

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 287**

51 Int. Cl.:

C07D 211/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2011 E 11734208 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015 EP 2593429**

54 Título: **Procedimiento de preparación de ácido bifenil 2-ilcarbámico**

30 Prioridad:

13.07.2010 US 363725 P

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

28.08.2015

73 Titular/es:

**THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC
(100.0%)
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

COLSON, PIERRE-JEAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 544 287 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

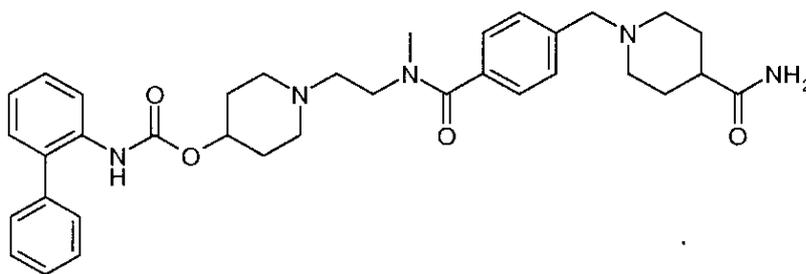
Procedimiento de preparación de ácido bifeníl 2-ilcarbámico

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a procedimientos de preparación de éster de 1-(2-([4-(4-carbamoilpiperidin-1-metil)benzoil]metilamino)etil)piperidin-4-ilo del ácido bifeníl-2-ilcarbámico. La invención se refiere además a procedimientos para preparar una base libre cristalina de este éster. La invención también se refiere a un procedimiento para preparar un intermedio en la síntesis del éster y la base libre cristalina.

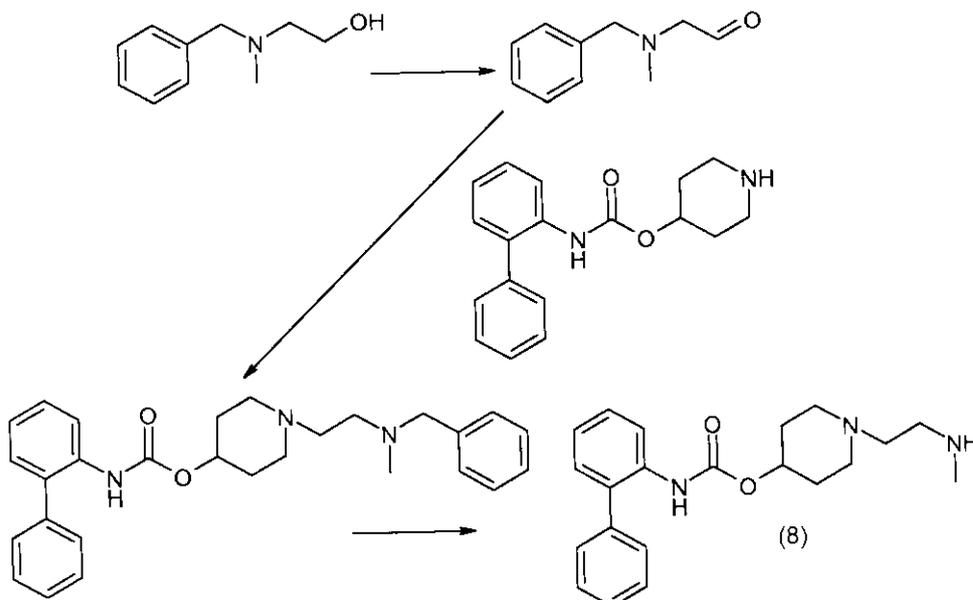
Estado de la técnica

10 La patente U.S. nº. 7.228.657, expedida Mammen y otros, divulga nuevos compuestos de bifenílo que se espera que sean útiles para tratar trastornos pulmonares tales como la enfermedad obstructiva crónica y el asma. En particular, el compuesto éster de 1-(2-([4-(4-carbamoilpiperidin-1-metil)benzoil]metilamino)etil)piperidin-4-ilo del ácido bifeníl-2-ilcarbámico está descrito específicamente en la presente solicitud como que posee actividad antagonista o anticolinérgica y está representado por la fórmula I:



(I)

15 El compuesto de fórmula I se sintetiza partir del compuesto 8, que se describe como que se prepara a partir de la oxidación de 2-(bencilamino)etanol al intermedio aldehído, a lo que sigue aminación reductora con piperidin-4-ilo del éster de ácido bifeníl-2-ilcarbámico y debencilación:



(8)

20 Sin embargo, si bien este procedimiento se comporta bien a pequeña escala, es difícil escalar el intermedio aldehído debido a su inestabilidad y típicamente se han observado bajos rendimientos.

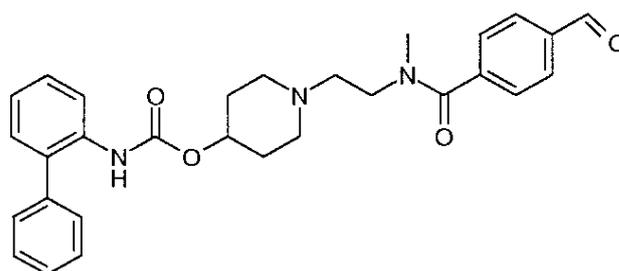
Existe, por tanto, la necesidad de un procedimiento eficiente de preparación del compuesto 8 como material puro de alta pureza y un buen rendimiento global, sin tener que aislar intermedios. La invención atiende estas necesidades.

Se administran ventajosamente por inhalación directamente en el tracto respiratorio agentes terapéuticos útiles para

tratar trastornos pulmonares o respiratorios. A este respecto, se han desarrollado varios tipos de dispositivos farmacéuticos de inhalación para administrar agentes terapéuticos por inhalación, incluidos inhaladores para polvo sólido, inhaladores de dosis medidas e inhaladores de nebulización. Cuando se preparan composiciones y formulaciones farmacéuticas para uso en tales dispositivos, es muy deseable tener una forma cristalina del agente terapéutico que no sea higroscópica ni deliquescente y que tenga un punto de fusión relativamente alto, que permita micronizar el material sin una descomposición significativa.

En la patente U.S. nº. 7.700.777, expedida a Axt y otros, se ha informado de un difosfato cristalino del compuesto de fórmula I y se describe una base libre cristalina (identificada como forma III) en la publicación de solicitud de patente U.S. nº. 2011/0015163, expedida a Woollham.

El compuesto de fórmula I se describe como que se prepara haciendo reaccionar el compuesto 8 con 4-carboxibenzaldehído formando el núcleo de aldehído 10



(10),

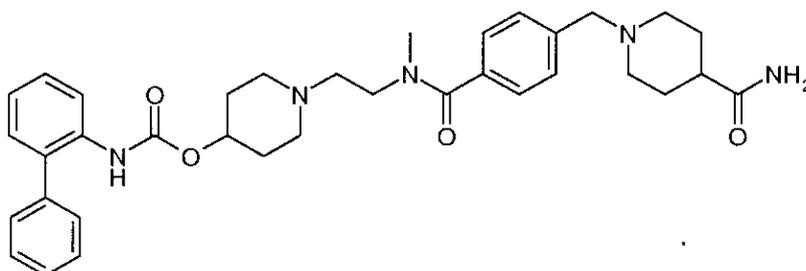
que luego se aísla antes de combinarlo con isonipicotamida en presencia de un agente reductor formando el compuesto de fórmula I. El difosfato cristalino se prepara por contacto del compuesto separado y purificado de fórmula I con ácido fosfórico. La base libre cristalina (forma III) se puede preparar luego a partir del difosfato cristalino.

Existe, por tanto, la necesidad de un procedimiento eficiente para preparar la base libre cristalina (forma III). Es deseable desarrollar un procedimiento que no requiera primeramente la preparación del difosfato cristalino. La invención resta atención a estas necesidades.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar la base libre cristalina (forma III) del éster de 1-(2-[[4-(4-carbamoylpiperidin-1-metil)benzoyl]metilamino]etil)piperidin-4-ilo del ácido bifenil-2-ilcarbámico. descrito en la publicación de la solicitud de patente U.S nº. 2011/0015163 expedida a Woollham. La Forma III se caracteriza por un esquema de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores de 2θ de $6,6\pm 0,1$, $13,1\pm 0,1$, $18,6\pm 0,1$, $19,7\pm 0,1$, y $20,0\pm 0,1$; se caracteriza además por tener cinco o más picos adicionales a 20 valores seleccionados entre $8,8\pm 0,1$, $10,1\pm 0,1$, $11,4\pm 0,1$, $11,6\pm 0,1$, $14,8\pm 0,1$, $15,2\pm 0,1$, $16,1\pm 0,1$, $16,4\pm 0,1$, $16,9\pm 0,1$, $17,5\pm 0,1$, $18,2\pm 0,1$, $19,3\pm 0,1$, $16,9\pm 0,1$, $20,8\pm 0,1$, $21,1\pm 0,1$, $21,7\pm 0,1$ y $22,3\pm 0,1$.

Un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar una base libre cristalina (Forma III) del compuesto de fórmula I:



(I)

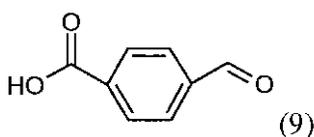
procedimiento que comprende las etapas de

(a) acoplar un compuesto de fórmula 8:



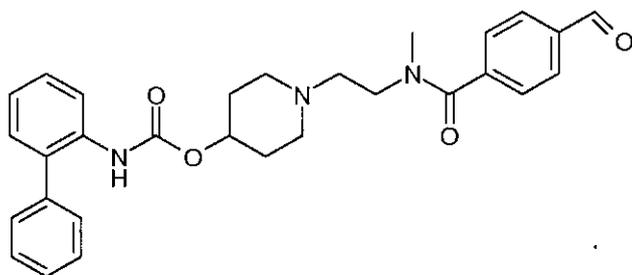
(8)

en presencia de un reactivo de acoplamiento con un compuesto de fórmula 9



(9)

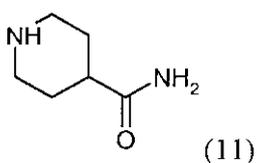
para que resulte un compuesto de fórmula 10



(10);

5

(b) aminación reductora del compuesto de fórmula 10 y un compuesto de fórmula 11:



(11)

en presencia de un agente reductor obteniéndose el compuesto de fórmula I, en la que la destilación azeotrópica de agua se realiza a una temperatura elevada antes de la adición del agente reductor, y la aminación reductora se realiza a temperatura ambiente;

10

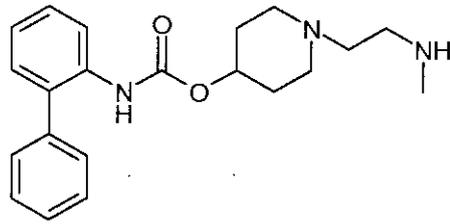
(c) poner en contacto el producto de la etapa (b) con acetato de isopropilo, opcionalmente añadiendo un cristal de siembra de la base libre cristalina (Forma III) formándose un sólido, que se aísla y

(d) poner en contacto el producto de la etapa (c) con tolueno, opcionalmente añadiendo un cristal de siembra de la base libre cristalina (forma III) formándose un sólido, que se aísla como la base libre cristalina (Forma III), realizándose la etapa (a) y la (b) en la misma mezcla de reacción sin aislar el intermedio de la etapa (a).

15

La presente invención se refiere además a un procedimiento mejorado para preparar un intermedio útil para preparar la base libre cristalina (Forma III). Consecuentemente, otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 8:

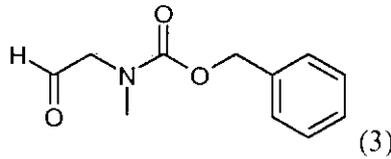
20



(8),

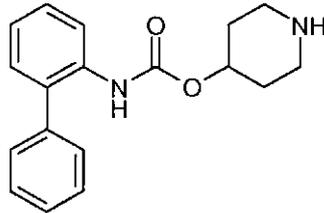
procedimiento que comprende las etapas de

5 (a)aminación reductora de un compuesto de fórmula 3:



(3)

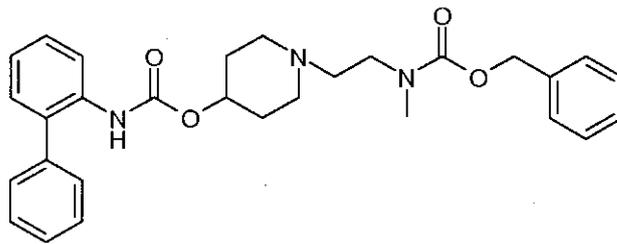
y un compuesto de fórmula 6:



(6);

10

en presencia de un agente reductor, para obtener el compuesto de fórmula 7:



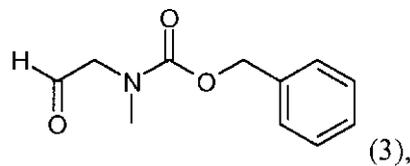
(7);

y

15

(b) debencilación del compuesto de fórmula 7 para que resulte el compuesto de fórmula 8, realizándose la etapa (a) y la (b) en la misma mezcla de reacción sin aislar el intermedio de la etapa (a).

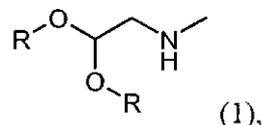
La presente invención se refiere también a un procedimiento mejorado para preparar un compuesto de la fórmula 3:



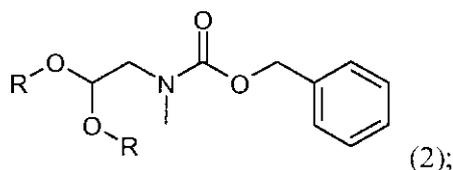
(3),

procedimiento que comprende las etapas de

(i) protección carbobenciloxi de un compuesto de fórmula 1:



5 en la que cada R es independientemente alquilo C₁₋₆ o se usa para formar un dioxano o dioxolano, obteniéndose el compuesto de fórmula 2



y

10 (ii) desprotección del acetal del compuesto de fórmula 2, obteniéndose el compuesto de fórmula 3. En una realización, el compuesto de fórmula 3 se puede usar directamente en la síntesis del compuesto de fórmula 8 sin aislarlo previamente de intermedios de reacción, generando así menos desecho y mejorando comparativamente la eficiencia global y el rendimiento del procedimiento.

Descripción detallada de la invención

15 La invención se refiere a nuevos procedimientos para preparar compuestos de fórmula 8 y una base libre cristalina (Forma III) del compuesto de fórmula I. Entre otras ventajas, el procedimiento de preparar compuestos de fórmula 8 y el procedimiento para preparar la base libre cristalina se realizan en un recipiente de reacción individual sin aislamiento de productos de reacción intermedio, generando menos desechos y mejorando la eficiencia y el rendimiento global del procedimiento en comparación con otros procedimientos.

Definiciones

20 Cuando se describen los compuestos y procedimientos de la invención, se ha de tener en cuenta que los siguientes términos significan lo siguiente a no ser que se indique lo contrario. Además, tal como se usa aquí, la forma “un”, “una” e “y” incluyen las correspondientes formas plurales a no ser que el contexto del uso dicte lo contrario. Los términos “que comprende” y “que incluye” se entiende que son inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales diferentes de los elementos citados. Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condones de reacción, etc., usados aquí se ha de entender como
25 modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”, a no ser que se indique lo contrario. Consecuentemente, los números que aquí se indican son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se trata de obtener con la presente invención. Como mínimo, y no como un intento para limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada número se debe interpretar al menos a la luz de los dígitos significativos indicados y aplicando técnicas de redondeo ordinarias.

30 Tal como se usa aquí, la frase “que tiene la fórmula ”o“ que tiene la estructura” no tiene carácter limitativo y se usa de la misma manera en que se usa comúnmente el término “que comprende”. Todos los otros términos usados aquí se usan en su significado ordinario según lo entienden los expertos de cualificación normal en la técnica den que actúan.

Condiciones del procedimiento

35 Se apreciará que si bien se dan condiciones de procedimiento específicas (esto es, temperaturas de cristalización, tiempos, proporciones molares de reactantes, disolventes, presiones, etc.), también se puedan usar otras condiciones de procedimiento a no ser que se establezca lo contrario. Las relaciones molares descritas en los métodos de la invención se pueden determinar fácilmente por diversos métodos asequibles a los expertos en la técnica. Por ejemplo, por RMN ¹H. O se pueden usar alternativamente métodos de HPLC para determinar la
40 relación molar

Entre los diluyentes inertes adecuados para uso en el procedimiento de la invención figuran, a modo de ejemplo y no limitativo, diluyentes orgánicos tales como ácido acético, tetrahidrofuro (THF), 2-metiltetrahidrofuro, (MeTHF),

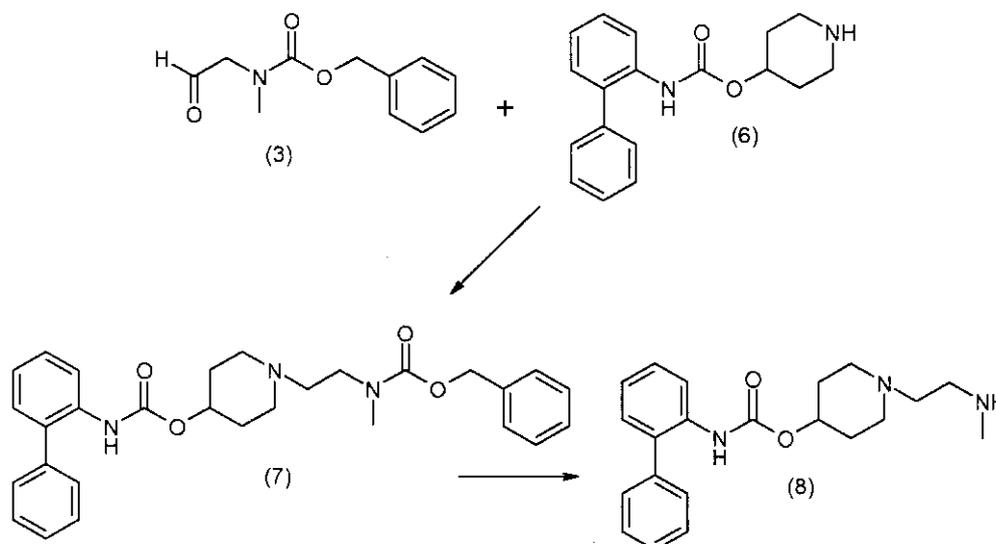
acetonitrilo (MeCN), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), α -ceton, acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metil t-butil éter, cloroformo (CHCl_3), tetracloruro de carbono (CCl_4), 1,4-dioxano, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol y similares. También se pueden usar diluyentes acuosos, entre ellos agua y diluyentes acuosos ácidos. También se contemplan combinaciones de cualesquiera de los diluyentes anteriores.

Hay numerosas bases que son adecuadas para uso en los procedimientos de la invención. Entre los ejemplos de bases orgánicas figuran, a modo ilustrativo y no limitativo, aminas incluidas alquilaminas primarias (por ejemplo metilamina, etanolamina, los agentes tampón tris y similares), alquilaminas secundarias (por ejemplo, dimetilamina, metilatanolamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) y similares), aminas terciarias (por ejemplo trimetilamina, trietilamina, trietildiamina, y similares); compuestos de amonio tales como trióxido de amonio e hidrazina; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido sódico, metóxido sódico, hidróxido potásico, t-butoxido potásico, y similares; hidruros metálicos y sales carboxilato de metales alcalinos tales como acetato sódico y similares). Entre los ejemplos de bases inorgánicas figuran, a modo ilustrativo y no limitativo, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato sódico, bicarbonato sódico y similares; otros carbonatos tales como carbonato cálcico y similares; y fosfatos de metales alcalinos tales como fosfato potásico y similares).

Tipicamente todas las reacciones se realizan a temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -78°C a aproximadamente 110°C , por ejemplo a temperatura ambiente. En algunos casos las reacciones se efectuaron a temperatura ambiente y no se midió la temperatura. Ha de entenderse que la temperatura ambiente se puede medir para significar una temperatura dentro del intervalo comúnmente asociado la temperatura ambiente en un ambiente de laboratorio y típicamente estará en del intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 30°C . En otros casos, las reacciones tuvieron lugar a temperatura ambiente y la temperatura se midió realmente y se registró. Las reacciones se pueden controlar usando cromatografía en capa delgada (TLC), cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) y/o LCM hasta finalizar. Las reacciones pueden durar minutos, pueden durar horas, típicamente de 1-2 h a 48 horas, o días, como puede ser 3-4 días.

Finalizado el procedimiento, el producto resultante se puede tratar con el fin de obtener el producto deseado. Por ejemplo, el producto se puede someter a uno o varios de los procesos siguientes; concentración o reparto por ejemplo, entre EtOAc y agua o entre THF al 5% en EtOAc y ácido fosfórico 1M); extracción (por ejemplo con EtOAc, CHCl_3 , DM, HCl); lavado (por ejemplo con etanol, heptanos, NaCl saturado acuoso, bicarbonato sódico saturado, Na_2CO_3 , 5%); CHCl_3 o NaOH 1M); destilación, secado (por ejemplo sobre MgSO_4 , sobre Na_2SO_4 , bajo nitrógeno o a presión reducida); precipitación, filtración, cristalización (por ejemplo en etanol, heptanos o acetato de isopropilo), y/o concentración (por ejemplo en vacío). Mas específicamente, después de finalizado el proceso de cristalización, se puede aislar el compuesto cristalino de la mezcla de reacción por cualquier medio convencional tal como precipitación, concentración, centrifugación, secado (por ejemplo a temperatura ambiente) y similares.

COMPUESTO DE FÓRMULA 8



El procedimiento de preparación del compuesto de fórmula 8 se realiza en dos etapas y se conduce en un recipiente de reacción individual sin aislar productos de reacción e intermedios. Generalmente, para un

procedimiento multietapa que se conduce en un recipiente de reacción individual el diluyente inerte se selecciona que sea compatible con los materiales usados en cada etapa. En una realización, el diluyente inerte es el mismo en cada una de las dos etapas usadas para preparar el compuesto de fórmula 8; y en una realización particular, el diluyente inerte es metiltetrahidrofurano.

- 5 La primera etapa del procedimiento es una reacción de aminación reductora que forma el compuesto 7. Esta etapa combina aproximadamente un equivalente del compuesto 6 con aproximadamente un equivalente de compuesto 3 y un equivalente o varios de un agente reductor.

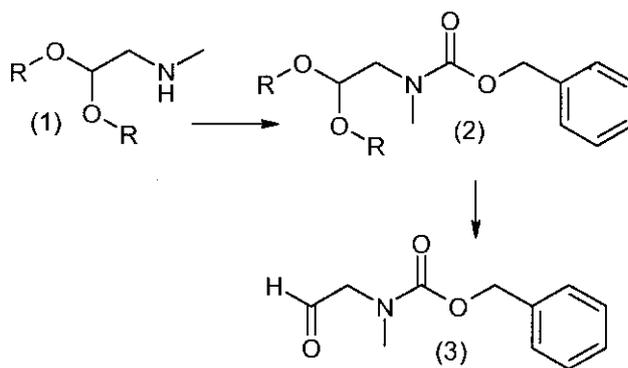
Típicamente, el agente reductor se añade a una mezcla de compuesto 6 y compuesto 3 en un diluyente inerte tal como metiltetrahidrofurano. En una realización, se usan aproximadamente de 1,5 a 2,5 equivalentes del agente reductor en relación a la cantidad de compuesto 6 y la cantidad de compuesto 3; y, en otra realización, aproximadamente 2,0 equivalentes.

Entre los agentes reductores adecuados figuran reactivos hidruro metálico y agentes reductores borano. Entre los ejemplos de reactivos hidruro metálico figuran triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, etc. Entre los ejemplos de agente reductore borano figuran complejo de borano sulfuro de dimetilo, 9-borabicyclo[3.3.1]nonano, complejo de borano 1,2-bis(t-butiltio)etano, complejo de borano t-butilamino, complejo de borano di(t-butil)fosfina, complejo de borano-tetrahidrofurano, etc. En una realización particular, el agente reductor es triacetoxiborohidruro sódico

La formación del compuesto 7 típicamente se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente -5°C y aproximadamente 10°C y, en una realización, a una temperatura de aproximadamente 0°C. Típicamente se deja que la reacción transcurra entre aproximadamente 5 y aproximadamente 60 minutos y, en una realización durante aproximadamente 10 y 20 minutos.

La segunda etapa es la debencilación del compuesto 7 para que resulte el compuesto 8. Típicamente, la debencilación se puede hacer usando hidrógeno o formiato amónico, en presencia de un catalizador tal un catalizador de paladio. Entre los catalizadores representativos figuran, a modo de ejemplo, paladio sobre carbón, hidróxido de paladio sobre carbón, etc. Esta reacción típicamente se realiza a una temperatura entre aproximadamente 20 y 40°C, típicamente aproximadamente 25°C, durante aproximadamente 2-6 horas o hasta que la reacción es sustancialmente completa. Generalmente esta reacción se hace en un gas inerte tal como metanol, etanol, isopropanol, metiltetrahidrofurano y similares. Finalizada totalmente la reacción, típicamente se aísla del compuesto 8 usando procedimientos convencionales tales como extracción, recristalización, cromatografía y similares. En una realización, el compuesto de fórmula 8 se aísla por recristalización usando metil t-butil éter e isopropanol.

COMPUESTO DE FÓRMULA 3



El compuesto de fórmula 3 se prepara por protección carbobenciloxi del compuesto 1, en el que cada R es independientemente alquilo C₁₋₆ o conjuntamente forman un dioxano o dioxalano resultando el compuesto 2, a lo que sigue la desprotección acetal del compuesto 2. El compuesto 1 es comercial o se sintetiza fácilmente por técnicas bien conocidas. Entre los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ figuran metilo y etilo y los ejemplos de grupos dioxano y dioxalano abarcan 1,3-dioxano y 1,3-dioxalano.

Típicamente, el compuesto acetal 1 se disuelve en un diluyente inerte, luego se añade a una base. En una realización, un equivalente del compuesto 1 se combina con uno o varios equivalentes de la base. Luego se hace la protección de la base por adición de cloroformiato de bencilo. Generalmente se usa un exceso del compuesto 1 en relación a la cantidad de cloroformiato de bencilo, típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes del compuesto acetal 1 y, en otra realización, se usan de aproximadamente 1,7 a 1,8 equivalentes. En

una realización, la base es un carbonato de metal alcalino y, en una realización particular, carbonato potásico.

Típicamente, este procedimiento se realiza en un recipiente de reacción individual sin aislamiento de productos intermedios. Generalmente, para un procedimiento multietapas que se realiza en un recipiente de reacción individual, el diluyente inerte se selecciona que sea compatible con los materiales usados en cada etapa. En una realización, el diluyente inerte es el mismo en cada una de las dos etapas usadas para preparar el compuesto 3 y, en una realización particular, el diluyente inerte es metiltetrahidrofurano

Luego la mezcla de base acetal se mantiene típicamente a una temperatura enfriada puesto que la adición de cloruro de benzoilo es exotérmica. En una realización, la mezcla de base acetal se mantiene en un intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C y, en una realización a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C. Después añadir el cloroformiato de bencilo, la mezcla de reacción se mantiene típicamente a aproximadamente temperatura ambiente.

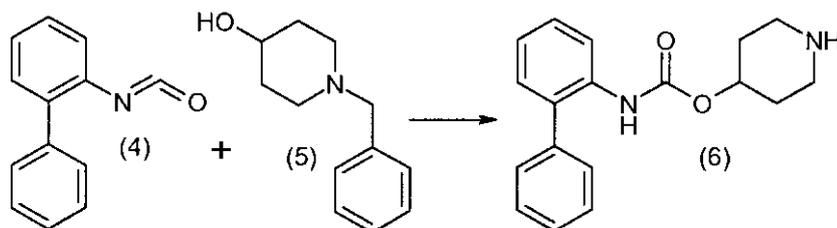
El compuesto 1 y el compuesto 2 tienen un grupo protector acetal que se designa "R", que es un grupo unido por covalencia al acetal que previene de someterse a reacciones indeseadas pero que permite que el acetal se convierta en el aldehído después de tratamiento del grupo protector con un reactivo adecuado. Entre los grupos protectores acetal representativos figuran, no limitativamente, alquilo C₁₋₆, dioxano, dioxolano y similares. En una realización particular, el grupo protector de acetal es metilo. Otros grupos protectores de acetal representativos se describen, por ejemplo, por T.W. Greene y G.M. Wuts, Protecting Group in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley, New York, 1999.

La segunda etapa del procedimiento es una etapa de desprotección del acetal, que implica eliminar el grupo protector de acetal, R, del compuesto 2 para suministrar el compuesto aldehído 3. Para convertir el acetal en aldehído se usan técnicas y reactivos de desprotección estándar tales como HCl y TFA. Véase también T.W. Greene, supra. La protección del compuesto fácilmente disponible seguida de desprotección en condiciones de acidez es descrita también por Martin y otros (1987 J. Org. Chem. 52:1962-1972).

Típicamente, el compuesto 2 y el reactivo de desprotección se combinan en un diluyente inerte. Esta etapa de desprotección típicamente se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C; y en una realización a una temperatura que varía de aproximadamente 15°C a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 20 a aproximadamente 28 horas, y en una realización durante aproximadamente 18 horas o hasta que la reacción sea sustancialmente completa. En una realización, el reactivo de desprotección es HCl y el diluyente inerte es metiltetrahidrofurano.

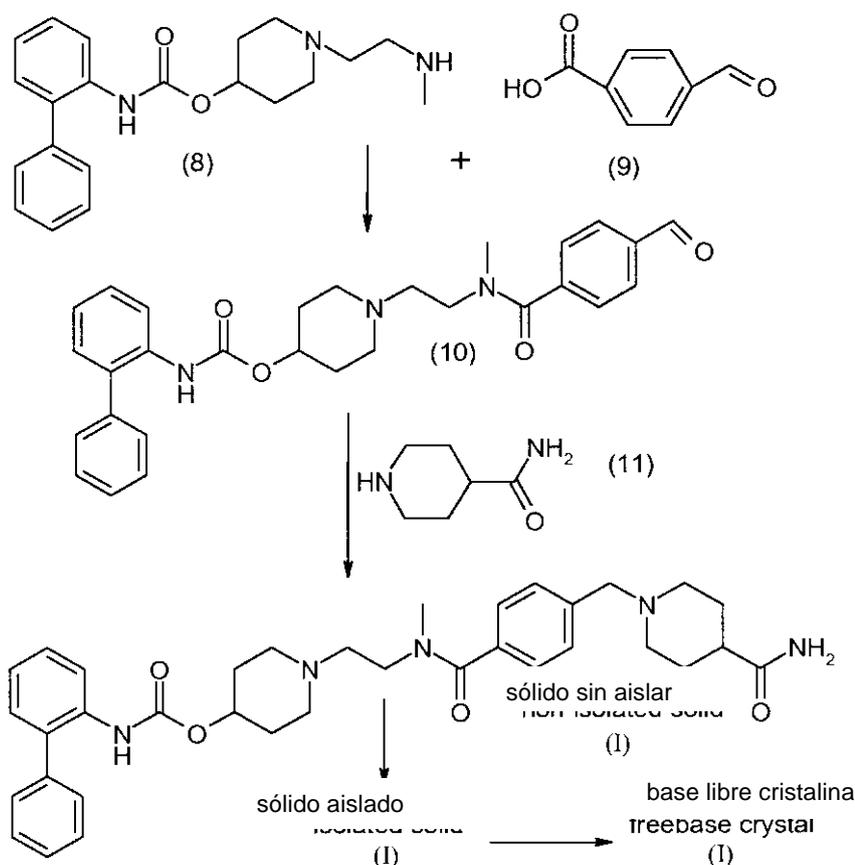
En una realización, el compuesto 3 se puede usar directamente en la síntesis del compuesto 8 sin aislarlo.

COMPUESTO DE FÓRMULA 6



El compuesto carbamato de fórmula 6 se prepara por tratamiento del compuesto isocianato 4 con el compuesto fenol 5, seguido de la eliminación del grupo protector de amino. Aproximadamente se combinan cantidades equimolares de los compuestos isocianato y fenol en una reacción de N-hidro-C-alcoxi para formar el carbamato. El grupo protector de bencilo se puede eliminar por reducción, por ejemplo por reacción con formiato amónico y un catalizador de un metal del Grupo VIII tal como paladio.

BASE LIBRE CRISTALINA DEL COMPUESTO DE FÓRMULA I (FORMA (III))



El procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I se realiza en 4 etapas y las dos primeras etapas se realizan en un recipiente de reacción individual sin aislar productos de reacción intermedios. Generalmente, para un procedimiento multietapas que se realiza en un recipiente de reacción individual, el diluyente inerte se selecciona que sea compatible con los materiales usados en cada etapa. En una realización, el diluyente inerte es el mismo en cada una de las tres primeras etapas usadas para preparar el compuesto de fórmula I; y en una realización particular, el diluyente inerte es metiltetrahidrofurano.

La primera etapa del procedimiento es una reacción de acoplamiento que forma el compuesto 10. Esta etapa implica combinar aproximadamente un equivalente del compuesto amina 8 con uno o varios equivalentes del compuesto ácido carboxílico 9, en presencia de uno o varios equivalentes de un reactivo de acoplamiento de amina-ácido carboxílico o para formar el compuesto 10. El compuesto 9 es comercial y también se puede preparar por procedimientos convencionales usando materiales de partida disponibles en el comercio y reactivos convencionales.

Típicamente, la amina y el ácido carboxílico o se combinan en un diluyente inerte en presencia de un reactivo de acoplamiento formando una mezcla de reacción. En una realización, se usan de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes del ácido carboxílico, en relación a la cantidad de amina; y, en otra realización, se usan aproximadamente 1,0 equivalentes. En una realización, se usan de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes del agente de acoplamiento en relación a la cantidad de amina; y, en otra realización, se usan aproximadamente 1,1 equivalentes.

Entre los reactivos de acoplamiento de amina-ácido carboxílico adecuados figuran: cloruro de 4-(4,6-dimeoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMMC1), tetrafluoroborato (DMTMMBF₄) y hexafluorofosfato (DMTMMPF₆); hexafluorofosfato de (2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (HCTU); hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il006Fitripirrolidinofosfonio (PyBOP) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il-N,N,N',N'tetrametiluronio (HATU); diciclohexilcarbodiimida (DCC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) y carbonildiimidazol (CDI) y similares. En una realización, el reactivo de acoplamiento es un compuesto 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, en particular

DMTMM Cl.

La reacción de acoplamiento típicamente se realiza a temperatura ambiente y, en una realización, a temperatura ambiente durante aproximadamente de 8 a aproximadamente 24 horas, o hasta que la formación del compuesto 10 es sustancialmente completa. Cuando la formación del compuesto 10 es sustancialmente completa, se pueden eliminar por filtración cualesquier sólidos y además el filtrado se puede tratar antes de usarlo en la siguiente etapa. Tal tratamiento puede incluir lavado del filtrado con solución de NaHCO_3 , separación de capas, lavado de la capa orgánica con solución de NaCl , separadas las capas, y desecho de la capa acuosa. También se puede concentrar la capa acuosa (por ejemplo, a presión reducida y a temperatura ambiente antes de usarla la siguiente vez).

La segunda etapa del procedimiento es una reacción de aminación reductora que forma el compuesto de fórmula I (forma no aislada). La etapa implica combinar aproximadamente un equivalente de compuesto 10 con uno o varios equivalentes de compuesto 11 y uno o varios equivalentes de un agente reductor. El compuesto 1 es comercial y también se puede preparar por procedimientos convencionales usando materiales de partida convencionales.

Esta etapa de aminación reductora se realiza a elevada temperatura, y se realiza destilación azeotrópica del agua antes de la adición del agente reductor. Típicamente, la temperatura elevada está en el intervalo de aproximadamente 40-70°C y, en una realización, está en el intervalo de aproximadamente 55-65°C. La destilación azeotrópica generalmente se realiza con un alcohol de bajo peso molecular tal como metano, etano o isopropano. El uso de la destilación azeotrópica evita la reducción de aldehído como una reacción lateral así como minimiza la formación de subproductos.

Típicamente, el agente reductor se añade a una mezcla de compuesto 10 y compuesto 11 en un diluyente inerte tal como isopropanol. En una realización se usan aproximadamente de 2,0 a 4,0 equivalentes del agente reductor y aproximadamente 3,0 equivalentes de compuesto 11, en relación a la cantidad de compuesto 10; y en otra realización, aproximadamente 3,0 equivalentes del agente reductor y aproximadamente 2,0 equivalentes de compuesto 11, en relación a 1,0 equivalentes de compuesto 10. Entre los agentes reductores adecuados figuran reactivos hidruro metálico y agentes reductores borano, como se describe aquí. En una realización particular, el agente reductor es triacetoxiborohidruro sódico. La etapa de aminación reductora típicamente se realiza a una temperatura comprendida entre de aproximadamente 0°C y aproximadamente 65°C; y en una realización a una elevada temperatura inicial que varía de aproximadamente 55°C a aproximadamente 65°C, a la que sigue enfriamiento a aproximadamente temperatura ambiente, efectuándose el enfriamiento adicional a una temperatura entre aproximadamente 15 y 20°C durante la adición del agente reductor, dejando finalmente que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente.

La tercera etapa del procedimiento implica poner en contacto el compuesto de fórmula I (en forma no aislada) con acetato de isopropilo y, en una realización, sembrar seguidamente con una base libre cristalina (Forma III). Típicamente el cristal de siembra se puede preparar como se describe en la publicación de solicitud de patente U.S. nº. 2011/0015163, expedida a Woolham. En una realización, el cristal de siembra está micronizado. Esta etapa típicamente se realiza inicialmente a temperatura ambiente. Después de haberse formado una suspensión, se puede bajar la temperatura para facilitar la precipitación, enfriando generalmente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C. Luego se filtran los sólidos (el compuesto de fórmula I, sólidos aislados) y se usan en la etapa siguiente, generalmente después de lavados con acetato de isopropilo y secado.

La cuarta etapa del procedimiento implica poner en contacto el compuesto de fórmula I (forma no aislada) con tolueno, y en una realización, seguida de siembra con base libre cristalina (Forma III). En una realización, el cristal de siembra está micronizado. Esta etapa típicamente se realiza inicialmente a elevada temperatura, por ejemplo, a una temperatura de entre aproximadamente 75°C y aproximadamente 90°C. La temperatura se puede luego rebajar para facilitar la precipitación, generalmente enfriando inicialmente a una temperatura entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 65°C, enfriando luego a aproximadamente temperatura ambiente. El sólido producido se filtra y seca luego.

Como es bien conocido en el campo de la difracción de rayos X de polvo, las alturas relativas de los picos de los espectros de difracción de rayos X de polvo (PXRD) dependen de un número de factores que se refieren a la preparación de muestras y geometría de instrumentación, mientras que las posiciones de los picos son relativamente insensibles a detalles experimentales. El diagrama de PXRD para el producto sólido se evaluó y determinó que era la Forma III de base libre cristalina por comparación con la Forma III de base libre cristalina descrita en la publicación de solicitud de patente U.S. nº. 2011/0015163 expedida a Woolham.

En los ejemplos que se presentan seguidamente, se describen más detalles en cuanto a condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos representativos o intermedios de la invención.

Ejemplos

Las preparaciones y Ejemplos siguientes se proporcionan para ilustrar realizaciones específicas de la invención. Estas realizaciones específicas, sin embargo, no limitan el alcance de la invención de manera alguna a no ser que

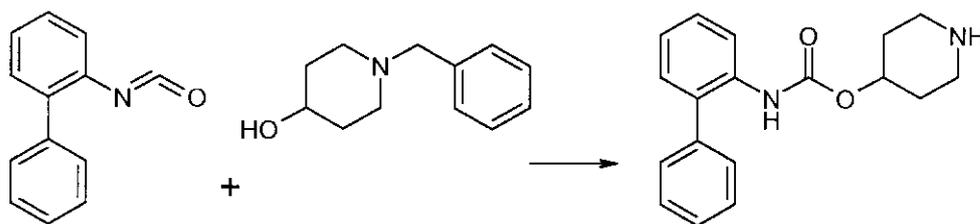
se indique específicamente, las abreviaturas siguientes tienen los significados siguientes a no ser que se indique lo contrario, y cualquiera de las otras abreviaturas usadas y no definidas tiene su significado estándar

	AcOH	ácido acético
	EtOAc	acetato de etilo
5	EtOH	etanol
	IPA	isopropanol
	iPrOAc	acetato de isopropilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
10	MTBE	metil t-butil éter
	MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
	NaHB(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro sódico

Cualesquiera otras abreviaturas usadas aquí pero no definidas tienen su significado estándar aceptado generalmente. A no ser que se indique lo contrario, los reactivos, materiales de partida y disolventes se compraron de suministradores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka y similares) y se usaron sin posterior purificación.

Preparación 1

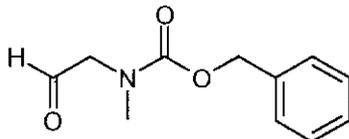
Piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-il-carbámico



.Se calentaron juntos 2-isocianato de bifeníl (97,5 g, 521 mmol) y 1-bencilpiperidin-4-ol (105 g, 549 mmol) a 70°C durante 12 h. Luego la mezcla se enfrió a 50°C y se añadió EtOH (1 l) y seguidamente una pequeña adición de HCl 6M (191 ml). La mezcla resultante se enfrió luego a temperatura ambiente. Se añadió formiato amónico (98,5 g, 1,6 mol) y luego se hizo burbujear vigorosamente nitrógeno gas por la solución durante 20 min. Se añadió paladio sobre carbón activo 20 g, 10% en peso, base seca) y la mezcla se calentó a 40°C durante 12 h, luego se filtró. Se eliminó el disolvente a presión reducida y al residuo en bruto se añadió HCl 1M (40 ml). Se ajustó con NaOH 10N el pH de la mezcla a pH 12. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2x150 ml) y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título (155 g) HPLC (10-70) R=2,52; m/z: [M+H]. Calculado para C₁₈H₂₀N₂O₂ 297,15; hallado 297,3.

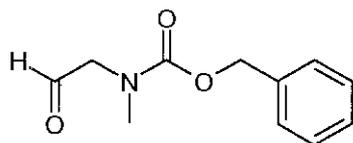
Ejemplo 1

Etapa A: Éster bencílico del ácido (2,2-dimetoxietil)metilcarbámico



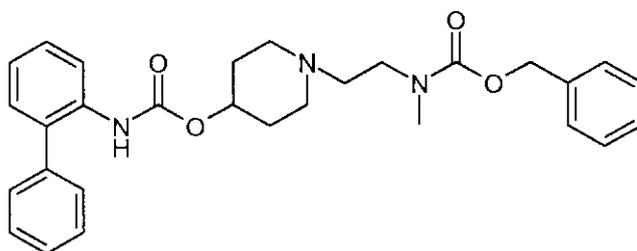
Se mezclaron conjuntamente carbonato potásico (13,8 g, 100 mmol, 1,76 equiv) y agua (46 ml) formando una solución homogénea. La solución se enfrió a 20°C y se añadió metilaminoacetaldehído dimetilacetal 20N (12,8 ml, 100 mmol, 1,8 equiv) y MeTHF (50 ml). La mezcla resultante se enfrió a 2°C. Se añadió clorofornio de bencilo con jeringa, a lo largo de 10 min (la adición es exotérmica). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente hasta que finalizó la reacción. Se separan las capas y la capa orgánica se lavó con CHCl₃ 1N (50 ml), que se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa B: Éster bencílico del ácido metil-(2-oxoetil)carbámico



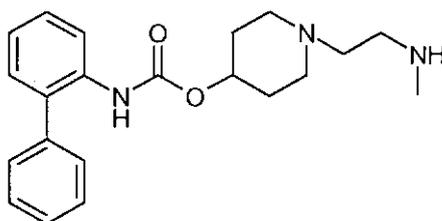
- La mezcla de la etapa previa se combinó con solución 3N de HCl (70 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a 22°C, obteniéndose una solución homogénea de color amarillo pálido. Se añadió a la solución bicarbonato sódico sólido para neutralizar el pH. Se separaron las capas y la capa acuosa se retroextrajo con MeTHF. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a sequedad, obteniéndose el compuesto del título (11,9 g) como un aceite amarillo claro

Etapa C: Éster de 1-[2-(benciloxycarbonilmetilaminoetil)]piperidin-4-ilo del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



- Se mezclaron éster de piperidin-4-ilo del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (31,1 g, 105 mmol, 105 mmol) en MeTHF (150 ml). Se preparó y se añadió a la mezcla de éster una solución de éster bencilico (23 g, 113,4 mmol, 1,05 equiv) de ácido (2-oxoetil)carbámico. La mezcla resultante se calentó a 30°C durante unos pocos minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente a lo largo de una hora. Se enfrió luego la muestra a 3°C y se mantuvo la temperatura durante 1h. Se añadió a porciones NaHB(OAc)₃ (35,1 g, 170 mmol 2,0 equiv) mientras que se mantenía la temperatura interna a 7±15°C. Después de la adición se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente, hasta que la reacción se completara. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (3000 ml) y se agitó durante 20 min. Se separaron las capas y se repitió la operación, después de lo cual la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. El material se filtró, concentró y secó en alto vacío, obteniéndose el compuesto del título como un aceite amarillo pálido débil transparente (43 g), que se usó directamente en la siguiente etapa, sin purificación.

- Etapa D: Éster de 1-(2-metilaminoetil)piperidin-4-ilo del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



- Se combinaron bajo nitrógeno éster de 1-[2-(benciloxycarbonilmetilaminoetil)]piperidin-4-ilo del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (53 g, 105 mmol, 1 equiv), MeOH (250 ml) y MeTHF (50 ml). Se añadió paladio sobre carbón (10%) y se hizo *burbuCCear* hidrógeno en la mezcla durante 1 minuto. Se selló el recipiente de reacción y se agitó bajo nitrógeno, a presión atmosférica durante tres horas. Se filtró la mezcla y los óxidos se lavaron con MeTHF (10 ml).

- Se combinaron el filtrado y los lavados y la combinación se concentró a presión reducida (250 ml eliminados). Se añadió MTBE (100 ml) y se concentró nuevamente la solución a presión reducida (eliminados 250 ml). Se añadió MTBE (200 ml) y la solución se sembró con unos pocos miligramos de éster de 1-[2-(benciloxycarbonilmetilaminoetil)]piperidin-4-ilo del ácido bifeníl-2-ilcarbámico y la mezcla se mantuvo durante 3 horas. Se recogieron los sólidos y el recipiente y la torta de filtración se lavaron con MTBE (2x15ml). Se secó el material, obteniéndose 13,2 g del compuesto del título (pureza del 99,5%). Se repitió este procedimiento obteniéndose el compuesto del título. (12,5 g, pureza 98,6%). Se combinaron el filtrado y los lavados, y se concentró la combinación a presión reducida. Se añadió MTBE (150 ml) y la solución se sembró con unos pocos miligramos de éster de 1-[2-(benciloxycarbonilmetilaminoetil)]piperidin-4-ilo del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, y la mezcla se mantuvo durante 20 horas. Se recogieron los sólidos y el recipiente y la torta de filtrado se lavaron con

MTBE (2x15 ml). Se secó el material,, obteniéndose el compuesto del título (5 g, 90% de pureza).

5 Se combinó una porción de tres cosechas (13 g, 12g, 4,5 g, respectivamente) y se recogieron en IPA (90 ml). Se calentó a 45°C la suspensión resultante, luego se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se agitó a 25°C durante 5 horas. Se recogieron los sólidos y se lavaron con IPA (2x15 ml). Se secó el material, obteniéndose el compuesto del título (25 g, pureza >99%).

Ejemplo 2

Se dan todos los volúmenes y equivalentes molares en relación a éster de piperidin-4-ilo del ácido bifenil-2-il-carbámico.

Etapa A: éster bencílico del ácido (2,2-dimetoxietil)metilcarbámico

10 Se pusieron en un recipiente de reacción $K_2 CO_3$ (8,4 kg, 60 mol, 1,8 equiv) y H_2O (49,3 kg, 2,6 volúmenes) y se agitó. Se añadieron N-metilaminoacetaldehído dimetilacetal 6,5 kg, 54 mol, 1,6 equiv) y MeTHF 20,2 kg, 2,9 volúmenes). La mezcla resultante se enfrió a 5°C. Se añadió cloroformilato de bencilo (6,8 kg, 37,6 mol, 1,1 equiv) en un período de aproximadamente 30 min mientras que se mantenía a una temperatura por debajo de 10°C. El conducto de alimentación se enjuagó con MeTHF (4,3 kg). La mezcla se mantuvo luego a 5°C y se agitó durante 15 hora. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con HCl 1N (14,3 kg, 11,7 mol, 1,4 volúmenes) y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa B: Éster bencílico del ácido metil-(2-oxoetil)carbámico

20 La mezcla de la etapa previa se combinó con agua (23,4 kg, 2,9 volúmenes) y HCl al 30% (13,1 kg, 107,7 mol, 1,1 volúmenes). Se usó agua para enjuagar el conducto de alimentación. Se ajustó la temperatura a 25-30°C. y la reacción se hizo que transcurriera durante 16-24 horas. A la solución se añadió una solución de NaOH al 25% (11,8 kg, 71,1 mol, 2,2 equiv) para ajustar el pH y obtener separación de fases.

25 Se separaron las capas y la capa acuosa se retroextrajo con MeTHF. Se descartó la capa acuosa y se combinaron las capas orgánicas. Se usó MeFTH (4,4 kg) para enjuagar el conducto de alimentación. Se lavaron los orgánicos con solución saturada de bicarbonato sódico (14,6 kg, 15,6 mmol, 1,1 volúmenes). Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico (2,5 kg, 17,6 mol) durante 60-90min. Se eliminó por filtración el agente de secado y los sólidos remanentes se lavaron con MeTHF (8,8 kg, 1 volumen). Se lavó con agua y MeOH el recipiente de reacción antes de continuar con la etapa siguiente.

Etapa C: Éster de 1[2-(benciloxicarbonilmetilamino)etil]piperidin-4-ilo de ácido bifenil-2-il-carbámico

30 El producto de la etapa previa (en MeTHF) y éster de piperidin-4-ilo del ácido bifenil-2-il-carbámico (10,0 kg, 32,6 mol, 1,0 equiv) en MeTHF (28,5 kg) se pusieron en el recipient de reacción y se calentaron a 30°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió luego a 5°C. Se añadió en porciones $NaHB(OAc)_3$ (10,0 kg, 45,8 mol, 1,4 equiv) en un período de 40 min mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 20°C. Se agitó luego la mezcla durante 30 min. Se añadió $NaHB(OAc)_3$ adicional (0,5 kg), que permitió que la reacción prosiguiera hasta ser completa. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (14,3 kg, 15,3 mol, 1,1 volúmenes) y se agitó durante 10 min. Se separó la fase acuosa y se desechó, A la mezcla de reacción se añadió una solución de NaOH al 33% (15,8 kg, 129,9 mol, 4,0 equiv) para ajustar del pH al intervalo de 8-12. Se añadió agua (40 kg) en dos porciones, después de lo cual se produjo separación de fase. Se añadió a la mezcla de reacción bicarbonato sódico saturado (7,1 kg, 7,6 mol, 0,7 volúmenes) y se agitó durante 10 minutos. Se separó la fase acuosa y se desechó. Se añadió más agua (4,9 kg) para disolver cualesquiera sales remanente y se realizó una destilación en vacío a una temperatura máxima de 45°C antes de eliminar parte del disolvente (7,2 volúmenes) Se añadió MeOH a la mezcla de reacción antes de continuar a la siguiente etapa.

Etapa D: Éster de 1-(2-metilaminoetil)piperidin-4-ilo de ácido bifenil-2-il-carbámico

45 Se añadió a la mezcla de reacción 10% de paladio sobre carbón (0,4 kg, 0,03% en peso, Degussa tipo 101). Se realizó una reacción de hidrogenación para eliminar el grupo protector de benciloxicarbonilo, siendo las condiciones de reacción $30 \pm 55^\circ C$ y presión de 5 bar. Se dejó que la reacción fuera completa. Luego se filtró la mezcla y la torta de filtración se lavó con MeOH (8,0 kg, 1,0 volúm.). Se continuó la reacción en un recipiente limpio que se cargó con la solución del producto ((en MeTHF/MeOH) de la reacción de hidrogenación. Se agitó la mezcla de reacción durante 14-17 horas a $25 \pm 55^\circ C$. Se añadió carbón activo (0,7 kg, 0,07%) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se filtró la mezcla y la torta de filtración se lavó con MeOH (1,0 vol.). Se continuó la reacción den un recipiente limpio que se cargó con la solución del producto (en MeTHF/MeOH) y se usó MeOH (4,2 kg) para enjuagar el conducto de alimentación. La mezcla se calentó a 40-45°C y se realizó una destilación en vacío para que el volumen final fuera de 5,6 volúmenes (eliminación de metanol).

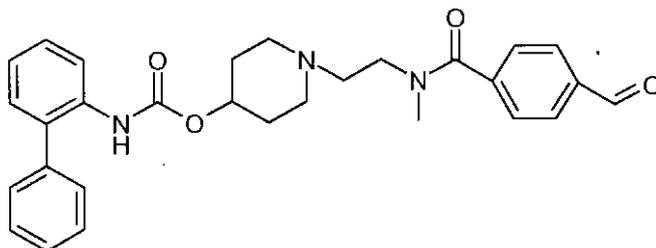
50 Se añadió 2-propanol (40,2 kg, 5,0 volúm) y se continuó la destilación hasta que el volumen se redujo a 2,5 volúm.). Se aislaron luego los sólidos por filtración y se lavaron con MTBE (1,5 volúm) obteniéndose el producto como torta

húmeda (8,6 kg, pureza de 96,8%). Se cargó la torta en el recipiente de reacción y se añadió más 2-propanol (1,9 volúm). La mezcla se calentó a $40\pm 55^{\circ}\text{C}$ y se mantuvo a esa temperatura durante 2 horas. La mezcla se enfrió luego lentamente a 20°C durante un mínimo de 4 horas, luego se enfrió activamente a $5-10^{\circ}\text{C}$ y seguidamente se agitó durante 2 horas. Se filtró el producto y la torta resultante se lavó con MTBE (1,0 vol). Se secaron luego los sólidos en condiciones atmosféricas, obteniéndose el compuesto del título 6,6 kg, 98,5% de pureza).

Ejemplo 3

Base cristalina libre de éster de 1-{2-[(4-carbamoilbenzoil)metilamino]etil}piperidin-4-ilo de ácido bifeníl-2-il-carbámico (Forma III)

Éster de éster de 1-{2-[(4-formilbenzoil)metilamino]etil}piperidin-4-ilo de ácido bifeníl-2-il-carbámico



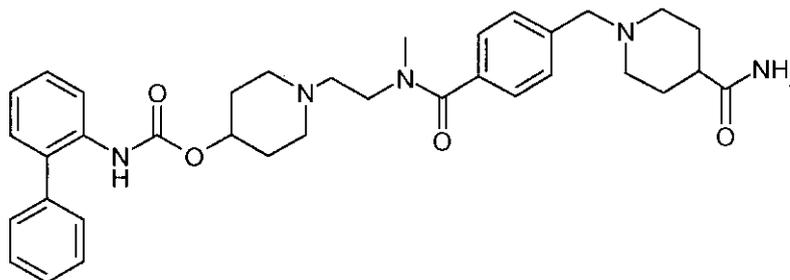
10

15

20

Se combinaron en MeTHF (9 g, 60 mmol, 1,0 equiv) y éster de 1-(2-metilaminoetil)piperidin-4-ilo de ácido bifeníl-2-il-carbámico (21,2 g, 60 mmol, 1,0 equiv). La mezcla se agitó durante 0,5 horas, formando una suspensión espesa. Se añadió MeTHF adicional (50 ml) formándose una suspensión de deslizamiento libre. Se añadió en dos porciones cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (18 g, 63 mmol, 1,1 equiv, pureza de 97%) y el embudo se enjuagó con MeTHF adicional (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió MeCN (50 ml) y se filtró la mezcla. Los sólidos se lavaron con MeTHF (30 ml). Se combinaron el filtrado y los lavados y se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y se agitó durante 10 min. Se separaron las capas y se añadió una solución saturada de NCl (100 ml), y se agitó durante 10 min. Se separaron las capas y se desechó la capa acuosa. La solución resultante se concentró a presión reducida y se mantuvo a temperatura ambiente durante tres días, usándose directamente en la etapa siguiente.

Etapa B: Éster de 1-{2-[(4-(4-carbamoilbenzoil)metilamino]etil}piperidin-4-ilo de ácido bifeníl-2-il-carbámico (forma no aislada)



25

30

A la solución de éster de 1-{2-[(4-formilbenzoil)metilamino]etil}piperidin-4-ilo de ácido bifeníl-2-il-carbámico de la etapa previa se añadieron isonipecotamida (15,4, 120 mmol, 2,0 equiv) e IPA (200 ml). Se eliminó por destilación líquido (200 ml) y se añadió IPA adicional (400 ml) para reducir la presión a 60°C . Se destiló líquido (400 ml) a lo largo de un período de 1,5 horas y se añadió más IPA. Se destiló líquido y la solución restante se enfrió a 30°C , obteniéndose una mezcla blanca turbia, que luego se añadió a sulfato sódico (18 g). El matriz se enjuagó con IPA (100 ml) y se añadió a la solución. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ACOH (20 ml, 360 mmol, 6,0 equiv). Se enfrió la mezcla a 18°C con baño de hielo y se añadió $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (38,2 g, 180 mmol, 3,0 equiv) a lo largo de 5 min. Se dejó que la muestra se calentara a 25°C y se mantuvo a esta temperatura durante 5 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el material que quedó se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa C: Éster de 1-{2-[(4-carbamoilbenzoil)metilamino]etil}piperidin-4-ilo de ácido bifeníl-2-il-carbámico (forma aislada)

35

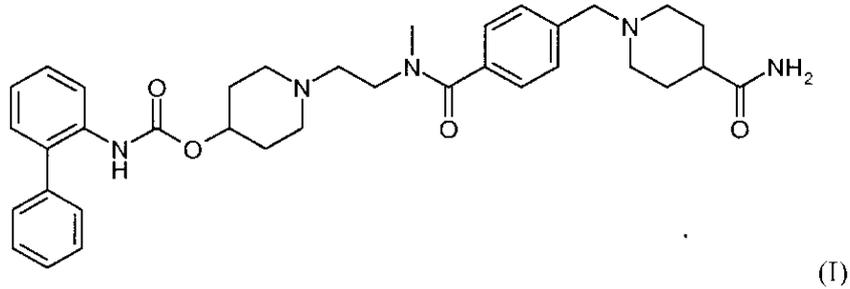
Al material se añadió iPrOAc (300 ml) y seguidamente agua (200 ml). El pH de la solución se ajustó a 1 con HCl 3N (aprox. 150 ml). Se separaron las capas y se descartó la capa orgánica. Se recogió la capa acuosa y se añadió

- 5 iPrOAc (300 ml). Se ajustó el pH de la solución a pH básico con NaOH al 50% (aprox. 100 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 min y se separaron las capas. Se filtró la capa orgánica y se sembró con base libre cristalina micronizada de 1-{2-[(4-(carbamoilbenzoil)metilamino)etil]piperidin-4-ilo de ácido bifenil-2-il-carbámico (Forma III, preparada como se describe en la publicación de solicitud de patente U.S. nº. 2011/0015163 expedida a Wohlman) y se agitó durante 1 noche a temperatura ambiente, obteniéndose una suspensión blanca. Se continuó la agitación durante 8 h a temperatura ambiente y durante 16 h a 5°C (temperatura ambiente). La mezcla se filtró lentamente a presión. Se lavó la torta con iPrOAc frío (2x20 ml) y se secó bajo nitrógeno, obteniéndose un sólido blanco (27,5 g). El material se secó más en horno de vacío a 30°C durante 24 h, obteniéndose 25,9 g.
- 10 Etapa D: Base libre cristalina de 1-{2-[(4-(carbamoilbenzoil)metilamino)etil]piperidin-4-ilo de ácido bifenil-2-il-carbámico (Forma III)
- 15 Se disolvió en tolueno (75 ml) el sólido blanco (5 g, 60 mmol, 1,0 equiv) y la mezcla resultante se calentó a 82°C, obteniéndose una solución transparente. Se filtró la solución. Se lavaron los sólidos con tolueno (2x5 ml) y se combinaron el filtrado y los lavados. Se enfrió la mezcla a 60°C y se sembró con base libre cristalina micronizada de 1-{2-[(4-(carbamoilbenzoil)metilamino)etil]piperidin-4-ilo de ácido bifenil-2-il-carbámico (Forma III, preparada como se describe en la publicación de solicitud de patente U.S. nº. 2011/0015163 expedida a Wohlman). Se mantuvo la mezcla a 55°C durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente en baño de aceite durante la noche (aprox. 16 h). Luego se filtró la suspensión resultante y la torta de filtración se secó durante 3 h, obteniéndose un material sólido (4,6 g). El material se secó más en horno de vacío a 30°C durante 24 h. (no hubo pérdida de peso, obteniéndose el compuesto del título (4,6 g).
- 20 El producto se analizó por difracción de rayos de polvo, calorimetría diferencial de barrido y análisis gravimétrico y se determinó que era la base libre cristalina (Forma III) de 1-{2-[(4-(carbamoilpiperidin-1-ilmetil)benzoil)metilamino)etil]piperidin-4-ilo de ácido bifenil-2-il-carbámico descrita en la publicación de solicitud de pa-
tente U.S. nº. 2011/0015163 expedida a Woolham.

25

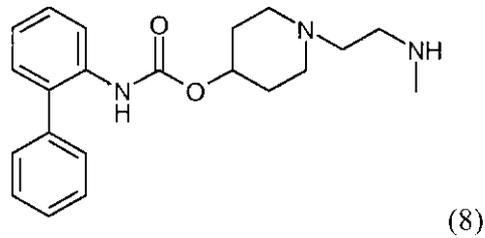
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de una base libre cristalina (Forma III) del compuesto de fórmula I:

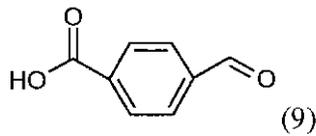


procedimiento que comprende las etapas de

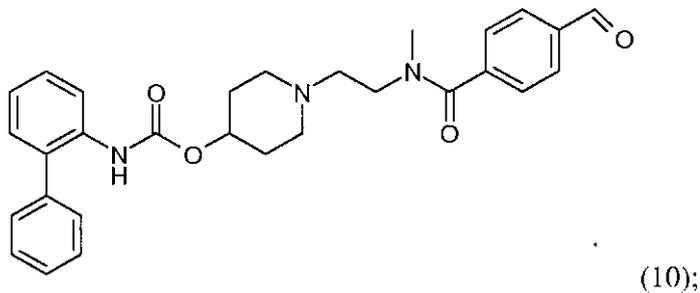
5 (a)acoplamiento de un compuesto de fórmula 8:



con un compuesto de fórmula 9:

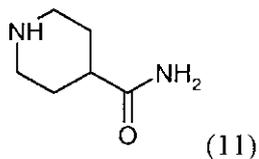


en presencia de un reactivo de acoplamiento para obtener el compuesto de fórmula 10:



10

(b) aminación reductora del compuesto de fórmula 10 y un compuesto de fórmula 11:



en presencia de un agente reductor para dar el compuesto de fórmula I, en la que la destilación azeotrópica de agua se realiza a una temperatura elevada antes de la adición del agente reductor, y la aminación reductora se

realiza a temperatura ambiente;

(c) poner en contacto el producto de la etapa (b) con acetato de isopropilo, opcionalmente añadiendo un cristal de siembra de la base libre cristalina (Forma III) para formar un sólido, y aislar el sólido resultante, y

5 (d) poner en contacto el producto de la etapa (c) con tolueno, opcionalmente añadiendo un cristal de siembra de la base libre cristalina (Forma III) para formar un sólido, aislando el sólido resultante como la base libre cristalina (Forma III), realizándose la etapa (a) y la (b) en la misma mezcla de reacción sin aislar el intermedio de la etapa (a).

2. El procedimiento de la Reivindicación 1, en el que la etapa (a) es realizada en metiltetrahidrofurano.

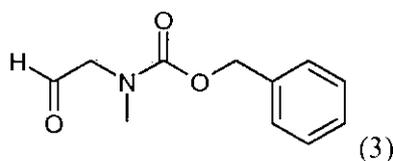
3. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el reactivo de acoplamiento de la etapa (a) es un compuesto 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio.

10 4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la elevada temperatura en la etapa (b) está dentro del intervalo de aproximadamente 40-70°C.

5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el agente reductor en la etapa (b) es triacetoxiborohidruro sódico.

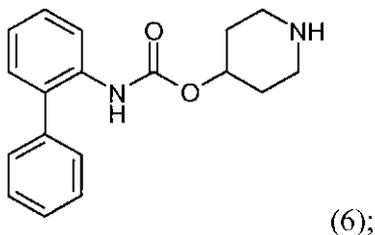
15 6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto de fórmula 8 es preparado por un procedimiento que comprende las etapas de:

(e) aminación reductiva de un compuesto de fórmula 3



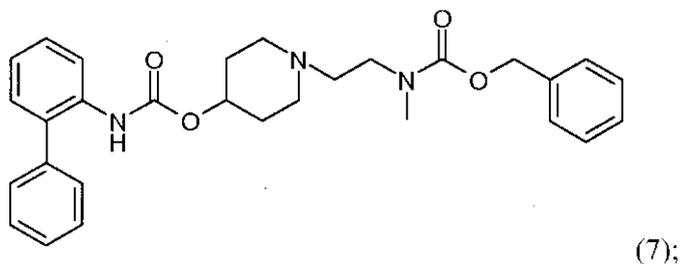
y,

un compuesto de fórmula 6



20

en presencia de un agente reductor, para dar el compuesto de fórmula 7:



y

25 (f) debencilación del compuesto de fórmula 7 para dar el compuesto de fórmula 8; en el que la etapa (e) y la (f) son realizadas en la misma mezcla de reacción sin aislar el intermedio de la etapa (e).

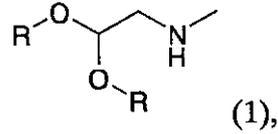
7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que las etapas 6 y 7 son realizadas en metiltetrahidrofurano.

8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, en el que el agente reductor en la etapa (e) es

triacetoxiborohidruro sódico.

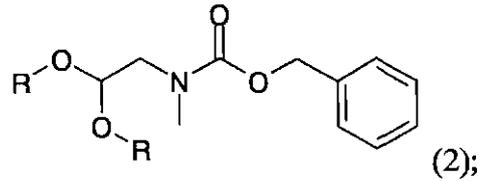
9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que el compuesto de fórmula 3 es preparado por el procedimiento que comprende las etapas de:

(i) protección carbobenciloxi de un compuesto de fórmula 1 :



5

en la que cada R es independientemente alquilo C₁₋₆ o se toman juntos para formar un dioxano o dioxolano para formar el compuesto de fórmula 2:



y

10 (ii) desprotección acetal del compuesto de fórmula 2 para dar el compuesto de fórmula 3.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la etapa (ii) y la etapa (2) son realizadas en la misma mezcla de reacción sin aislamiento de los intermedios de la etapa (ii).

11. El procedimiento de la reivindicación 8, que se realiza en metiltetrahidrofurano.

15 12. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la etapa (i) comprende combinar el compuesto de fórmula 1 y cloroformiato de bencilo.