

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 771**

51 Int. Cl.:

C07D 211/38 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2008 E 08742144 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2137151**

54 Título: **Procedimiento y productos intermedios para la síntesis de compuestos de 8-[(1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi)-metil]-8-fenil-1,7-diaza-spiro[4.5]decán-2-ona**

30 Prioridad:

22.03.2007 US 919666 P

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

16.08.2016

73 Titular/es:

**OPKO HEALTH, INC. (100.0%)
4400 BISCAYNE BLVD.
MIAMI, FL 33137, US**

72 Inventor/es:

**MERGELSBERG, INGRID;
SCHERER, DOMINIK, HERMANN;
HUTTENLOCH, MONIKA, ERIKA;
TSUI, HON-CHUNG;
PALIWAL, SUNIL y
SHIH, NENG-YANG**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 579 771 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 y productos intermedios para la síntesis de compuestos de 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-spiro[4.5]decán-2-ona.

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud se basa en y reivindica prioridad de la solicitud provisional de patente US nº 60/919.666, presentada el 22 de marzo de 2007.

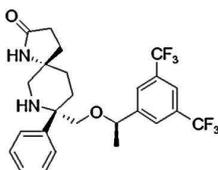
Campo de la invención

La presente solicitud da a conocer un nuevo procedimiento para la preparación de compuestos de 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-spiro[4.5]decán-2-ona, que resultan útiles, por ejemplo, como compuestos antagonistas del receptor de NK-1, y a productos intermedios útiles en la síntesis de los mismos.

Antecedentes de la invención

La identificación de cualquier publicación, patente o solicitud de patente en la presente sección o en cualquier sección de la presente solicitud no es una admisión de que dicha publicación resulte técnica anterior respecto a la presente invención.

La preparación de diazaspirodecán-2-onas, por ejemplo 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-spiro[4.5]decán-2-ona, por ejemplo (5S,8S)-8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-spiro[4.5]decán-2-ona (el compuesto de fórmula I) ha sido descrita en la patente US nº 7.049.320, publicada el 23 de mayo de 2006.

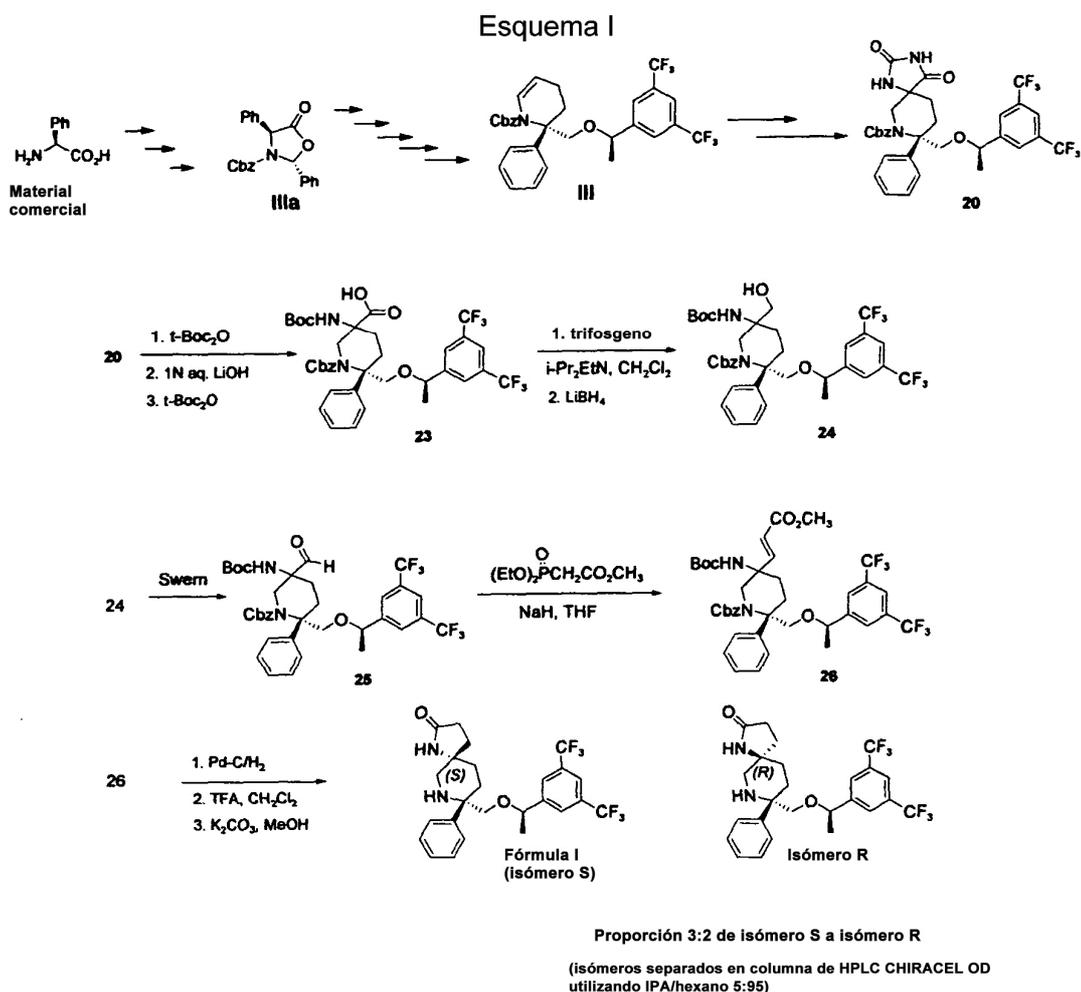


Fórmula I

Los compuestos indicados en la patente US nº 7.049.320 se clasifican como compuestos de taquicinina y son antagonistas de receptores del neuropéptido neurocinina-1 (en la presente memoria, antagonistas del receptor de "NK-1"). Otros antagonistas de receptor de NK1 y la síntesis de los mismos han sido descritos, por ejemplo los descritos en Wu *et al.*, Tetrahedron 56, 3043-3051 (2000); Rombouts *et al.*, Tetrahedron Letters 42, 7397-7399 (2001), y Rogiers *et al.*, Tetrahedron 57:8971-8981, 2001, y en la solicitud internacional publicada WO 05/100358.

Se ha demostrado que los antagonistas de receptores de "NK-1" son agentes terapéuticos útiles, por ejemplo en el tratamiento del dolor, la inflamación, la migraña, la emesis (vómitos) y la nocicepción. Entre los muchos compuestos dados a conocer en la patente US nº 7.049.320 indicada anteriormente se encuentran varias nuevas diazaspirodecán-2-onas, incluyendo el compuesto de fórmula I, que resultan útiles en el tratamiento de la náusea y la emesis asociada a los tratamientos quimioterápicos (Chemotherapy-induced nausea and emesis, CINE).

El método de síntesis para la preparación del compuesto de fórmula I descrito en la patente US nº 7.049.320 generalmente sigue el Esquema I en la provisión de compuestos de 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-spiro[4.5]decán-2-ona.



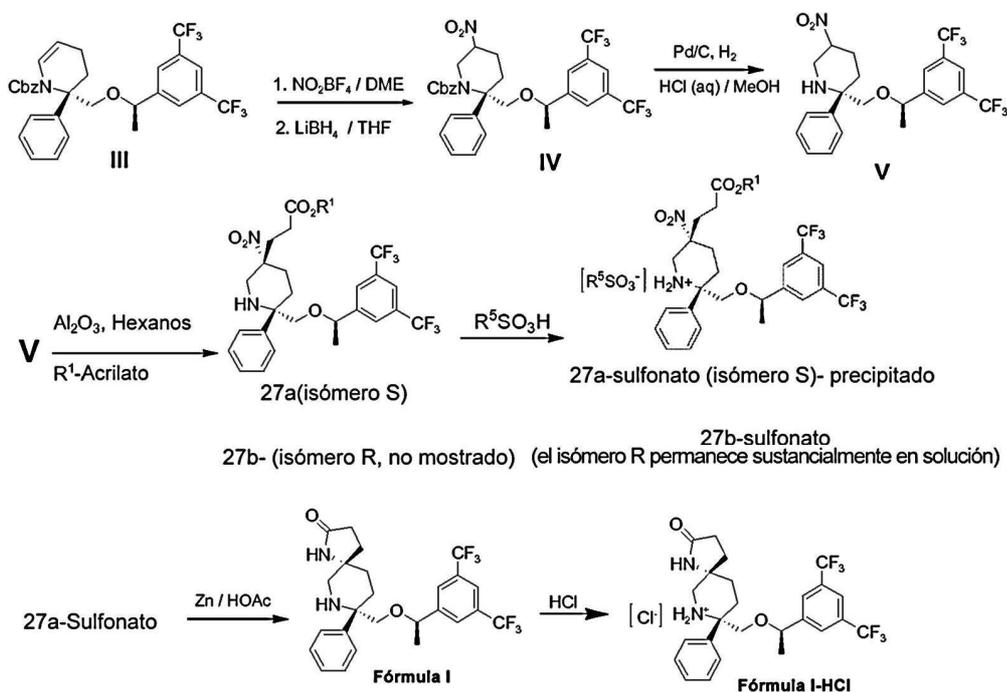
El procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula I descrito en la patente US nº 7.049.320 se lleva a cabo en 18 etapas individuales a partir de materias primas disponibles comercialmente (ver la patente US nº 7.049.320 en la col. 43, línea 55 a col. 45, línea 20; col. 75, línea 55 a col. 80, línea 21; col. 90 líneas 35 a 63, y col. 98, línea 1 a col. 99, línea 24). En muchas etapas del procedimiento descrito en la patente US nº 7.049.320, los compuestos intermedios deben aislarse o aislarse y purificarse antes de la utilización en una etapa posterior, con frecuencia utilizando cromatografía de columna para este fin. En general, el esquema sintético descrito en la patente US nº 7.049.320 consume un porcentaje más grande del deseable de compuestos de partida e intermedios en la producción de isómeros no deseados.

Objetivos y sumario de la invención

A partir de lo expuesto anteriormente, lo que se requiere es un esquema sintético para la preparación de compuestos de 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-spiro[4.5]decán-2-ona que presenta un número reducido de etapas, mejora el porcentaje de compuestos intermedios que se convierten en el estereoisómero deseado y proporciona un esquema de reacción que permite un escalado práctico hasta un tamaño de lote adecuado para la preparación a escala comercial.

Dicho objeto y otros son proporcionados ventajosamente por la presente invención, que en un aspecto es un procedimiento de preparación de compuestos de 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-spiro[4.5]decán-2-ona de fórmula I según el Esquema II,

Esquema II



comprendiendo el procedimiento:

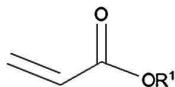
- 5 (a) hacer reaccionar la enamina protegida de fórmula III con un agente nitrante para formar la nitro-enamina protegida correspondiente y posteriormente reducir el producto formando una piperidina protegida de fórmula IV,
- 10 (b) desproteger la piperidina protegida de fórmula IV de la etapa "a" mediante la reacción de la misma con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, formando el compuesto de fórmula V,
- (c) alquilar el compuesto de fórmula V haciéndolo reaccionar con un aceptor de Michael bajo condiciones de adición de Michael con un acrilato, formando los compuestos de fórmulas 27a y 27b,
- 15 (d) precipitar selectivamente una sal sulfonato del compuesto base libre de fórmula 27a formado en la etapa de alquilación "c" mediante la reacción de la mezcla de reacción de la etapa "c" que contiene el compuesto de fórmula 27a con un ácido sulfónico de fórmula $\text{R}^5\text{-SO}_3\text{H}$ para formar el precipitado de fórmula 27a-sulfonato,
- 20 (e) reducir y ciclar el compuesto de fórmula 27a-sulfonato para formar el lactamo de fórmula I, y
- (f) opcionalmente, precipitar una forma de sal hidroclicuro del compuesto de fórmula I mediante la reacción del compuesto base libre de fórmula I con HCl.

25 Un aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para sintetizar el compuesto lactamo de fórmula I, comprendiendo el procedimiento reducir y ciclar el compuesto de fórmula 27a-sulfonato en una reacción de un solo reactor mediante el tratamiento del compuesto de fórmula 27a-sulfonato con ácido acético en presencia de metal cinc. En algunas formas de realización, preferentemente el compuesto de fórmula 27a se disuelve en ácido acético concentrado y la solución se introduce en una suspensión de cinc en polvo/ácido acético. Sin deseo de limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que las condiciones de reacción proporcionadas por el medio de

30 reacción de metal cinc/ácido acético en primer lugar reducen el grupo nitro en un grupo amino y después forman el lactamo mediante desplazamiento catalizado por ácido de la parte acilo del grupo éster, ciclando de esta manera el compuesto de fórmula 27a y formando el lactamo de fórmula I.

35 Otro aspecto de la presente invención es la provisión de un compuesto de fórmula 27a a partir del compuesto de fórmula V utilizando una reacción de adición de Michael, proporcionando por lo menos aproximadamente 60% del compuesto de fórmula 27a basado en la cantidad de compuesto de fórmula V utilizada. En algunas formas de realización resulta preferido seleccionar una alúmina básica para llevar a cabo la adición de Michael. En algunas formas de realización resulta preferido seleccionar el acrilato utilizado como aceptor de Michael en la etapa "c" a

partir de acrilatos que presentan la estructura del compuesto de fórmula 28a:



Fórmula 28a,

5 en la que R¹ es un alquilo lineal, ramificado o cíclico que presenta hasta 6 átomos de carbono, fenilo, 2-metoxi-etilo, 2-(dimetilamino)etilo, (L)-mentilo, (D)-mentilo, dimetilamida, (R)-bencil-oxazolidinonamida, (S)-bencil-oxazolidinonamida, isobornilo, cis-pinán-2-ilo, isopinocanfenilo, adamantilmetilo, 2-adamantilo, 1-adamantilo y (-)-8-fenilmentilo, más preferentemente R¹ se selecciona de entre metilo, (-)-8-fenilmentilo, isobornilo, 1-adamantanilo, 2-adamantanilo, adamantano metanilo y (+)-isopinocanfenilo, más preferentemente R¹ se selecciona de entre metilo e isobornilo. En algunas formas de realización resulta preferido llevar a cabo la adición de Michael utilizando alúmina básica, más preferentemente una alúmina básica con un nivel de actividad de Brockman IV. En algunas formas de realización resulta preferido llevar a cabo la adición de Michael utilizando un aceptor de Michael R¹-acrilato, en el que "R" se selecciona de entre metilo e isobornilo, más preferentemente R¹ es metilo.

15 En algunas formas de realización, en la etapa "d", etapa de precipitación, resulta preferido utilizar un ácido sulfónico de fórmula R⁵-SO₃H, por ejemplo ácido metilsulfónico, para precipitar la sal sulfonato del compuesto de fórmula 27a-sulfonato, en la que R⁵ se selecciona de entre metilbencilo y p-tolilo, más preferentemente R⁵ es metilo.

20 Otros aspectos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

Los términos utilizados en los esquemas generales en la presente memoria, en los ejemplos y durante la memoria, incluyen las abreviaturas siguientes, conjuntamente con su significado, a menos que se indique lo contrario en el punto de su utilización a continuación en la presente memoria: Me (metilo), Bu (butilo), t-Bu (butilo terciario), Et (etilo), Ac (acetilo), t-Boc o t-BOC (t-butoxicarbonilo), DMF (dimetilformamida), THF (tetrahidrofurano), DIPEA (diisopropiletilamina), MTBE (éter metil-terc-butílico), TA (temperatura ambiente, generalmente 25°C), TFA (ácido trifluoroacético) y TEA (trietilamina).

30 Tal como se utilizan en la presente memoria, los términos siguientes, a menos que se indique lo contrario, se entiende que presentan los significados siguientes:

El término "sustituido" se refiere a que uno o más hidrógenos en el átomo o grupo de átomos designado en una estructura se reemplaza por una selección de entre el grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado no se exceda bajo las circunstancias presentes, y de que la sustitución resulte en un compuesto estable. Se indican las combinaciones de sustituyentes y/o variables en el caso de que dichas combinaciones resulten en compuestos estables. La expresión "compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a que el compuesto es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

La expresión "sustituido opcionalmente" se refiere a la sustitución opcionalmente con los grupos, radicales o fracciones indicados.

El término "paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

El término "mamífero" se refiere a seres humanos y a otros animales mamíferos.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 átomos de carbono en la cadena. El término ramificado se refiere a que se unen uno o más grupos de alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, a una cadena de alquilo lineal. Entre los ejemplos no limitativos de grupos alquilo adecuados se incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo y n-pentilo.

El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10 átomos de carbono en la cadena. El término "ramificado" se refiere a que se encuentran unidos uno o más grupos de alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, a una cadena alqueno lineal. Entre los ejemplos no limitativos de grupos alqueno adecuados se incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo y n-pentenilo.

El término "alqueno" se refiere a un grupo difuncional obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno adicional de un grupo alquilo, tal como se ha definido "alquilo" anteriormente. Entre los ejemplos no limitativos de alqueno se incluyen metileno (es decir, -CH₂-), etileno (es decir, -CH₂-CH₂-) y cadenas ramificadas, por ejemplo -

CH(CH₃)-CH₂-.

5 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o multicíclico aromático que comprende entre aproximadamente 6 y aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente entre aproximadamente 6 y aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más "sustituyentes de sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y son tal como se definen en la presente memoria. Entre los ejemplos no limitativos de grupos arilo adecuados se incluyen fenilo y naftilo.

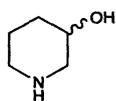
10 El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o multicíclico no aromático que comprende entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 átomos de carbono. Entre los ejemplos no limitativos de cicloalquilos monocíclicos adecuados se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Entre los ejemplos no limitativos de cicloalquilos multicíclicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, 1-decalina, norbornilo y afines, adamantilo y afines.

15 El término "halo" se refiere a un halógeno seleccionado de entre los grupos flúor, cloro, bromo o yodo.

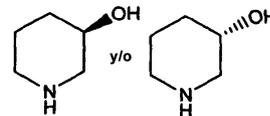
20 El término "aminoalquilo" se refiere a un alquilo tal como se ha definido anteriormente que presenta por lo menos un átomo de hidrógeno en la fracción alquilo sustituido por un grupo amino funcional (es decir, -NH₂). El término "alquilamino" se refiere a un grupo funcional amino en el que se han sustituido uno o ambos hidrógenos por un grupo funcional alquilo, tal como se ha definido "alquilo" anteriormente.

25 Haciendo referencia al número de fracciones (por ejemplo sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se indique lo contrario, las expresiones "uno o más" y "por lo menos uno" se refieren a que pueden encontrarse presentes tantas fracciones como se permitan químicamente, y la determinación del número máximo de dichas fracciones se encuentran perfectamente comprendido dentro de los conocimientos del experto en la materia.

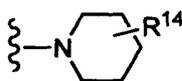
30 Una línea ondulada  que aparece en una estructura y que une un grupo funcional a la estructura en la posición de un enlace generalmente indica una mezcla de los posibles isómeros, o uno de ellos, por ejemplo que contiene estereoquímica (R) y (S). Por ejemplo:



se refiere a que contiene uno o ambos de los siguientes:

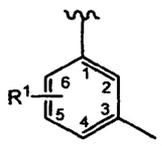


35 Una línea discontinua que termina un enlace indica que la parte de la estructura ilustrada se encuentra unida a una estructura de mayor tamaño en el enlace indicada, por ejemplo:



40 implica que el nitrógeno del grupo piperidilo sustituido que se ilustra se encuentra unido a una estructura no ilustrada de la que es un sustituyente.

Las líneas dibujadas en sistemas de anillos, por ejemplo el grupo arilo sustituido:



45 indica que un sustituyente (R¹) puede sustituir un átomo de hidrógeno de cualquiera de los carbonos anulares de otro modo unidos a un átomo de hidrógeno. De esta manera, tal como se ilustra, R¹ puede unirse a cualquiera de los átomos de carbono 2, 4, 5 o 6, pero no 3, que se encuentra unido a un sustituyente metilo, o 1, a través del cual se une el grupo arilo sustituido.

50 Tal como es bien conocido de la técnica, un enlace dibujado de un átomo particular en el que no se ilustra ninguna fracción en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido mediante dicho enlace al átomo, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo:

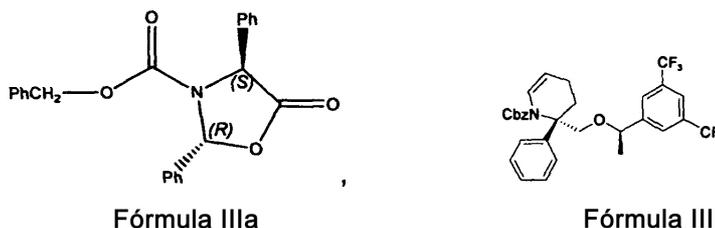


Sin embargo, en ocasiones en los ejemplos en la presente memoria, la fracción CH₃ se encuentra explícitamente incluida en una estructura. Tal como se utiliza en la presente memoria, la utilización de cualquiera de las convenciones para ilustrar los grupos metilo pretende ser equivalente y las convenciones se utilizan intercambiamente en la presente memoria por comodidad sin pretender alterar de esta manera el significado convencionalmente atribuido a cualquiera de las ilustraciones.

El término "aislado" o "en forma aislada" referido a un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de ser aislado de un procedimiento. El término "purificado" o "en forma purificada" referido a un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de ser obtenido en un procedimiento o procedimientos de purificación descritos en la presente memoria o bien conocidos por el experto en la materia, en pureza suficiente para ser caracterizables mediante técnicas analíticas estándares descritas en la presente memoria o bien conocidas por el experto en la materia.

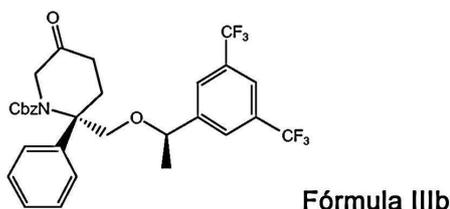
En el caso de que cualquier variable (por ejemplo arilo, heterociclo, R², etc.) aparezca más de una vez en cualquier constituyente o en una fórmula, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición.

Tal como se ha indicado anteriormente, un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I a partir del compuesto de fórmula IIIa mediante el compuesto intermedio de fórmula III se describe en la patente US nº 7.049.320.



La preparación del compuesto de fórmula IIIa partir de la (S)- α -fenilglicina disponible comercialmente ha sido descrita por M.J. O'Donnel, Z. Fang, X. Ma y J.C. Huffman, en: "New methodology for the synthesis of α,α -dialkylamino acids using the 'self-regeneration of stereocenters' method: α -ethyl- α -phenylglycine", Heterocycles vol. 46, 1997, págs. 617 a 630 (ver las páginas 618 a 619 en dicha referencia).

En el procedimiento descrito en la patente US nº 7.049.320 para la preparación del compuesto de fórmula I, el compuesto de fórmula III se convierte en el compuesto de fórmula IIIb (en dos etapas mediante oxidación de un producto intermedio alcohol correspondiente). A continuación, el compuesto IIIb se convierte en una etapa en el compuesto de fórmula 20 mostrado en el Esquema I, anteriormente. De acuerdo con lo anterior, la patente US nº 7.049.320 describe la preparación del compuesto de fórmula I a partir del compuesto de fórmula III en 13 etapas de procedimiento individuales.

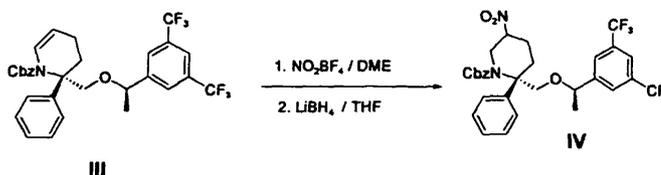


En el contexto de la presente invención se ha descubierto inesperadamente que el compuesto de fórmula I puede prepararse, tal como se muestra en el Esquema II, a continuación, a partir del compuesto de fórmula III en 4 etapas de procedimiento. De acuerdo con lo expuesto anteriormente, el procedimiento de la presente invención elimina por lo menos la mitad del número de etapas utilizadas en procedimientos de preparación anteriores. Además, tal como se indica a continuación, diversas etapas del procedimiento de la presente invención proporcionan un rendimiento mejorado de compuestos intermedios para un incremento global de la cantidad del compuesto de fórmula I proporcionada a partir de una cantidad dada del compuesto de fórmula III utilizada inicialmente en el procedimiento.

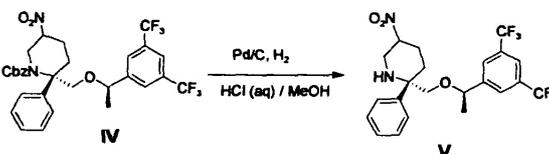
Tal como se muestra en el Esquema II, el compuesto de fórmula III utiliza carbamato de bencilo como grupo protector para el nitrógeno de la enamina. Se apreciará que pueden utilizarse alternativamente otros grupos protectores que todavía se encontrarán comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

Esquema II

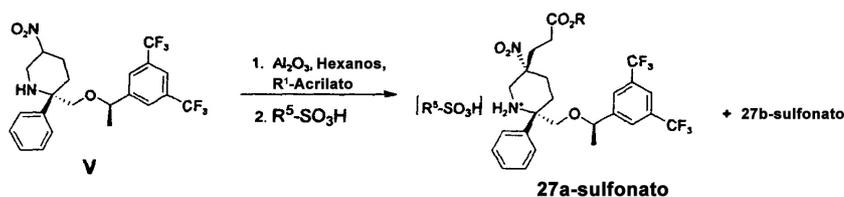
Etapa a - Nitración



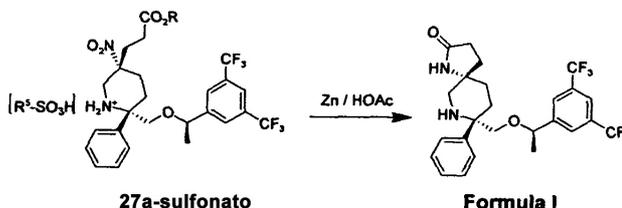
Etapa b - Desprotección



Etapa c - Alquilación



Etapa d - Formación de lactamo



5

10

Opcionalmente, después de la etapa "d", el compuesto de fórmula I puede precipitar a partir de la mezcla de reacción en forma de una sal mediante el tratamiento de la mezcla de reacción con un ácido. De acuerdo con lo expuesto anteriormente, en algunas formas de realización resulta preferido hacer reaccionar el compuesto base libre de fórmula I presente en la mezcla de reacción con un ácido, por ejemplo HCl, para precipitar una forma sal del compuesto de fórmula I, por ejemplo una forma de sal clorhidrato. A continuación, cada etapa del procedimiento del Esquema II se describe con mayor detalle.

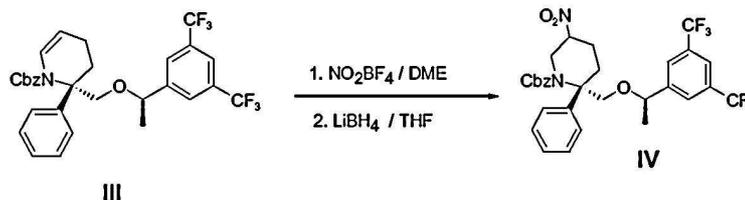
Etapa de nitración

15

La etapa "a" del procedimiento de la presente invención, la provisión del compuesto intermedio nitro sustituido de fórmula IV a partir del compuesto enamina correspondiente de fórmula III, puede llevarse a cabo siguiendo el Esquema IIa, en el que el sustrato en primer lugar se nitrata y después se reduce el doble enlace del anillo de seis elementos.

20

Esquema IIa

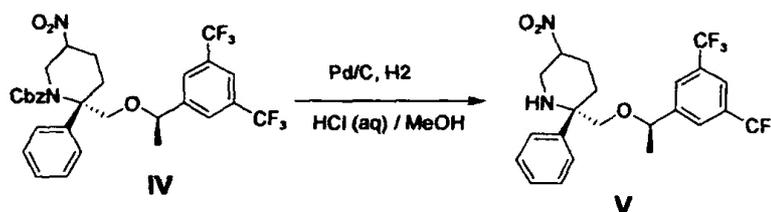


En general, la nitración se lleva a cabo en un solvente de baja polaridad no prótico, por ejemplo THF y DME, utilizando un reactivo nitrante, por ejemplo tetrafluoroborato de nitronio (nitronio-TFB), opcionalmente en presencia de fosfato potásico tribásico. En algunas formas de realización resulta preferido llevar a cabo la reacción sin K_3PO_4 en la mezcla de reacción y de esta manera minimizar las impurezas que de otra forma pueden formarse al encontrarse presente K_3PO_4 en la mezcla de reacción. En algunas formas de realización resulta preferido llevar a cabo la nitración utilizando nitronio-TFB en DME (en el que el nitronio-TFB presenta una solubilidad aceptable). La nitración del compuesto de fórmula III utilizando nitronio-TFB en solvente de THF se describe en la solicitud internacional publicada WO 05/100358, aunque no durante el curso de la síntesis del compuesto de fórmula I (ver la publicación WO 05/100358, página 66, etapa "a" del Ejemplo preparativo 5). Tras preparar el compuesto intermedio nitrado, puede utilizarse tal como se ha preparado en la preparación de reacción directamente en etapas posteriores, u opcionalmente, aislarse de la mezcla de reacción antes de la utilización en etapas posteriores.

Tras la nitración, el compuesto nitrado se trata con un agente reductor hidruro, por ejemplo borohidruro de litio y borohidruro sódico, reduciendo el doble enlace de la enamina protegida del producto intermedio nitrado, proporcionando el compuesto de fórmula IV. En algunas formas de realización utilizando DME como el solvente en el que el compuesto de fórmula III se nitrata, resulta preferido despojar el solvente de reacción mediante destilación y sustituirlo por THF antes de llevar a cabo la etapa de reducción. Esto proporciona el producto intermedio nitrado en un solvente adecuado para llevar a cabo la reacción con un hidruro metálico sin necesidad de aislar el producto intermedio nitrado. En algunas formas de realización, resulta preferido llevar a cabo la reducción utilizando borohidruro de litio en THF.

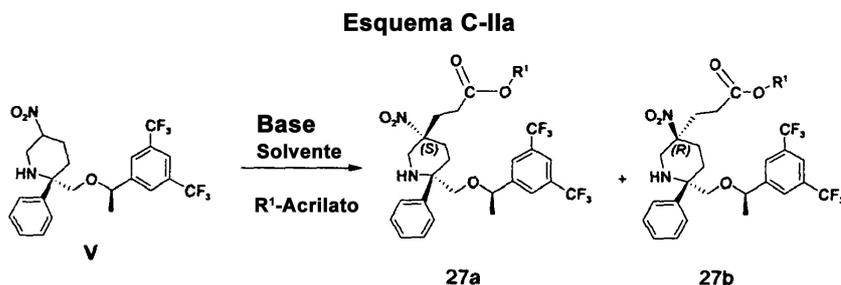
Aunque resulta preferido utilizar el método anteriormente indicado para la preparación del compuesto de fórmula IV, se apreciará que pueden seleccionarse otros medios para preparar el compuesto de fórmula IV para la utilización en el procedimiento del Esquema II y encontrarse comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

Etapa b: desprotección

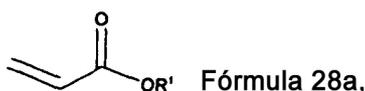


La etapa "b" del procedimiento de la presente invención, la desprotección del nitrógeno de la piperidina en el compuesto de fórmula IV para proporcionar el compuesto de fórmula V, puede llevarse a cabo utilizando la hidrogenación catalizada por metal o mediante el tratamiento del producto intermedio de fórmula IV bajo condiciones ácidas. Entre los ejemplos de condiciones de desprotección con ácido adecuadas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, el ácido trifluoroacético (TFA) y una mezcla de HBr/ácido acético. Se apreciará que también pueden utilizarse otros esquemas de desprotección, por ejemplo yodotrimetilsilano (TMS-yoduro) y la desprotección utilizando tioles. En el contexto de la presente invención se ha descubierto inesperadamente que al utilizar TMS-yodo, el producto secundario yoduro de bencilo puede atraparse eficientemente con trifenilfosfina, suprimiendo la formación de bencilamina con el nitrógeno de la piperidina del producto desprotegido. En algunas formas de realización resulta preferido utilizar hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, por ejemplo un catalizador de metal paladio, mediando en la reacción de desprotección en la etapa "b", más preferentemente el catalizador utilizado es Pd soportado sobre negro de carbono. En algunas formas de realizaciones resulta preferido llevar a cabo la desprotección en un solvente adecuado, por ejemplo metanol. En algunas formas de realización resulta preferido tratar la etapa de reducción anterior mediante la adición de metanol y la eliminación mediante destilación del solvente de reacción hasta concentrarlo convenientemente, y utilizar la solución de metanol concentrada en bruto directamente en la reacción de desprotección posterior.

Etapa c: alquilación



- 5 Tras la etapa de desprotección "b", la piperidina de fórmula V se acopló con un acrilato bajo condiciones de adición de Michael catalizadas por base. En algunas formas de realización resulta preferido llevar a cabo la adición de Michael en un solvente seleccionado de entre n-hexano, MTBE, ciclohexano, tolueno, metanol, dimetilformamida (DMF) y THF. En algunas formas de realización resulta preferido que el solvente sea n-hexano. En algunas formas de realización, la mezcla de reacción de la etapa de desprotección "b" se trata mediante adiciones sucesivas de tolueno, seguido de destilación azeotrópica y después adiciones sucesivas de n-hexano, seguido de la destilación manteniendo el reactor en reposo entre 30°C y 60°C hasta cesar la destilación; de esta manera, la mezcla residual presentará el volumen mínimo posible a dicha temperatura en reposo. En algunas formas de realización resulta preferido utilizar el concentrado resultante directamente en la etapa de adición de Michael siguiente, la etapa "c".
- 10
- 15 En algunas formas de realización resulta preferido seleccionar un aceptor de Michael de entre los compuestos que presentan la estructura de fórmula 28a:



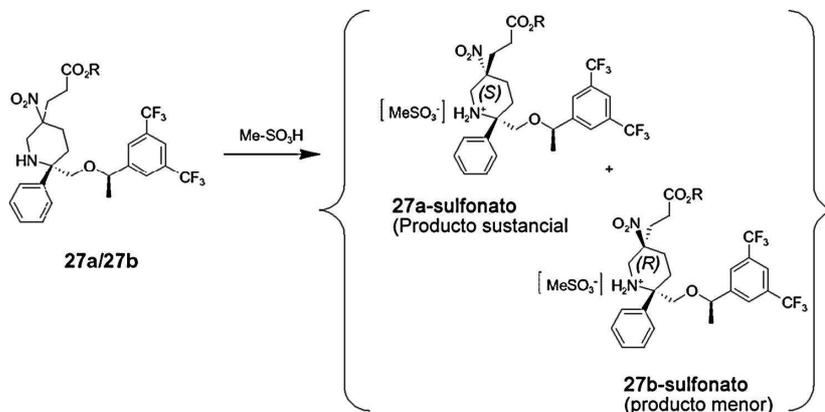
- 20 en la que "R¹" se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo (incluyendo alquilos multicíclicos) y arilo, más preferentemente "R¹" se selecciona de entre metilo, t-butilo, fenilo, 2-metoxi-etilo, 2-(dimetilamino)etilo, (L)-mentilo, (D)-mentilo, dimetilamida, (R)-bencil-oxazolidinonamida, (S)-bencil-oxazolidinonamida, isobornilo, cis-pinán-2-ilo, isopinocanfenilo, adamantilmetilo, 2-adamantilo, 1-adamantilo y (-)-8-fenilmentilo, más preferentemente R se selecciona de entre metilo, (-)-8-fenilmentilo, isobornilo, 1-adamantano, 2-adamantano, adamantano mentanilo y (+)-isopinocanfenilo, más preferentemente R¹ es metilo.
- 25

- En algunas formas de realización resulta preferido llevar a cabo la reacción de adición de Michael en presencia de una base. En algunas formas de realización la base se selecciona de entre: una base orgánica, por ejemplo una base homogénea, por ejemplo trietilamina y una base heterogénea, por ejemplo una resina de polímero básica que presenta una funcionalidad amina, por ejemplo Amberlyst A-21® de Rohm y Haas, y una base inorgánica heterogénea, por ejemplo un óxido de aluminio (neutro o básico), un alcóxido de metal (por ejemplo Mg(OEt)₂ y óxido de magnesio. En algunas formas de realización resulta preferido utilizar un óxido de aluminio básico para catalizar la reacción de adición de Michael, más preferentemente óxido de aluminio básico que presenta una actividad de Brockmann de I, II, III o IV, disponible como artículo comercial, más preferentemente un óxido de aluminio básico que presenta una actividad de Brockmann de IV que presenta un contenido de agua de entre 5% en peso y 10% en peso.
- 30
- 35

- Se han descubierto varios óxidos de metal que resultan útiles para catalizar la reacción de adición de Michael, por ejemplo óxido de magnesio (MgO) y óxido de aluminio (alúmina). Se apreciará que la reacción de adición de Michael puede resultar en la producción de dos isómeros diferentes, mostrados en el esquema de reacción C-IIa como los compuestos de estructuras 27a (isómero S, isómero deseado) y 27b (isómero R, un isómero no deseado). Aunque la proporción entre los isómeros producidos en la reacción de adición de Michael puede modificarse mediante la alteración del solvente de reacción, la demanda estérica del aceptor de Michael y otras condiciones de reacción, en el contexto de la presente invención se ha descubierto inesperadamente que la elección de base puede influir en gran medida en la proporción entre el isómero S y el isómero R producida en la reacción de adición. En el contexto de la presente invención se ha descubierto inesperadamente que la base óxido de magnesio produce proporcionalmente más de isómero R que el isómero S deseado. Además, los inventores han encontrado inesperadamente que la utilización de alúmina básica como base en la reacción de adición de Michael produce selectivamente más de isómero S deseado que de isómero R. Además, en el contexto de la presente invención se ha descubierto inesperadamente que la selección del nivel de actividad de Bockman IV, alúmina básica como la base en la reacción de Michael produce sustancialmente más de isómero S que de isómero R, por ejemplo, utilizando alúmina básica de nivel de actividad IV, el procedimiento inventivo puede producir un producto de reacción con una proporción de entre isómero S e isómero R que excede 3:1 (75% de isómero S) incluso al utilizarlos en
- 40
- 45
- 50

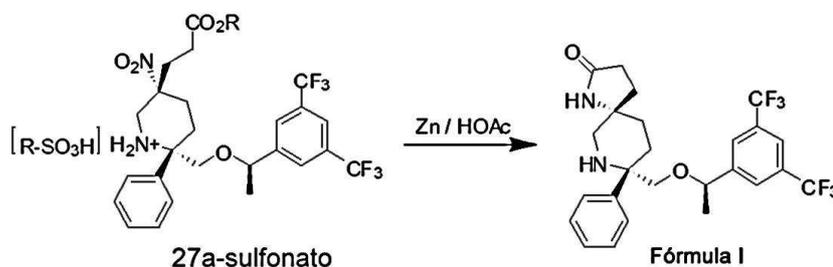
(isómero R no deseado).

Esquema C-IIb



5 Haciendo referencia al Esquema C-IIb, en algunas formas de realización resulta preferido precipitar la sal metanosulfonato del compuesto base libre en forma de un material cristalino a partir de la mezcla de reacción preparada anteriormente, mediante el tratamiento de la mezcla de reacción en un solvente adecuado (por ejemplo MTBE, o un solvente mixto, por ejemplo tolueno e isopropanol) con un exceso de ácido metanosulfónico, y cristalizar la sal metanosulfonato resultante a partir de la mezcla, mediante enfriamiento, siembra de la mezcla, o una combinación de los dos. En algunas formas de realización, resulta preferido evitar la utilización de un solvente alcohol para suprimir las reacciones de intercambio de éster en el producto que podría conducir a la formación de impurezas no deseadas. El precipitado preferentemente se aísla mediante filtración al vacío para la utilización en la etapa posterior de formación de lactamo "d".

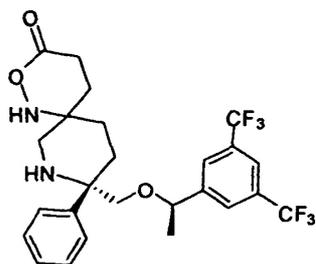
15 Etapa d: formación de lactamo



20 La formación del lactamo de fórmula I a partir del compuesto de fórmula 27a-sulfonato se lleva a cabo mediante tratamiento de la sal sulfonato formada en la etapa de alquilación "c" (que contenía sustancialmente sólo el compuesto de fórmula 27a-sulfonato) con reactivos adecuados para llevar a cabo la reducción del grupo nitro con ciclización simultánea, contemporánea o secuencial para formar el lactamo de fórmula I. Sin deseo de limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que las condiciones de reacción proporcionadas mediante la utilización de metal cinc y ácido acético resulta en la reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula 27a-sulfonato en la amina correspondiente (aunque transitoriamente) con formación del lactamo de fórmula I mediante acilación intermolecular (utilizando el grupo éster presente) de la amina de nueva formación, ciclando de esta manera los sustituyentes para formar el lactamo de fórmula I. Según la invención, la etapa de formación de lactamo "d" se lleva a cabo mediante reacción del compuesto de fórmula 27a-sulfonato con metal cinc en presencia de ácido acético. En algunas formas de realización resulta preferido disolver la sal sulfonato de la etapa "c" en ácido acético concentrado y combinar la solución con una suspensión de cinc en polvo en ácido acético concentrado para llevar a cabo la reacción de formación de lactamo.

35 Tras la formación del compuesto de fórmula I, opcionalmente se extra el compuesto de fórmula I a partir de la mezcla de reacción en tolueno, y la solución de tolueno se trata con ácido clorhídrico para precipitar la sal hidrocioruro del compuesto de fórmula I. En algunas formas de realización resulta preferido recrystallizar la sal hidrocioruro precipitada de esta manera a partir del solvente mixto de etanol/isopropanol.

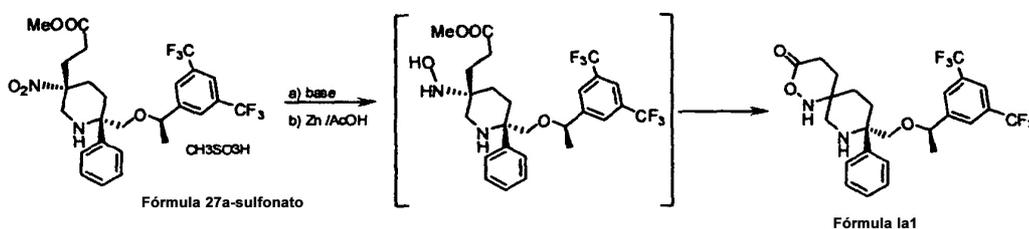
En algunas formas de realización, la etapa d se lleva a cabo bajo condiciones en las que se forma una parte sustancial del compuesto de fórmula Ia1.



Fórmula Ia1

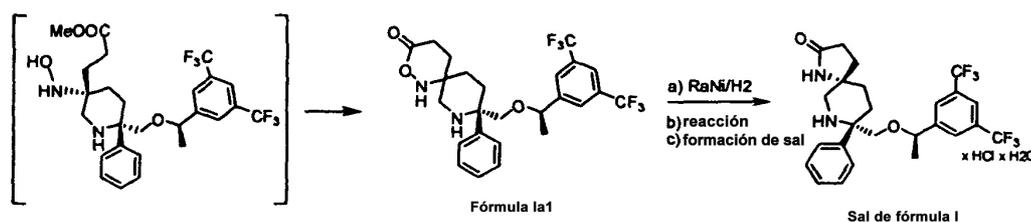
- 5 En el caso de que las condiciones del reactor favorezcan una reducción lenta del grupo nitro, por ejemplo, en el caso de que se utilice una agitación de baja intensidad en el reactor, el producto intermedio formado durante la reducción del grupo nitro presenta una duración suficiente para participar en la reacción de cierre de anillo según el Esquema IIIa.

Esquema IIIa



- 10 De acuerdo con lo expuesto anteriormente, la formación del compuesto de fórmula Ia1 se incrementa en el caso de que el cierre se produzca más rápidamente que la reducción durante la etapa d del procedimiento, de reducción de nitro/formación de lactamo.
- 15 En el contexto de la presente invención se ha descubierto inesperadamente que tras la formación del compuesto de fórmula Ia1, éste puede convertirse con un buen rendimiento en el compuesto de fórmula I utilizando níquel de Raney y un catalizador de hidrogenación para reducir el compuesto, según el Esquema IIIb, mostrado posteriormente.

Esquema III



- 20 De acuerdo con lo expuesto anteriormente, en el caso de que no se desee la preparación del compuesto de fórmula Ia1, el producto puede convertirse en el compuesto de fórmula I con un buen rendimiento mediante la reducción del compuesto de fórmula Ia1 utilizando hidrógeno y níquel de Raney como catalizador de hidrogenación. En el caso de que se desee dicha reacción, preferentemente se lleva a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 50°C.

Ejemplos

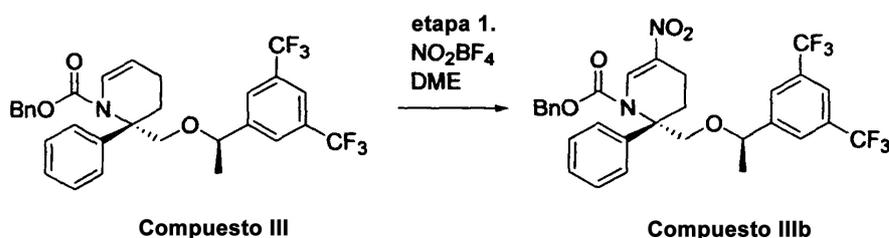
- 30 A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos son artículos comerciales, de grado de laboratorio y se utilizaron sin modificación. Puede hacerse referencia a los solventes y reactivos siguientes mediante sus abreviaturas entre paréntesis:

- 35 butoxicarbonilo terciario: t-BOC
 tetrahidrofurano: THF
 dimetilformamida: DMF
 éter metil-terc-butílico: MTBE

mol: mol.

A continuación se proporcionan los métodos generales y específicos para la preparación de compuestos que presentan las fórmulas I, III, IIIb, IV, V, 27a y 27b indicados anteriormente. A continuación se proporcionan ejemplos no limitativos ilustrativos pero no limitativos de la presente invención.

Ejemplo 1: preparación de compuesto IIIb: (2S)-2-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)metil)-5-nitro-2-fenil-3,4-dihidropiridín-1(2H)-carboxilato de bencilo



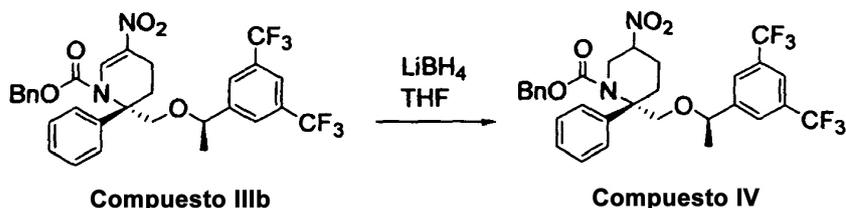
10

En un recipiente provisto de un aparato de agitación se introdujo 1,2-dimetoxietano (DME, 200 litros) a una temperatura de entre 20°C y 25°C. Se disolvió el compuesto III (20,0 kg, 34,5 moles) en DME. A continuación, se enfrió la solución y se mantuvo a una temperatura de entre -50°C y -55°C. Se añadió lentamente tetrafluoroborato de nitronio (5,52 kg, 41,6 moles) a la solución fría en alícuotas dimensionadas para mantener la temperatura del lote entre -55°C y -48°C. La mezcla de reacción se mantuvo entre -50°C y -55°C hasta que el análisis de HPLC de la mezcla de reacción indicase que quedaba en la mezcla de reacción menos de 2% de la cantidad del compuesto de fórmula III utilizada inicialmente.

Al final de la reacción, se añadió solución de carbonato sódico (12 kg de Na₂CO₃, disueltos en 50 l de agua), dejando simultáneamente que la temperatura de la mezcla de reacción se elevase. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo entre -20°C y 0°C durante la adición de la solución de carbonato sódico. Tras la adición de aproximadamente 50 l de solución de carbonato sódico, se evaluó el pH de la mezcla utilizando papel de pH y se encontró que era de 5,5. Se añadió carbonato sódico sólido hasta que la mezcla presentase un pH superior a 7,0 pero no excediese de 10. Durante la adición del carbonato sódico, la temperatura de la mezcla se mantuvo entre -20°C y 0°C. Tras ajustar el pH a un valor de entre 7,0 y 10, se calentó hasta la temperatura ambiente (entre 20°C y 25°C). Tras calentar, la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con DME, que se agrupó con el filtrado.

Se concentró el filtrado eliminando mediante destilación los volátiles bajo un vacío de entre 80 y 150 mbar hasta el volumen mínimo posible, manteniendo simultáneamente la temperatura del filtrado entre 30°C y 50°C. Se añadieron secuencialmente dos alícuotas de MTBE (20 l cada una) al concentrado. Tras cada adición de MTBE al concentrado, la mezcla se concentró nuevamente mediante destilación bajo vacío (desde un vacío suficiente para inducir la ebullición hasta 520 mbar) hasta el volumen mínimo posible, manteniendo simultáneamente el filtrado a una temperatura de entre 30°C y 50°C. Tras la segunda destilación, se añadió MTBE (60 l) al residuo. Se agitó la mezcla y se dejó que sedimentase y se dividieron las capas de la mezcla. Se lavó la capa orgánica con agua (3 alícuotas de 20 l cada una) y se concentró bajo vacío (80 a 200 mbar), hasta el volumen mínimo posible, manteniendo simultáneamente la capa orgánica a una temperatura de entre 30°C y 50°C. Se añadió THF al concentrado (20 l) y se eliminó mediante destilación bajo vacío (80 a 150 mbar), con el fin de alcanzar el volumen mínimo posible manteniendo simultáneamente la mezcla a una temperatura de entre 30°C y 50°C. Se añadió una segunda alícuota de THF al concentrado (60 l) y se determinó mediante titulación de Karl Fischer que el contenido de agua era inferior a 0,2%. La solución obtenida de esta manera se analizó mediante HPLC y se determinó que el rendimiento de compuesto de fórmula IIIb era de 90%.

Ejemplo 2: preparación de compuesto IV: (2S)-2-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)metil)-5-nitro-2-fenilpiperidín-1-carboxilato de bencilo

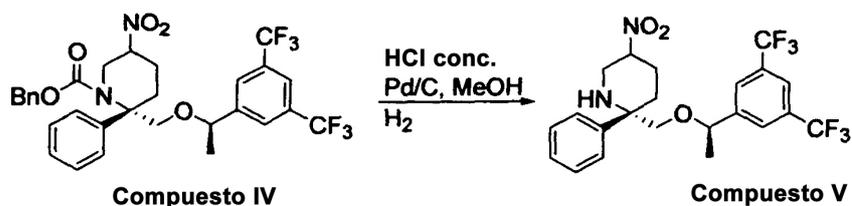


50

A la mezcla de reacción que comprendía la solución de compuesto IIIb (152,34 kg, 53,3 kg activos, 87,6 moles) producida en el Ejemplo 1 se le añadió tetrahidrofurano (295 litros) y la mezcla se enfrió y se mantuvo a una temperatura de entre -22°C y -18°C. Se añadió una solución de borohidruro de litio (7,92 kg, al 10% en THF, 35,6 moles) a la mezcla a una tasa que permitiese mantener la mezcla a una temperatura de entre -22°C y -18°C. La reacción se mantuvo a una temperatura de entre -22°C y -18°C hasta que el análisis de HPLC indicase que la reacción se había completado. Al completarse la reacción se añadió agua (104 l) a una tasa que mantuviese la temperatura de la mezcla de reacción a menos de 20°C. Se añadió ácido clorhídrico concentrado a la mezcla hasta que el pH de la mezcla fuese de entre 3,5 y 4,5. La mezcla se concentró a una temperatura de entre 30°C y 50°C bajo vacío (80 a 120 mbar) hasta cesar la destilación del solvente. Se añadió éter metil terc-butílico adicional (86 l) a la mezcla de reacción concentrada y se eliminaron mediante destilación 43 l a una temperatura de entre 30°C y 50°C bajo suficiente vacío para mantener la destilación, reduciendo el nivel de THF a menos de 10% vol. Se añadió MTBE (302 l) al concentrado. Se agitó la mezcla, después se dejó en reposo para que sedimentase. Se dividieron las capas y se lavó la capa orgánica con 3 alícuotas de agua (42 l cada alícuota).

Tras lavar, se concentró la capa orgánica a una temperatura de entre 30°C y 55°C bajo vacío (80 a 120 mbar) hasta cesar la destilación. Se añadió metanol (130 l) al concentrado. La mezcla se calentó a una temperatura de entre 30°C y 50°C bajo ligero vacío (80 a 120 mbar) y se eliminaron mediante destilación 43 l de metanol. La solución obtenida de esta manera se evaluó mediante HPLC y se descubrió que contenía una cantidad de compuesto de fórmula IV igual a un rendimiento de 72% basado en la cantidad de compuesto de fórmula III utilizada en la reacción.

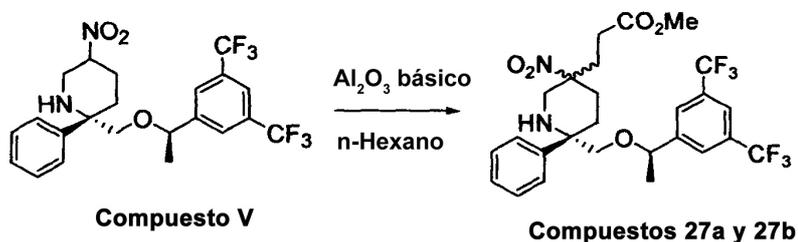
Ejemplo 3: preparación de compuesto V: (2S)-2-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)metil)-5-nitro-2-fenilpiperidina



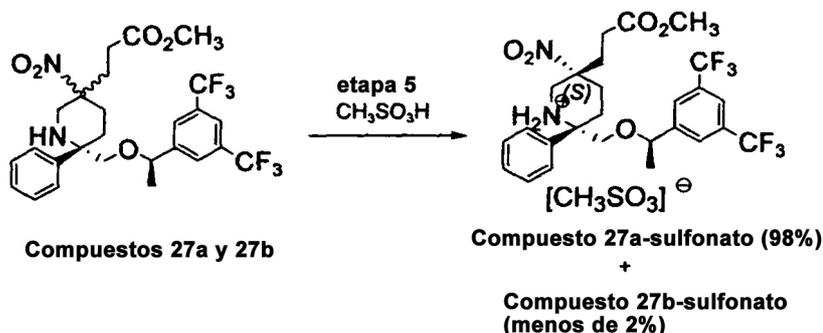
La solución que contenía el compuesto de fórmula IV preparada en la etapa anterior (53,8 kg, 18,8 kg activos, 30,7 moles de fórmula IV) se diluyó con metanol (90 litros). Se añadió lentamente ácido clorhídrico acuoso concentrado (5,1 litros) a la solución bajo agitación, manteniendo simultáneamente la mezcla a una temperatura de entre 20°C y 30°C. En un recipiente separado que contenía catalizador de paladio sobre carbono (1,5 kg, 10% sobre carbono, 54% de agua) se añadió lentamente metanol (19 litros) mientras se agitaba lentamente la mezcla para formar una suspensión de catalizador. Mientras se continuaba agitando lentamente la suspensión, se añadió lentamente la solución de compuesto IV a la suspensión, manteniendo simultáneamente la mezcla a una temperatura de entre 20°C y 25°C. Tras la adición de la totalidad de la solución de compuesto IV, la mezcla se sometió a 1 a 3 bar de presión de hidrógeno y se agitó vigorosamente manteniendo simultáneamente la mezcla de reacción a una temperatura de entre 20°C y 25°C hasta completar la reacción según la determinación de HPLC. La mezcla de reacción se filtró a través de Dicalite® (0,5 kg) y la torta de filtración se lavó con metanol, que se combinó con el filtrado. El filtrado se sometió a vacío (500 mbar) y se concentró, manteniendo simultáneamente la temperatura del filtrado entre 20°C y 30°C hasta cesar la destilación. Durante el procedimiento de concentración, concentrando la mezcla hasta aproximadamente 20% del volumen inicial, la mezcla se analizó mediante HPLC.

Tras concentrar la mezcla, se añadió tolueno (113 l) al concentrado. Se ajustó el pH del residuo mediante la adición de solución de carbonato sódico (7,8 kg de carbonato sódico disueltos en 79 l de agua) hasta un valor de entre 9 y 10. Tras alcanzar el intervalo de pH deseado, se sedimentó la mezcla y se dividió. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico (11,3 kg de carbonato sódico disueltos en 102 l de agua) y se concentró bajo vacío (80 a 120 mbar), manteniéndola a una temperatura de entre 30°C y 60°C hasta interrumpir la destilación. Al concentrado se le añadió tolueno (57 l) que se eliminó mediante destilación azeotrópica a una temperatura de entre 30°C y 60°C bajo vacío. Se añadió una segunda alícuota de tolueno (57 l) y se eliminó mediante destilación azeotrópica a una temperatura de entre 30°C y 60°C bajo vacío. La titulación de Karl Fischer indicó que el concentrado contenía menos de 0,2% de agua.

Al concentrado se le añadieron 2 alícuotas de n-hexano (57 l cada una). Cada una de las alícuotas de hexano posteriormente se eliminó mediante destilación bajo vacío, manteniendo la mezcla a una temperatura de entre 30°C y 60°C hasta cesar la destilación. La solución resultante se evaluó mediante HPLC y se encontró que contenía una cantidad del compuesto de fórmula V igual a un rendimiento de 93% basado en la cantidad de compuesto IV utilizada inicialmente. Se utilizó esta solución en la siguiente etapa.

Ejemplo 4: preparación de los compuestos 27a y 27b: 3-[(3R/S,6S)-6-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)metil)-3-nitro-6-fenilpiperidin-3-il]propanoato de metilo

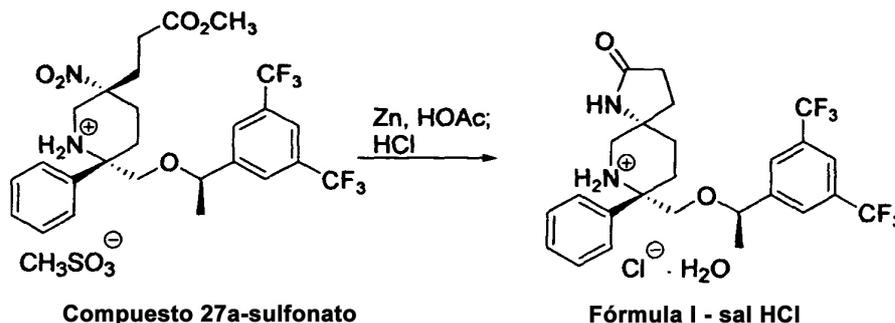
5 En un recipiente se añadió N-hexano (106 litros). Bajo agitación, se añadieron 135,8 kg de óxido de aluminio básico (Brockmann IV, contenido de agua: 9% a 14%, Camag, sin modificación) para formar una suspensión. Se añadió la solución, que contenía 29,2 kg (13,5 kg activos, 28,4 moles) del compuesto de fórmula V preparado en la etapa anterior, a la suspensión, continuando con la agitación y manteniendo la temperatura de la mezcla entre 20°C y 25°C. Se enjuagaron los equipos con hexano adicional y se continuó con la agitación de la mezcla de reacción durante 20 a 30 minutos, tras añadir a la suspensión la totalidad de la solución. A la mezcla de reacción se le añadieron 14,74 kg (171,2 moles) de acrilato de metilo, manteniendo simultáneamente la mezcla de reacción a una temperatura de entre 20°C y 25°C. Se enjuagaron los equipos con n-hexano adicional y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente hasta completar la reacción según se determinó mediante HPLC. Al final de la reacción, se filtró la mezcla de reacción y la torta de filtración se lavó con tolueno. El filtrado y lavado agrupados se concentraron mediante la aplicación de un vacío y manteniendo la temperatura del filtrado entre 30°C y 60°C, hasta concentrar el filtrado hasta el volumen mínimo que permitiese una característica de flujo libre. Se evaluó el concentrado mediante HPLC y se descubrió que contenía una cantidad de los compuestos de fórmulas 27a y 27b equivalente a un rendimiento de 71% basado en la cantidad de compuesto de fórmula V utilizada inicialmente. Al determinar el rendimiento se descubrió que el producto contenía ambos diastereómeros en una proporción 2:1 de compuesto de fórmula 27a (diastereómero S) a compuesto de fórmula 27b (diastereómero R) y que el rendimiento del diastereómero S deseado (compuesto 27a) era de 48% basado en la cantidad de compuesto V utilizada inicialmente (rendimientos de solución). La solución se utilizó directamente para preparar la sal metilsulfonato en la etapa siguiente.

Ejemplo 5: preparación de sales sulfonato de los compuestos de fórmula 27a/27b

30 A la solución que contenía los compuestos de base libre de fórmulas 27a y 27b preparados en la etapa 5 (que contenía 22,78 kg de ambos diastereómeros, incluyendo 15,6 kg (27,7 moles) del isómero S) se le añadieron 62 litros de MTBE, manteniendo la temperatura de la mezcla entre 20°C y 25°C. Se pasó la solución a través de un filtro fino y se enjuagó el filtro con MTBE. El filtrado clarificado obtenido de esta manera se concentró a aproximadamente 3X a una temperatura de entre 30°C y 55°C bajo un ligero vacío (500 mbar). El concentrado se diluyó con tolueno y se ajustó la temperatura de la mezcla entre 20°C y 25°C. Se añadió ácido metanosulfónico (2,0 kg, 0,75 eq.) a la mezcla durante 20 a 30 minutos, manteniendo simultáneamente la mezcla de reacción a una temperatura de entre 20°C y 25°C. Tras la adición de ácido, la mezcla de reacción se agitó durante 15 a 20 minutos. Se añadieron 2,1 kg adicionales (0,79 eq.) de ácido metanosulfónico a la suspensión, manteniendo simultáneamente la temperatura y la agitación. Se agitó la mezcla de reacción a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante 50 a 60 minutos adicionales tras la adición y después se enfrió hasta una temperatura de entre 0°C y 5°C, y después se agitó durante 50 a 60 minutos adicionales. Al final del periodo de agitación, se filtró la mezcla de reacción y se lavó la torta de filtración con una mezcla 1:1 de MTBE/tolueno a una temperatura de entre 0°C y 5°C. La torta de filtración (húmeda) se suspendió en MTBE y se agitó durante 50 a 60 minutos, manteniendo la temperatura de la suspensión entre 20°C y 25°C. Al final del periodo de agitación, se enfrió la suspensión y se mantuvo la temperatura entre 0°C y 5°C y se agitó durante 50 a 60 minutos adicionales.

Se filtró el lote y se lavó con MTBE a una temperatura de entre 0°C y 5°C. La torta húmeda se mantuvo a una temperatura de entre 30°C y 40°C y se secó bajo vacío (150 a 200 mbar) y después durante 4 a 5 horas adicionales a una temperatura de entre 45°C y 50°C bajo vacío. Los sólidos obtenidos de esta manera se evaluaron mediante HPLC y se encontró que contenían una cantidad del compuesto de fórmula 27a-sulfonato (isómero S) equivalente a un rendimiento de 88% basado en la cantidad de isómero S inicialmente presente en la mezcla. El análisis de HPLC indicó además que la sal precipitada presentaba una proporción isomérica de 98% de enantiómero S (27a-sulfonato, el compuesto deseado):2% de enantiómero R (27b-sulfonato, no deseado). El sólido obtenido de esta manera se utilizó directamente en la etapa siguiente.

10 **Ejemplo 6: preparación de sal de compuesto de fórmula I: monohidrato de hidrocloreto de (5S,8S)-8-(((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)metil)-8-fenil-1,7-diazaspiro[4,5]decán-2-ona**



15 **Ejemplo 6A: preparación del compuesto de fórmula I a partir de 27a-sulfonato**

Se preparó una suspensión mediante la adición de cinc en polvo (12,2 kg, 186,6 moles) a 42 litros de ácido acético concentrado bajo agitación vigorosa. En un recipiente separado se introdujeron 4,04 kg del material de partida preparado en el Ejemplo 5, anteriormente, y 4,1 kg de un compuesto 27a-sulfonato preparado en una reacción similar que rindió una sal que comprendía 88,2% de enantiómero S y 7,8% de enantiómero R (total: 8,14 kg de sales sulfonato, aproximadamente 95% de enantiómero S). Las sales sulfonato se disolvieron en 82 litros de ácido acético concentrado calentado a 45°C, obteniendo una solución. Tras la disolución de todos los sólidos, se ajustó la temperatura de la solución y se mantuvo a una temperatura de entre 20°C y 30°C. La solución que contenía el compuesto de fórmula 27a-sulfonato se añadió a la suspensión de cinc bajo agitación, manteniendo la mezcla a una temperatura inferior a 60°C. Tras la adición de la totalidad de la solución, se ajustó la temperatura de la mezcla de reacción y se mantuvo a una temperatura de entre 55°C y 60°C hasta completar la reacción, según se determinó mediante HPLC. Al final de la reacción se enfrió la mezcla de reacción y se mantuvo a una temperatura de entre 20°C y 30°C.

La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo (4,12 kg) y la torta húmeda se lavó con tolueno. Se agrupó el lavado con el filtrado y la mezcla se concentró bajo vacío (80 a 120 m bar), manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción entre 30°C y 60°C hasta cesar la destilación. Al concentrado se añadieron 41 l de tolueno. La solución orgánica resultante se lavó sucesivamente con alícuotas de solución de ácido clorhídrico 2 N (45 l), solución de carbonato sódico (2 alícuotas de 82 l cada una, solución al 8%) y solución de cloruro sódico (22 l, solución al 10%). La solución lavada se filtró y el filtrado se enjuagó con tolueno, que se agrupó con el filtrado. Se sembró el filtrado con núcleos de cristalización de compuesto de fórmula I, manteniendo el filtrado a una temperatura de entre 20°C y 25°C. Se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado al filtrado, seguido de alcohol neutro (etanol/isopropanol 95:5), manteniendo la temperatura entre 20°C y 25°C. La mezcla se agitó a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante 25 a 35 minutos y después se enfrió hasta una temperatura de entre 0°C y 5°C y se agitó durante 25 a 35 minutos. Se filtró la mezcla y la torta húmeda se lavó con una alícuota de una mezcla 1:1 de tolueno/MTBE (10 l), seguido de una segunda alícuota de MTBE (10 l) mantenida a una temperatura de entre 20°C y 25°C. La torta húmeda se secó a una temperatura de entre 40°C y 45°C bajo vacío. El rendimiento de compuesto I en bruto fue de 88%.

Los cristales en bruto de compuesto I (14,54 kg, 25,6 moles) se recrystalizaron mediante disolución del compuesto en bruto en una mezcla de alcohol neutro (35 litros, etanol/isopropanol 95:5), agua y control de endotoxina (35 litros) y ácido clorhídrico (0,3 litros, al 37%), y se calentó la solución bajo reflujo y agitación. La solución bajo reflujo se enfrió y se mantuvo a una temperatura de entre 74°C y 77°C y se filtró a través de una tubería precalentada y un filtro en línea. Se enjuagó el aparato con una mezcla de alcohol neutro (etanol/isopropanol 95:5) y agua con control de endotoxina mantenido a una temperatura de entre 60°C y 70°C y se agrupó con el filtrado. La temperatura de la solución proporcionada de esta manera se ajustó y se mantuvo a una temperatura de entre 72°C y 74°C y se añadieron núcleos de cristalización de compuesto I. La solución sembrada se mantuvo a dicha temperatura durante 15 a 20 minutos y después se enfrió hasta una temperatura de entre 0°C y 5°C a una tasa de 0,5°C por minuto. La solución sembrada se mantuvo a una temperatura de entre 0°C y 5°C y se agitó durante 30 a 40 minutos. Al final de

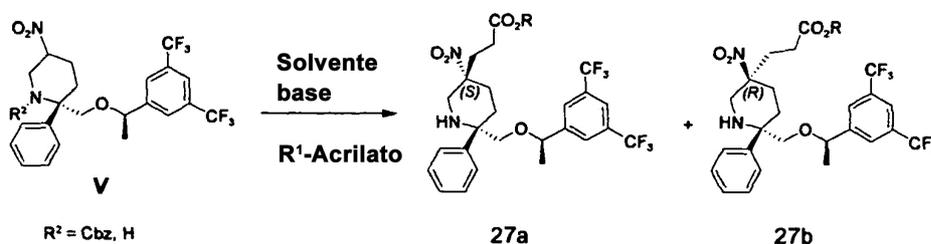
este tiempo la mezcla resultante se filtró y se lavó con una mezcla 40:60 de alcohol neutro (etanol/isopropanol 95:5)/agua con control de endotoxina a una temperatura de entre 0°C y 5°C. La torta húmeda se secó bajo vacío (150 a 200 mbar) a una temperatura de entre 35°C y 40°C bajo vacío. El rendimiento del compuesto de fórmula I se determinó mediante HPLC que era de 97% basado en la cantidad de isómero S presente en los sólidos utilizados inicialmente.

Se llevó a cabo una segunda operación de acuerdo con lo expuesto anteriormente; sin embargo, al final del periodo de reacción la mezcla de reacción se extrajo con solución acuosa de carbonato sódico y se separaron las fases. La fase orgánica se añadió a HCl diluido para producir una cristalización espontánea. En una operación posterior, en el caso de que no se produjese la cristalización espontánea, se cargaron núcleos de cristalización para iniciar la formación de cristales. Tras precipitar el producto cristalino, se filtró el producto y la torta se lavó sucesivamente con alícuotas de agua, una mezcla 1:1 (vol.) de tolueno:MTBE y MTBE. La torta obtenida de esta manera se secó bajo vacío a una temperatura de entre 40°C y 45°C durante aproximadamente 8 h.

15 Ejemplo 6B: reducción del compuesto de fórmula Ia1 (no según la invención)

La preparación del compuesto de fórmula I con coproducción de una cantidad significativa del compuesto de fórmula Ia1 se llevó a cabo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6A, aunque partiendo de 47 kg del compuesto de fórmula 27a-sulfonato y utilizando un reactor a escala industrial. Se encontró que el producto de la reacción contenía 35% molar del compuesto de fórmula I y 46% molar del compuesto de fórmula Ia1. Al final de la reacción, se filtró la mezcla de reacción a través de Hyflo (4,12 kg) y la torta húmeda se lavó con tolueno. Se agrupó el lavado con el filtrado y la mezcla se concentró bajo vacío (80 a 120 mbar) mediante el mantenimiento de la mezcla de reacción a una temperatura inferior a aproximadamente 60°C hasta obtener un residuo que pudiese someterse a agitación. El residuo se sometió a destilación azeotrópica con etanol desnaturalizado hasta cesar la destilación y después se diluyó con una alícuota adicional de alcohol etílico. En un reactor separado bajo agitación se cargó níquel de Raney (aproximadamente 25 kg) y etanol desnaturalizado con tolueno. El reactor se agitó durante 20 minutos y se separó el líquido mediante decantación. El níquel de Raney se resuspendió con etanol y el líquido se decantó hasta que el contenido de humedad del residuo fuese aceptable para llevar a cabo una reacción de hidrogenación. Al alcanzar el contenido de humedad un nivel aceptable, se cargó el reactor con etanol adicional y el catalizador se transfirió a una autoclave bajo agitación en forma de suspensión en etanol. La mezcla de producto preparada tal como se ha indicado anteriormente se añadió a la autoclave y el lote se hidrogenó bajo 5 bar de presión de H₂ a aproximadamente 50°C hasta observar en la mezcla de reacción una mezcla de 81,5% molar del compuesto de fórmula I y 1,9% molar del compuesto de fórmula Ia1. La mezcla de reacción obtenida de esta manera se filtró y la torta de filtración resultante se enjuagó con etanol y se agrupó con el filtrado. El filtrado se concentró bajo vacío hasta obtener un residuo que pudiese someterse a agitación, se sometió a destilación azeotrópica con etanol y tras cesar la destilación, se diluyó el residuo con una alícuota adicional de etanol. Se añadió una solución diluida de HCl acuoso a la solución de etanol bajo agitación durante 20 minutos y la mezcla se agitó durante 15 minutos adicionales. La mezcla de reacción resultante se filtró y la torta se lavó sucesivamente con alícuotas de agua, una mezcla 1:1 de MTBE:tolueno y MTBE. La torta lavada se secó bajo vacío a una temperatura de entre 40°C y 45°C durante aproximadamente 8 horas y se muestreó para el contenido de solvente residual y agua. La reacción de hidrogenación sobre níquel de Raney proporcionó aproximadamente 60% del compuesto de fórmula I basado en la cantidad de compuesto de fórmula V utilizada.

45 Ejemplo 7: control de la proporción de isómeros mediante la modificación de las condiciones de la reacción de adición de Michael



Se llevó a cabo la reacción de adición de Michael mediante la disolución de una cantidad tarada del compuesto de fórmula V (las reacciones se llevaron a cabo utilizando entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 10 g de fórmula V, dependiendo del acrilato utilizado) en el solvente mostrado en las tablas, a continuación. La solución se agitó a una temperatura seleccionada, añadiendo simultáneamente 56 equivalentes aproximadamente de alúmina de actividad de Brockmann IV obtenida de Aldrich o Camag (contenido residual de agua: entre 7% p y 12% p, utilizado sin modificación). Tras 10 minutos de agitación adicional, se añadieron 5 equivalentes del R-acrilato indicado en las tablas, posteriormente, y se mantuvo la agitación durante 20 horas. Al final del periodo de reacción, se analizó la mezcla de reacción mediante HPLC para la cantidad agrupada de los compuestos de fórmulas 27a y 27b y para la proporción de los compuestos de fórmulas 27a y 27b producidos en la reacción.

Tabla I. Efectos de: (i) modificar el catalizador óxido, (ii) realizar la adición de Michael en presencia o en ausencia de un grupo protector de nitrógeno de la piperidina, e (iii) modificar el grupo "R" del acrilato.

Nº	Grupo "R" del R ¹ -acrilato	Proporción de isómeros (S:R) - Base=actividad de Brockmann I R ² =H	Proporción de isómeros (S:R) - Base=MgO R ² =H	Proporción de isómeros (S:R) - Base=Actividad de Brockmann I R ² =Cbz	Proporción de isómeros (S:R) - Base=MgO R ² =Cbz
1	Metilo	63/37			20/80
2	(-)-8-Fenilmentilo	78/22		25/75	15/85
3	Fenilo	66/34			
4	t-Butilo	69/31	34/66	30/70	25/75
5	Isobornilo	84/16		23/77	18/82
6	1-Adamantanilo	69/31			
7	2-Adamantanilo	85/15			
8	Adamantano metanilo	86/14			
9	cis-Pinán-2-ilo	66/34			
10	(+)-isopinocanfeilo	73/27			

5 Las reacciones realizadas para la Tabla I se llevaron a cabo utilizando un peso de n-hexano 14X el peso del acrilato utilizado en la reacción. Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente (entre aproximadamente 20°C y 25°C). Los datos mostrados en la Tabla I indican que, para algunos aceptores acrilato, la presencia de un grupo protector en el nitrógeno de la piperidina puede invertir la selectividad de la reacción de adición de Michael para el isómero preferido. Lo expuesto anteriormente indica que la alúmina básica es el catalizador base preferido para estimular la formación del isómero preferente y que la selección de un acrilato estéricamente impedido, por ejemplo adamantano metanilo-acrilato, estimula preferentemente la formación del isómero deseado.

Tabla II: efecto del solvente sobre el isómero producido en la etapa de adición de Michael

Nº de operación	Solvente	Proporción de isómeros producida (isómero S:isómero R)
1	n-Hexano	79:21
2	Tolueno	84:16
3	Metanol	48:52
4	Dimetilformamida	38:62
5	Tetrahidrofurano	51:49

Los datos en la Tabla II se generaron utilizando la reacción de adición anteriormente indicada, utilizando alúmina básica de actividad de Brockmann IV y acrilato de (-)-8-fenilmentilo como aceptor de Michael con el compuesto de sustrato desprotegido de fórmula V (de esta manera, "R²"=H). Todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (entre aproximadamente 20°C y 25°C). Estos resultados indican que los solventes no polares, por ejemplo n-hexano, o los solventes no próticos de baja polaridad, por ejemplo el tolueno, estimulan la formación del isómero deseado.

Tabla III: influencia del estado de actividad de la alúmina sobre la selección del isómero preferente

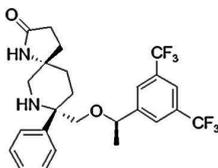
Nº de operación	Base	Proporción de isómeros (isómero S:isómero R)
1	Alúmina neutra de actividad de Brockmann I	63:37
2	Alúmina básica de actividad de Brockmann I	51:49
3	Alúmina básica de actividad de Brockmann II	
4	Alúmina básica de actividad de Brockmann III	
5	Alúmina básica de actividad de Brockmann IV	70:30

Dichas reacciones se llevaron a cabo utilizando acrilato de metilo como aceptor de Michael, con un sustrato desprotegido (por lo tanto "R²"=H) en n-hexano a una temperatura de entre 20°C y 25°C.

30 Los datos en la Tabla III indican que la mejor selectividad para el isómero S deseado se observó utilizando alúmina básica con un nivel de actividad de Brockmann de IV. Se descubrió además que los rendimientos de conversión de material de actividad de Brockmann I eran muy bajos, típicamente una conversión de 37% tras tiempos de reacción comparables a los que proporcionaban una conversión completa con alúmina de nivel de actividad de Brockmann IV.

REIVINDICACIONES

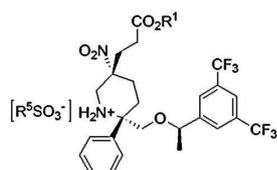
1. Procedimiento para preparar un compuesto de lactamo de fórmula I



Fórmula I

5

comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula 27a-sulfonato



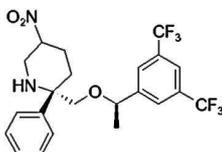
Fórmula 27a-sulfonato

10

con cinc en presencia de ácido acético, formando así el lactamo de fórmula I, en la que R¹ se selecciona de entre alquilo lineal, ramificado o cíclico que presenta hasta 6 átomos de carbono, fenilo, 2-metoxi-etilo, 2-(dimetilamino)etilo, (L)-mentilo, (D)-mentilo, dimetilamida, (R)-bencil-oxazolidinonamida, (S)-bencil-oxazolidinonamida, isobornilo, cis-pinán-2-ilo, isopinocanfeilo, adamantilmetilo, 2-adamantilo, 1-adamantilo y (-)-8-fenilmentilo; y R⁵ se selecciona de entre bencilo, p-tolilo y metilo.

15

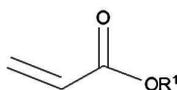
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 27a-sulfonato, en el que R⁵ es metilo, se prepara haciendo reaccionar el compuesto de fórmula V,



Fórmula V,

20

con un compuesto R¹-acrilato de fórmula 28a,



Fórmula 28a,

25

en presencia de una base bajo unas condiciones de reacción de adición de Michael, en el que R¹ es un alquilo lineal, ramificado o cíclico que presenta hasta 6 átomos de carbono, fenilo, 2-metoxietilo, 2-(dimetilamino)etilo, (L)-mentilo, (D)-mentilo, dimetilamida, (R)-bencil-oxazolidinonamida, (S)-bencil-oxazolidinonamida, isobornilo, cis-pinán-2-ilo, isopinocanfeilo, adamantilmetilo, 2-adamantilo, 1-adamantilo y (-)-8-fenilmentilo; y tratando la mezcla de reacción con ácido metanosulfónico.

30

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que R¹ se selecciona de entre norbornilo y metilo.

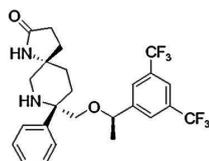
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, en el que la base es una alúmina básica.

35

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la base es alúmina básica que presenta una actividad de Brockmann de IV.

6. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula I

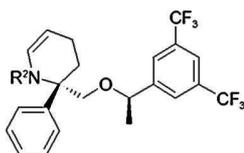
40



Fórmula I

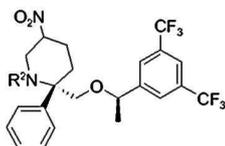
comprendiendo el procedimiento:

- 5 (a) hacer reaccionar la enamina protegida de fórmula III, en la que R² es un grupo protector de enamina que puede eliminarse mediante hidrogenación catalítica,



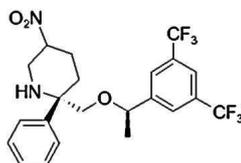
Fórmula III

- 10 con un agente nitrante para formar la nitroenamina protegida correspondiente y reducir a continuación el producto a una piperidina protegida de fórmula IV, en la que R² es como se ha definido anteriormente;



Fórmula IV

- 15 (b) desproteger la piperidina protegida de fórmula IV de la etapa "a" haciéndola reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio para formar el compuesto de fórmula V,



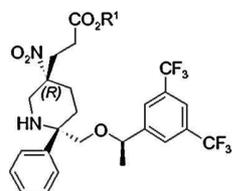
Fórmula V,

- 20 (c) alquilar el compuesto de fórmula V haciéndolo reaccionar bajo unas condiciones de adición de Michael con un acrilato de fórmula 28a,

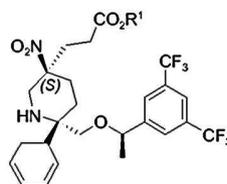


Fórmula 28a,

- 25 para formar los compuestos de fórmulas 27a y 27b,

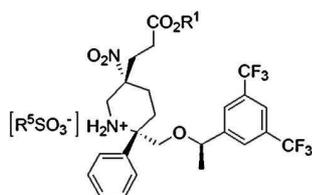


Fórmula 27a



Fórmula 27b,

- 30 (d) precipitar una sal sulfonato de fórmula 27a-sulfonato haciendo reaccionar los compuestos de fórmulas 27a y 27b formados en la etapa "c" con un ácido sulfónico de fórmula R⁵-SO₃H,



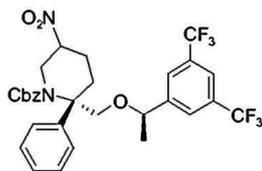
Fórmula 27a-sulfonato

(e) formar el lactamo de fórmula I tratando el compuesto de fórmula 27a-sulfonato con ácido acético en presencia de metal cinc;

en el que R⁵ se selecciona de entre bencilo, p-tolilo y metilo, y R¹ es un alquilo lineal, ramificado o cíclico que presenta hasta 6 átomos de carbono, fenilo, 2-metoxi-etilo, 2-(dimetilamino)etilo, (L)-mentilo, (D)-mentilo, dimetilamida, (R)-bencil-oxazolidinonamida, (S)-bencil-oxazolidinonamida, isobornilo, cis-pinán-2-ilo, isopinocafeilo, adamantilmetilo, 2-adamantilo, 1-adamantilo, y (-)-8-fenilmentilo.

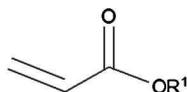
7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 27a-sulfonato en el que R⁵ es metilo se prepara mediante las etapas siguientes:

(a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IIIB,



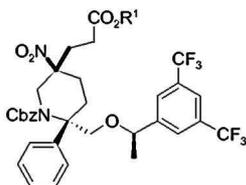
Fórmula IIIB,

con un compuesto R-acrilato de fórmula 28a,



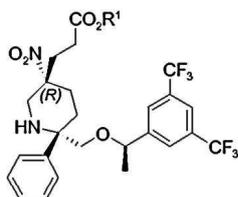
Fórmula 28a,

en presencia de una base bajo unas condiciones de reacción de adición de Michael para formar el compuesto de fórmula IIIBa, en el que R¹ se selecciona de entre alquilo lineal, ramificado o cíclico que presenta hasta 6 átomos de carbono, fenilo, 2-metoxi-etilo, 2-(dimetilamino)etilo, (L)-mentilo, (D)-mentilo, dimetilamida, (R)-bencil-oxazolidinonamida, (S)-bencil-oxazolidinonamida, isobornilo, cis-pinán-2-ilo, isopinocafeilo, adamantilmetilo, 2-adamantilo, 1-adamantilo, y (-)-8-fenilmentilo

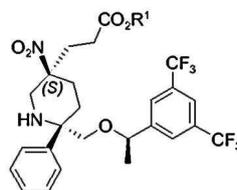


Fórmula IIIBa, y

b) desproteger los compuestos de fórmula IIIBa mediante la reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio para formar los compuestos de fórmulas 27a y 27b



Fórmula 27a



Fórmula 27b,

y tratar la mezcla de la etapa (b) con ácido metanosulfónico.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona de entre metilo, (-)-8-fenilmentilo, isobornilo, 1-adamantanilo, 2-adamantanilo, adamantano metanilo, y (+)-isopinocanfenilo.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que R¹ se selecciona de entre metilo e isobornilo.

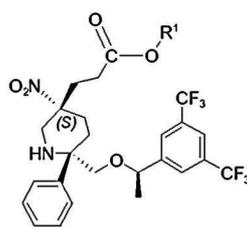
10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que R¹ es metilo.

11. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que R¹ se selecciona de entre metilo, (-)-8-fenilmentilo, isobornilo, 1-adamantanilo, 2-adamantanilo, adamantano metanilo, y (+)-isopinocanfenilo.

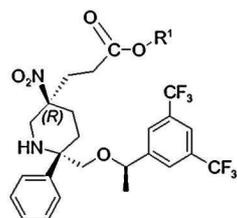
12. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que R² es Cbz.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que R¹ es metilo.

14. Compuesto de fórmula:



Fórmula 27(a) o

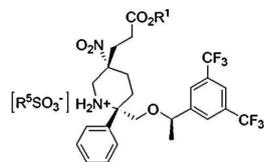


Fórmula 27 (b),

en el que R¹ es alquilo cíclico que presenta hasta 6 átomos de carbono, fenilo, 2-metoxi-etilo, 2-(dimetilamino)etilo, (L)-mentilo, (D)-mentilo, dimetilamida, (R)-bencil-oxazolidinonamida, (S)-bencil-oxazolidinonamida, isobornilo, cis-pinán-2-ilo, isopinocanfeilo, adamantilmetilo, 2-adamantilo, 1-adamantilo, o (-)-8-fenilmentilo.

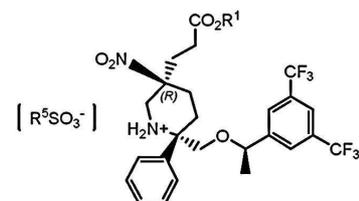
15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que la mezcla de reacción se trata con un exceso de ácido metanosulfónico y la sal metanosulfonato resultante se cristaliza a partir de la mezcla de reacción.

16. Compuesto de fórmula:



Fórmula 27a-sulfonato

o



Fórmula 27b-sulfonato,

en el que,

R¹ es alquilo lineal, ramificado o cíclico que presenta hasta 6 átomos de carbono, fenilo, 2-metoxi-etilo, 2-(dimetilamino)etilo, (L)-mentilo, (D)-mentilo, dimetilamida, (R)-bencil-oxazolidinonamida, (S)-bencil-oxazolidinonamida, isobornilo, cis-pinán-2-ilo, isopinocanfeilo, adamantilmetilo, 2-adamantilo, 1-adamantilo y (-)-8-fenilmentilo; y

R⁵ es metilo

17. Procedimiento según la reivindicación 6, que comprende además:

- 5
- (f) precipitar una forma de sal clorhidrato del compuesto de fórmula I haciendo reaccionar el compuesto base libre de fórmula I con HCl.