapa c) opcional.

10 El término enantioméricamente enriquecido o puro hace referencia, preferiblemente, a una pureza enantiomérica de por encima del 60%, tal como aproximadamente un 80% a aproximadamente un 100%. En especial, el término hace referencia a una pureza enantiomérica de más de aproximadamente un 98%.

El compuesto de fórmula II además de las sales terapéuticamente aceptables del mismo, se describe en la patente WO 2005/063735.

El compuesto de la fórmula II es terapéuticamente activo y especialmente útil en el tratamiento de enfermedades proliferativas.

- 15 Se ha observado, sorprendentemente, que el compuesto de fórmula II es especialmente estable en su forma básica, es decir no salina, y puede existir en más de una forma cristalina, tal como A1, A2 y A3, preferiblemente A1. La difracción de rayos X de muestra en polvo (XRPD, por sus siglas en inglés) se utiliza como método para diferenciar las formas A1, A2 y A3 entre sí y la forma no cristalina o amorfa del compuesto de fórmula II.

20 La forma A1 es una forma cristalina que sorprendentemente muestra propiedades ventajosas, tales como estar bien definida, ser termodinámicamente más estable y menos higroscópica que la forma A2, A3 y la forma amorfa, estabilidad, es decir, proporciona una vida de almacenamiento de mayor duración basada en una estabilidad térmica y fotoestabilidad mejoradas.

Las formas A2 y A3 pueden, bajo ciertas condiciones, completa o parcialmente, convertirse en la forma A1. La forma A1 se caracteriza por ser termodinámicamente más estable que las formas A2 y A3.

- 25 La forma A1 se caracteriza además por ser esencialmente no higroscópica.

La forma A1 puede distinguirse de la forma A2, A3 y la forma amorfa utilizando difracción de rayos X de muestra en polvo.

30 La caracterización de la forma A1, forma A2 y A3 puede realizarse según métodos estándar que pueden encontrarse en, por ejemplo, Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, Londres; o en Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New York.

La forma A1 se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de rayos X de muestra en polvo que ofrece sustancialmente los parámetros proporcionados en la Figura 1.

En la presente revelación se proporciona adicionalmente un proceso para la preparación de la forma A1, A2 y A3.

35 La forma A1 puede ser preparada mediante cristalización o recristalización del compuesto de fórmula II de cualquier forma, o mezcla de cualquiera de las formas, en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo acetona/agua o preferiblemente acetonitrilo o acetonitrilo/agua, a aproximadamente temperatura ambiente o temperatura elevada y durante un periodo de tiempo prolongado. Ejemplos de periodos de tiempo prolongados incluyen, pero no se limitan a, unas pocas horas, tal como 2 horas, hasta varias semanas. Disolventes adecuados son 2-propanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, toluol, cloroformo, formamida, 2-butanona o piridina. El acetonitrilo es de mayor preferencia.

40 Disolventes adecuados adicionales son fluidos supercríticos y sus variedades. Tales disolventes son, por ejemplo, dióxido de carbono, etileno, propano, butano, óxido de dinitrógeno (N₂O). Variedades adecuadas son etanol, metanol o acetato de etilo. Otros disolventes adecuados consisten en moléculas mayores, tales como transcutilol, etilenglicol, propilenglicol, solutol, capryol PGMC, Capryol 90, hidrocarburos alifáticos de cadena larga, por ejemplo hexano, octano, decano y alcoholes de cadena larga, tales como hexanoles, octanoles, decanoles y sus ésteres.

45 La forma A1 puede prepararse suspendiendo el compuesto de fórmula II de cualquier forma, o mezcla de cualquiera de las formas, en los disolventes anteriores y preferiblemente acetonitrilo a aproximadamente temperatura ambiente o temperatura elevada, y durante un periodo de tiempo prolongado. Ejemplos de periodos de tiempo prolongados incluyen, pero no se limitan a, unas pocas horas, tal como 2 horas, hasta varias semanas. Puede además obtenerse disolviendo o suspendiendo el compuesto de fórmula II de cualquier forma, o mezclas de cualquiera de las formas,

50 en el disolvente orgánico puro, preferiblemente acetona, en la adición de un anti-disolvente, tal como el agua.

5 La forma A2 puede prepararse mediante recristalización o suspensión del compuesto de fórmula II de cualquier forma, preferiblemente de A1, o mezclas de cualquiera de las formas, en n-heptano, a aproximadamente temperatura ambiente o a una temperatura elevada, y durante un periodo de tiempo prolongado. Ejemplos de periodos de tiempo prolongado incluyen, pero no se limitan a, unas pocas horas, tales como 2 horas, hasta varias semanas. La forma A2 se obtiene entonces mediante evaporación del disolvente.

La forma A3 puede prepararse dispensando el compuesto de fórmula II de cualquier forma, preferiblemente la forma A1, en n-heptano, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 1 a 20 días, preferiblemente 1 a 10 días. Se prefiere especialmente de 1 a 5 días. A3 es entonces aislada mediante filtración y secado en vacío.

10 La forma A1 se encuentra sustancialmente libre de otras formas cristalinas o no cristalinas, es decir de formas de compuestos tales como la forma A2 o A3. Debe entenderse que sustancialmente libre de otras formas significa que la forma A1 contiene menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, de cualquier otra forma, por ejemplo la forma A2 y/o A3.

15 La forma A2 se encuentra sustancialmente libre de otras formas cristalinas y no cristalinas, es decir de formas de compuestos tales como la forma A1. Debe entenderse que sustancialmente libre de otras formas significa que la forma A2 contiene menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, de cualquier otra forma, por ejemplo la forma A1.

La forma amorfa se observó tras la recristalización a partir de DMF (dimetilformamida), DMSO, ácido acético y soluciones acuosas a un pH 0-pH 6.

Una cantidad detectable de la forma A1, A2 y A3 es una cantidad que puede ser detectada utilizando técnicas convencionales tales como FT-IR, espectroscopia Raman, XRPD y similares.

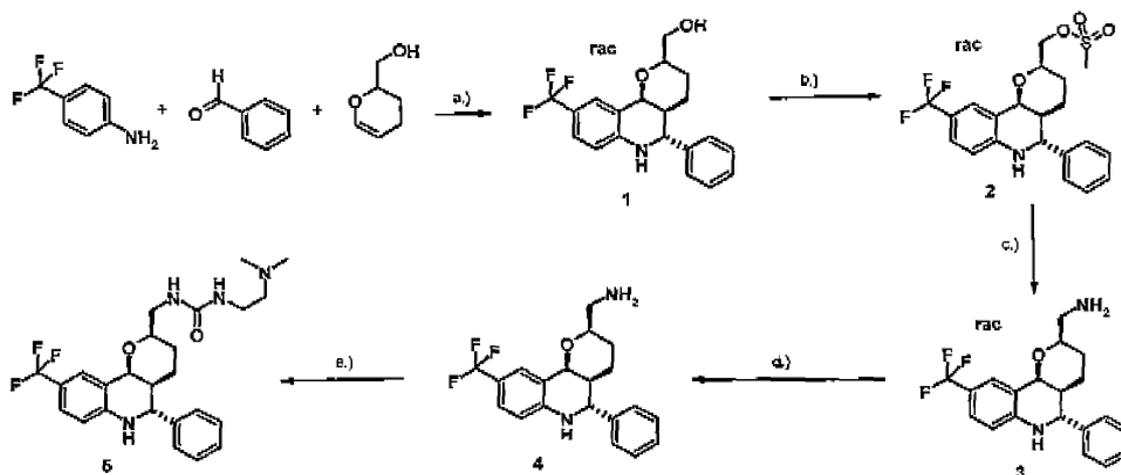
20 La expresión estabilidad química incluye, pero no se limita a, estabilidad térmica y fotoestabilidad.

Las formas polimórficas, es decir, las formas A1, A2 y A3 son analizadas, caracterizadas y diferenciadas entre sí y la forma amorfa mediante difracción de rayos X de muestra en polvo, una técnica que se conoce per se. Otra técnica adecuada para analizar, caracterizar y diferenciar las formas individuales es mediante espectroscopia Raman o IR.

25 Los ejemplos que siguen a continuación ilustrarán en mayor detalle la preparación del compuesto de la invención pero no tienen la intención de limitar el alcance de la invención según se define anteriormente en la presente patente, o según se reclama más adelante.

Ejemplo 1

Síntesis de 1-(2-Dimetilamino-etil)-3-((2*R*,4*aS*,5*R*,10*bS*)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolin-2-ilmetil)-urea



30 a.)

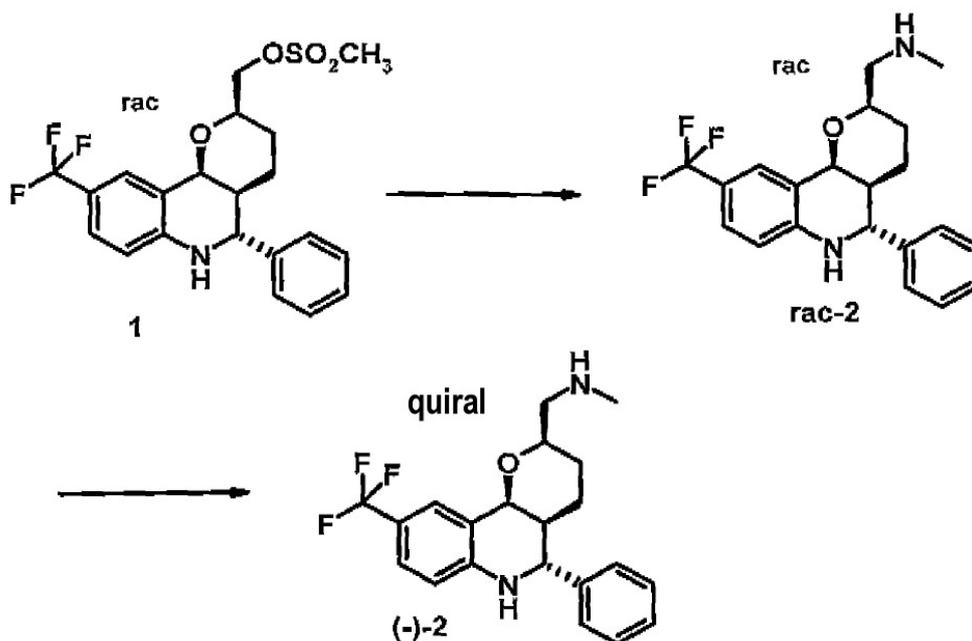
A una solución de 4-aminobenzotrifluoruro (5,00 kg, 31,0 mol) en 10 L de acetonitrilo, se añadió, bajo enfriamiento intensivo en un baño de hielo, ácido trifluoroacético (2,39 L, 31,0 mol) durante un periodo de 20 minutos. En un

- segundo vaso se disolvieron 3,4-dihidro-2Hpiran-2-metanol (3,61 kg, 31,0 mol) y benzaldehído (3,19 kg, 31 mol) en 5 L de acetonitrilo y se enfrió a 10°C. A esta solución, se añadió la sal TFA previamente preparada de 4-aminobenzotrifluoruro durante un periodo de 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. La mezcla se agitó durante 14 h a 25°C, se enfrió a 15°C y el precipitado se formado se filtró y se lavó con 2,5 L de acetonitrilo (3,36 kg de cristales amarillos).
- 5
- Se añadió al producto crudo 12 L de THF, se calentó a reflujo y se filtró a 50°C. Se obtuvo 1,96 kg (5,39 kg, 17%) de cristales amarillos identificados como un único trans-Isómero **1**. Analítica: p.f.: 282-283°C.
- El filtrado se concentró a un volumen de 3 L, se enfrió a 4°C y los cristales formados durante la noche se filtraron (340 g de cristales amarillos, identificados como una mezcla 1:1 de cis- trans- isómeros).
- 10 El filtrado se trató con 4L de éter de petróleo, se enfrió a 4°C durante la noche, los cristales formados se filtraron, y se lavaron con éter dietílico y se secaron. Se obtuvieron 524 g (1,44 mol, 5 %) de cristales de color verdoso que se observó que eran un cis-Isómero.
- b.)
- 15 El compuesto **1** (330 g, 0,91 mol) se suspendió en 10 L de DCM. A esta suspensión se añadió trietil amina (208 mL, 1,50 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (101 mL, 1,30 mol), disueltos en 200 mL de DCM, a 22°C. Durante la adición la temperatura aumentó a 30°C y la mezcla se volvió transparente después de 1 h a T_a. Se agitó a T_a durante la noche y la solución se vertió en agua helada. La capa orgánica se separó y se lavó tres veces. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se evaporó. El producto crudo se re-disolvió/suspendió en etanol caliente (0,5 L), se agitó durante 2 h y se enfrió a 4°C durante la noche. El precipitado se filtró y se secó. Se obtuvieron 383 g (0,87 mol, 96 %) de un sólido incoloro **2**.
- 20
- c.)
- 25 Se disolvió 3,00 g (6,80 mmol) de mesilato **3** en autoclave en 30 mL de metanol. La mezcla de reacción se agitó y el autoclave se enfrió y se lavó con gas de amoniaco. El gas en el interior del autoclave se eliminó mediante presión reducida. El autoclave se lavó nuevamente con gas de amoniaco. Se permitió que la presión del amoniaco se elevara a 5 bar. La temperatura se llevó a 100°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Durante la reacción el producto se precipitó. El autoclave fue enfriado y descomprimido. La mezcla de reacción se recogió, se añadió 100 mL de metanol y se enfrió a 0°C. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración para proporcionar 2,14 g (5,91 mmol, 87%) de amina **3**, que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 30 d.)
- 35 Se suspendió 7,18 g (19,8 mmol) de amina racémica **3** en 200 mL de etanol y se calentó a reflujo. Se añadieron 3,55 g (9,9 mmol) de ácido (2*R*,3*R*)-(-)-Di-O-benzoil tartárico y 20 mL de etanol y la solución se calentó a reflujo. La solución se filtró y el filtro se lavó con 30 mL de etanol. El filtrado se dejó reposar durante aproximadamente 18 h a temperatura ambiente. Durante ese tiempo comenzó la precipitación. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con una pequeña cantidad de etanol frío, y a continuación se secaron con aire para proporcionar 3,53 g (3,3 mmol, 33%) de sal de diamina del ácido tartárico. Analítica: p.f.: 169-171°C; [α]_D²⁰ = - 101,6°(MeOH, c = 0,51).
- 40 e.)
- 45 Se suspendió 11,9 g (11,0 mmol) de sal de diamina de ácido tartárico en 200 mL 2 N NaOH. Después de 15 minutos la mezcla de reacción se extrajo con 750 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para producir 7,82 g (21,6 mmol, 98%) de la amina **4** enantioméricamente pura.
- 50 e.)
- El compuesto **4** (168 g, 0,46 mol) se disolvió en DCM (2 L) y el carbonildiimidazol (81,1 g, 0,50 mol) se añadió en pequeñas partes durante un periodo de 10 minutos a T_a. La mezcla se agitó durante 2 h a T_a. La TLC mostró un consumo completo del material de partida.
- 45 A continuación, se añadió *N,N*-Dietiletilendiamina (110 mL, 1,01 mol) durante un periodo de 10 minutos en el cual la temperatura aumentó a 27°C. La mezcla se agitó a T_a durante 15 h y se vertió en agua helada (3 L). El pH fue titulado a pH 8 mediante adición de una solución de HCl diluida, la fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 L) dos veces. La solución se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El resto se diluyó con éter dietílico, el precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó en vacío (188 g (0,40 mol, 85%) de cristales incoloros identificados como 1-(2-Dimetilamino-etil)-3-((2*R*,4*aS*,5*R*,10*bS*)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahidro-2H-pirano[3,2-*c*]quinolin-2-ilmetil)-urea.

El filtrado se enfrió a 4°C durante la noche y se filtraron 18 g (0,04 g, 8%) adicionales del producto deseado y se secó en vacío.

5 Las fracciones combinadas se re-disolvieron en acetona (1 L), se calentaron a 40°C y se añadió agua (3 L) lentamente. La mezcla se enfrió a 4°C durante 3 h, el precipitado formado se filtró y se secó durante 3 d a 80°C bajo presión reducida. Se obtuvieron 192 g (0,40 mol, 87%) del compuesto **5** en forma de un sólido incoloro. Analítica: p.f.: 123°C, $[\alpha]_D^{20} = -85,6^\circ$ (MeOH, c = 1,07).

Ejemplo 2



10 El compuesto **1** (3,9 g, 8,83 mmol) se añadió a una solución de metilamina (40 mL, solución al 33% en etanol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C. Para completar la reacción, se añadió metilamina adicional (20 mL, solución al 33% en etanol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Durante el enfriamiento tuvo lugar la precipitación. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron a 35°C en un horno de secado al vacío. Rendimiento: 1,17 g de cristales transparentes. La solución del residuo restante se concentró bajo presión reducida y se trató con éter metílico de t-butilo. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron a 35°C en un horno de secado al vacío. Rendimiento: 1,6 g de cristales transparentes. El material de ambas cristalizaciones se combinó, lo que dio como resultado 2,77 g (7,35 mmol, rendimiento del 83%) del compuesto **rac-2**.

20 El compuesto **rac-2** (0,93 g, 2,47 mmol) se disolvió en 15 mL de etanol y se calentó a reflujo. Se filtró una solución de 0,45 g (1,24 mmol) de ácido (2R,3R)-(-)-Di-O-benzoil tartárico y el filtro se lavó con 5 mL de etanol caliente. El filtrado se dejó reposar durante aproximadamente 18 h a temperatura ambiente. Durante ese tiempo comenzó la precipitación. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con una pequeña cantidad de etanol frío y a continuación se secaron con aire para proporcionar el compuesto **(-)-2** (0,42 g, 0,38 mmol) en forma de sal de diamina del ácido tartárico. Analítica: p.f. 200-203°C, $\alpha_D = -105,8^\circ$ (metanol).

25 Una muestra de los cristales se trató con 1 N de NaOH, se extrajo con acetato de etilo y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La pureza óptica del compuesto resultante **(-)-2** fue determinada > 98% mediante HPLC quiral.

Ejemplo de referencia 3

Forma A1 (polimorfo estable) de 1-(2-Dimetilamino-etil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea

1) Cristales de siembra

30 Bajo un calentamiento suave, el compuesto de 1-(2-Dimetilamino-etil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea (1 g) se disolvió en 2-propanol (50 mL). Todos los disolventes se eliminaron bajo presión reducida. Una parte del residuo resultante (0,5 g), bajo un calentamiento

suave, se disolvió en acetona (4,5 mL). Se añadió agua (4,0 mL) hasta que la cristalización comenzó. Se añadió agua adicional (2 mL) y la mezcla se dejó reposar durante 18 h a 0°C (baño de hielo). Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua fría y se secaron (80°C, ~ 0,3 torr) para obtener cristales transparentes (0,45 g) de 1-(2-Dimetilaminoetil)-3-((2*R*,4*aS*,5*R*,10*bS*)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolin-2-ilmetil)-urea. Los cristales fueron utilizados como cristales de siembra (ver sección II).

II) Cristalización

Bajo un calentamiento suave, el compuesto de fórmula I (271,6 g) se disolvió en acetona (2 L). Todos los disolventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo restante (261 g) se disolvió en acetona templada (1 L). Se añadió agua (3 L) lentamente. Cuando se añadió aproximadamente 2,6 L de agua, la solución anteriormente transparente se volvió turbia. Los cristales de siembra (ver la sección I) se añadieron y la mezcla se dejó reposar durante 3 h a 0°C (baño helado). Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua fría. Los cristales obtenidos se secaron durante 3 d (80°C, ~ 1 torr) para proporcionar cristales transparentes (243 g) de 1-(2-Dimetilamino-etil)-3-((2*R*,4*aS*,5*R*,10*bS*)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolin-2-ilmetil)-urea como la forma A1.

Difractograma XRPD (Figura 1)

No., $d/\text{Å}$, $2\theta \pm 0.1$, I/I_0

1, 13.90, 6.35, 100; 2, 11.32, 7.81, 52; 3, 9.74, 9.07, 36; 4, 8.51, 10.38, 27; 5, 6.41, 13.80, 37; 6, 5.40, 16.39, 58; 7, 4.86, 18.22, 94; 8, 4.78, 18.55, 49; 9, 4.35, 20.39, 55; 10, 4.30, 20.65, 54

Espectro Raman (Figura 4)

Número de ondas/cm⁻¹

3059 ± 1.5 m, 2948 ± 1.5 m, 2922 ± 1.5 m, 2897 ± 1.5 m, 2867 ± 1.5 m, 2783 ± 1.5 m,, 1663 ± 1.5 w, 1627 ± 1.5 s, 1606 ± 1.5 m, 1587 ± 1.5 w, 1457 ± 1.5 m, 1374 ± 1.5 w, 1346 ± 1.5 w, 1330 ± 1.5 m, 1320 ± 1.5 w, 1264 ± 1.5 w, 1204 ± 1.5 w, 1190 ± 1.5 w, 1159 ± 1.5 w, 1132 ± 1.5 w, 1083 ± 1.5 w, 1064 ± 1,5 m, 1029 ± 1.5 m, 1002 ± 1.5 m, 955 ± 1.5 w, 925 674 ± 1.5 m, 621 ± 1.5 w, 507 ± 1.5 w, 456 ± 1.5 w,

Espectro IR (Figura 7)

Número de ondas/cm⁻¹

3452 ± 1.5 w, 3301 ± 1.5 m, 3063 ± 1.5 w, 3033 ± 1.5 w, 2945 ± 1.5 m, 2923 ± 1.5 w, 2896 ± 1.5 w, 2863 ± 1.5 w, 2830 ± 1.5 w, , , 1660 ± 1.5 m, 1627 ± 1.5 s, , 1524 ± 1.5 w, 1496 ± 1.5 w,, 1455 ± 1.5 m, 1320 ± 1.5 s, 1262 ± 1.5 m, 1202 ± 1.5 w, 1189 ± 1.5 m, 1161 ± 1.5 m, 1129 ± 1.5 m, 1104 ± 1.5 s, 1070 ± 1.5 m, 1064 ± 1.5 w, 1029 ± 1.5 m, 952 ± 1.5 w, 941 ± 1.5 w, 904 ± 1.5 w, 880 ± 1.5 w, 867 ± 1.5 w, 833 ± 1.5 m, 827 ± 1.5 m, 760 ± 1.5 m, 707 ± 1.5 m, 672 ± 1.5 w, 644 ± 1.5 w, 635 ± 1.5 m,, 505 ± 1.5 w, 455 ± 1.5 w

Ejemplo de referencia 4

La forma A2 (polimorfo metaestable) de 1-(2-Dimetilamino-etil)-3-((2*R*,4*aS*,5*R*,10*bS*)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolin-2-ilmetil)-urea

La forma A1 de 1-(2-Dimetilamino-etil)-3-((2*R*,4*aS*,5*R*,10*bS*)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolin-2-ilmetil)-urea (50 mg, 0,105 mmol) se dispensó en n-heptano (200 mL) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La suspensión se transfirió a una placa de Petri y se secó en una cámara de secado en aire a 40°C durante 1 día. La sustancia recristalizada se identificó como 1-(2-Dimetilamino-etil)-3-((2*R*,4*aS*,5*R*,10*bS*)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolin-2-ilmetil)-urea en la forma polimórfica A2.

Difractograma XRPD (Figura 2)

No., $d/\text{Å}$, $2\theta \pm 0.1$, I/I_0 5.96, 14.8, 25; 6, 5.36, 16.5, 28; 7, 4.65, 19.1, 93; 8, 4.56, 19.5, 27; 9, 4.25, 20.9, 41; 10 ,4.20, 21.1, 27

Espectro Raman (Figura 5)

Número de ondas/cm⁻¹

3060 ± 1.5 m, 2946 ± 1.5 m, 2865 ± 1.5 w, 2779 ± 1.5 w, 1624 ± 1.5 m, 1606 ± 1.5 m, 1587 ± 1.5 m, 1443 ± 1.5 m, 1328 ± 1.5 m, 1261 ± 1.5 w, 1179 ± 1.5 w, 1157 ± 1.5 w, 1063 ± 1.5 w, 1030 ± 1.5 m, 1002 ± 1.5 m, 896 ± 1.5 m, 831 ± 1.5 w, 800 ± 1.5 w, 764 ± 1.5 m, 745 ± 1.5 w, 674 ± 1.5 w, 621 ± 1.5 w, 504 ± 1.5 w

5 Espectro IR (Figura 8)

Número de ondas/cm⁻¹

3451 ± 1.5 w, 3306 ± 1.5 m, 3064 ± 1.5 w, 3032 ± 1.5 w, 2943 ± 1.5 m, 2924 ± 1.5 w, 2896 ± 1.5 w, 2861 ± 1.5 w, 2828 ± 1.5 w, 1658 ± 1.5 m, 1626 ± 1.5 s, 1570 ± 1.5 m, 1524 ± 1.5 m, 1496 ± 1.5 w, 1455 ± 1.5 m, 1320 ± 1.5 s, 1261 ± 1.5 m, 1202 ± 1.5 w, 1188 ± 1.5 m, 1160 ± 1.5 m, 1131 ± 1.5 m, 1104 ± 1.5 s, 1071 ± 1.5 m, 1064 ± 1.5 m, 1029 ± 1.5 m, 954 ± 1.5 w, 941 ± 1.5 w, 904 ± 1.5 w, 880 ± 1.5 w, 869 ± 1.5 w, 833 ± 1.5 m, 761 ± 1.5 m, 706 ± 1.5 m, 672 ± 1.5 w, 645 ± 1.5 w, 635 ± 1.5 m, 503 ± 1.5 w, 455 ± 1.5 w.

Ejemplo de referencia 5

Forma A3 (polimorfo metaestable) de 1-(2-Dimetilamino-etil)-3-((2*R*,4*aS*,5*R*,10*bS*)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolin-2-ilmetil)-urea

15 La forma A1 (100 mg, 0,210 mmol) se dispensó en n-heptano (35 mL) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El precipitado se filtró utilizando un filtro de papel e inmediatamente se secó en vacío. La sustancia se identificó como 1-(2-Dimetilamino-etil)-3-((2*R*,4*aS*,*R*5, 10*bS*)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahidro-2*H*-pirano[3,2-*c*]quinolin-2-ilmetil)-urea en la forma polimórfica A3.

Difractograma XRPD

20 No., d/Å, 2θ 6 0.1 , I/Io

1, 23.81, 3.7, 100; 2, 19.74, 4.5, 68, 3, 15.56, 5.7, 55; 4, 11.96, 7.4, 45; 5, 9.99, 8.8, 30; 6, 9.22, 9.6, 28; 7, 8.57, 10.3, 25; 8, 7.87, 11.2, 26; 9, 7.41, 11.9, 30; 10, 6.41, 13.8, 26; 11, 5.96, 14.9, 34; 12, 5.80, 15.3, 28; 13, 5.35, 16.6, 35; 14, 5.21, 17.0, 24; 15, 4.95, 17.9, 28; 16, 4.81, 18.4, 32; 17, 4.64, 19.1, 75; 18, 4.43, 20.0, 25; 19, 4.24, 21.0, 43; 20, 4.15, 21.4, 30; 21, 3.95, 22.5, 15; 22, 3.75, 23.7, 20; 23, 3.65, 24.3, 19; 24, 3.45, 25.8, 11; 25, 3.38, 26.4, 15; 26, 3.26, 27.4, 11; 27, 3.03, 29.4, 9; 28, 2.87, 31.2, 7; 29, 2.74, 32.6, 8; 30, 2.44, 36.9, 5; 31, 2.32, 38.8, 6; 32, 2.18, 41.3, 6; 33, 2.13, 42.4, 6; 34, 3.00, 29.8, 9; 35, 3.60, 24.7, 17; 36, 7.31, 12.1, 29; 37, 5.04, 17.6, 21; 38, 3.86, 23.0, 14; 39, 4.32, 20.6, 21.

Espectro Raman (Figura 6)

Número de ondas/cm⁻¹

30 3066 ± 1.5 m, 3060 ± 1.5 s, 2946 ± 1.5 s, 2863 ± 1.5 m, 2779 ± 1.5 w, 1624 ± 1.5 s, 1606 ± 1.5 m, 1444 ± 1.5 m, 1328 ± 1.5 m, 1261 ± 1.5 m, 1179 ± 1.5 m, 1157 ± 1.5 m, 1063 ± 1.5 w, 1030 ± 1.5 m, 1002 ± 1.5 s, 896 ± 1.5 m, 831 ± 1.5 m, 800 ± 1.5 m, 764 ± 1.5 m, 674 ± 1.5 m, 621 ± 1.5 m, 504 ± 1.5 m

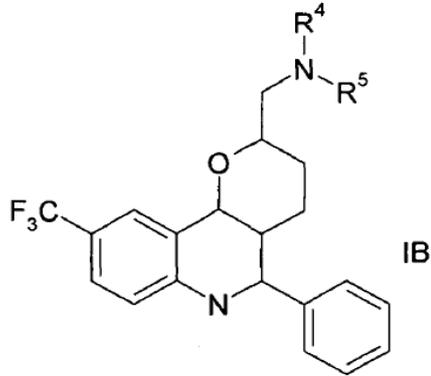
Espectro IR (Figura 9)

Número de ondas/cm⁻¹

35 3306 ± 1.5 m, 2943 ± 1.5 m, 2861 ± 1.5 m, 1658 ± 1.5 m, 1626 ± 1.5 s, 1570 ± 1.5 m, 1525 ± 1.5 m, 1455 ± 1.5 m, 1320 ± 1.5 s, 1261 ± 1.5 m, 1188 ± 1.5 m, 1160 ± 1.5 m, 1131 ± 1.5 m, 1104 ± 1.5 m, 1064 ± 1.5 m, 1029 ± 1.5 m, 833 ± 1.5 m, 761 ± 1.5 m, 706 ± 1.5 m, 635 ± 1.5 m

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la fabricación de un compuesto enantioméricamente enriquecido o puro de fórmula IB

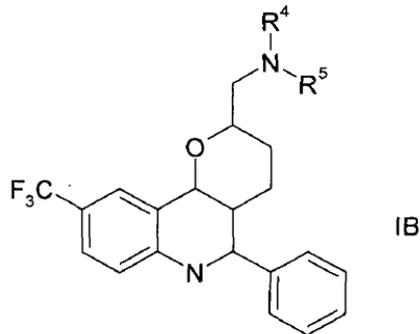


en donde

- 5 R⁴ es H, y
 R⁵ es H o metilo;

que comprende las siguientes etapas:

- a) un compuesto racémico o no enantioméricamente puro de fórmula IB



10 en donde

R⁴ y R⁵ son tal como se define anteriormente;

se hace reaccionar con un ácido (2*R*,3*R*)-(-)-di-O-benzoil tartárico, de tal manera que se forme un compuesto cristalino, y

- 15 b) el complejo formado en la etapa a) es aislado y tratado con una base para obtener un compuesto enantioméricamente enriquecido o puro de fórmula IB.

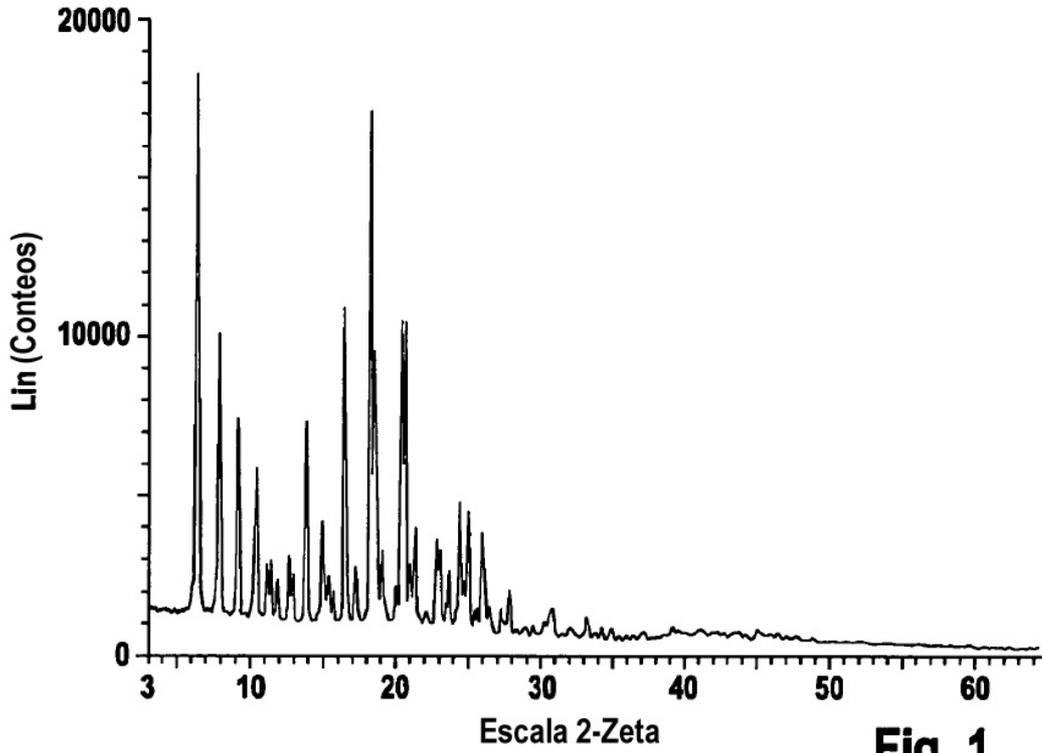


Fig. 1
XRPD, Forma A1

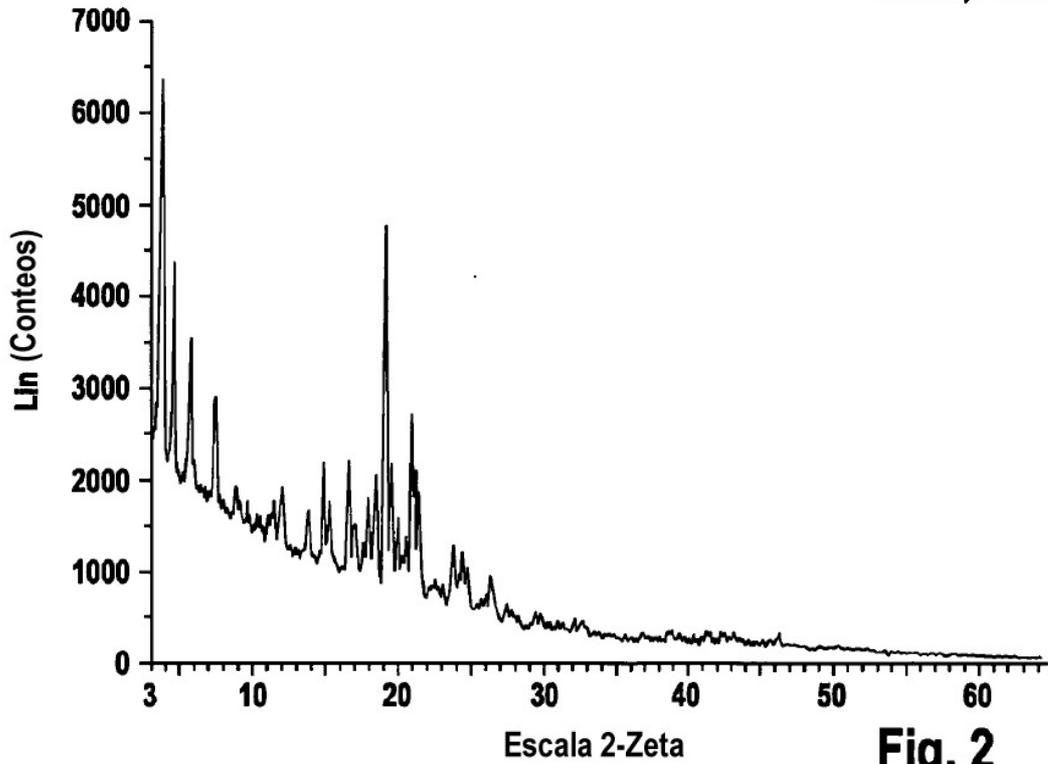


Fig. 2
XRPD, Forma A2

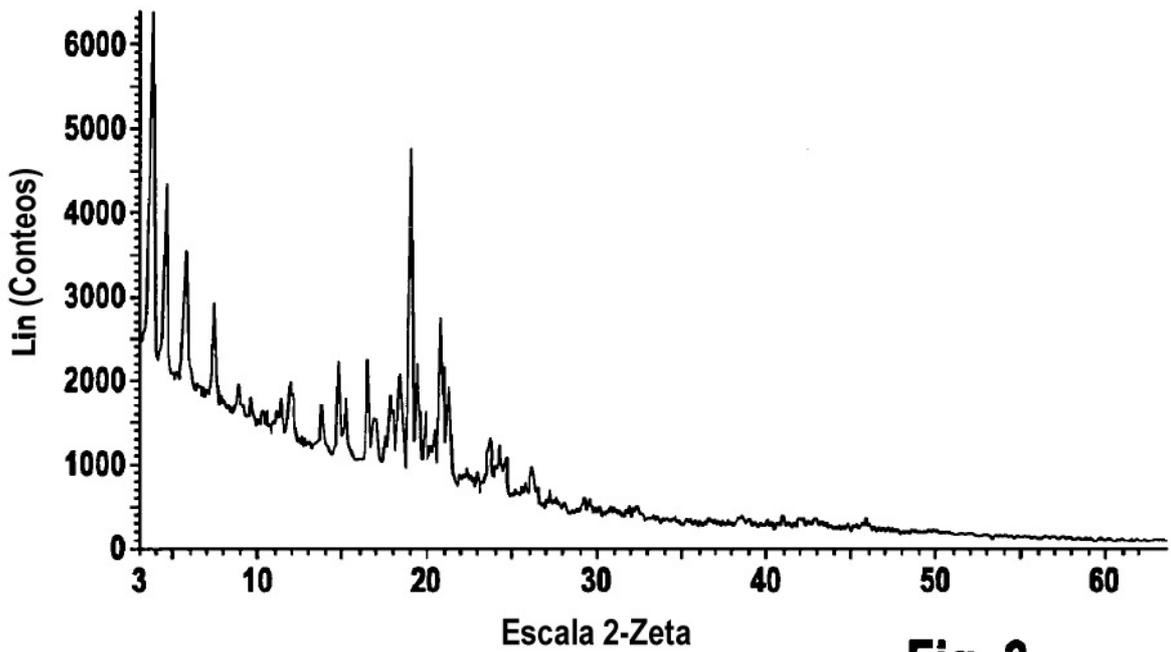


Fig. 3
XRPD, Forma A3

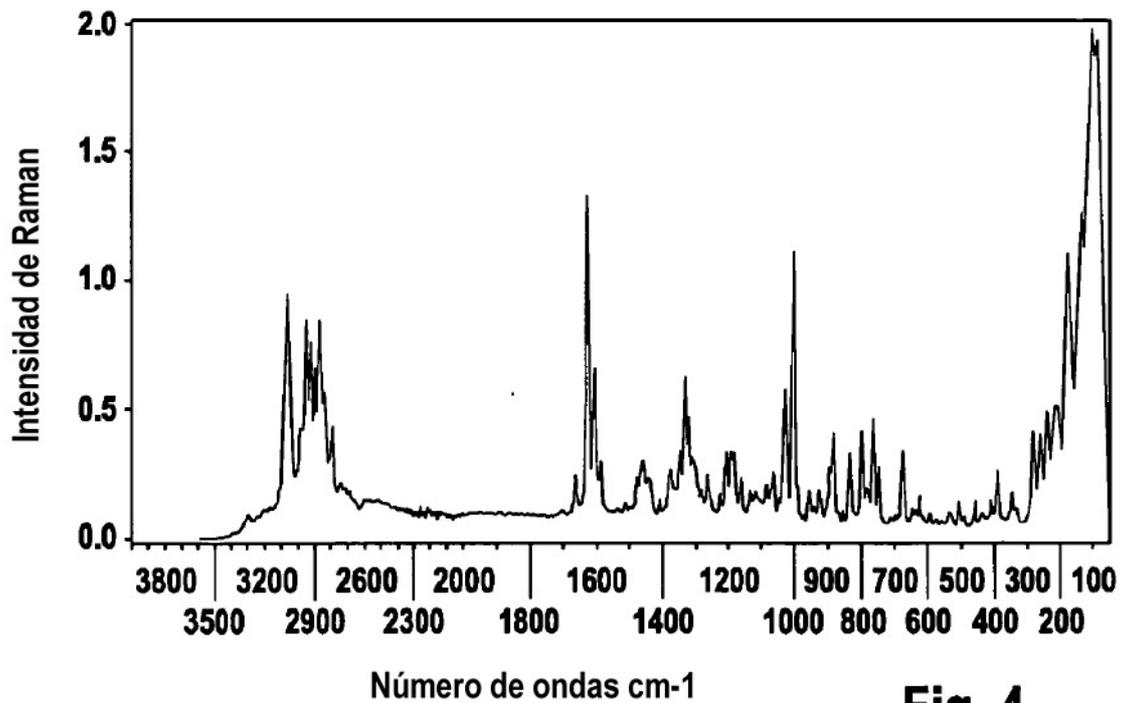


Fig. 4
Espectro Raman,
Forma A1

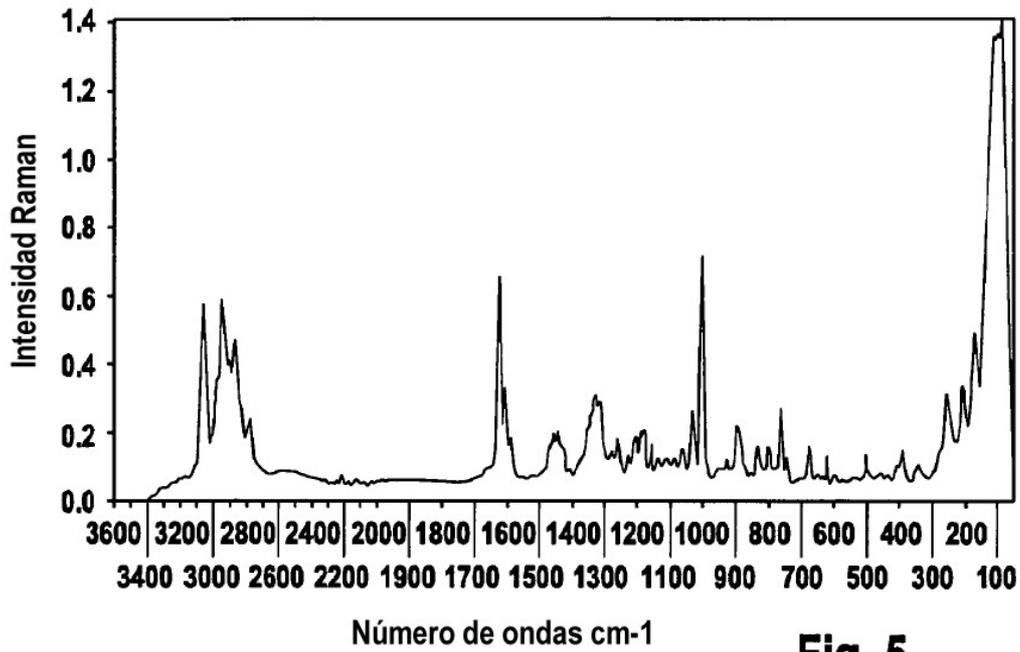


Fig. 5
Espectro Raman,
Forma A2

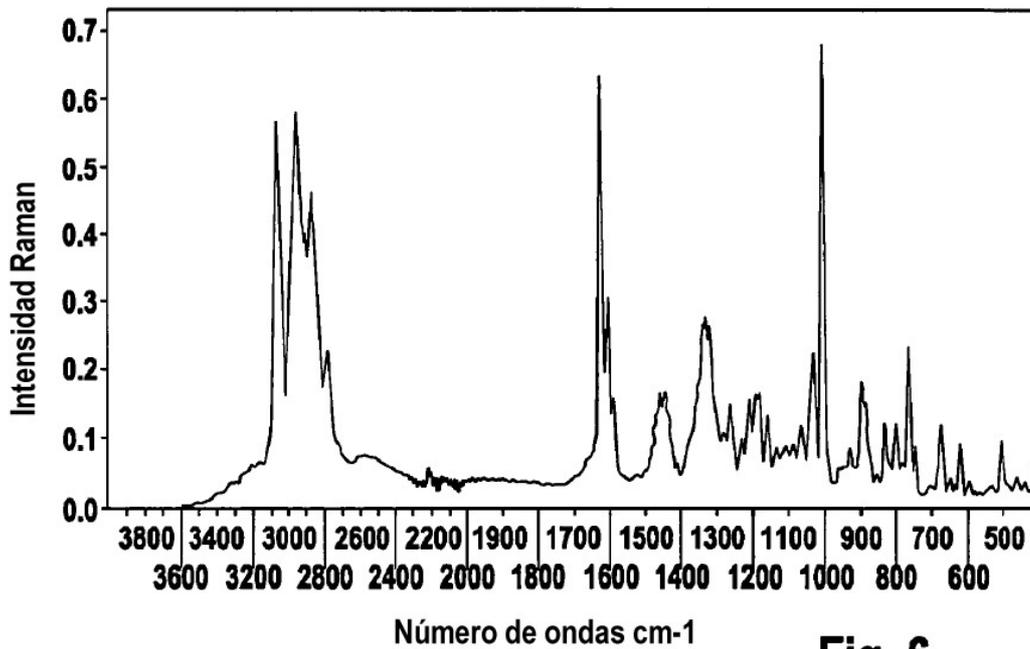


Fig. 6
Espectro Raman,
Forma A3

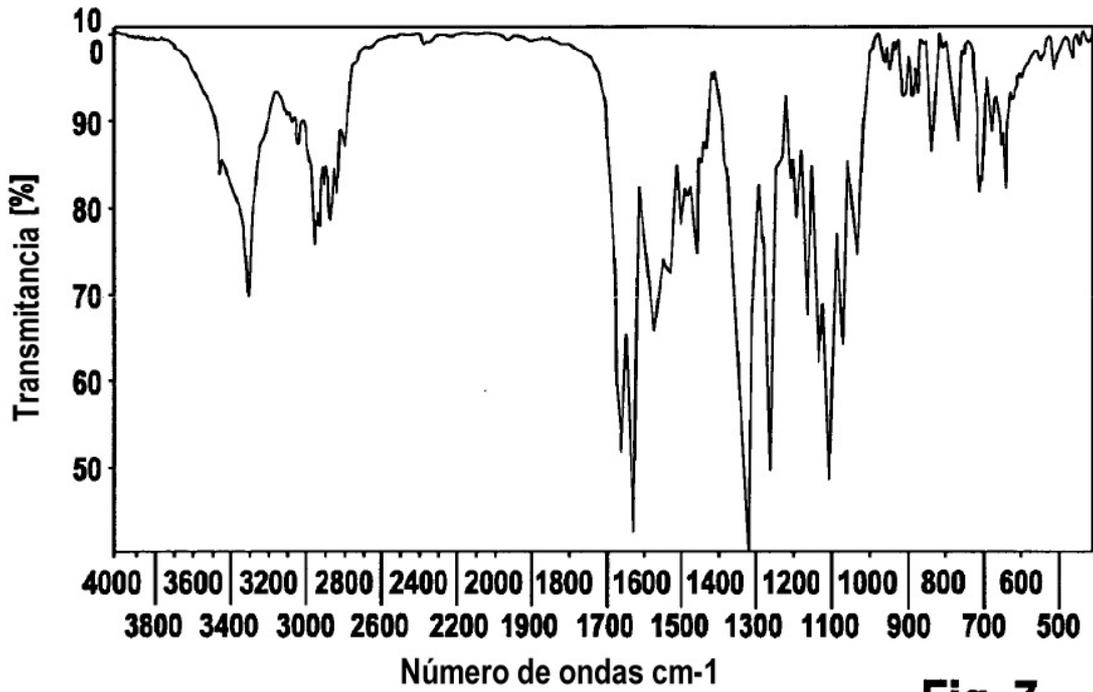


Fig. 7
Espectro IR,
Forma A1

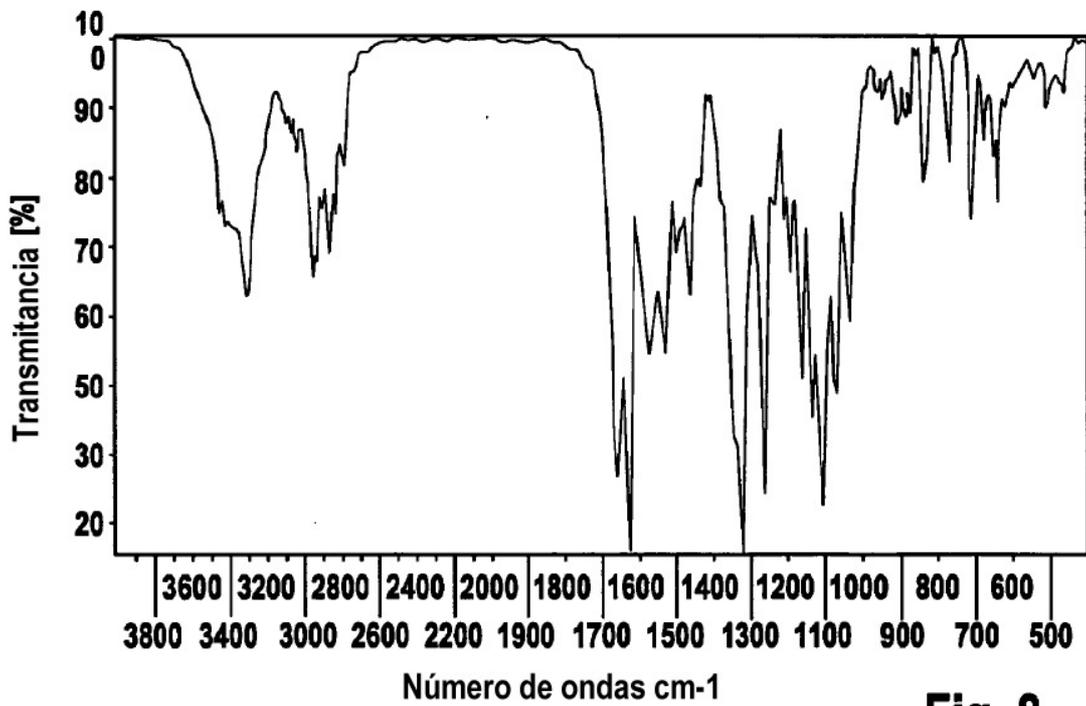


Fig. 8
Espectro IR,
Forma A2

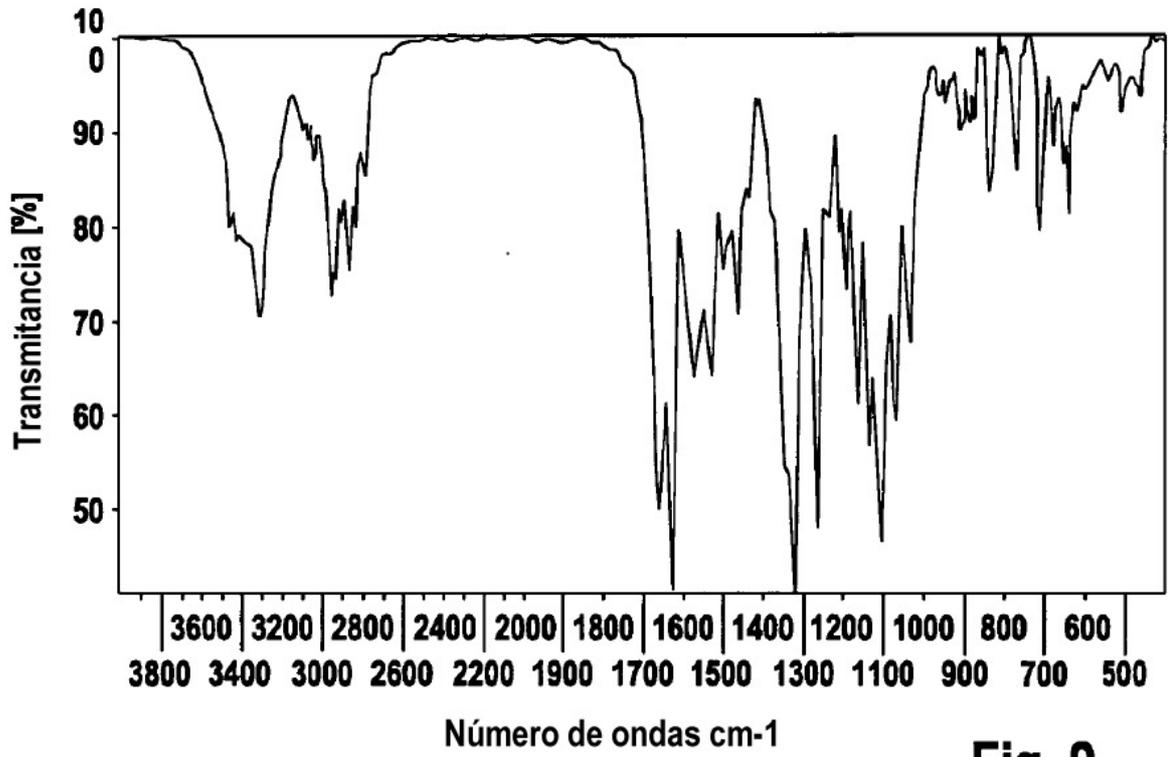


Fig. 9

Espectro IR,
Forma A3