

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 022**

51 Int. Cl.:

C07D 217/02 (2006.01)

C07F 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2008** **E 08867945 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015** **EP 2227454**

54 Título: **Procedimiento de preparación de un derivado de 3,4-dihidro-isoquinolina trisustituido enantiomérico**

30 Prioridad:

28.12.2007 WO PCT/IB2007/055335

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

25.11.2015

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
GEWERBESTRASSE 16
4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:

**BAPPERT, ERHARD;
DE VRIES, ANDREAS, HENDRIKUS, MARIA;
DOMIN, DORIS;
HELMS, MATTHIAS;
IMBODEN, CHRISTOPH;
NAZIR, ZARGHUN;
SKRANC, WOLFGANG;
SPINDLER, FELIX;
STANEK, MICHAEL;
TSCHEBULL, WILHELM y
VERZIJJ, GERARDUS, KAREL, MARIA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

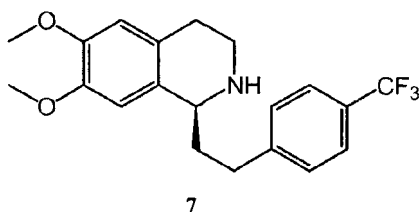
ES 2 552 022 T3

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 un derivado de 3,4-dihidro-isoquinolina trisustituido enantiomérico

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula 7 a continuación



5 El almoxerant, es decir, el compuesto de fórmula I mostrado en el esquema de reacción 5 de este texto, se conoce a partir del documento WO 2005/118548 y *Nat. Med.* (2007), 13, 150-155 y es especialmente útil como un antagonista del receptor de orexina. Este puede obtenerse a través de síntesis de etapas múltiples. El compuesto intermedio clave en la síntesis de almoxerant es el derivado de 3,4-dihidroisoquinolina 1-sustituida de fórmula 7 (documentos WO 2005/118548, WO 2004/085403). En consecuencia, el almoxerant puede prepararse por la ciclación de N-fenetil-propionamida con POCl_3 , seguido por hidrogenación de transferencia enantioselectiva en presencia de un complejo-Ru(II) quiral que conduce al compuesto de fórmula 7, y acoplamiento de este último con el tosilato correspondiente.

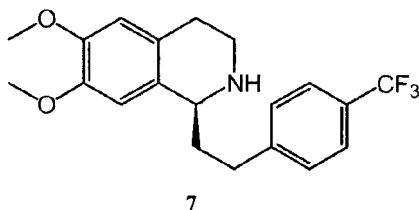
10 Zhao Yujun y col., Cuihua Xuebao (2005), 26, 737-739 divulga la hidrogenación asimétrica de quinolinas en presencia de un complejo de bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio] con ligandos derivados de ferroceno dadores de S,P y yodo.

Una familia de catalizadores de hidrogenación de ferrocenilo asimétrico tales como los complejos de metales de transición con el ligando de Taniaphos (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]-ferroceno disponible en el mercado (que está actualmente todavía descrito incorrectamente como (R)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]-ferroceno en el catálogo comercial) fue descrito por primera vez por T. Ireland y col. en *Angew. Chem. J. Int. Ed.* (1999), 38, 3212 (véase también el documento WO 2006/003194; y Spindler y col., *Tetrahedron Asymmetry* (2004), 15, 2299-2306), aunque con una configuración absoluta incorrecta con respecto al grupo ferrocenilo que se cree que debe ser en (S) en lugar de (R). Los compuestos semejantes fueron descritos brevemente después de esto en el documento WO 00/37478. Años más tarde, Fukuzawa et al (*Eur. J. Org. Chem.* (2007), 5540-5545) demostró que la configuración de ferrocenilo reportada en el artículo de T. Ireland y col. era incorrecta y que la configuración absoluta del grupo ferrocenilo era realmente (R) y no (S), después de lo cual un error que debe ser corregido correspondiente fue publicado por T. Ireland y col. (*Angew. Chem. J. Int. Ed.* (2008), 47, 3666).

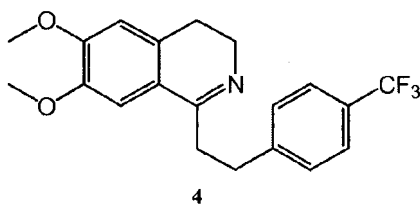
30 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que el compuesto de fórmula 7, y por consiguiente el almoxerant y su sal de clorhidrato ("el compuesto de fórmula I*HCl"), puede fabricarse de una manera mejorada por el procedimiento de la presente invención que utiliza catalizadores de hidrogenación de ferrocenilo asimétricos semejantes a aquellos descritos por primera vez por T. Ireland y col. Se describen efectos técnicos sorprendentes adicionales en la descripción.

Varias realizaciones de la invención se presentan posteriormente en el presente documento:

i) un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula 7

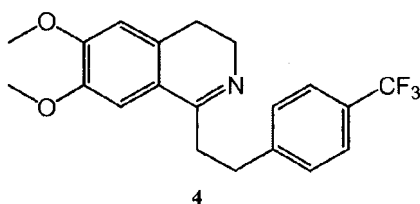


procedimiento que comprende la hidrogenación del compuesto de fórmula 4

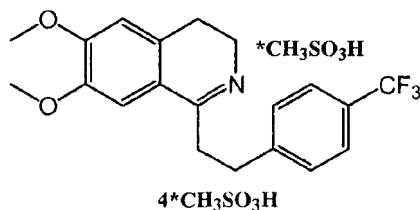


en presencia de bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio], (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]-ferroceno, yodo y un disolvente, bajo una presión de hidrógeno de 0,1-20 MPa, para obtener el compuesto de fórmula 7;

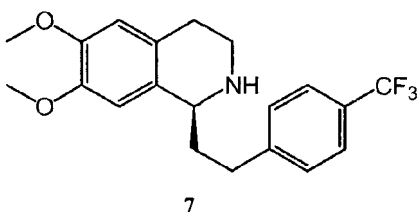
- 5 ii) un procedimiento de conformidad con la realización i), para la preparación del compuesto de fórmula 7, caracterizado porque el compuesto de fórmula 4



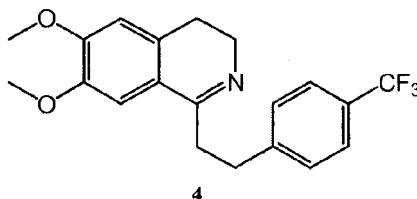
se prepara por la reacción del compuesto de fórmula 4*mesilato



- 10 con una base, para obtener el compuesto de fórmula 4;
- iii) un procedimiento de conformidad con la realización ii), en donde la cantidad de la base está entre 0,9 y 1,5 equivalentes molares;
- iv) un procedimiento de conformidad con las realizaciones ii) o iii), en donde la base es carbonato ácido de sodio o hidróxido de sodio;
- 15 v) un procedimiento de conformidad con una de las realizaciones ii) a iv), en donde la reacción del compuesto de fórmula 4*mesilato con una base se lleva a cabo en presencia de carbón vegetal activado que se retira una vez completada la reacción;
- vi) un procedimiento de conformidad con una de las realizaciones i) a v), en donde la cantidad de yodo comparada con la cantidad de Ir está entre 0,2 y 10 equivalentes molares (notablemente desde 1 hasta 4 equivalentes molares, por ejemplo aproximadamente 3 equivalentes molares, y en particular desde 1 hasta 3 equivalentes molares);
- 20 vii) un procedimiento de conformidad con una de las realizaciones i) a vi), en donde la proporción molar entre Ir y el ligando quiral está entre 0,5:1 y 1:0,5;
- viii) un procedimiento de conformidad con una de las realizaciones i) a vii), en donde la presión del hidrógeno está entre 0,1 y 5 MPa (y notablemente entre 0,1 y 1 MPa);
- 25 ix) un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula 7



procedimiento que comprende la hidrogenación del compuesto de fórmula 4



en presencia de un compuesto de transferencia de hidrógeno (por ejemplo, isopropanol), bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio], (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]ferroceno, yodo y un disolvente, para obtener el compuesto de fórmula 7;

x) un procedimiento de conformidad con cualquiera de las realizaciones i) a viii), en donde la mezcla de bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio], (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]ferroceno y yodo utilizada en el procedimiento se prepara previamente por las siguientes etapas secuenciales:

a) la adición del 1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]ferroceno a una solución de bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio] en un disolvente; y

b) la adición de yodo a la mezcla obtenida en la etapa a);

xi) un procedimiento de conformidad con la realización x), en donde el disolvente utilizado para la preparación de la mezcla de bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio] y (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]ferroceno, y del metanol, diclorometano y una mezcla de metanol y diclorometano;

xii) un procedimiento de conformidad con la realización xi), en donde el disolvente utilizado para la preparación de la mezcla de bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio] y (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]ferroceno es metanol;

xiii) un procedimiento de conformidad con cualquiera de las realizaciones x) a xii), en donde el procedimiento para la preparación de la mezcla de bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio], (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]ferroceno y yodo comprende la siguiente etapa después de la etapa b):

c) la retirada del disolvente.

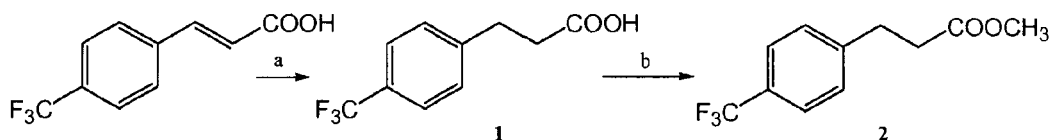
Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de conformidad con la invención o de otros términos utilizados en el presente documento y están propuestos para aplicarse uniformemente de principio a fin de la memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que una definición descrita expresamente de otra manera proporcione una definición diferente:

- El término "alcohol alifático de C₁₋₄" como se utiliza en el presente documento denota residuos alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 4 átomos de carbono con un grupo hidroxilo, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol o terc-butanol. Los alcoholes alifáticos de C₁₋₄ preferidos son metanol o etanol.
- El término "hidrocarburo alifático de C₄₋₈" como se utiliza en el presente documento denota hidrocarburos alifáticos de cadena lineal o ramificada que contienen 4 a 8 átomos de carbono, tales como butano, isobutano, terc-butano, pentano, hexano, heptano u octano. Los isómeros correspondientes también están abarcados por el término "hidrocarburo alifático de C₄₋₈".
- Cada vez que el símbolo "*" esté seguido por la expresión "acetato", "mesilato", "HCl", "CH₃SO₃H" o "CH₃COOH", denota la sal correspondiente del compuesto después de lo cual se coloca esta combinación. Por ejemplo, la expresión "el compuesto de fórmula 4*mesilato" denota la sal de mesilato del compuesto de fórmula 4.
- Las abreviaturas "ee", "% mol", "% peso" y "TA" se refiere respectivamente al exceso enantiomérico de una mezcla enantiomérica, al porcentaje molar de una mezcla, al porcentaje en peso de una mezcla y a temperatura ambiente. Las abreviaturas "Ac" y "MIBK" se refieren respectivamente al grupo acetilo y a metilisobutilcetona.
- A menos que se utilice con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado previamente a un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X hasta X más 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X hasta X más 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos

10 °C hasta Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C.

La presente invención se describe adicionalmente por los esquemas de reacción 1-5.

Esquema de reacción 1:

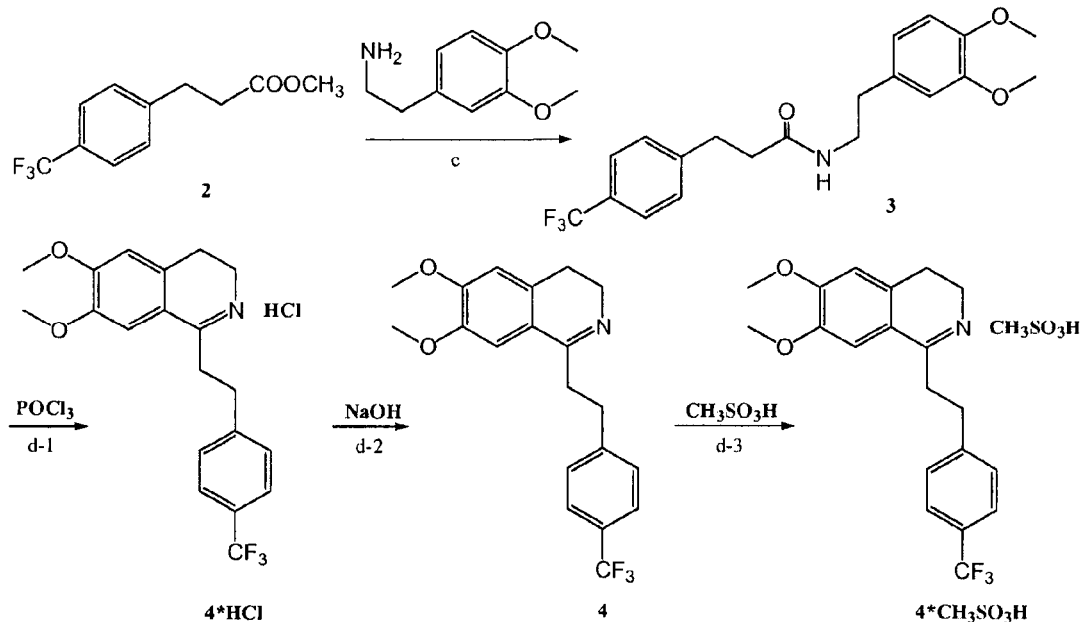


En la etapa a de la reacción, el ácido 4-trifluorometilcinámico disponible en el mercado se hidrogena en presencia de Pd/C para obtener el compuesto de fórmula 1. Los disolventes apropiados son alcoholes alifáticos de C₁₋₄ y mezclas de alcoholes alifáticos de C₁₋₄ con agua. El disolvente preferido es el metanol. La hidrogenación puede llevarse a cabo entre 0,09 y 1,5 MPa, preferentemente a 0,2 MPa, en presencia de 0,15 a 5 % en peso de un catalizador de Pd/C al 5 % (preferentemente a 2 % en peso de Pd/C, que tiene 5 % en peso de Pd sobre carbón vegetal). La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la reacción entre 0 °C, hasta el punto de ebullición correspondiente del disolvente respectivo utilizado, preferentemente entre 15 hasta 25 °C.

En la etapa b de la reacción, el compuesto de fórmula 1 se hace reaccionar con metanol en presencia de un ácido (tal como ácido p-tolueno sulfónico, ácido metanosulfónico o ácido sulfúrico, preferentemente en presencia de ácido sulfúrico) para obtener el éster correspondiente de fórmula 2. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de 5 % en mol de H₂SO₄, a una temperatura de la reacción entre 50 hasta 80 °C (preferentemente en el punto de ebullición de la mezcla). En una realización preferida de la reacción, el compuesto de fórmula 1 no se aísla después de la etapa a (solamente el catalizador se retira por filtración), y la reacción continua con la etapa b.

La ventaja técnica de la etapa b, comparada con la técnica anterior, es que la misma combina dos etapas químicas.

Esquema de reacción 2:



En la etapa c de la reacción, el compuesto de fórmula 2 se hace reaccionar con la 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina disponible en el mercado en presencia de un alcoholato, para obtener el compuesto de fórmula 3. Los disolventes apropiados para la reacción son disolventes en ebullición aromáticos (tales como benceno o un xileno), hidrocarburos alifáticos que son capaces de obtener un azeótropo con el alcohol correspondiente (por ejemplo heptano). Un disolvente preferido es el tolueno. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la reacción entre 70 hasta 115 °C, preferentemente a 110 °C. Los alcoholatos (o alcóxidos) adecuados son aquellos formados por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo de hidroxilo de un alcohol o de un átomo de un metal. Un alcoholato preferido es uno utilizado para el éster, y los átomos de metales preferidos son Na, K o Li. Un alcoholato (o alcóxido) preferido especialmente es el metóxido de sodio (disuelto preferentemente en metanol, tal como metóxido de sodio al 30 % en metanol).

La ventaja técnica de la etapa c, comparada con la técnica anterior, es que la reacción es más estable, económica (acoplamiento directa al producto; y ningún reactivo de acoplamiento costoso es necesario) y fácilmente con respecto al tratamiento que conduce al producto.

En la etapa d-1 de la reacción, el compuesto de fórmula 3 se hace reaccionar en presencia de ácido polifosfórico u oxicloruro fosforoso (preferentemente oxicloruro fosforoso en una cantidad de 1 a 1,5 equivalentes por equivalente del compuesto de fórmula 3) para obtener el compuesto de fórmula 4*HCl (el compuesto es una mezcla de fósforos iminas). Los disolventes adecuados son disolventes aromáticos tales como benceno, xileno, mesitileno o tolueno (preferentemente tolueno), y una temperatura de reacción adecuada está entre 60 hasta 120 °C (preferentemente 80-100 °C).

En la etapa d-2 de la reacción, la mezcla de reacción de la etapa d-1 se hace reaccionar con una solución de un hidróxido alcalino (preferentemente una solución de hidróxido de sodio) para obtener el compuesto de fórmula 4.

En la etapa d-3 de la reacción, la mezcla de reacción de la etapa d-2 se hace reaccionar con ácido metanosulfónico (preferentemente 0,9 - 1,5 equivalentes; particularmente 1,0 - 1,2 equivalentes) para obtener el compuesto de fórmula 4*mesilato. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la reacción desde -5 hasta 40 °C, preferentemente entre 0-10 °C.

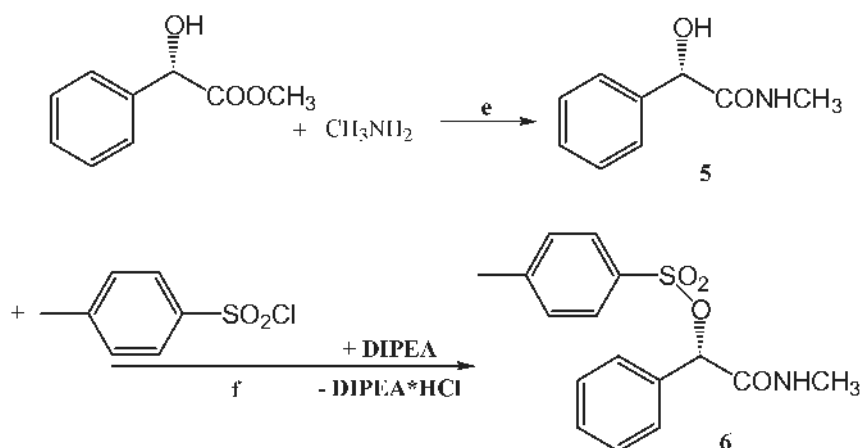
El compuesto de fórmula 4*mesilato es novedoso sobre el análogo de HCl.

Las ventajas técnicas de la etapa d-3, comparadas con la técnica anterior, son las siguientes:

- Como la hidrogenación enantioselectiva es altamente selectiva hacia las impurezas, la pureza elevada de los reactivos es esencial. La ventaja sorprendente del compuesto 4*mesilato (cuando se compara con el análogo de HCl) es aquel que se precipita con una alta pureza. Como consecuencia, el 4*mesilato puede someterse directamente como la amina libre en la hidrogenación enantioselectiva.
- Existe solamente una precipitación y aislamiento necesario que produce una buena calidad del producto, y se logra la mejora del procedimiento y la reducción de las etapas unitarias.

Adicionalmente, la síntesis de la parte 1 de la cadena principal (esquemas de reacción 1 y 2) se mejoró reduciendo el número de disolventes utilizados.

Esquema de reacción 3:



En la etapa e de la reacción, la metilamina disponible en el mercado se hace reaccionar con el (S)-mandelato de metilo disponible en el mercado para obtener el compuesto de fórmula 5. En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo con 3 a 5 equivalentes de metilamina (preferentemente 3,8 equivalentes) y la metilamina está en solución acuosa al 30 %. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de reacción desde 5 hasta 35 °C, preferentemente desde 15 hasta 25 °C.

En la etapa f de la reacción, el compuesto de fórmula 5 se hace reaccionar con el cloruro del ácido p-tolueno sulfónico en presencia de trietilamina, piridina o N-etilisopropilamina (preferentemente N-etildiisopropilamina), para obtener el compuesto de fórmula 6.

En una realización preferida de la invención, después de que un disolvente se cambie a acetato de etilo, la solución se concentra, se enfría a -2 °C y el precipitado se filtra.

En una realización preferida adicional, la reacción se lleva a cabo con 1,0 a 1,5 equivalentes del cloruro de ácido p-tolueno sulfónico (preferentemente 1,0 equivalente) y 1,05 a 3 equivalentes de N-etildiisopropilamina

(preferentemente 1,1 equivalentes).

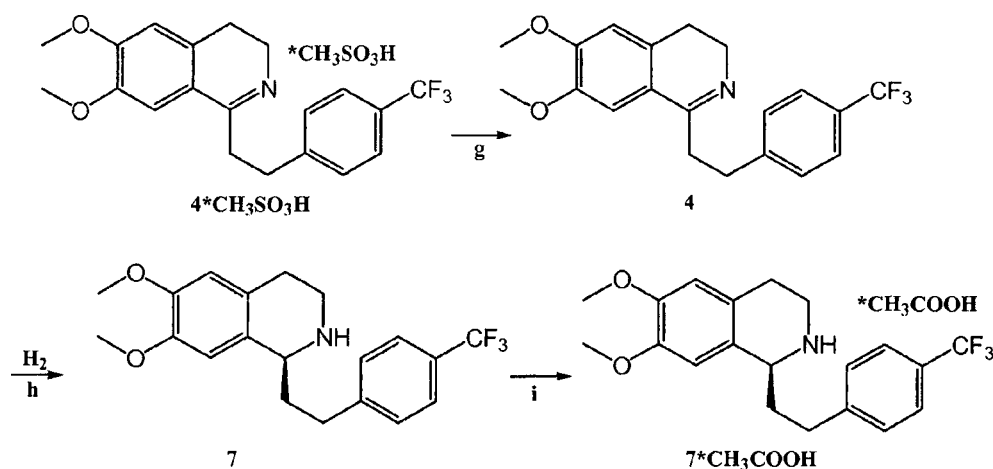
Los disolventes adecuados son disolventes halogenados, tales como CHCl_3 , CCl_4 , dicloroetano, o diclorometano (preferentemente diclorometano).

5 La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la reacción desde 5 hasta 30 °C, preferentemente por debajo de 25 °C.

Las ventajas técnicas de la etapa f, comparado con la técnica anterior, son las siguientes:

- La reacción de acoplamiento se mejoró.
- El procedimiento total se mejoró con respecto a la calidad del producto.

Esquema de reacción 4:



10 En la etapa g de la reacción, el compuesto de fórmula 4*mesilato se hace reaccionar con una base (preferentemente una base inorgánica tal como carbonato ácido de sodio o hidróxido de sodio, más preferentemente hidróxido de sodio, especialmente en la solución acuosa de hidróxido de sodio) para obtener el compuesto de fórmula 4. La cantidad de la base para la etapa g de la reacción se puede utilizar en intervalos grandes. Preferentemente, se utilizan entre 0,9 y 1,5 equivalentes molares de la base correspondiente. Los disolventes adecuados son cualesquiera disolventes orgánicos (preferentemente un disolvente no prótico; más preferentemente será un disolvente que se utiliza para la siguiente etapa h, o las siguientes etapas h-l). Los disolventes preferidos son acetatos de alquilo de C₁₋₄ (en donde alquilo de C₁₋₄ es metilo, etilo propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo, preferentemente metilo o etilo y aún más preferentemente etilo). La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la reacción entre -10 °C y 80 °C, preferentemente entre 10 °C y 50 °C y más preferentemente entre 15 °C y 35 °C. De acuerdo con una realización preferida, el carbón vegetal activado (por ejemplo en una cantidad de hasta 100 g por kg del compuesto de fórmula 4*mesilato) se añade a la mezcla de la reacción y se retira (por ejemplo por filtración) una vez completada la reacción.

25 En la etapa h de la reacción, el compuesto de fórmula 4 se hidrogena utilizando gas de hidrógeno o un compuesto de transferencia de hidrógeno (por ejemplo isopropanol) en presencia de un catalizador quiral (catalizador de hidrogenación quiral o un catalizador de hidrogenación de transferencia) y un disolvente, y opcionalmente en presencia de un aditivo, para dar el compuesto de fórmula 7.

30 Dichos catalizadores están disponibles en el mercado, se preparan previamente, o se preparan *in situ*, a partir de cualquier complejo de Ru, Ir y Rh disponible en el mercado (también conocidos como precursores), y un ligando quiral disponible en el mercado, ligandos quirales, o una combinación de diferentes ligandos, de los cuales uno tiene que ser quiral. Los precursores adecuados pueden ser por ejemplo bis(2-metilalil)(1,5-ciclooctadieno)rutenio, [RuCl₂(p-cumeno)]₂, tetrafluoroborato de bis(1,5-ciclooctadieno)iridio, bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio], y tetrafluoroborato de bis[ciclooctadieno]rodio. Los precursores preferidos son precursores a base de Ir (los precursores a base de Ru y a base de Ir para la hidrogenación por transferencia).

35 Los ligandos quirales adecuados ya son conocidos por el experto en la materia, y se describen por ejemplo en el Handbook of Homogeneous Hydrogenation, J. G. de Vries, C.J., Elsevier, Eds.; Wiley, 2007, capítulos 23-35. Los ligandos quirales preferidos son los ligandos de bifosfina quirales, y los ligandos que contienen fósforo monodentado quiral, aminas, aminoalcoholes o bisaminas.

40 Los ligandos quirales adecuados son por ejemplo las bifosfinas, tales como los ligandos del tipo JosiPhos; MandyPhos, los ligandos del tipo TaniaPhos; BINAP, y sus análogos, DUPhos, Chiraphos; y los ligandos

monodentados tales como los ligandos del tipo Monophos, por ejemplo (3,5-dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a;3,4-a]dinaftalen-4-il)dimetilamina (MonoPhos).

Preferentemente, el ligando quirral es el ligando de TaniaPhos de (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]-ferroceno disponible en el mercado.

5 Los ligandos no quirales adecuados son los dienos, aminas, alcoholes o fosfinas.

Si el catalizador quirral se prepara previamente o *in situ*, la cantidad del ligando quirral está entre 0,25 y 6 equivalentes molares comparado con la cantidad molar del precursor metálico, preferentemente entre 0,5 y 2 equivalentes molares.

10 Un aditivo es un compuesto añadido a la mezcla de reacción para mejorar la velocidad de hidrogenación, y/o para incrementar la enantioselectividad. Los aditivos adecuados son compuestos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo halógenos (por ejemplo yodo), compuestos que contienen halógeno, bases, o ácidos. Los ejemplos adecuados son yodo, terc-butóxido de potasio, ftalimida, ácido acético o ácido benzoico. Preferentemente, el I₂ se utiliza como el aditivo en combinación con un catalizador quirral a base de Ir.

15 La cantidad del aditivo utilizado en la preparación del catalizador de hidrogenación quirral de la invención depende del aditivo utilizado, pero en general está entre 0,2 y 100 equivalentes comparado con la cantidad molar del metal utilizado, preferentemente la cantidad del aditivo está entre 1 y 50 equivalentes molares, y más preferentemente la cantidad del aditivo está entre 1 y 10 equivalentes molares comparado con la cantidad molar del metal utilizado.

20 El catalizador quirral preferido de la invención se prepara a partir de un precursor Ir adecuado, el ligando de TaniaPhos descrito anteriormente y el yodo como el aditivo. La cantidad del ligando de Taniaphos, está entre 0,5 y 1,5 equivalentes molares comparado con la cantidad total de Ir y la cantidad de I₂ (como aditivo) está entre 1 y 3 equivalentes molares, comparado con la cantidad molar de Ir. En una realización adicional de la invención, la proporción molar entre Ir y el ligando quirral está entre 0,5:1 y 1:0,5.

25 Podría utilizarse cualquier disolvente para la reacción de hidrogenación. Se prefieren los disolventes polares, por ejemplo isopropanol, metanol, acetato de etilo, MIBK, diclorometano, y tolueno, o cualquier combinación de los mismos.

La cantidad del catalizador comparado con la cantidad del sustrato preferentemente es tan baja como sea posible. En la práctica, las relaciones del catalizador del sustrato molar están excediendo 100 y aún más preferentemente están excediendo 500 o 1000.

30 En un aspecto de la invención, el catalizador de hidrogenación se prepara previamente, por el mezclado del precursor del metal, el ligando quirral o los ligandos quirales o la mezcla de los ligandos, en un disolvente adecuado y opcionalmente un aditivo.

La preparación del catalizador se hace preferentemente en un disolvente polar. Un disolvente adecuado es metanol, diclorometano o una mezcla de metanol y diclorometano (especialmente diclorometano).

35 La preparación del catalizador se lleva a cabo a una temperatura de la reacción entre -10 °C y 80 °C, preferentemente entre 10 °C y 50 °C y más preferentemente entre 15 °C y 25 °C.

Después de la preparación del catalizador, la solución se añade como tal a la solución del sustrato, o el disolvente utilizado para la preparación del catalizador se evapora primero y el catalizador se disuelve en el disolvente de elección para la hidrogenación.

40 El catalizador quirral preferido de la invención se prepara previamente a partir de un precursor de Ir adecuado, el ligando de TaniaPhos descrito anteriormente, y el yodo como el aditivo en diclorometano como el disolvente. La cantidad preferida del ligando de TaniaPhos está entre 0,5 y 1,5 equivalentes molares comparado con la cantidad molar de Ir y la cantidad preferida de I₂ (como el aditivo) está entre 1 y 3 equivalentes molares comparado con la cantidad molar de Ir. En una realización adicional de la invención, la proporción molar entre Ir y el ligando quirral está entre 0,5:1 y 1:0,5.

45 La hidrogenación se lleva a cabo con un compuesto de hidrogenación de transferencia, por ejemplo isopropanol, o en presencia de gas hidrógeno. Las presiones de hidrógeno adecuadas están entre 0,1 y 20 MPa, preferentemente entre 0,1 y 5 MPa y más preferentemente entre 0,1 y 1 MPa.

50 La reacción de hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura entre -10 °C y 100 °C, preferentemente entre 10 °C y 75 °C y más preferentemente entre 15 y 35 °C. Un régimen de temperatura de realizar primero la hidrogenación a 15 °C y el incremento subsiguiente durante la hidrogenación, aumenta la velocidad de conversión y la ee del producto.

Las ventajas técnicas de la etapa h, comparado con la técnica anterior, son las siguientes:

- Se han probado diferentes sistemas de catalizadores quirales para la hidrogenación enantioselectiva del compuesto de fórmula 4. Se ha encontrado que solamente el catalizador de Taniaphos muestra una ee sorprendentemente elevada de 92-95 %.
- 5 • Comparado con la resolución racémica, la hidrogenación enantioselectiva novedosa previene la separación tediosa de los enantiómeros por medio de la formación de una sal diastereomérica y el reciclaje del enantiómero erróneo.
- Comparado con el catalizador de hidrogenación de transferencia de Noyori, la hidrogenación enantioselectiva con el catalizador de Taniaphos muestra una ee sorprendentemente elevada de 92-95 %.
- 10 • Adicionalmente, en cantidades a escala grande, la hidrogenación enantioselectiva con el catalizador de Taniaphos muestra una ee más estable (cuando se compara con el catalizador de hidrogenación de transferencia de Noyori).

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula $4^*CH_3SO_3H$ se hidrogena en presencia de un catalizador quiral y un disolvente como se ha descrito anteriormente, y en presencia de una base, y opcionalmente en presencia de un aditivo como se ha descrito anteriormente. En este aspecto de la invención la etapa g y la etapa h se efectúan simultáneamente.

Las bases adecuadas para este aspecto de la invención son cualquier base compatible con el catalizador de hidrogenación. Las bases adecuadas son por ejemplo las aminas primarias, secundarias y terciarias, y los compuestos que contiene grupos de N,N-dialquilamina, tales como trietilamina (Et_3N) y diisopropiletilamina (iPr_2NEt). La cantidad de la base puede variar dentro de un intervalo amplio, preferentemente se utiliza una cantidad catalítica de la base, tal como 0,1 equivalentes comparado con el compuesto de fórmula $4^*H_3SO_3H$.

En la etapa i de la reacción, el compuesto de fórmula 7 se hace reaccionar con ácido acético, para obtener el compuesto de fórmula $7^*acetato$.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como cualquier disolvente aromático o mezcla de disolventes aromáticos (tal como benceno, tolueno y/o xileno) e hidrocarburos alifáticos (preferentemente un hidrocarburo alifático de C_{4-8} , o cualquier mezcla de los mismos, o fracciones de destilación que contienen principalmente heptano). Una mezcla de un disolvente preferido es tolueno y heptano con tolueno y heptano puro o mezclas de los mismos. Se prefiere más una mezcla 4 a 1 de tolueno y heptano.

La reacción se lleva a cabo a una temperatura de reacción entre -10 hasta 55 °C preferentemente entre 0 y 20 °C.

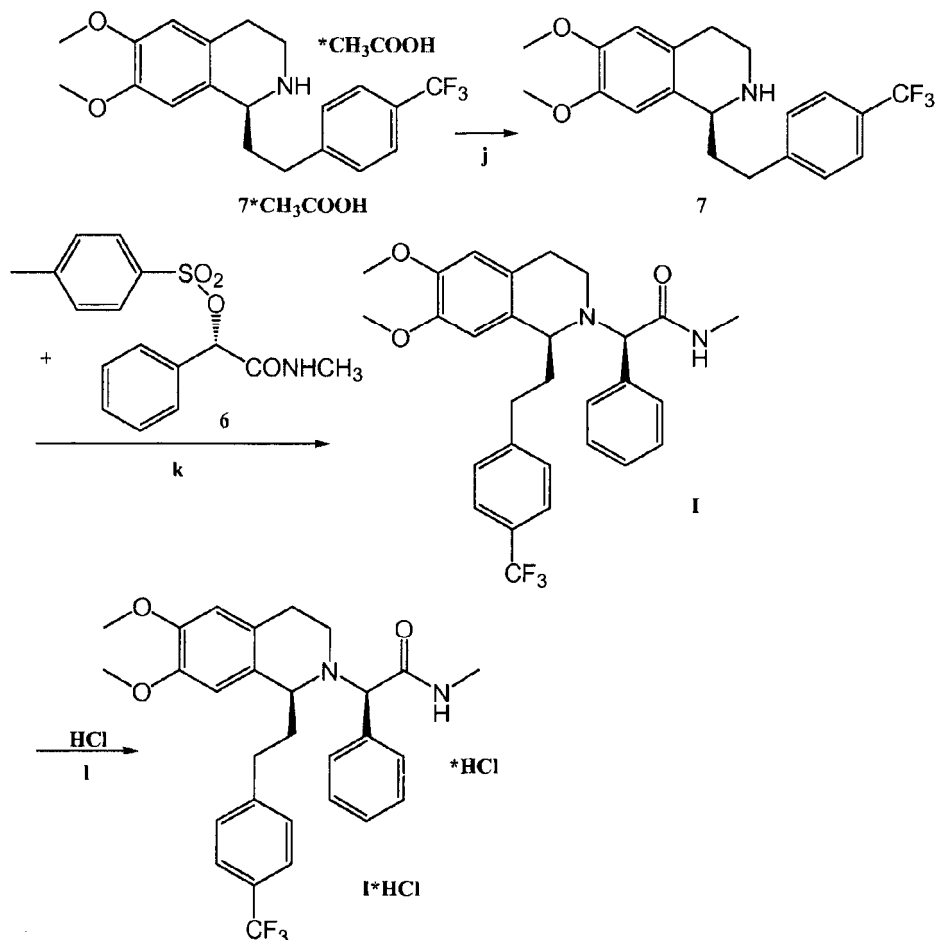
La reacción se lleva a cabo con 0,9 a 1,3 equivalentes de ácido acético, más preferentemente con 1,0 equivalente de ácido acético.

Debido a las propiedades de un compuesto desfavorable del clorhidrato de 6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina enantiomérica, la síntesis enantiomérica pura es limitada.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que la sal de acetato de 6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (compuesto de $7^*acetato$) tiene propiedades mejoradas del compuesto, que hacen posible la síntesis enantiomérica pura. Adicionalmente, con base en las propiedades mejoradas del compuesto, del compuesto de $7^*acetato$, se logra una cristalización más completa de la sal de acetato, y por lo tanto se obtiene un rendimiento más elevado.

Las características eutécticas cambiaron sorprendentemente por la elección de un ácido adecuado y el disolvente (un disolvente aromático, por ejemplo el tolueno) hacia la dirección deseada.

Esquema de reacción 5:



En la etapa j de la reacción, el compuesto de fórmula 7*acetato se hace reaccionar con una base (preferentemente una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, más preferentemente una solución acuosa de hidróxido de sodio) para obtener el compuesto de fórmula 7. En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo con una solución acuosa de hidróxido de sodio (preferentemente una solución de hidróxido de sodio que es del 20 %). Los disolventes adecuados son cetonas (tales como acetona, etil metil cetona, éter t-butil metílico, CH₂Cl₂, MIBK, preferentemente MIBK). La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la reacción entre 0-50 °C, preferentemente entre 15-25 °C.

La ventaja técnica de la etapa j, comparado con la técnica anterior es por ejemplo el uso eficiente de MIBK como el disolvente.

En la etapa k de la reacción, el compuesto de fórmula 7 se hace reaccionar con el compuesto de fórmula 6, en presencia de una base para obtener el compuesto de fórmula I. En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo con 1,1-2,0 equivalentes (preferentemente 1,2 equivalentes) del compuesto de fórmula 6. Las bases apropiadas son Li₂CO₃, Cs₂CO₃, los bicarbonatos correspondientes, sosa cáustica, carbonato de potasio, y mezclas de los mismos. En una realización preferida de la invención, se utilizan las mezclas de las bases mencionadas anteriormente. En una realización preferida adicional, la sosa cáustica se utiliza en una cantidad de 0-2,2 equivalentes (son más preferidos 1,2 equivalentes de sosa cáustica), y se utiliza el carbonato de potasio en una cantidad de 0-2,2 equivalentes (son más preferidos 1,2 equivalentes de carbonato de potasio). Los disolventes adecuados son MIBK, MTBE o CH₂Cl₂ (preferentemente MIBK). La reacción se lleva a cabo a una temperatura de la reacción entre 30-120 °C, preferentemente entre 70-90 °C.

La ventaja técnica de la etapa k, comparada con la técnica anterior, es que la reacción de acoplamiento podría efectuarse sorprendentemente a concentraciones más elevadas.

En la etapa l de la reacción, el compuesto de fórmula I se hace reaccionar con ácido clorhídrico, para obtener el compuesto de fórmula I*HCl. En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo con 0,95-1,1 equivalentes (preferentemente 1,0 equivalente) del ácido clorhídrico acuoso.

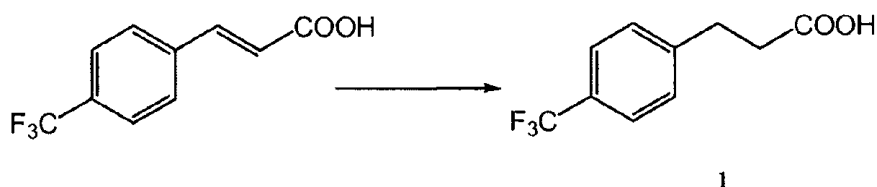
Las ventajas técnicas de la etapa l, comparadas con la técnica anterior, son:

- Es sorprendente que la sal HCl del compuesto de fórmula I se obtenga del compuesto de fórmula I en presencia de ácido clorhídrico acuoso sin una cantidad significativa de hidrólisis (hidrólisis menor que 0,5 %).
- Además que la síntesis se simplificó por el uso del ácido clorhídrico acuoso para la precipitación del ingrediente farmacéutico activo y la retirada azeotrópica subsiguiente del agua.

5 Parte experimental:

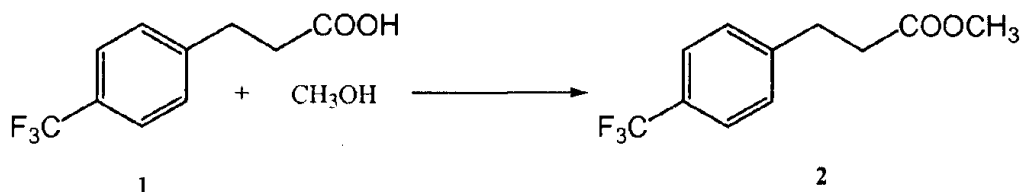
Las realizaciones particulares de la invención se describen en los siguientes ejemplos, que sirven para ilustrar la invención con mayor detalle sin limitar su alcance de ninguna manera.

Etapas 1: Síntesis del ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico (compuesto 1)



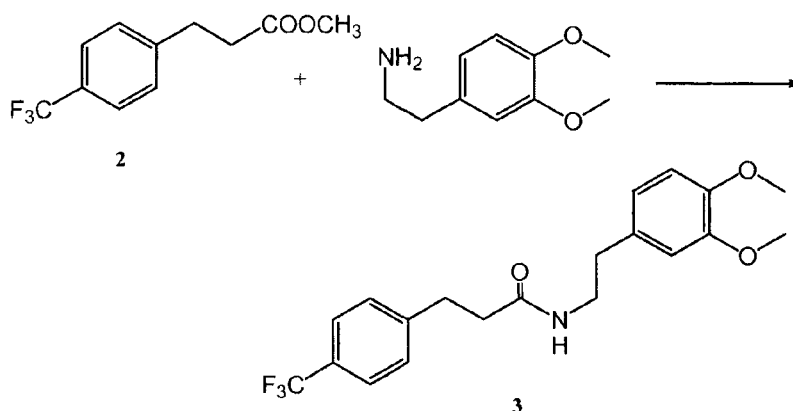
- 10 Una solución del ácido 4-trifluorometilcinámico (disponible en el mercado) en metanol, se hidrogena con Pd/C (5 % en peso) a 0,2 MPa hasta que el ácido 4-trifluorometilcinámico ha reaccionado completamente. Después de la retirada del catalizador por filtración, el ácido 4-trifluorometilhidrocínámico se hace reaccionar adicionalmente en la etapa 2 con el compuesto 2.

Etapas 2: Síntesis del éster metílico del ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico (compuesto 2)



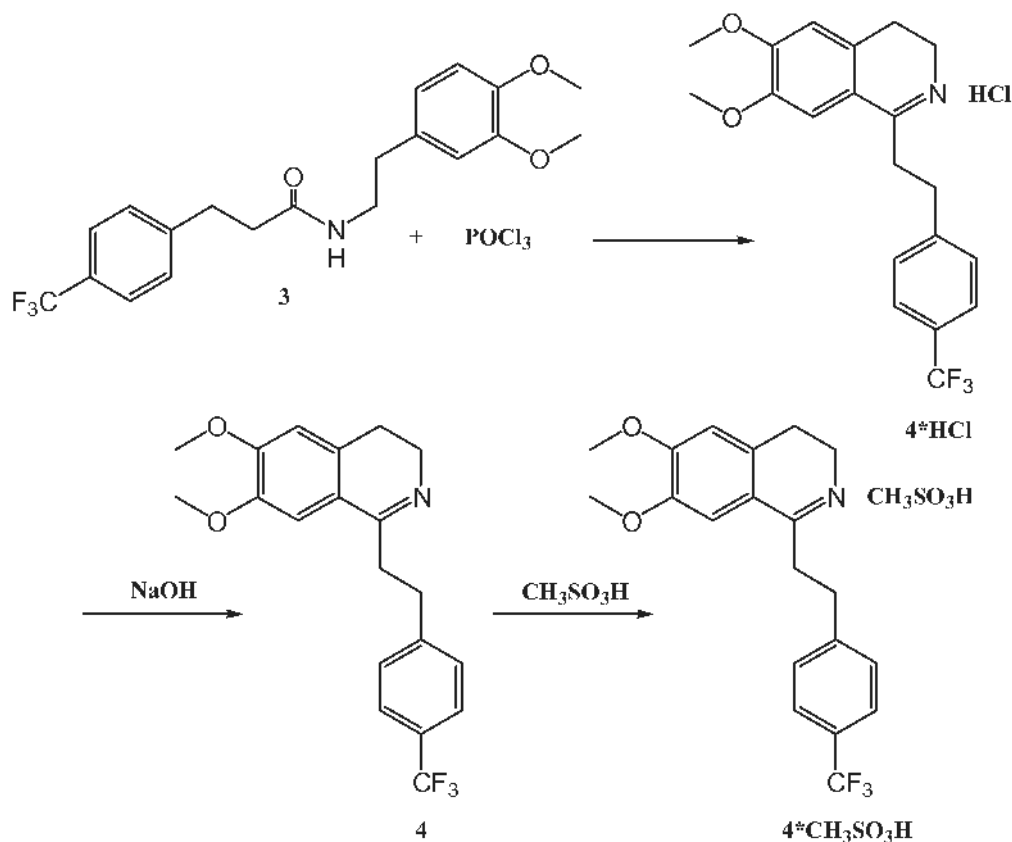
- 15 A la mezcla de reacción metanólica obtenida de la etapa 1 se añade ácido sulfúrico al 5 % en mol y la mezcla se calienta. El agua formada se retira por destilación hasta que se complementa la esterificación. Luego, el metanol se retira completamente.

Etapas 3: Síntesis de la N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propionamida (compuesto 3)



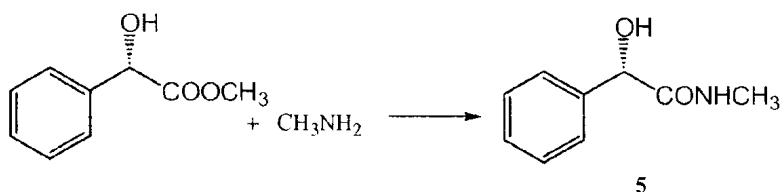
- 20 El éster metílico del ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico se disuelve en tolueno, se añaden 1,05 equivalentes de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina (disponible en el mercado) y 1,1 equivalentes de metóxido de sodio (al 30 % en metanol). A la presión normal, la mezcla de reacción se calienta hasta un máximo de 110 °C y el metanol se retira por destilación hasta que se alcanza una conversión completa. La mezcla de reacción se lava con agua y ácido sulfúrico. Durante el enfriamiento de la fase orgánica, el compuesto 3 se cristaliza y se filtra, se lava con tolueno frío y se seca al vacío a 50 °C.
- 25

Etapa 4: Síntesis del ácido 6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-isoquinolin metanosulfónico (compuesto de 4*mesilato)



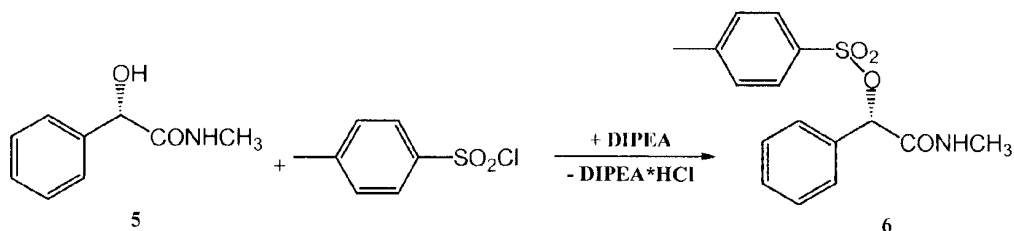
El compuesto 3 se suspende en tolueno y se calienta a 80-100 °C. Después de la adición de 1,5 equivalentes de oxiclورو fosforoso la mezcla se calienta durante 6 horas a 80-100 °C y luego se enfría dentro del transcurso de 3 horas a 20 °C. La suspensión se añade al agua mientras que se mantiene el pH de la capa acuosa durante la adición y la agitación subsiguiente entre 7-8 por la adición de una solución de hidróxido de sodio. La mezcla se agita hasta que se disuelva todo el precipitado. Después de la separación de fases el agua se retira por destilación azeotrópica. Luego, se añade 1,0 equivalente del ácido metanosulfónico, la suspensión formada se agita durante algún tiempo y luego se enfría lentamente a 0-10 °C y se agita a esta temperatura durante otro par de horas. Después de la filtración el producto se lava con tolueno y se seca al vacío.

Etapa 5: Síntesis de (S)-mandelamida (compuesto 5)



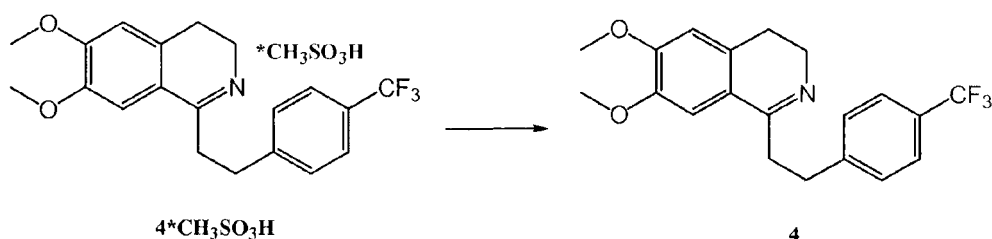
A una solución de metilamina (40 % en agua, 3,8 equivalentes) se añade, a temperatura ambiente, el (S)-mandelato de metilo (1,0 equivalente; disponible en el mercado), mientras que se mantiene la temperatura por debajo de 30 °C y se agita a temperatura ambiente hasta que se logra la conversión total. Después de la neutralización con el ácido clorhídrico acuoso, la solución acuosa se satura con cloruro de sodio y se extrae varias veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinan y el agua se retira por destilación azeotrópica.

Etapa 6: Síntesis del éster metilcarbamoil-fenil-metílico del ácido (S)-toluen-4-sulfónico (compuesto 6)



5 A la solución de la amida del ácido mandélico en diclorometano se añade N-etildiisopropilamina (1,1 equivalentes) a TA. Subsiguientemente, se añade cloruro del ácido p-tolueno sulfónico (1,0 equivalentes) manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. La mezcla de la reacción se agita a TA hasta que se logra una conversión satisfactoria y luego se lava con una solución de bicarbonato de sodio saturada y agua. Después de que se cambia el disolvente a acetato de etilo, la solución se concentra, se enfría a -2 °C y se filtra el precipitado. Los cristales fueron lavados con acetato de etilo enfriado y se secan al vacío a 40 °C.

Etapa 7: Síntesis de la 6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-isoquinolina (compuesto 4).



Procedimiento A:

15 A una suspensión del 4*mesilato en acetato de etilo se añade una solución de hidróxido de sodio y se agita a TA hasta que se disuelve el precipitado. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrae una segunda vez con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se tratan con carbón vegetal y se filtran. Después de la retirada del agua por destilación azeotrópica, la solución se diluye con acetato de etilo hasta una concentración de 5-6 %.

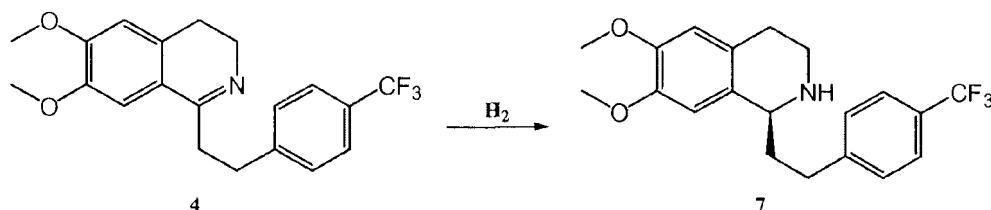
Procedimiento B:

20 El 4*mesilato se añade a una mezcla de agua y una mezcla 4:1 de tolueno/heptano (o, alternativamente, a una mezcla de agua y tolueno). El sistema se agita hasta que se disuelven los sólidos. Luego se añade la sosa cáustica acuosa, la mezcla se agita a TA, y se separan las fases. La capa orgánica se lava varias veces con agua y se desechan las corrientes acuosas. El carbón vegetal se carga a la solución de la imina libre 4, se agita, y la mezcla se seca por destilación azeotrópica. Después de la retirada del agua, el carbón vegetal se retira por filtración, y la concentración de la solución se ajusta a 10-15 %.

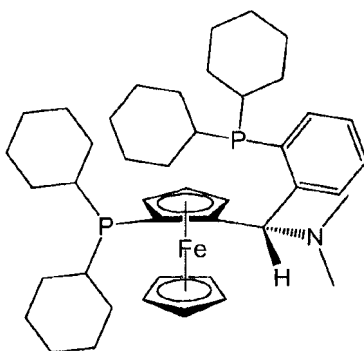
Procedimiento C:

25 Al 4*mesilato (51,9 g; 0,113 mmol) se añade agua (110 ml). La mezcla se agita durante 30 minutos y se añade tolueno (500 ml). Luego se añade sosa cáustica acuosa (20 % en peso, 110 ml). Luego se añade tolueno (600 ml) y las fases se separan. La capa orgánica se lava cuatro veces con agua (110 ml) y las corrientes acuosas se desechan. El valor de pH de la fase acuosa debe ser por último de 7. Se añade carbón vegetal (Norix® SX Plus; 1,61 g) a la solución de la imina libre 4 la cual luego se agita durante 1 h a TA. Después de la filtración, la fase orgánica se lava con tolueno (550 ml) y se concentra a un volumen de 200-300 ml, (70 mbar, 40 °C). Se añade tolueno (100 ml) y la fase orgánica se concentra hasta un volumen de aproximadamente 120 ml (70 mbar, 40 °C). El volumen apropiado de tolueno para obtener la concentración deseada de la imina 4 y Ar se burbujea entonces a través de la solución de imina durante 30 minutos.

Etapa 8: Síntesis de la (1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-isoquinolina (compuesto 7)



Ligando de Taniaphos:



5 Procedimiento A:

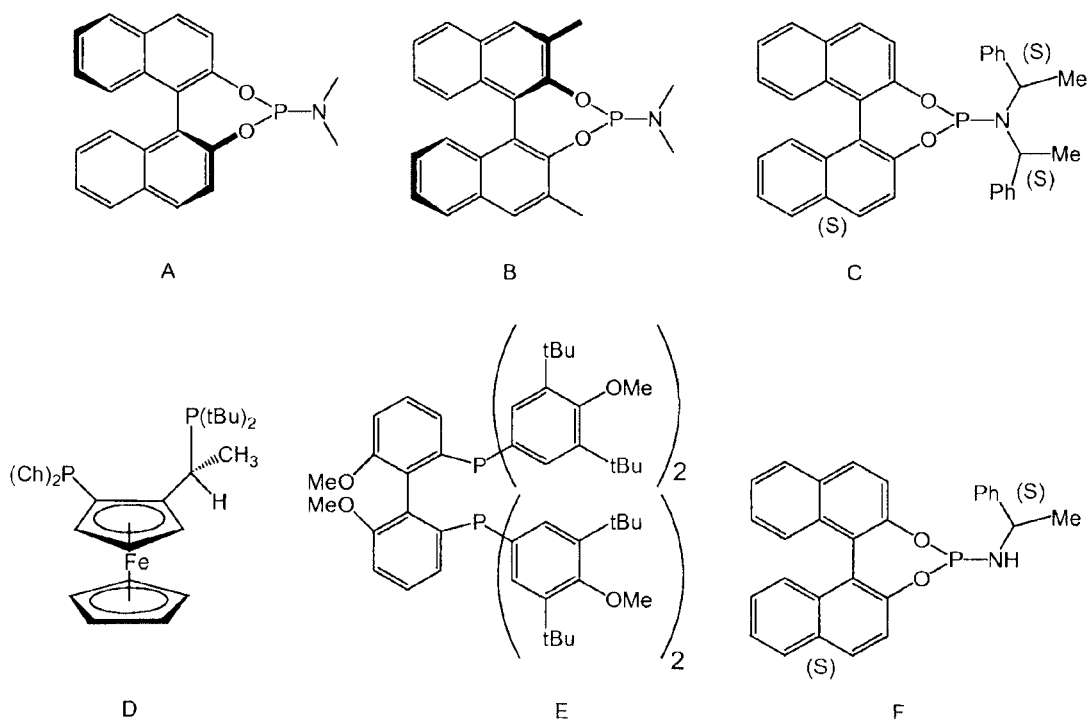
A una solución del bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio] (disponible en el mercado) en diclorometano desgasificado se añade a 20 °C el (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]-ferroceno (el ligando de Taniaphos está disponible en el mercado o puede sintetizarse de acuerdo con *Angew. Chem. Int. Ed.* (1999), 38, 3212). Subsiguientemente se añade una solución de yodo en diclorometano desgasificado y la solución resultante se agita hasta que se disuelve el precipitado formado. La solución del precursor del catalizador se añade a la solución de imina de la etapa 7 y se hidrogena a una presión de H₂ de 5 bares y 30 °C.

Ejemplos 1-6 (realizados de conformidad con el procedimiento A)

Ej. n.º	I ₂ /Ir	Sustrato/Catalizador	Conversión [%]	ee [%]
1	1	200	99	73
2	1	20	100	89
3	2	200	100	95
4	2	20	100	95
5	4	200	100	86
6	4	20	100	92

Se han llevado a cabo experimentos adicionales a una relación de I₂/Ir de 2 con una relación creciente del sustrato con respecto al catalizador (desde 300 hasta 750), y las ee permanecen entre 94 y 95 %.

Varios otros sistemas de ligandos quirales/metales de transición en diferentes disolventes (tales como HOAC, MeOH, DCM, IPA, tolueno, Ac₂O, EtOAc, CH₃CN, MTBE, 2-butanona, DMF o DCM/HOAC (50:1)) se han probado para convertir el compuesto de fórmula 4 en el compuesto de fórmula 7 por medio de la hidrogenación enantioselectiva. Los metales de transición probados incluyen Ir (por ejemplo en la forma de [Ir(COD)Cl]₂), y Rh (por ejemplo en la forma de [Rh(COD₂BF₄)). Por ejemplo se ha probado los siguientes ligandos quirales:



Con los sistemas de ligando quiral/metal de transición mencionados anteriormente, la combinación de las ee elevadas en combinación con las velocidades de conversión elevadas, podrían no lograrse.

Procedimiento B:

- 5 A una solución del bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio] (disponible en el mercado) en una mezcla desgasificada de diclorometano y metanol se añade a 20 °C el (R)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)-α-(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]-ferroceno (el ligando de Taniaphos está disponible en el mercado o puede sintetizarse de acuerdo con *Angew. Chem. J. Int. Ed.* (1999), 38, 3212). Subsiguientemente, se añade una solución de yodo en una mezcla desgasificada de diclorometano y metanol y la solución resultante se agita hasta que se disuelve el precipitado formado. Se añade la solución de la preparación del catalizador a la solución de imina de la etapa 7, procedimiento B, y se hidrogena a una presión de H₂ de 0,5 MPa (0,3-1 MPa) y a 20 °C (10-30 °C).

Ejemplos 7-8 (realizados de acuerdo con el procedimiento B):

Ej. n.º	I ₂ /Ir	Sistema de disolventes para el compuesto 4	Sustrato / Catalizador	Conversión [%]	ee después de la reacción [%]	[%] ee después del tratamiento [%]
7	2	tolueno/ heptano 4:1	1500	98	91	99
8	2	tolueno	1500	98	88	99

- 15 Se han llevado a cabo experimentos adicionales a una relación de I₂/Ir de 2 con una relación creciente del sustrato con respecto al catalizador (desde 1000 hasta 2000), y las ee típicas son de entre 88 y 95 %.

Procedimiento C:

- Al bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio] (disponible en el mercado; 13,5 mg; 0,02 mmol) se añade el (R)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)-α-(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]-ferroceno (30,5 mg, 0,042 mmol; el ligando de Taniaphos está disponible en el mercado o puede sintetizarse de acuerdo con *Angew. Chem. J. Int. Ed.* (1999), 38, 3212). La mezcla se coloca en condiciones de alto vacío (0,1-0,2 MPa), luego se coloca en atmósfera de argón (1 bar), este procedimiento (vacío luego atmósfera de argón) se repite 4 veces. La mezcla se mantiene en atmósfera de argón y se añade metanol desgasificado. Después de tres horas de agitación a TA, se obtiene una solución clara roja. Se añade yodo sólido y la solución resultante se agita durante 30 minutos. Luego se retira el disolvente (1 mbar, TA), y el residuo sólido se seca durante 30 minutos (1 mbar, TA). Se añade el 1,2-dicloroetano (DCE) al sólido bajo argón, produciendo la solución del catalizador. Dependiendo del sistema del disolvente de la reacción, la solución de la imina 4 (obtenida en la etapa 7, procedimiento C) en tolueno (Tol) se mezcla con el volumen apropiado de hexano (Hex), heptano (Hept) o tetrahidrofurano (THF) y se añade la solución del catalizador que se ha obtenido previamente. El volumen de Tol utilizado para la imina 4, el volumen de DCE utilizado para la solución del catalizador y el volumen de hexano (Hex), heptano (Hept) o tetrahidrofurano (THF) añadido, son tales que conforman conjuntamente el sistema del disolvente de la reacción. La mezcla de la reacción se coloca a una presión

de H₂ (0,5 MPa) a la temperatura T, completándose la reacción después de un cierto tiempo t_R. Los detalles de los diversos experimentos llevados a cabo se resumen en la tabla dada en el presente documento posteriormente.

Ejemplos 9-17 (realizados de acuerdo con el procedimiento C):

Ej. n.º	Cantidad de la imina 4 [mmol]	Sistema de disolventes de la reacción	Volumen del disolvente [ml]	Relación de I ₂ /Ir [eq./eq.]	T [°C]	Sustrato / Catalizador	Conversión [%]	ee [%]	t _R [min]
9 ^{a,b}	7,5	Tol/THF/DCE 9/2/1	24	3	TA	1000	100	97	30
10 ^a	7,5	Tol/Hex/DCE 9/2/1	24	3	TA	2000	99	95	15
11 ^c	10	Tol/THF/DCE 9/2/1	24	4	TA	2000	94	95	120
12	11,3	Tol/Hex/DCE 9/2/1	28	3	16	3000	99,5	96	90
13	11,3	Tol/Hex/DCE 9/2/1	28	3	16	4000	95	95	80
14	19	Tol/Hex/DCE 9/2/1	85	3	16	3000	99,3	95,7	45
15	11,3	Tol/Hex/DCE 9/2/1	27	3	16	4000	95,6	95,3	150
16 ^d	38	Tol/Hex/DCE 9/2/1	91	3	16	2500	100	95,2	29
17	38	Tol/Hept/DCE 13/4/1	119	3	16	3000	98,8	95,0	60

^a Para este experimento, la imina 4 se preparó utilizando el protocolo de la etapa 7, procedimiento B, sin embargo la solución de imina se seca por el uso de Na₂SO₄

^b En este experimento, el catalizador se agita con metanol durante una hora solamente (no tres)

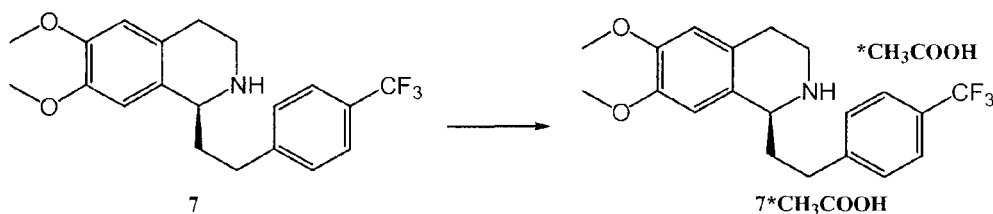
^c En este experimento, después de la retirada del metanol del catalizador, se añade tolueno al catalizador cuando el mismo se retiró.

^d En este experimento, el catalizador se almacenó un día después de su preparación antes de que se utilice.

5 Etapas 7 y 8 simultáneamente

A una suspensión del 4^o mesilato en acetato de etilo se añade el bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio], una cantidad adecuada del ligando B como se ha mostrado anteriormente, e IPr₂NEt. La mezcla se calienta a 50 °C, y se aplica una presión de H₂ de 25 bares.

10 Etapa 9: Síntesis del ácido (1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-isoquinolin acético (compuesto del ácido 7*acético)



Procedimiento A:

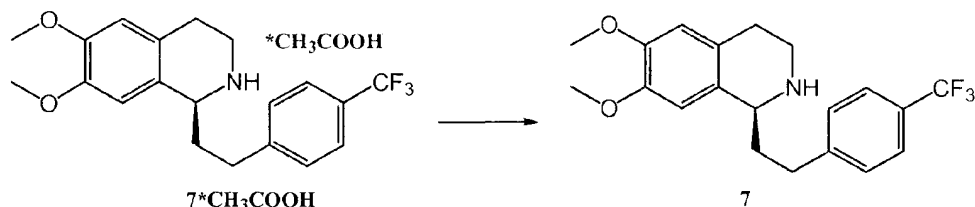
15 Después de la conversión total se efectúa un cambio de disolvente a tolueno. Luego se añaden heptanos para alcanzar una relación de tolueno/heptanos de 4 a 1. Por la adición de 1,0 equivalente de ácido acético, se precipita el compuesto de 7*ácido acético a 20 °C. La suspensión se envejece a TA para asegurar la precipitación completa, se filtra y se lava con heptanos. El producto se seca al vacío a 40 °C.

Procedimiento B:

Después de la conversión completa, los disolventes residuales de diclorometano y metanol de la preparación del

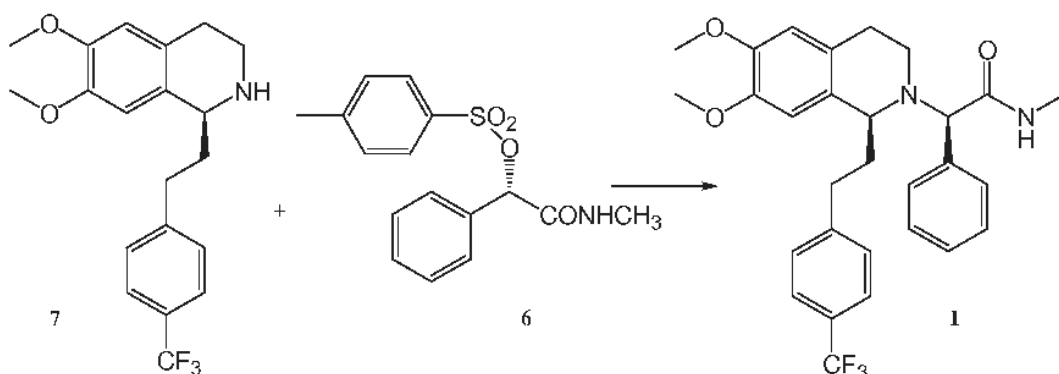
catalizador se retiran por destilación, conduciendo a una solución de la amina 7 en tolueno, respectivamente una mezcla de tolueno/heptano. Por la adición de 1,0 equivalente del ácido acético, se precipita el compuesto de ácido 7*acético a 20 °C. La suspensión se envejece a TA (0-20 °C) para asegurar la precipitación completa, se filtra y se lava con tolueno, respectivamente una mezcla de tolueno/heptanos. El producto se seca al vacío a 40 °C. Por la aplicación de este procedimiento se puede incrementar la pureza óptica del producto aún desde 81 % de ee después de la hidrogenación hasta 99 % ee en el material aislado.

Etapla 10: Síntesis de la (1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-isoquinolina (compuesto 7)



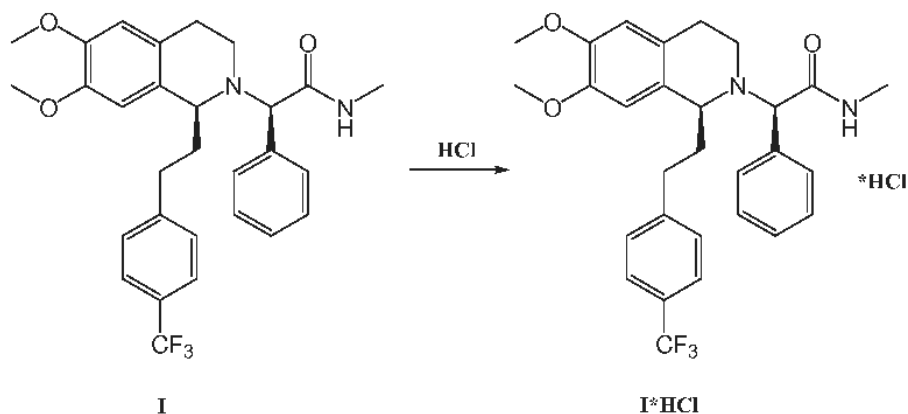
A una suspensión del compuesto del ácido 7*acético en MIBK se añade una solución de hidróxido de sodio (20 %) y se agita a TA hasta que se disuelve el precipitado. Después de la separación de las fases, la capa orgánica se lava con agua. Después de la retirada del agua de la fase orgánica por destilación azeotrópica, la solución se diluye con MIBK a una concentración de 9-16 %.

Etapla 11: Síntesis de la (2R)-2-[(1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-metil-2-fenil-acetamida (compuesto 8)



A la solución del compuesto 7 en MIBK se añaden 1,2 equivalentes del compuesto 6, 1,1 equivalentes de sosa cáustica y 1,1 equivalentes de carbonato de potasio y se calienta a 70-90 °C. Después de la conversión total la solución se enfría a TA y se añade agua. La separación de las fases va seguida por un segundo lavado de la fase orgánica con agua y nuevamente separación de las fases.

Etapla 12: Síntesis ácida del clorhidrato de (2R)-2-[(1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-metil-2-fenil-acetamida (compuesto I)

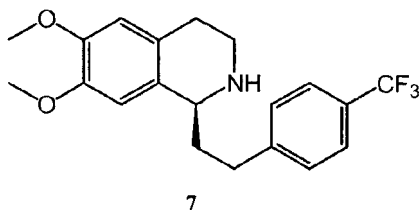


A la fase orgánica de la etapa 11 se añade 1 equivalente del ácido clorhídrico acuoso y luego se retira el agua por destilación azeotrópica al vacío. El precipitado se disuelve por la adición de 2-propanol a 75 °C. La concentración de

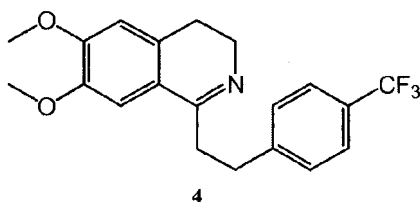
la solución conduce a cristalización y luego se enfría la suspensión a TA. Para asegurar la cristalización completa, la suspensión se envejece a TA, luego se filtra y se lava con una mezcla de MIBK-2-propanol. El producto se seca al vacío a 50 °C.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula 7

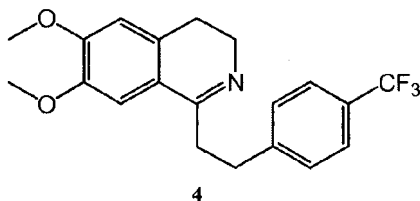


procedimiento que comprende la hidrogenación del compuesto de fórmula 4

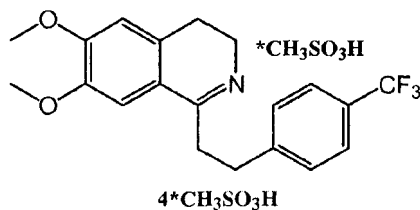


en presencia de bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio], (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]-ferroceno, yodo y un disolvente, bajo una presión de hidrógeno de 1 – 200 bar, para obtener el compuesto de fórmula 7.

2. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, para la preparación del compuesto de fórmula 7, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula 4



se prepara haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 4*mesilato



con una base, para obtener el compuesto de fórmula 4.

3. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 2, en el que la cantidad de la base está entre 0,9 y 1,5 equivalentes molares.

4. El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 2 o 3, en el que la base es carbonato ácido de sodio o hidróxido de sodio.

5. El procedimiento de conformidad con una de las reivindicaciones 2 a 4, en el que la reacción del compuesto de fórmula del 4*mesilato con una base se lleva a cabo en presencia de carbón vegetal activado que se retira una vez completada la reacción.

6. El procedimiento de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la cantidad de yodo comparada con la cantidad de Ir está entre 0,2 y 10 equivalentes molares.

7. El procedimiento de conformidad con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la relación molar entre Ir y el ligando quiral está entre 0,5:1 y 1:0,5.

8. El procedimiento de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la presión de

hidrógeno está entre 1 y 50 bar.

9. El procedimiento de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la mezcla de bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio], (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]-ferroceno y yodo utilizada en el procedimiento se prepara previamente por las siguientes etapas secuenciales:

- 5 a) la adición del 1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]-ferroceno a una solución del bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio] en un disolvente; y
 b) la adición de yodo a la mezcla obtenida en la etapa a).

10. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 9, en el que el disolvente utilizado para la preparación de la mezcla de bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio] y (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]-ferroceno se selecciona de metanol, diclorometano y una mezcla de metanol y diclorometano.

11. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 10, en el que el disolvente utilizado para la preparación de la mezcla de bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio], y (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]-ferroceno, es el metanol.

- 15 12. El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que el procedimiento de preparación de la mezcla de bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio], (S)-1-diciclohexilfosfino-2-[(S)- α -(dimetilamino)-2-(diciclohexilfosfino)bencil]-ferroceno y yodo, comprende la siguiente etapa después de la etapa b):

 c) la retirada del disolvente.