

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 508**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/38** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2005 PCT/US2005/008268**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2005 WO05090308**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2005 E 05725450 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 1730113**

54 Título: **Proceso para la síntesis de un antagonista de CXCR4**

30 Prioridad:

**15.03.2004 US 553589 P**

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

**31.05.2017**

73 Titular/es:

**GENZYME CORPORATION (100.0%)  
500 Kendall Street  
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**CRAWFORD, JASON, B.;  
CHEN, GANG;  
GAUTHIER, DAVID;  
SKERLJ, RENATO;  
BAIRD, IAN, R. y  
WILSON, TREVOR, R.**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 614 508 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

Proceso para la síntesis de un antagonista de CXCR4

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un proceso para la síntesis de compuestos farmacéuticos heterocíclicos que se unen al receptor de quimiocina CXCR4.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Los expertos en la técnica desean desarrollar vías sintéticas, eficaces y fiables, para purificar y estabilizar formas de compuestos farmacéuticos. Como ejemplos, los nuevos compuestos heterocíclicos desvelados en el documento WO 0056729 demuestran efectos protectores contra infección de células diana por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

20 Las quimiocinas o citocinas quimiotácticas, son una familia de proteínas, de aproximadamente 8-10 kDa de tamaño que actúan, al menos en parte, modulando un complejo y solapando un conjunto de actividades biológicas importantes para el movimiento de células linfoides y extravasación e infiltración tisular de leucocitos en respuesta a agentes incitantes (véase, por ejemplo, P. Ponath, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7: 1-18, 1998). Los receptores celulares de estas proteínas se clasifican en función del ligando natural de quimiocina. Los receptores de la  $\beta$ -quimiocina se designan con el prefijo "CCR", mientras que los receptores de la  $\alpha$ -quimiocina se designan con el prefijo "CXCR".

25 El ligando de quimiocina natural para el receptor CXCR4 es el factor 1 derivado de células estromales (SDF-1). La inhibición de la unión de SDF-1 con CXCR4 por inhibidores específicos de molécula pequeña se ha mostrado en un modelo, para reducir la gravedad de la patogénesis de la artritis inducida por colágeno II (Matthys *et al.*, *J. Immunol.*, 107: 4686 -4692, 2001). Este modelo, que se usa como un modelo de estudio para la patogénesis de la artritis reumatoide en seres humanos, muestra que SDF-1 desempeña una función principal en la patogénesis de la artritis inducida por el colágeno murino. De manera similar, el uso de inhibidores de CXCR4 de molécula pequeña se ha mostrado en un modelo murino, para reducir diversos parámetros patológicos relacionados con la inflamación de tipo asmático en una inflamación inducida por alergina (Lukacs *et al.*, *Am. J. Pathology*, 160 (4): 1353 - 1360, 2002).

35 Se han implicado dos receptores de quimiocina específicos, CXCR4 y CCR5, en la etiología de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El fenotipo vírico trófico de la línea de linfocitos T (Trófico-T) del VIH, requiere, para la infección, una asociación con el receptor CXCR4, que se expresa en la superficie de determinadas células del sistema inmunitario (Carroll *et al.*, *Science* 276: 274 - 276, 1997). Específicamente, se requiere una interacción entre el VIH y el receptor CXCR-4 para la fusión de membrana, una etapa necesaria en la infección de la célula inmunitaria hospedadora.

40 Los nuevos compuestos heterocíclicos desvelados en las Patentes de Estados Unidos N.º 5.583.131, N.º 5.698.546 y N.º 5.817.807 se unen selectivamente al receptor CXCR4, inhibiendo la unión del ligando SDF-1 natural. Dicha unión puede mostrar efectos antiinflamatorios. La unión también impide de manera competitiva la unión del VIH Trófico-T con el receptor, y por lo tanto confiere un efecto preventivo contra la infección por el VIH.

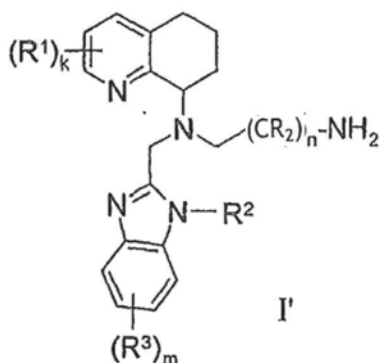
45 El documento US2003/0220341 desvela compuestos heterocíclicos que se unen al receptor de quimiocina con eficacia potenciada y su proceso de síntesis.

50 El compuesto AMD3100, que es un antagonista específico de CXCR4, se ha observado que reduce la carga vírica del VIH y los niveles de virus X4 (Trófico-T) en seres humanos (D. Schols *et al.* Presented at: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Feb. 24-28, 2002, Washington State Convention and Trade Center, Seattle, Washington).

55 La presente invención describe los procesos para la síntesis y el aislamiento eficaces de formas puras de estos compuestos.

**Sumario de la invención**

60 La invención proporciona un proceso para sintetizar compuestos farmacéuticos heterocíclicos que se unen al receptor de quimiocina CXCR4. En una realización particular, la invención proporciona un proceso para sintetizar una (R), (S) o (RS) (N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il-1,4-alquilamina) opcionalmente sustituida que tiene la fórmula I'



Generalmente, el proceso comprende: a) hacer reaccionar una 5,6,7,8-tetrahydroquinolinilamina con un alquil aldehído que porta un ftalimido o grupo protector de di-butoxicarbonilo terciario (di-BOC) para formar una imina; b) reducir la imina para formar una amina secundaria; c) hacer reaccionar la amina secundaria con un compuesto heterocíclico sustituido con haloalquilo; y d) retirar los grupos protectores de amino. Las etapas opcionales incluyen un tratamiento de decoloración y/o purificación, y un proceso para la cristalización del compuesto.

En la Fórmula I', R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son sustituyentes no interferentes; k es 0-3; m es 0-4 y n es 1-6. En una realización, cada uno de R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, un ácido carboxílico protegido, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, un hidroxilo protegido, un tiol protegido, un amino protegido, acilo, carboxilato, carboxamida, sulfonamida, un grupo aromático y un grupo heterocíclico. Además, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden estar ausentes. Por "protegido", se hace referencia a que el grupo se hace no reactivo protegiéndolo con un resto químico no reactivo adicional que más tarde puede retirarse selectivamente.

Más particularmente, cuando el sustituyente no interferente es alquilo, alquenilo o cicloalquilo, este puede ser alquilo (C<sub>1-10</sub>), alquenilo (C<sub>2-10</sub>), alquinilo (C<sub>2-10</sub>), arilo (C<sub>5-12</sub>), arilalquilo, arilalquenilo o arilalquinilo, cada uno de los cuales puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S, y N y cada uno de los cuales puede estar adicionalmente sustituido; o formas opcionalmente sustituidas de acilo, arilacilo, alquil- alquenil-, alquinil- o arilsulfonilo y formas de los mismos que contienen heteroátomos en los restos alquilo, alquenilo, alquinilo o arilo. Otros sustituyentes no interferentes incluyen OR, SR, NR<sub>2</sub>, COOR, CONR<sub>2</sub>, donde R es H o alquilo, alquenilo, alquinilo o arilo como se ha definido anteriormente. Donde el átomo sustituido es C, los sustituyentes pueden incluir, además de los sustituyentes enumerados anteriormente, halo, OOCR, NROCR, donde un R es H o un sustituyente expuesto anteriormente, o puede ser =O.

En general, un "sustituyente no interferente" es un sustituyente cuya presencia no destruye la capacidad del compuesto de Fórmula I' para comportarse como un antagonista de quimiocina. Específicamente, la presencia del sustituyente no destruye la eficacia del compuesto. Debido a que se ha demostrado que los compuestos de la presente invención inhiben la replicación del VIH, y se ha demostrado que tienen efectos antiinflamatorios mediante la interacción específica con el receptor de CXCR4, los compuestos de la invención son eficaces en el tratamiento de afecciones que requieren la modulación de la actividad mediada por CXCR4.

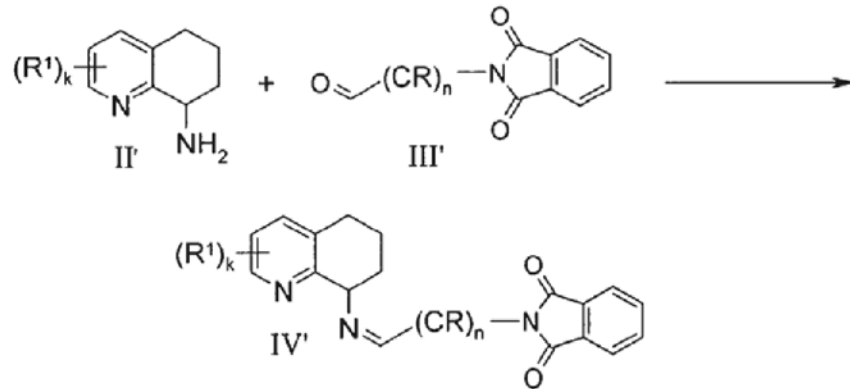
En un aspecto, la invención proporciona un método para sintetizar un compuesto que tiene la Fórmula I', que comprende:

- a) hacer reaccionar una (R<sup>1</sup>) 5,6,7,8-tetrahydroquinolinilamina ((R), (S) o (R,S)) opcionalmente sustituida con un alquil aldehído que porta un grupo protector de ftalimida o un grupo protector de di-*tert*-butoxicarbonilo (di-BOC) en un disolvente orgánico con o sin un agente de deshidratación para producir una imina;
- b) reducir la imina en un disolvente orgánico con un reactivo de reducción de hidruro metálico en presencia de un ácido orgánico o una sal metálica para formar una amina secundaria;
- c) hacer reaccionar la amina secundaria con un 2-halometilbenzoimidazol opcionalmente sustituido, que porta opcionalmente un grupo protector de benzoimidazolamina u otro sustituyente de amina en un disolvente orgánico para formar una amina terciaria protegida con ftalimido o protegida con di-*tert*-butoxicarbonilo; y
- d) hidrolizar la amina terciaria protegida para obtener un compuesto que tiene la Fórmula I'.

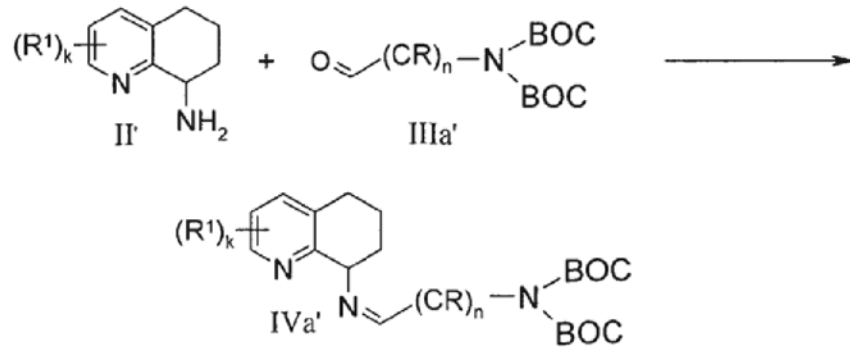
En un ejemplo como se muestra en el Esquema 1, la etapa a) comprende hacer reaccionar una (R<sup>1</sup>) 5,6,7,8-tetrahydroquinolinilamina ((R), (S) o (RS)) opcionalmente sustituida con un alquil aldehído que porta un grupo protector de ftalimida que tiene la Fórmula III' (o un (1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-alquil aldehído) para formar una imina que tiene la Fórmula IV' mediante condensación (Esquema 1a). Como alternativa, el alquil aldehído puede portar un grupo protector di-BOC que tiene la Fórmula IIIa' para formar una imina que tiene la Fórmula IVa' mediante condensación (Esquema 1b). El alquil aldehído es preferiblemente un etil aldehído, un propil aldehído, un butil aldehído o un pentil aldehído.

Esquema 1

a)



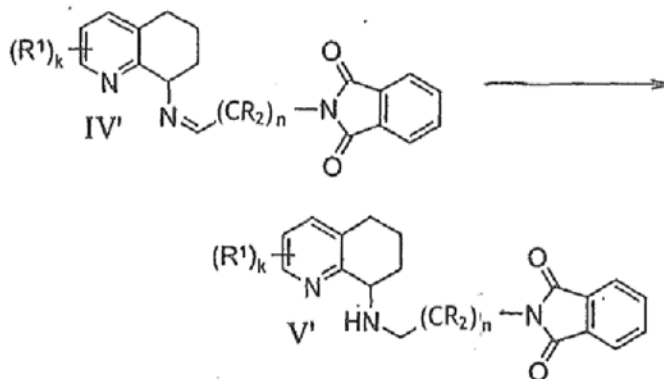
b)



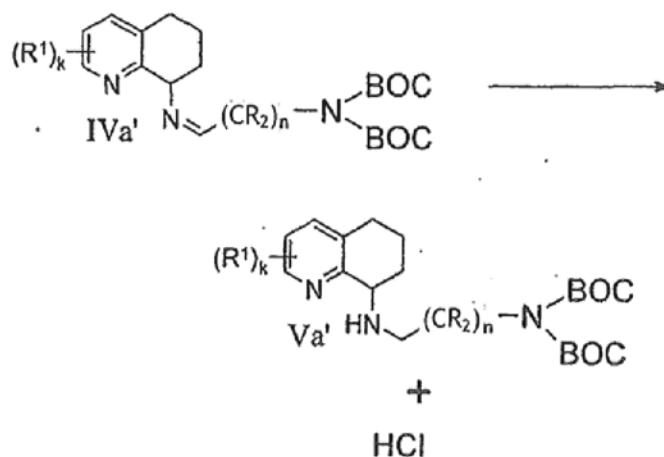
5 En otro ejemplo como se muestra en el Esquema 2, la etapa b) comprende reducir una imina que tiene la Fórmula IV' en un disolvente orgánico con un reactivo de reducción de hidruro metálico y un ácido orgánico o una sal metálica para formar una N-[(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-alquil]-tetrahydroquinolinilamina que tiene la Fórmula V' (Esquema 2a). Como alternativa, una imina que tiene la Fórmula IVa' puede reducirse para formar una sal clorhidrato de amina secundaria que tiene la Fórmula Va' (Esquema 2b).

Esquema 2

a)



b)

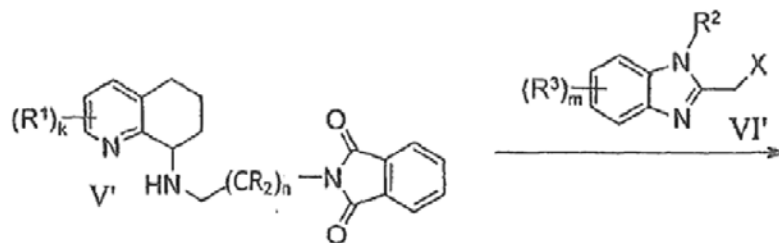


En otro ejemplo más como se muestra en el Esquema 3, la c) comprende hacer reaccionar una amina secundaria que tiene la fórmula V' (N-[(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)-alquil]-tetrahydroquinolinilamina) con un (R<sup>3</sup>) 2-halometilbenzoimidazol opcionalmente sustituido (Fórmula VI'). En un ejemplo, la etapa c) comprende hacer reaccionar la amina secundaria con 2-halometil-benzoimidazol en un disolvente orgánico a temperatura elevada en condiciones básicas para formar una N-[(benzoimidazol-2-il)metil-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)-alquil]-tetrahydroquinolinil]amina que tiene la Fórmula VII' (Esquema 3a). Como alternativa, la alquilación de una sal de HCl de amina secundaria que tiene la Fórmula Va' con un 2-halometilbenzoimidazol como se ha descrito previamente da como resultado una amina terciaria protegida que tiene la Fórmula VIIa' (Esquema 3b).

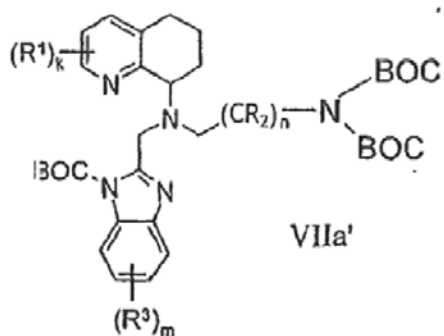
En la Fórmula VI' en el Esquema 3, X puede ser cualquiera de un grupo saliente de halo, tal como cloro, bromo y yodo. El (R<sup>3</sup>) 2-halometilbenzoimidazol (Fórmula VI') puede estar adicionalmente sustituido con un grupo protector de benzoimidazolamina u otro sustituyente de amina (R<sup>2</sup>).

## Esquema 3

a)

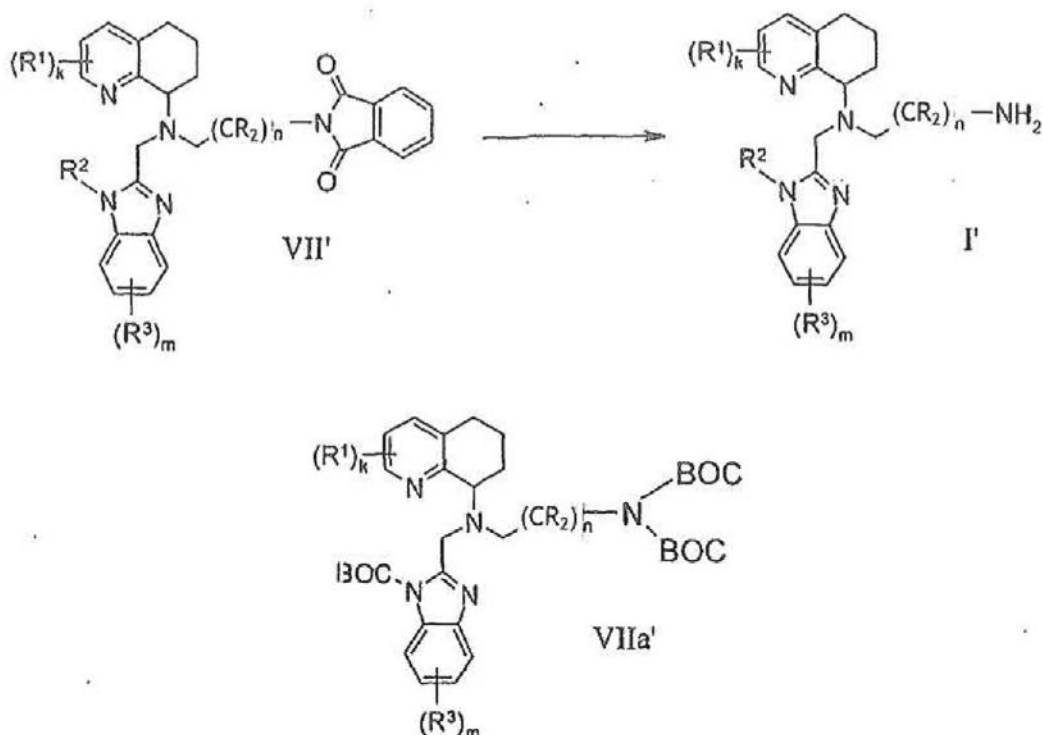


b)



En otro ejemplo como se muestra en el Esquema 4, la etapa d) comprende hidrolizar secuencialmente o simultáneamente el grupo protector de benzoimidazolamina (fórmula VII' o fórmula VIIa'), si está presente, y el grupo protector de ftalimida o di-BOC para obtener el compuesto de acuerdo con la Fórmula I' (Esquema 4).

Esquema 4



El proceso de la presente invención puede comprender adicionalmente las etapas de:

- 5 (a) tratar el compuesto de Fórmula I' con carbono decolorante y gel de sílice para retirar impurezas; y  
 (b) en el caso de un compuesto de Fórmula I' ópticamente activo, aislar la N'-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N'-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il-alquildiamina (I') como un material cristalino (como el enantiómero (R) o (S)) mediante un proceso de cristalización selectiva.
- 10 En una realización ejemplar, el proceso se usa para sintetizar una (S) (N'-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N'-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il-1,4-butanodiamina) no sustituida (Fórmula I). Debería ser evidente para los expertos en la materia que el proceso permanece esencialmente igual tanto si el último compuesto está sustituido como si no, y/o si el proceso da como resultado un producto que consiste en un solo enantiómero o una mezcla de enantiómeros.
- 15 En un aspecto como se muestra en los Esquemas 5-8, el proceso para sintetizar un compuesto que tiene la Fórmula I, comprende:
- 20 (a) hacer reaccionar una (5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina no sustituida (S) con un 1-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-butan-4-al en un disolvente orgánico, en presencia de una sal de carbonato metálico para producir una imina mediante una condensación;  
 (b) reducir la imina en un disolvente orgánico con un reactivo de reducción de hidruro metálico y un ácido orgánico o una sal metálica para formar una N-[[1-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-butan-4-il]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)]-amina;  
 25 (c) hacer reaccionar la N-[[1-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-butan-4-il]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)]-amina con 2-clorometilbenzoimidazol que porta un resto butoxicarbonilo como el grupo protector de benzoimidazolamina en un disolvente orgánico a temperatura elevada en condiciones básicas para formar una N-[[1-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-butan-4-il]-(benzoimidazol-2-il)-metil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina; y  
 30 (d) hidrolizar secuencialmente o simultáneamente el grupo protector de benzoimidazolamina y el grupo protector de ftalimida para obtener el compuesto de acuerdo con la Fórmula I.

#### Descripción detallada de la invención

- 35 Muchos compuestos farmacéuticos se producen a través de síntesis químicas multietapa. Cada etapa química en el proceso debe producir eficazmente un compuesto puro. Para conseguir este objetivo, cada etapa debe optimizarse experimentalmente para potenciar los rendimientos y purzas de producto. A menudo es necesaria, al final de la

síntesis, una purificación final del compuesto farmacéutico biológicamente activo para asegurar que esté libre de productos secundarios potencialmente tóxicos u otras impurezas.

5 Uno de los componentes sintéticos de los nuevos compuestos heterocíclicos descritos en esta invención, la 5,6,7,8-tetrahidroquinolina opcionalmente sustituida (Skupinska et al., J. Org. Chem. 67(22): 7890-7893, 2002), es un compuesto ópticamente activo. La descripción de la síntesis y aislamiento del compuesto no sustituido (Fórmula II) se describe en el documento WO 2003022785. "Ópticamente activo" representa la capacidad de un compuesto para rotar el plano de la luz polarizada. En cada caso de actividad óptica de un compuesto puro, hay dos, y solo dos, isómeros llamados "enantiómeros", que tienen propiedades físicas exactas excepto porque rotan el plano de la luz polarizada en 10 direcciones opuestas en cantidades iguales. La rotación de un enantiómero será en dirección de las agujas del reloj, llamada dextrógira, abreviado "D" o (+), y la rotación del otro enantiómero será en dirección contraria a las agujas del reloj, llamada levógira, abreviado "L" o (-). Además, los prefijos R y S, basados en la disposición espacial de sustituyentes en torno a un centro quiral, se usan para indicar una estereoquímica absoluta. No existe correlación entre la nomenclatura para estereoquímica absoluta y la dirección de rotación del plano de luz polarizada. (Véase, por 15 ejemplo, March, J. Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, 4ª Edición, Capítulo 4, John Wiley & Sons, Estados Unidos, 1992).

La expresión "exceso enantiomérico" o "ee" está relacionada con la expresión "pureza óptica" en que ambas son mediciones del mismo fenómeno. El valor de ee es una medición de porcentaje de la pureza óptica, siendo 100 un solo 20 enantiómero puro. Por tanto, un compuesto que es 95 % ópticamente puro, es 95 % ee. El porcentaje de pureza óptica para una muestra dada se define como:

$$\text{Porcentaje de pureza óptica} = \frac{[\alpha]_{\text{observado}}}{[\alpha]_{\text{máximo}}} \times 100$$

25 Como se muestra, el  $[\alpha]$  observado es el ángulo de rotación observado del plano de luz polarizada y  $[\alpha]$  máx. es la rotación máxima posible (la rotación que se observaría para un solo enantiómero). El exceso enantiomérico también está relacionado con la configuración absoluta, y se mide como el exceso de porcentaje de un enantiómero sobre el otro como se indica a continuación:

$$ee = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100 = \%R - \%S$$

30 Los enantiómeros de fármacos quirales puede diferenciarse considerablemente en sus efectos farmacológicos y toxicológicos debido a que estos interactúan con macromoléculas biológicas, la mayoría de las cuales son estereoselectivas (Drayer, Clin. Pharmacol. Ther. 40:125 (1986)). Por tanto, habitualmente es deseado por los expertos en la materia aislar el fármaco como un enantiómero individual en una forma pura. En el caso de la 8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, una resolución cinética enzimática proporciona el enantiómero (S) con alta pureza 35 enantiomérica (97 % ee). El enantiómero (R) también puede aislarse con alta pureza enantiomérica. (Véase, documento WO 2003022785).

40 La actividad óptica de un compuesto potencialmente puede potenciarse adicionalmente a través de una cristalización directa (Li et al., J. Pharm. Sci. 86(10): 1073 (1997)). La quiralidad molecular de un compuesto dado se expresa en su cristalografía general, por lo que algunas veces es posible alcanzar espontáneamente una resolución enantiomérica a través del curso de la cristalización. Un sólido cristalino está caracterizado por un alto grado de orden interno, que consiste en una repetición traslacional tridimensional de un patrón estructural básico (Brittain, H.G. Pharmaceutical Research, 7(7), 683-690, 1990). Por tanto, también es posible rechazar otras impurezas de subproducto durante el 45 proceso de cristalización. En esta invención se desvela una descripción detallada de un proceso de cristalización que sirve para aumentar tanto la pureza enantiomérica como la pureza total del compuesto de la Fórmula I'.

La presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la Fórmula I' que demuestran un efecto protector 50 contra la infección por el VIH inhibiendo la unión del VIH con el receptor de quimiocina CXCR4. Los compuestos de Fórmula I' también muestran un efecto antiinflamatorio, como se observa en modelos murinos, inhibiendo la unión de la quimiocinas SDF-1 natural con el receptor de quimiocina CXCR4. En particular, la presente invención, describe diversos métodos para la síntesis y el aislamiento de formas puras de los compuestos como se describe más adelante. Los procedimientos experimentales usan el enantiómero (S) como un ejemplo, pero los procedimientos también son 55 válidos para el enantiómero (R) o para el racemato (RS).

Los esquemas 5-8 ilustran la síntesis de un compuesto que tiene la Fórmula I. El mismo procedimiento puede utilizarse cuando se preparan derivados sustituidos de compuestos de Fórmula I (es decir, compuestos que tienen la Fórmula I'). Por consiguiente, cuando un compuesto de acuerdo con la Fórmula "X" se ilustra más adelante, la descripción también se aplica al uso de compuestos de Fórmula "X" del mismo modo. Adicionalmente, debe entenderse que las 60 condiciones de reacción mostradas en los Esquemas 5-8 más adelante son únicamente ejemplares, y pueden

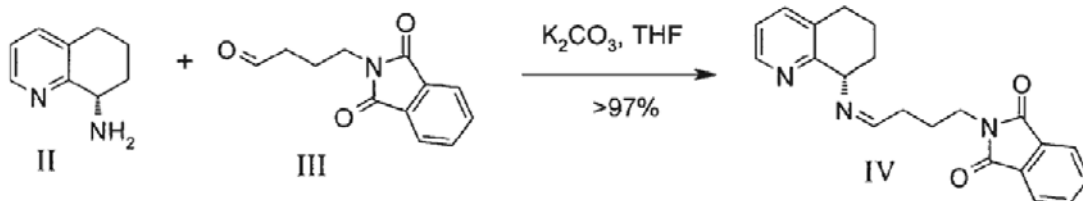


optimizarse adicionalmente usando reactivos y/o condiciones alternativas basadas en protocolos y principios químicos bien conocidos, así como las enseñanzas de los mismos.

#### Formación de imina

- 5 Esta invención proporciona un proceso para la formación eficaz de una 5,6,7,8-tetrahidroquinolina sustituida con amino de Fórmula II con un alquilo aldehído de Fórmula III, según se ilustra en el Esquema 5.

Esquema 5



- 10 Como una etapa preliminar, la sal clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidroquinolina sustituida con amino se trata con una base acuosa, tal como hidróxido sódico al 10 % y se extrae con un disolvente orgánico, tal como diclorometano para aislar la base libre de amina. En el proceso preferido, una amina ópticamente activa se usa como reactivo (según se representa en la Fórmula II), siendo el isómero preferido el isómero (S).

- 15 Después, una mezcla estequiométricamente igual de la base libre de 8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolinamina (Fórmula II) y el aldehído (Fórmula III) se hacen reaccionar en un disolvente orgánico en presencia de una sal inorgánica anhidra. Véase, por ejemplo: Hamilton et al., Tetrahedron Lett., 34:2847-2850 (1993) y Balenovic et al., J. Org. Chem. 17:1459-1560 (1952). Los disolventes orgánicos ejemplares incluyen, sin limitación, éter dietílico, dimetilformamida, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetil éter de etilenglicol, tolueno y benceno, siendo un disolvente preferido tetrahidrofurano.

- 25 Los ejemplos de sales inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sulfato de magnesio anhidro, carbonato potásico, magnesio carbonato, sulfato sódico y bicarbonato sódico, siendo una sal inorgánica preferida carbonato potásico anhidro según se muestra en el Esquema 5. La carga de sal varía de 0,5 a 2,0 equivalente estequiométricos, prefiriéndose 1,0 equivalente estequiométrico. También pueden usarse otros agentes de deshidratación, tales como tamices moleculares. En el caso de disolventes de tolueno o benceno, un purgador Dean-Stark (cargado con tamices moleculares) puede emplearse en la reacción para retirar agua.

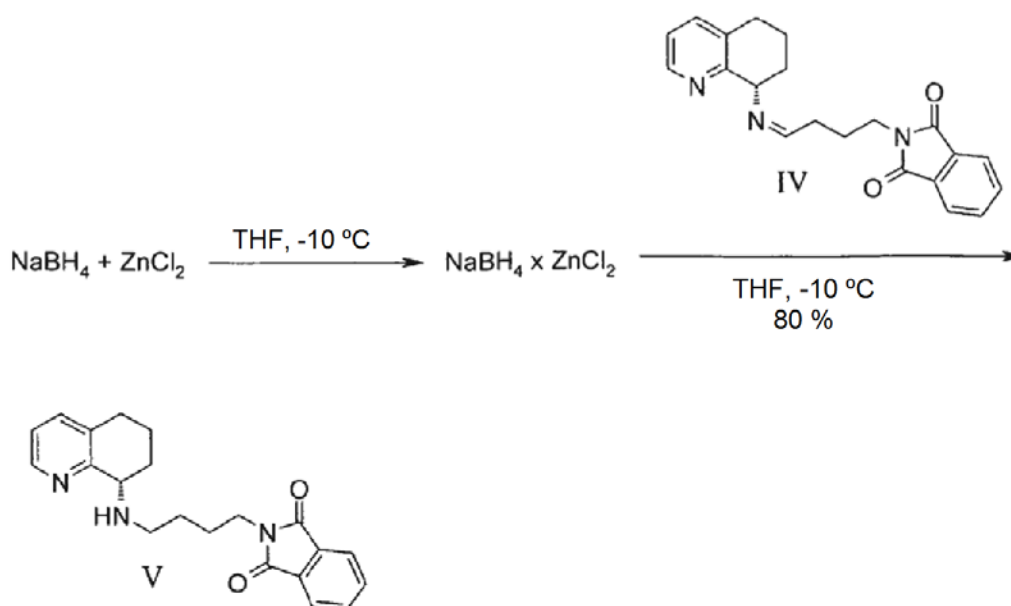
- 30 Las concentraciones de reacción varían típicamente de 0,05 M a 2,0 M, estando una concentración preferida de reactivo II y III en el intervalo de 0,5 M. El curso de la reacción puede seguirse fácilmente mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$ . Las temperaturas para la reacción son de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a reflujo, siendo una temperatura preferida próxima a temperatura ambiente o  $23\text{ }^\circ\text{C}$ .

- 35 Típicamente, la imina se aísla por filtración de la mezcla de reacción (para retirar la sal inorgánica) a través de una fritta sinterizada, papel de filtro u otra forma de filtro. Generalmente, la conversión de la reacción es 95-100 % (según se mide por RMN  $^1\text{H}$ ).

#### Reducción de imina

- 40 Esta invención proporciona un proceso para la reducción química de la imina (Fórmula IV) a la forma reducida (Fórmula V), según se ilustra en el Esquema 6.

Esquema 6



5 Como se muestra, un agente de reducción de hidruro metálico se hace reaccionar con una sal metálica o un ácido orgánico en un disolvente orgánico para generar un agente reductor. Después, la solución de imina se añade al agente de reducción, lo que conduce a la reducción de la imina.

10 Son ejemplos de agentes de reducción de hidruro metálico: borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y borohidruro litio, siendo el reactivo preferido borohidruro sódico.

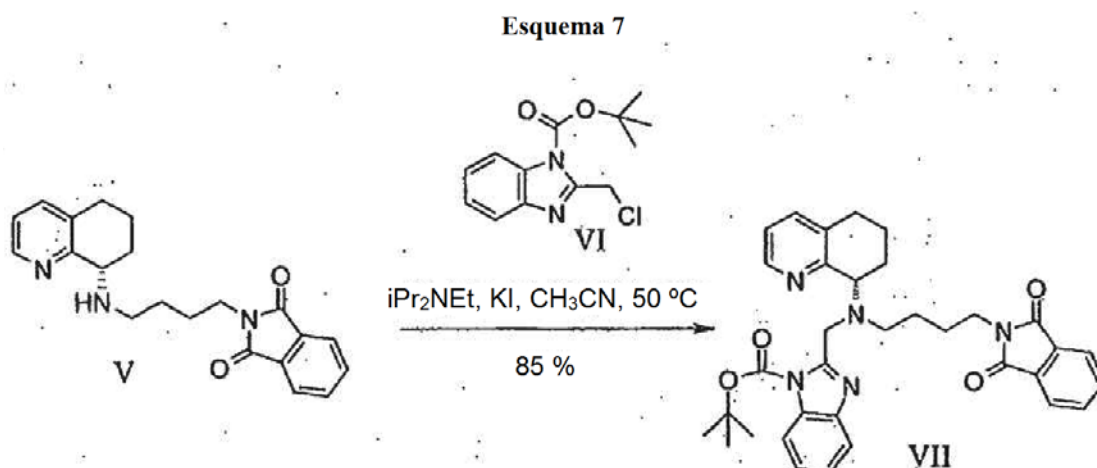
10 Son ejemplos de sales metálicas: cloruro de cinc, hidróxido potásico, hidróxido sódico y acetato sódico, siendo cloruro de cinc el reactivo preferido.

15 Son ejemplos de ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido acético y ácido propiónico, siendo ácido acético el reactivo preferido.

20 La reacción del borohidruro con la sal metálica o ácido orgánico se realiza en un disolvente orgánico, los ejemplos del mismo incluyen, pero sin limitación, éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, diclorometano, benceno y tolueno. Un disolvente preferido es tetrahidrofurano. La reacción se realiza normalmente a una temperatura reducida, típicamente entre  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  y  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , estando una temperatura preferida en el intervalo de  $-25$  a  $-5\text{ }^\circ\text{C}$ . Los rendimientos de reacción varían de 65-90 %, siendo un rendimiento típico para el método de cloruro cinc/borohidruro sódico aproximadamente 80 %.

### 25 Proceso de alquilación

30 Esta invención proporciona un proceso para la alquilación de la amina secundaria (Fórmula V) con un 2-clorometilbenzoimidazol protegido con amina (Fórmula VI) para sintetizar la amina terciaria de acuerdo con la Fórmula VII. Más particularmente, el Esquema 7 representa la reacción de la amina secundaria (Fórmula V) con el 2-clorometilbenzimidazol protegido con amina (Fórmula VI) en un disolvente orgánico a temperatura elevada, en presencia de una base de amina y una cantidad catalítica de un yoduro. (Véase también, Cook et al., Tetrahedron, 54:3999-4012 (1998)).



5 Como se muestra, el compuesto de Fórmula VI porta un grupo protector de butoxicarbonilamina. Debería ser evidente que otros grupos protectores de amina también son útiles en la práctica de la presente invención y podría sustituirse fácilmente por el grupo butoxicarbonilo y después retirarse usando métodos conocidos. Los ejemplos de otros grupos protectores incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, bencilo, benciloxicarbonilo, alilo, toluenosulfonilo, metanosulfonilo y acetilo.

10 La reacción se realiza típicamente con un exceso estequiométrico del compuesto de Fórmula VI. En particular, la reacción se realiza generalmente con de 1,0 a 2,0 equivalentes del compuesto de Fórmula VI (en comparación con el compuesto de Fórmula V), siendo un intervalo preferido de 1,05-1,15 equivalentes.

15 Una diversidad de bases de amina se ha usado en la reacción, incluyendo, pero sin limitación, trietilamina y diisopropiletilamina, siendo el reactivo preferido diisopropiletilamina. Otras aminas que son aplicables incluyen tetrametilguanidina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano. Típicamente, se usan de 1,1 a 1,5 equivalentes de la base de amina en relación con la amina V.

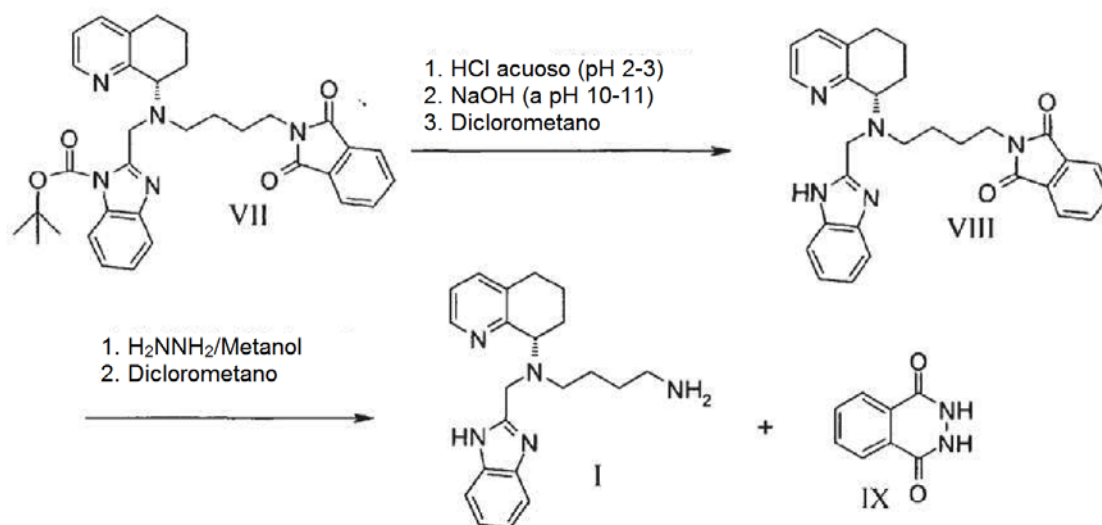
20 Los disolventes para la reacción incluyen diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, benceno, tolueno y acetonitrilo, siendo acetonitrilo un disolvente preferido. Las temperaturas de reacción varían de ambiente a reflujo, siendo un intervalo ideal 50-60 °C.

25 Una cantidad catalítica (de 0,01 a 0,2 equivalentes) de una fuente de yoduro, tal como yoduro potásico, yoduro de cesio, yoduro sódico o yoduro de tetrabutilamonio se añade típicamente para aumentar la velocidad de reacción. El rendimiento típico del compuesto de Fórmula VII para la reacción es 80-95 %.

#### Retirada del grupo protector de amina

30 Adicionalmente, esta invención proporciona procedimientos para la retirada del grupo protector de butoxicarbonilo, si está presente, y los grupos protectores de ftalimida amina del compuesto de Fórmula VII. El Esquema 8 ilustra los procedimientos para la desprotección.

## Esquema 8



En una realización preferida, el grupo protector de benzoimidazolamina *t*-butoxicarbonilo se retira selectivamente en condiciones acuosas ácidas para generar el compuesto de Fórmula VIII. Posteriormente, el grupo protector de amino primario de ftalimida del compuesto de Fórmula VIII se hidroliza en un disolvente orgánico con hidrazina u otros reactivos basados en amina. Después, puede aislarse el compuesto desprotegido de acuerdo con la Fórmula I, que está exento de hidrazina y otros subproductos, incluyendo la hidrazida IX.

La retirada del grupo protector de butoxicarbonilo del compuesto de Fórmula VII puede realizarse en condiciones convencionales usando un medio ácido acuoso. Puede emplearse una diversidad de ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido 4-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido propiónico. Una condición preferida es ácido clorhídrico acuoso (pH.2-3). La conversión en el compuesto de Fórmula VIII es muy eficaz, típicamente un rendimiento del 95 % o más. Tras la finalización de la reacción, que dura típicamente 12-16 horas y puede supervisarse por HPLC, el pH de la solución se eleva a través de la adición de una base, tal como hidróxido sódico acuoso al 10 % a aproximadamente un pH de 10-12, y la mezcla se extrae en un disolvente orgánico, tal como diclorometano.

La retirada del grupo protector de ftalimida del compuesto de Fórmula VIII puede realizarse en condiciones convencionales usando una diversidad de reactivos diferentes incluyendo, pero sin limitación, amoniaco, metilamina, butilamina, etilendiamina, hidrato de hidrazina y borohidruro sódico, seguido de ácido acético. Un reactivo preferido es hidrato de hidrazina. Típicamente, se usan aproximadamente 8-10 equivalentes de hidrato de hidrazina. Los disolventes para la reacción incluyen metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol, dimetilformamida y tetrahidrofurano. La reacción se realiza a temperatura ambiente o a temperatura elevada (reflujo), a 50 - 100 °C, dependiendo del disolvente. Generalmente, los tiempos de reacción están en el orden de 12-24 horas a temperatura ambiente. La retirada del subproducto de hidrazida (es decir, el compuesto de Fórmula IX) puede realizarse a través de filtración. La filtración del subproducto de hidrazida puede hacerse más eficaz a través de la adición de un disolvente orgánico, tal como diclorometano a la mezcla de reacción para ayudar en la precipitación completa del compuesto de Fórmula IX de la solución.

Aunque se ilustra la retirada secuencial de los grupos protectores de amina, debería ser evidente para un experto en la materia que también puede seleccionarse un grupo protector de benzoimidazolamina que puede retirarse simultáneamente con el grupo protector de ftalimida amina.

#### Decoloración óptica y procedimientos de purificación:

Esta invención también proporciona etapas adicionales para la purificación y/o decoloración del compuesto de Fórmula I de la siguiente manera. En un ejemplo, una solución acuosa del compuesto que tiene la Fórmula I puede tratarse con carbono decolorante para retirar las impurezas de color. En otro ejemplo, el compuesto que tiene la Fórmula I puede extraerse usando un disolvente orgánico, y purificarse usando cromatografía ultrarrápida de gel de sílice.

El compuesto de Fórmula I en forma de base libre, en una mezcla de diclorometano y otro disolvente puede lavarse con una base acuosa, tal como hidróxido sódico 0,5 N para retirar las trazas de hidrazina. Después, el compuesto de Fórmula I puede extraerse en un ácido acuoso diluido, tal como ácido clorhídrico 1 N. El compuesto de Fórmula I es fácilmente soluble en un medio acuoso a un pH a, o por debajo de 6,0. Si el pH de la solución acuosa está por debajo

de 5, entonces este puede ajustarse a 5-7, siendo un pH preferido 6,0 para la retirada de impurezas. Las impurezas orgánicas no polares permanecerán en la capa orgánica. Puede usarse una diversidad de disolventes, si se desea, para la extracción adicional de impurezas orgánicas no polares, incluyendo acetato de etilo, metil t-butil éter, tetrahidrofurano, diclorometano y cloroformo.

5 Si se desea un procedimiento de decoloración, puede añadirse carbón activado a la solución acuosa. Típicamente, se usa carbón del 10 al 30 % en peso (relativo a la cantidad de compuesto I) y la mezcla se agita durante 3-16 horas. Un procedimiento típico usa carbón activado al 20 % en peso en pH 6 acuoso durante 8 horas. Después, la mezcla se filtra para retirar el carbón. Puede usarse una diversidad de variedades alternativas de carbón activado, incluyendo, pero  
10 sin limitación, Darco® G-60, Darco® KB o Norit® (marca registrada de Norit Americas Inc. Marshall, Texas).

Como alternativa, el tratamiento de carbono decolorante puede aplicarse a la mezcla de reacción filtrada que comprende el compuesto I, después de los lavados con una base acuosa y antes de la extracción en un ácido acuoso. Como alternativa, puede realizarse la solubilización del compuesto de Fórmula I en otros disolventes orgánicos, tales  
15 como metanol, etanol o isopropanol, seguido de tratamiento de carbono decolorante.

Para extraer el compuesto de Fórmula I en un medio orgánico, el pH de la solución acuosa puede elevarse a aproximadamente 11-12 a través de la adición de una base acuosa, tal como hidróxido sódico al 10 %. Después, el compuesto de Fórmula I de base libre puede extraerse en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, cloroformo  
20 o tolueno, siendo diclorometano un disolvente preferido.

Si se desea, la solución puede pasarse a través de una columna, que haya sido pretratada con una mezcla de disolvente orgánico. La columna puede consistir en florisilo, gel de sílice o alúmina, siendo gel de sílice una fase sólida preferida. Típicamente, se emplean de 0,5 a 10 equivalentes en peso de gel de sílice (en relación al compuesto I) en la  
25 purificación, prefiriéndose 0,5-2,0 equivalentes en peso. Típicamente, se usa gel de sílice de calidad de cromatografía en columna 60 Å, malla 240-400. La elusión del compuesto puede conseguirse en fracciones, usando una mezcla de alcohol y disolventes orgánicos clorados, tales como metanol y diclorometano. En un ejemplo, el eluyente es una mezcla de diclorometano al 79 %, metanol al 20 % e hidróxido de amonio acuoso concentrado al 1 % (en volumen). La elusión puede seguirse de muestreo de las fracciones eluidas, y análisis por cromatografía de capa fina, usando  
30 procedimientos que serían familiares para los expertos en la materia.

Siguiendo la columna de gel de sílice, las fracciones combinadas que contienen el compuesto I en un medio orgánico se lavan típicamente una vez con una base inorgánica diluida, tal como hidróxido sódico 1 N para asegurar que el material está completamente exento de base. Siguiendo al lavado, las fracciones orgánicas se secan con un  
35 desecante anhidro, tal como sulfato de magnesio anhidro o sulfato sódico anhidro.

#### Cristalización opcional

40 Para rutas sintéticas iniciadas con un compuesto de Fórmula II ópticamente puro, y que por lo tanto proporcionan un compuesto de Fórmula I ópticamente activo, esta invención proporciona un proceso para la cristalización del compuesto de Fórmula I en una mezcla de disolventes orgánicos. En un ejemplo, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto ópticamente activo que tiene la Fórmula I, que comprende:

- 45 a) concentrar una solución que contiene un compuesto que tiene la Fórmula I en una mezcla de disolventes orgánicos (disolvente A), para formar una solución con una concentración predeterminada;
- b) añadir un disolvente o mezcla de disolventes de cristalización adecuados (disolvente B) a la solución en a), y retirada opcional del disolvente residual A mediante un proceso de codestilación a un volumen predeterminado o concentración a una temperatura especificada;
- 50 c) sembrar la solución en b) a una temperatura adecuada con una pequeña cantidad de compuesto de Fórmula I puro cristalino (de la forma enantiomérica adecuada), y enfriar la mezcla con agitación en condiciones controladas para que los cristales que tienen la Fórmula I se formen espontáneamente; y
- d) filtrar y secar el material cristalino.

55 La concentración de la solución del compuesto de Fórmula I se realiza generalmente al vacío, donde el disolvente primario A puede retirarse fácil y rápidamente a un volumen predeterminado, típicamente aproximadamente 500 mg/ml. Si se desea, la solución puede concentrarse a sequedad. En un ejemplo, el disolvente A comprende diclorometano. Un nivel de diclorometano residual típico si la mezcla se concentra a sequedad, a un vacío de aproximadamente 25 mmHg, estaría en el orden de 30 %mol en relación al compuesto de Fórmula I.

60 Después, se añade un disolvente de cristalización (disolvente B) que puede incluir, pero sin limitación los siguientes, o mezclas de los siguientes: tetrahidrofurano, acetato de etilo, cumeno, acetato de isopropilo, acetato de n-propilo, diclorometano, etanol, isopropanol, metanol, isopropil éter, éter dietílico y t-butil metil éter. Un disolvente preferido es acetato de isopropilo. Un volumen suficiente de disolvente B se añade para alcanzar típicamente una solvatación completa del compuesto I a una temperatura elevada. La temperatura elevada dependerá de la naturaleza del  
65 disolvente, siendo una condición de reflujo la temperatura más alta posible. Como un ejemplo, en el caso de acetato de isopropilo, es posible alcanzar una solubilidad completa con concentración del compuesto I de aproximadamente

125 mg/ml a una temperatura de 60-65 °C.

En este punto, si se desea, la solución puede ponerse al vacío y concentrarse. Durante el proceso de concentración, que puede realizarse a temperatura ambiente o elevada, el nivel de disolvente A en la solución puede supervisarse mediante mediciones de RMN <sup>1</sup>H. La concentración del disolvente A puede por tanto controlarse durante el proceso de codestilación. En el caso de diclorometano (disolvente A) en acetato de isopropilo (disolvente B), se prefiere un nivel de menos del 2 % mol de disolvente A.

Después, la concentración se realiza típicamente a una concentración final predeterminada, punto en el que el compuesto de Fórmula I está saturado o sobresaturado. En el caso de acetato de isopropilo, se usa una concentración de entre 100 y 200 mg/ml, siendo 125 mg/ml un nivel preferible. En este punto, la mezcla se deja enfriar, con agitación. Generalmente, se añade una pequeña cantidad de compuesto de Fórmula I cristalino a la solución para "sembrar" el proceso de cristalización. Los cristales comenzarán a formarse espontáneamente al enfriarse. El aislamiento del material cristalino es posible a través de filtración.

El rendimiento del material cristalino depende de las mezclas de disolvente usadas. Para una concentración de 125 mg/ml del compuesto de Fórmula I en acetato de isopropilo, el rendimiento del material cristalino es típicamente 75 % y se aísla como un polvo fino de color de blanco a amarillo pálido. Para reducir los niveles de disolventes residuales sobre o en el material cristalino, el compuesto de Fórmula I cristalino se seca típicamente en un horno de vacío a 40 °C (vacío de 2-5 mmHg) durante 24 horas o más.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar, pero no a limitar, la invención.

#### Ejemplo 1

Síntesis de (N'-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N'-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il-1-4-butanodiamina a partir de un alquil aldehído sustituido con ftalamida

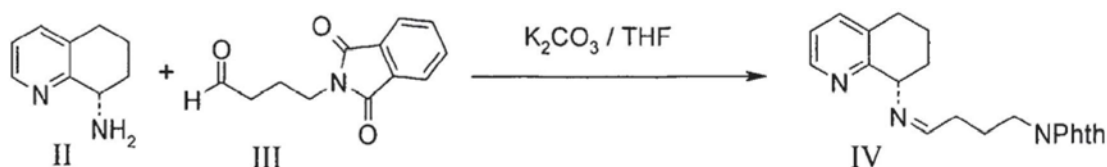
Preparación de forma de base libre de (S)-8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (II) a partir de sal de amina



Se disolvió clorhidrato de (S)-8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (23,4 kg, 106 mol) en agua desionizada (60 l) y se neutralizó a pH 7 con una solución al 50 % de hidróxido sódico (~11,5 kg). La mezcla se extrajo con diclorometano (126 kg). El pH de la capa acuosa se reajustó a 7 con NaOH al 50 % y se extrajo de nuevo con diclorometano (126 kg). Después, las fracciones de diclorometano se descartaron. El pH de la capa acuosa se elevó a 13 con NaOH al 50 %. Después, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 126 kg). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para proporcionar (S)-8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (12,7 kg, rendimiento del 81 %, pureza: 96 % según HPLC) en forma de un aceite de color pardo oscuro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,64-1,84 (m, 2H), 1,94-2,01 (m, 1H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,69-2,87 (m, 2H), 3,99 (dd, 1H, J = 7,7, 5,3 Hz), 7,06 (dd, 1H, J = 7,7, 4,4 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,41 (d, 1H, J = 4,4 Hz).

Se determinó que la pureza quiral era 97,5 % ee por cromatografía de gases (separado mediante columna quiral CG, J&W CicloSil B, desarrollada isotérmicamente a 130 °C durante 40 min, (S)-(+)-enantiómero<sub>tr</sub> = 26,3 min, (R)-(-)-enantiómero<sub>tr</sub> = 28,7 min).

Formación de imina (IV) con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en THF:



A una solución de 8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (12,7 kg, 85,8 mmol, 1,0 equiv.) en THF (50 l) se le añadió 4-(1,3-dioxo-1,3-dihydroindol-2-il)butan-1-al (15,8 kg, 72,8 mmol, 0,8 equiv.) y carbonato potásico de malla 325 (11,8 kg, 85,8 mol, 1,0 equiv.). Después, la mezcla se agitó durante 2 horas. Se usó una RMN de protón de una alícuota de la muestra para determinar la estequiometría. Basado en el cálculo, se añadieron 0,18 equiv. más de aldehído (15,4 mol, 3,35 kg). Después de agitar durante 2 horas, una segunda alícuota de RMN de protón de una formación de la imina IV completa y limpia (conversión >97 %).

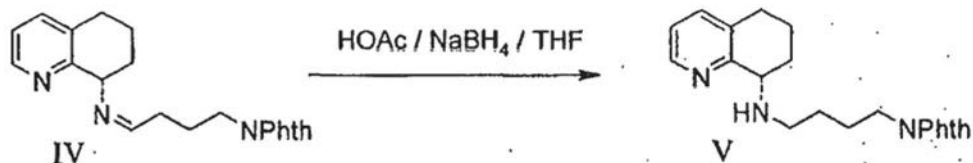
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,76-2,19 (series de m, 6H), 2,35 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 4,31 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 7,05



(dd, 1H,  $J = 7,8,4,8$  Hz), 7,38 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,69 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,82 (t, 1H,  $J = 4,1$  Hz), 8,38 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz). Después, la mezcla se filtró.

Generalmente, se usaron cantidades estequiométricamente iguales de la amina II y el aldehído III en las formaciones de imina, con una cantidad equimolar de agente de deshidratación (si se usa). Como alternativa, pueden formarse iminas sin ningún agente de deshidratación usando THF, diclorometano o metanol. También pueden formarse iminas usando dimetoxietano o éter dietílico como disolvente y  $K_2O_3$  como agente deshidratante. Como alternativa, pueden formarse iminas usando diclorometano como disolvente y  $MgSO_4$  como agente deshidratante. Estas condiciones alternativas para formar iminas dio una conversión  $>80\%$  en la imina según se midió por RMN.

#### Reducción de imina perdiendo ácido acético/borohidruro sódico



Formación de reactivo: A una suspensión agitada mecánicamente a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  (temperatura interna) de borohidruro sódico en polvo (15,3 g, 400 mol, 1,2 equiv.) en THF (1700 ml), en un matraz de 5 l, se le añadió gota a gota ácido acético glacial (36,2 ml, 633 mmol, 1,9 equiv.) durante 15 minutos. Sucedió una efervescencia durante la adición, que disminuyó después de aproximadamente 5-10 minutos tras la finalización de la adición. Después, la mezcla se agitó hasta que se volvió homogénea y translúcida (60 minutos) y después se enfrió a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ .

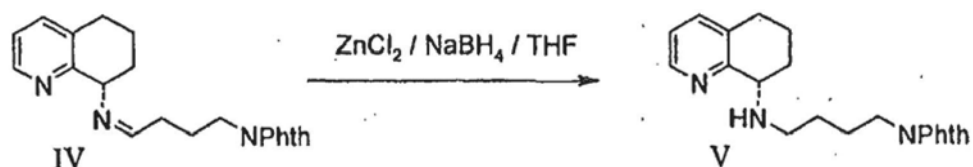
Después, la imina filtrada IV (338 mmol en 1,7 l de THF) se enfrió a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  (temperatura interna) y se añadió durante 15 minutos a la mezcla de borohidruro a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  mediante una cánula. Después de la adición, la reacción se agitó a una temperatura de entre  $-15$  y  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Se recogieron alícuotas de la mezcla de reacción a intervalos de 15 minutos, comenzando a un tiempo de agitación de 30 minutos. Se determinó que la reacción estaba completa a un tiempo de agitación de 75 minutos, según se midió mediante RMN de protón.

Los procedimientos de tratamiento implican la interrupción de la reacción, la retirada de impurezas y la recuperación del producto. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  (700 ml) y se dejó calentar durante 15 minutos. Después, se añadió diclorometano (3 l) y las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa orgánica se extrajo dos veces más con diclorometano (fracciones de 1,5 l). Si el bicarbonato sódico precipita tras la adición a la reacción (después de calentamiento), se añade agua destilada suficiente para asegurar la homogeneidad de la capa acuosa. En este ejemplo, se añadieron 300 ml de agua.

Para retirar impurezas, las fracciones de diclorometano combinadas se concentran y el residuo se recoge en ácido acético acuoso al 5% (1,2 l). La capa acuosa se lava una vez con hexanos (1,5 l). La capa de hexanos se lava con una pequeña cantidad de agua. Después, las fracciones acuosas combinadas se lavan dos veces con metil *t*-butil éter (fracciones de 2 x 600 ml). La separación de las capas acuosa y orgánica durante las extracciones de MTBE puede durar 10-15 minutos. Generalmente, cuanto más completa sea la separación, más eficaz será el proceso de retirada de impurezas.

Para recuperar el producto, se añade lentamente bicarbonato sódico sólido a la capa acuosa bien agitada para llevar el pH a 7 (medido mediante un papel de pH). Si todavía hay una cantidad residual de MTBE restante, esta se separa en esta etapa de la capa acuosa. La capa acuosa se extrae tres veces con diclorometano (fracciones de 3 x 1 l). Después, las fracciones combinadas de diclorometano se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (300 ml - para retirar ácido acético residual), se separaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado, que se aisló en forma de una espuma pálida con un rendimiento de 92,3 g (74%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,59-2,17 (series de m, 8H), 2,74 (m, 4H), 3,72 (t, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 3,72 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H,  $J = 7,8, 4,8$  Hz), 7,35 (dd, 1H,  $J = 7,8, 0,6$  Hz), 7,70 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 8,36 (dd, 1H,  $J = 4,8, 0,6$  Hz). EN-EM  $m/z$  350 (M+H); Pureza según HPLC: 90,9%. Pureza quiral 97% ee (según HPLC quiral).

#### Reducción de imina usando cloruro de cinc/borohidruro sódico:



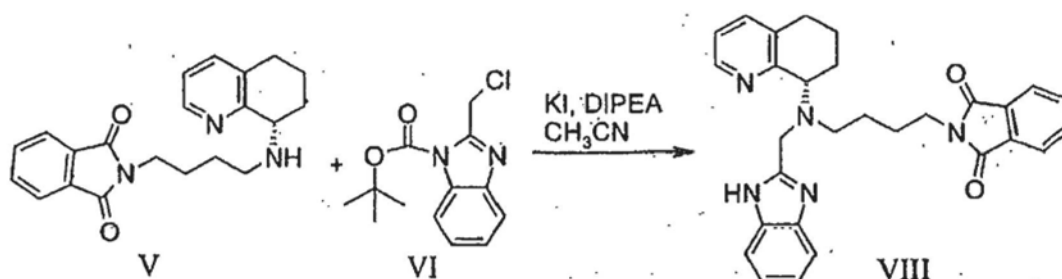
En primer lugar, se forma el agente de reducción, seguido de reducción de la imina y tratamiento. En un reactor que contenía THF (80 l) se añadió cloruro de cinc (II) (12,8 kg, 94,3 mol). Sucedió una reacción levemente exotérmica tras

la disolución. Después, se añadió lentamente borohidruro sódico (3,24 kg, 85,8 mol). Después, la mezcla se agitó durante una hora, tiempo durante el cual se formó una solución homogénea. Después, la solución se enfrió a -15 °C.

5 Una solución de imina IV (85,8 mmol) en THF (50 l) se enfrió a -20 °C y se añadió lentamente a la solución enfriada de cloruro de cinc y borohidruro sódico, manteniendo la temperatura interna del matraz de reacción entre -7 y -15 °C. Después, la reacción se agitó a -15 °C durante 3 horas. En este punto, un proceso interno de HPLC determinó que la reacción estaba completa.

10 Para tratamiento, se añadió lentamente una solución de HCl acuoso 6 N (35 l), manteniendo la temperatura por debajo de -5 °C, hasta que el pH de la capa acuosa midió 2-3. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, después se añadió una solución de carbonato sódico acuoso al 13 % (12 l) hasta que el pH alcanzó 4. El reactor se puso al vacío y el disolvente de THF se retiró por destilación. Después, se añadieron agua (120 l) y diclorometano (160 l). Después, la mezcla se agitó y después las capas acuosa y orgánica se separaron. Después, la capa orgánica se lavó con hidróxido de amonio acuoso concentrado (100 l) y después agua (60 l). Después, la solución de diclorometano se pasó a través de un lecho de 20 kg de gel de sílice. Después, la solución de diclorometano se concentró al vacío, después se añadió éter diisopropílico (50 l). Después, la solución se concentró al vacío y después se enfrió lentamente a -10 °C, con agitación, tiempo durante el cual se formó un precipitado. El precipitado (amina deseada V) se filtró y se lavó con éter diisopropílico. Después de secar al vacío, el producto deseado V se obtuvo con un rendimiento de 20,4 kg (65 %, corregido para disolvente y pureza) en forma de un sólido cristalino de color pardo claro. Pureza según HPLC 95 %.

#### Alquilación con escisión de carbamato en el tratamiento

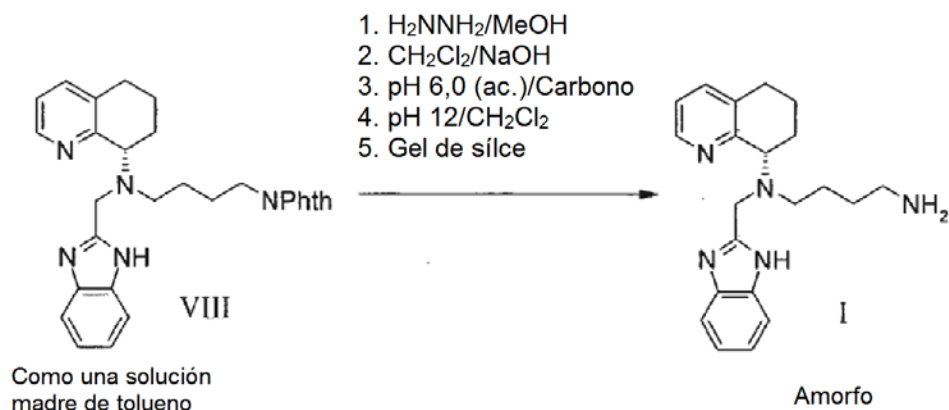


25 En un reactor se cargaron la amina V (9,9 kg, 28,6 mol), el benzoimidazol VI (8,0 kg, 30,0 mol) y yoduro potásico (144 g, 0,86 mol). Después, se añadió una solución de diisopropiletilamina (6,0 l, 34,3 mol) en acetonitrilo anhidro (60 l). La mezcla se agitó y el matraz se calentó a una temperatura interna de 50 °C. La temperatura se mantuvo durante 200 minutos, momento en el que una alícuota de RMN determinó que la reacción se había completado.

30 Después, la reacción se enfrió y el disolvente se retiró al vacío (25 mmHg). Después, el residuo se suspendió en agua (50 l) y se añadió lentamente HCl acuoso 4 N (~15 l) hasta que se alcanzó un pH de 2. Después, la capa acuosa se extrajo dos veces con porciones de 40 l de metil t-butil éter (que se descartaron). Después, la capa acuosa se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, se añadió tolueno (60 l) y se añadió una solución acuosa 3 N de NaOH hasta que el pH de la capa acuosa alcanzó 11. Después, las capas se separaron. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, la solución se filtró y se almacenó a 3 °C o por debajo en forma de una solución madre. Una alícuota de la solución se concentró y se determinó que la pureza del producto VIII era 91 % por HPLC. Se determinó que el rendimiento era, mediante concentración de una alícuota representativa sequedad, 83 % (11,3 kg de VIII en la solución madre). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20-1,50 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 1H), 1,85-2,10 (m, 2H), 2,45-2,65 (m, 3H), 2,65-2,95 (m, 3H), 4,00 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 4,07 (m, 1H), 4,12 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,10-7,30 (m, 4H), 7,42 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,55 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 4,4 Hz). EN-EM *m/z* 480 (M+H).

40



Desprotección de ftalamida con tratamiento decolorante y extracción selectiva de I

5 La solución madre de tolueno de VIII (94 kg, que contenía 11,3 kg de VIII, 23,9 mol, corregido para pureza) se concentró a presión reducida para retirar la mayoría del tolueno. El residuo oleoso se disolvió en metanol (25 l) y después se añadió hidrato de hidrazina (14 kg, -230 mol (N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-1,5H<sub>2</sub>O)). La solución se agitó mecánicamente a temperatura ambiente durante 17 h. La ftalilhidrazida se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano (20 l) y la solución se lavó con una solución 0,5 N de NaOH (2 x 30 l). Las fases orgánica y acuosa se separaron y después se añadió agua (20 l). Después, se añadió HCl 3 N para llevar el pH a 5-6.

10 Las fases acuosa y orgánica se separaron y la fase acuosa se trató sobre carbono activado (Norit G-60, 3 kg) durante 16 h. La mezcla se filtró y el pH del filtrado se ajustó a 12 con NaOH 3 N. La solución resultante se extrajo con diclorometano (50 l). El pH de la fase acuosa se reajustó a 12 con NaOH 3 N y se extrajo con una segunda porción de diclorometano (50 l).

15 Las fracciones orgánicas combinadas se cargaron en una columna de gel de sílice (12 kg) y después el producto se eluyó usando una solución 79:20:1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio. En este ejemplo, el gel de sílice se preacondicionó con el eluyente antes de cargar el compuesto. Se recogió una serie de fracciones de 50 l y se analizaron por TLC. Las fracciones puras se recogieron (3 fracciones) y el volumen total se concentró a 20 l. El residuo se disolvió en diclorometano (60 l) y se lavó con NaOH 1,25 N (30 l). Después, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró para proporcionar el compuesto I,

20 (*N*-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-butano-1,4-diamina) en forma de una solución en diclorometano (4,5 kg, 56 %, 98 % puro según HPLC, 98 % e.e.). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23-1,49 (m, 4H), 1,62-1,77 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,51 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,67-2,78 (m, 1H), 2,81-2,92 (m, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,59 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 4,4 Hz). EN-EM *m/z* 350 (M+H).

Cristalización del compuesto I

30 El compuesto I puede cristalizarse como una base libre usando un disolvente de acetato de isopropilo, con retirada mediante codestilación de diclorometano. Una solución de I (4,5 kg, 12,9 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 l) se agitó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (500 g, 3,5 mol) durante 8 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se transfirió a un reactor y la solución se puso en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 25 °C y se puso al vacío (aproximadamente 30 mmHg) para retirar el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, manteniendo la temperatura de la solución entre 20 °C y 30 °C durante la concentración. Después, se añadió acetato de isopropilo (32 l).

Una alícuota de RMN de protón mostró un contenido de diclorometano de ~9 %mol en relación a acetato de isopropilo. La mezcla se puso al vacío de nuevo y se concentró hasta un volumen de ~15 l, manteniendo una temperatura interna de menos de 40 °C. Se añadió una segunda porción de acetato de isopropilo (17 l) y la solución se concentró a ~15 l, manteniendo la temperatura interna entre 30 y 40 °C. Una alícuota de la solución mostró que un nivel de diclorometano residual (en relación a acetato de isopropil) era inferior a 1 %mol según RMN <sup>1</sup>H.

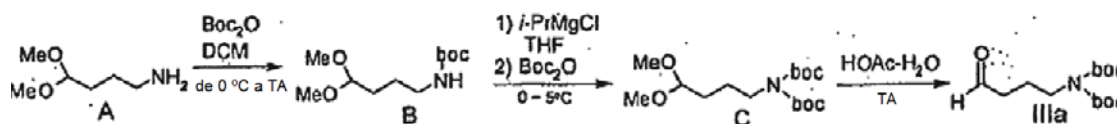
Después, el vacío se liberó y la mezcla se puso en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 65 °C. En este punto, el material era soluble y se dejó enfriar a 50 °C, momento en el que se añadieron 100 g de I cristalino. La solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente (durante 8 h) con agitación. Durante este tiempo, se formaron cristales del compuesto I en forma de un polvo fino y blanquecino. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado (con vacío) y los sólidos se lavaron con acetato de isopropilo (100 ml) frío (~5 °C). Los cristales se secaron al vacío (2 mmHg, 40 °C) durante 24 h para proporcionar I en forma de un polvo fino y blanquecino (3,0 kg, 67 %). Pureza aquiral: 99 % (HPLC). Pureza quirál: >99 % ee. Disolventes residuales (CG) Acetato de isopropilo, 3700 ppm; diclorometano, 31 ppm.

- En un procedimiento de cristalización alternativo, el compuesto I (1,1 kg) se transfirió a un matraz de 20 l, al que se le añadió acetato de isopropilo (10 l). El matraz se calentó lentamente a una temperatura interna de 67 °C, punto en el que todos los sólidos se habían disueltos y la solución resultante era transparente. Después, la solución se enfrió lentamente a 50 °C, con agitación, y se sembró con 10 g del compuesto cristalino I. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente con agitación, tiempo durante el cual el compuesto I precipitó en forma de cristales finos. El matraz se enfrió a 0 °C y la suspensión se filtró, lavando con acetato de isopropilo (1 l) a 0 °C. Después, el compuesto cristalino I se secó en un horno de vacío (27 mmHg) a 40 °C durante 24 horas para dar un rendimiento de 820 g (75 %) de material cristalino.
- El compuesto cristalino I también puede aislarse a partir de una diversidad de sistemas de disolvente diferentes. El compuesto I es soluble a >600 mg/ml en tetrahidrofurano a 55 °C, y puede recuperarse como un material cristalino enfriando la solución. De forma análoga, el compuesto I puede aislarse como un material cristalino a partir de una solución caliente de cumeno. El compuesto I es muy soluble en diclorometano (>700 mg/ml), pero puede precipitarse como un material cristalino a partir de la solución a través de la adición de éter dietílico. El acetato de etilo es un disolvente eficaz para cristalización, siendo alcanzables solubilidades del compuesto I de aprox. 150 mg/ml a 60 °C.

### Ejemplo 2

- Síntesis de N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-1,4-butanodiamina a partir de un alquid aldehído sustituido con *tert*-butoxicarbonilo (BOC)

#### Preparación de síntesis de N,N-di-*tert*-butoxicarbonilaminobutiraldehído (Fórmula IIIa)



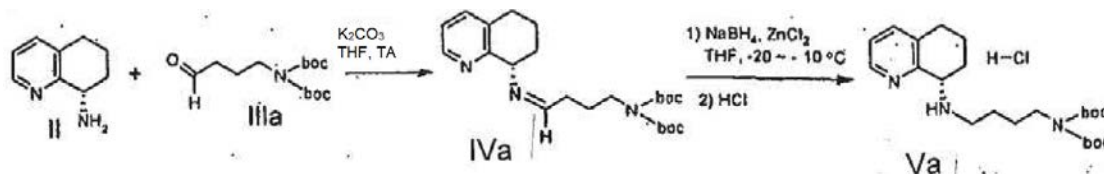
- El aminoacetal A (133,19 g, 1,0 mol) se disolvió en diclorometano (300 ml) y se enfrió en un baño de hielo-agua. Cuando temperatura interna había caído por debajo de 2 °C, se añadió una solución de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (218,25 g, 1 equiv.) en diclorometano (200 ml) mediante un embudo de goteo de presión compensada. La adición se mantuvo a una velocidad tal, que la temperatura permaneció por debajo de 10 °C. Después de la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se retiró una alícuota mediante una jeringa y se secó a alto vacío. La RMN del residuo indicó una reacción completa y limpia. Todos los volátiles se retiraron por evaporación rotatoria y el residuo se secó adicionalmente a alto vacío durante 1 hora a 50 °C con agitación para dar *tert*-butilcarbonilbutiraldehído dimetil acetal B con rendimiento cuantitativo. RMN <sup>1</sup>H (δ, CDCl<sub>3</sub>): 4,61 (s, a, 1H), 4,37 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,32 (s, 6 H), 3,19-3,07 (m, 2 H), 1,68-1,50 (m, 4 H), 1,44 (s, 9 H) ppm.

- El compuesto B de la reacción anterior se disolvió en THF anhidro (700 ml) y se enfrió en un baño de hielo-agua. Cuando la temperatura interna estaba por debajo de 4 °C, se añadió lentamente *i*-PrMgCl (2,0 M en THF, 550 ml, 1,1 equiv.) mediante un embudo de goteo de presión compensada a una velocidad tal para mantener la temperatura a 5 ± 2 °C. El embudo de goteo se aclaró con ~50 ml de THF. La mezcla se agitó en el baño de refrigeración durante 20 min después de la adición de Grignard, y después se añadió lentamente una solución de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (218,25 g, 1 equiv.) en THF (200 ml) que mantuvo la temperatura a 5 ± 2 °C. Después de 30 minutos, la TLC y la RMN confirmaron una reacción limpia y completa. La reacción se interrumpió en frío mediante la adición gota a gota de HCl acuoso (6 M, 150 ml). Se añadieron Celite (66 g) y MgSO<sub>4</sub> anhidro (67 g). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se filtró a través de una capa de Celite (1 cm de Celite en un embudo de vidrio sinterizado de 600 ml). El filtrado se concentró a sequedad para dar di-*tert*-butilcarbonilbutiraldehído dimetil acetal C con rendimiento cuantitativo. RMN <sup>1</sup>H (δ, CDCl<sub>3</sub>): 4,37 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,58 (t, J = 7,01 Hz, 2 H), 3,31 (s, 6 H), 1,65-1,59 (m, 4 H), 1,50 (s, 18 H) ppm.

- El material en bruto C de antes (~1 mol) se disolvió en THF (400 ml) y la solución se añadió a una mezcla de HOAc (glacial, 1,5 l) y agua (0,9 l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Todos los volátiles se retiraron por evaporación rotatoria a alto vacío (baño a 45 °C) y el residuo se repartió entre agua (600 ml) y hexano (400 ml) a temperatura ambiente. El pH de la capa acuosa se ajustó a >10 mediante NaOH 4 M mientras se enfriaba en un baño de agua fría (total 370 ml añadidos). La capa acuosa se extrajo con hexano (500 ml x 2); las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con NaHCO<sub>3</sub> saturado (600 ml) y se secaron con MgSO<sub>4</sub> anhidro (100 g). La mezcla se filtró a través de un lecho de sílice (2 cm de sílice en un embudo de vidrio sinterizado de 600 ml) y la torta de filtro se aclaró con 200 ml de 4:1 de hexano-éter. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria y se secó adicionalmente a alto vacío con agitación durante 1 h para dar di-*tert*-butilcarbonilbutiraldehído (IIIa) en forma de un aceite de color amarillo (222,44 g, 77,5 % en 3 etapas, pureza de CL de 93 % y contenido de agua de 0,064 %). RMN <sup>1</sup>H (δ, CDCl<sub>3</sub>): 9,78 (t, J = 1,4, 1H), 3,62 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,47 (td, J<sub>1</sub> = 7,4 Hz, J<sub>2</sub> = 1,2 Hz, 2 H), 1,91 (quint., J = 7,29 Hz, 2 H), 1,51 (s, 18 H) ppm; EM (M/z): 310, 210.

60

## Aminación reductora



- 5 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 2 l se equipó con un agitador mecánico, un termómetro y un embudo de gotero de presión compensada. Se disolvió (S)-8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (II) (120,61 g, 0,81 mol) en THF (400 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (110 g, 0,80 mol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua. Se disolvió di-*tert*-butilcarbonilbutiraldehído. (IIIa) (247,74 g, 0,80 mol) en THF (200 ml) y se añadió a la mezcla de reacción mediante el embudo de goteo a una velocidad tal para mantener la temperatura interna por debajo de 5 °C. El embudo de goteo se aclaró con THF (100 ml en 2 porciones). El baño frío se retiró y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que una alícuota de RMN indicó la formación completa de imina. Para evitar falsos resultados de finalización, una gota de mezcla de reacción se diluyó con CDCl<sub>3</sub> y los datos de RMN se recogieron directamente. Adicionalmente, la integración del pico δ 8,39 se calibró a 1, por lo que el pico de aldehído (δ 9,77, s) debería ser ≤0,05 y el de imina (δ 7,88, t) debería ser ≥0,95. La solución de imina se filtró a través de una capa de Celite (Celite de 5 mm en un embudo de vidrio sinterizado de 300 ml) protegida con una atmósfera de N<sub>2</sub> y mantenida en una atmósfera de N<sub>2</sub>. RMN <sup>1</sup>H (δ, CDCl<sub>3</sub>): 8,40 (m, 1H), 7,90 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J<sub>1</sub>=7,7 Hz, J<sub>2</sub>=4,7 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,62 (td, J<sub>1</sub>=7,4 Hz, J<sub>2</sub>=3,0 Hz, 2 H), 2,95-2,70 (m, 2 H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 3 H), 1,86-1,66 (m, 2H, solapado con señal de THF), 1,49 (s, 18 H) ppm.
- 10
- 15
- 20 En un segundo recipiente de reacción, se añadió en porciones ZnCl<sub>2</sub> anhidro (166 g, 1,5 equiv.) a THF (800 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo seco/acetona/agua (≤ -20 °C). La velocidad de adición se controló para mantener la temperatura interna a 0 - 8 °C. Cuando todo el ZnCl<sub>2</sub> se había disuelto, se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> sólido (31 g, 1 equiv.) para obtener una solución ligeramente turbia. La mezcla resultante se enfrió a -40 °C y la solución de imina se introdujo lentamente mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -20 °C. Después de la adición de imina, la mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 30 minutos, momento en el que la RMN de una muestra de una alícuota indicó la reducción completa. Para obtener una muestra de alícuota para RMN, se retiró una alícuota del recipiente de reacción y se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se secó a alto vacío, produciendo un residuo que se comprobó por RMN.
- 25
- 30 Se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (1/10 del volumen total) a -20 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente mientras se añadía HCl acuoso (3 M) para llevar el pH de la solución a ~5. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se repartió entre agua (6 l) y diclorometano (2 l). Se añadieron una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (500 ml) y NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O concentrado (500 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 20 min. La capa orgánica se drenó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 l). La capa orgánica se combinó y la acuosa se descartó.
- 35

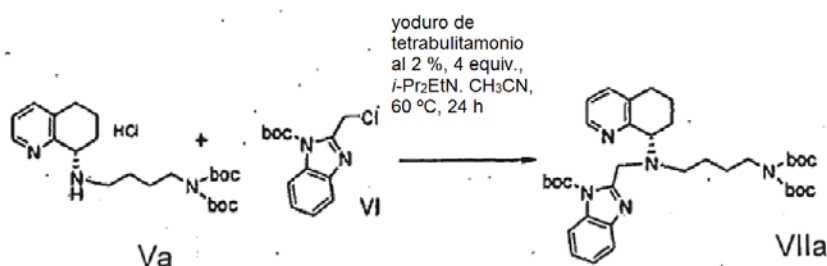
El extracto orgánico se lavó una vez con una mezcla de NH<sub>4</sub>Cl saturado (500 ml), NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O concentrado (500 ml) y agua (2 l) y una vez con agua (3 l). Después, la capa orgánica se agitó con agua (2 l) y el pH de la capa acuosa equilibrada se ajustó a 2 con HCl diluido (1 M). La capa de diclorometano se separó y se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro (300 g). La mezcla se filtró a través de una capa de Celite (1 cm de Celite en un embudo de vidrio sinterizado de 2 l) y la torta de filtro se aclaró con diclorometano (200 ml x 2). El filtrado se concentró a ~1/10 de su volumen original, después se introdujo lentamente metil *tert*-butil éter (2 l) con agitación para inducir la cristalización. La mezcla se agitó suavemente durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con metil *tert*-butil éter (500 ml x 2) y se secó a alto vacío para dar la 2<sup>a</sup> sal de HCl de amina 7 en forma de un polvo de baja densidad en su mayor parte blanco, 306,45 g (83 %, 98 % CL). RMN <sup>1</sup>H (δ, CDCl<sub>3</sub>): 9,77 (s, a, 2 H), 8,40 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J<sub>1</sub> = 7,6 Hz, J<sub>2</sub> = 4,6 Hz, 1H), 4,37 (dd, J<sub>1</sub> = 10,1 Hz, J<sub>2</sub> = 5,4 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,22-3,01 (en, 2 H), 3,00-2,76 (m, 2 H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,42-2,16 (m, 2 H), 2,02-1,62 (m, 5 H), 1,50 (s, 18 H) ppm; RMN <sup>13</sup>C (δ, CDCl<sub>3</sub>): 152,5, 149,4, 146,9, 137,8, 133,2, 123,7, 82,3, 57,2, 45,0, 44,3, 27,9, 27,3, 25,8, 24,5, 23,5, 20,0 ppm; EM. (M/z): 420, 320, 220.

40

45

50

## Alquilación



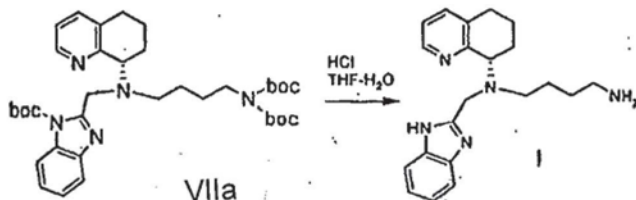
5 La 2° sal de HCl de amina sólida (Va) (301,77 g, 0,663 mol) se puso en un MFR de 3 bocas y 2 l equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y una entrada de nitrógeno. Se añadió CH<sub>3</sub>CN (660 ml) y se inició la agitación. A esta suspensión se le añadieron *i*-Pr<sub>2</sub>EtN (473 ml, 4 equiv.), DMAP (0,02 equiv.) y N-Boc-clorometilbenzimidazol (VI) (185,75 g, 1,05 equiv.). La mezcla se agitó a 60 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> hasta que la RMN de una alícuota indicó que la reacción estaba completa.

10

Todos los volátiles se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se repartió entre agua (3 l) y EtOAc (2 l). El pH de la capa acuosa se ajustó a 2-3 con HCl acuoso (6 M). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 l x 2). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron a sequedad para dar el producto en forma de una pasta espesa de color pardo oscuro, ~420 g (quedó un poco de disolvente). Este material se usó directamente en la siguiente reacción sin purificaciones adicionales. RMN <sup>1</sup>H (δ, CDCl<sub>3</sub>): 8,34 (d, a, J = 4,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, J<sub>1</sub> = 7,4 Hz, J<sub>2</sub>=4,1 Hz, 1H), 7,68 (dd, J<sub>1</sub>=5,8 Hz, J<sub>2</sub>=3,3 Hz, 1H), 7,30-7,20 (solapado con señal de CHCl<sub>3</sub>, 3H), 6,94 (dd, J<sub>1</sub> = 7,4 Hz, J<sub>2</sub>=4,6 Hz, 1H), 4,62 (1/2 AB cuadruplete, J = 15,6 Hz, 1H), 4,45 (1/2 AB cuadruplete, J = 15,6 Hz, 1H), 4,22 (dd, J<sub>1</sub>=9,6 Hz, J<sub>2</sub>=5,9 Hz, 1H), 3,40 (t, J = 7,0, 2 H), 2,90-2,58 (m, 4 H), 2,20-2,04 (m, 1H), 2,03-1,78 (m, 3 H), 1,68 (s, 9H), 1,75-1,60 (m, 2H, solapamiento con señal de δ1,68), 1,42 (s, 18 H), 1,54-1,24 (m, 2H, solapamiento con señal de δ1,42) ppm; EM (M/z): 550,450, 350.

20

## Desprotección



25

Una solución de tri-Boc (VIIa) en bruto (320 g, 0,49 mol) en THF (300 ml) se añadió a HCl acuoso (1 M, 4,4 l) con agitación vigorosa. La mezcla se agitó a 20 °C durante 20 h. Se obtuvo una muestra de alícuota repartiendo entre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y diclorometano, extrayendo la capa orgánica y secando a alto vacío, para obtener un residuo. El residuo se recogió con CDCl<sub>3</sub> y se usó para RMN para indicar la reacción completa.

30

La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se ajustó a pH 6 con NaOH (10 M, total 520 ml añadidos). La mezcla se extrajo con DCM (1,5 l x 3). Se añadió base adicional según se necesitó para mantener pH 6. El material acuoso se sometió a decoloración y extracciones adicionales.

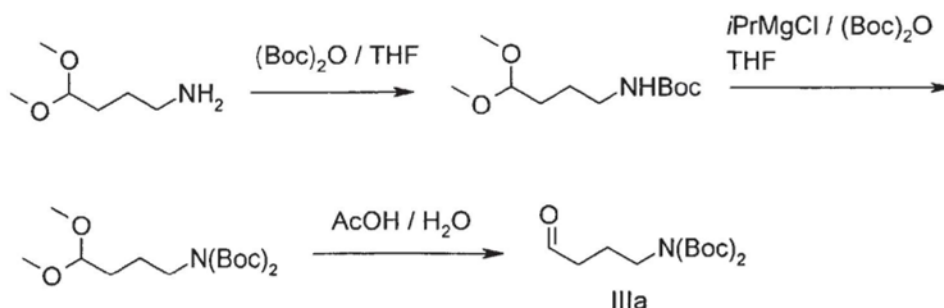
35 Una porción de 2 l (esperados 77 g de producto) de la capa acuosa se trató sobre carbón (15,4 g, ~20 % p/p de cantidad de producto esperada) agitando vigorosamente en una atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite (Celite de 5 mm en un embudo de vidrio sinterizado de 350 ml) y la torta de filtro se lavó con agua (100 ml). El filtrado se ajustó a pH 9-10 con NaOH (4 M) y se extrajo con DCM (600 ml x 2). Se añadió base adicional para mantener el pH durante las extracciones. El extracto combinado se lavó una vez con NaOH (1 M, 100 ml) y se agitó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (140 g) durante 1 hora en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó una vez con DCM (200 ml). El filtrado se concentró por evaporación rotatoria (baño 45 °C). Se añadió una pequeña cantidad de acetato de *iso*-propilo (~50 ml) y la mezcla se evaporó de nuevo hasta que la destilación se había casi detenido. Se usó acetato de *iso*-propilo precalentado (400 ml, 50 °C) para disolver el residuo. Se añadió una pequeña cantidad de cristales de siembra y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche con agitación vigorosa. El precipitado se recogió por filtración y se lavó una vez con acetato de *iso*-propilo (50 ml). La torta de filtro se secó por succión en una corriente de N<sub>2</sub> y se secó adicionalmente a alto vacío para dar el compuesto de Fórmula I, base libre. Total 60,37 g (78 %), polvos cristalinos de color blanco (99,2 % según CL-EM, 99,98 % e.e.).

45



## Ejemplo 3

## Síntesis a gran escala de -N'(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N'-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il-1,4-butanodiamina

5 Síntesis de N,N-di-*tert*-butoxicarbonil-4-aminobutiraldehído (IIIa)

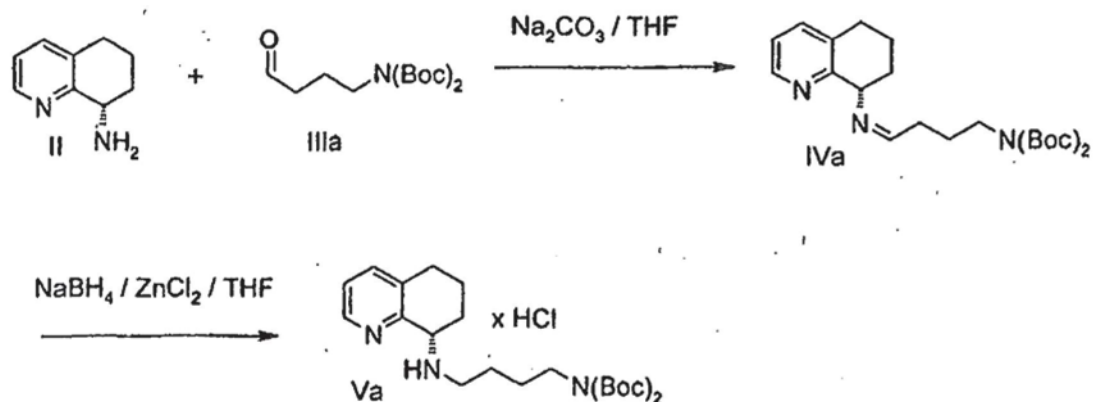
10 Se cargó dimetil-4-aminobutiraldehído acetal (670 g, 5,0 mol, 1,0 equiv. p.) en un recipiente. Se añadió THF (1,68 l, 2,5 vol.) y la solución se enfrió a 10-15 °C. Se disolvió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,10 kg, 5,0 mol, 1,0 equiv., 1,64 p.) en THF (1,00 l, 1,5 p.) a 0-20 °C y después la solución se añadió a la solución del acetal, manteniendo una temperatura interna de 10-15 °C. Después se realizó un enjuague en línea de THF (335 ml, 0,5 vol.). Después, la solución se calentó a 15-25 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 30-60 minutos, hasta que la reacción se juzgó que estaba completa por CG o RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>). Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío a 15-25 °C a 2 vol (1,35 l).

15 Después, se añadió THF (3,35 l, 5 vol.) y la concentración se repitió. Las adiciones y destilaciones de THF se repitieron hasta que el nivel de tBuOH en la solución se determinó que era < 5,0 %mol en relación al producto.

Después, se añadió THF (670 ml, 1,0 vol) y la solución se enfrió a -10 °C. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 2,76 l, 5,5 mol, 1,1 equiv., 4,13 vol) a la amina monoprottegida a de -12 °C a -8 °C durante 2-3 horas.

20 Después, se realizó un enjuague en línea de THF (330 ml) y la solución resultante se agitó a -10 °C durante 30-40 minutos. Después, se añadió una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,31 kg, 6,0 mol, 1,2 equiv., 1,97 p.) en THF (1,00 l, 1,5 p.), manteniendo la temperatura por debajo de -8 °C (durante 2-3 horas). Después, la reacción se agitó a -10 °C hasta que completó según RMN <sup>1</sup>H (<5 % mol de amina monoprottegida). Después, la reacción se calentó a 0-20 °C y se interrumpió con una solución de tartrato de sodio y potasio (40 % p/p, 5,3 l, 8 vol). Después de agitar durante 30-60 minutos, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2,0 l, 3,0 vol.) Después, la capa orgánica se concentró a 4 vol. (2,7 l) al vacío a < 25 °C.

Después, se añadió ácido acético (3,35 l, 5,0 vol) a la solución de amina diprottegida a 25-30 °C. Después, se añadió cloruro sódico (67 g, 0,1 p.) en agua (1,68 l, 2,5 vol.) y la reacción se agitó a 25-30 °C hasta que se completó según RMN <sup>1</sup>H (<8 % de acetal). Después, se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso al 50 %p/p a la solución a <30 °C hasta que el pH fue 8-9. Después, se añadió heptanos (2,0 l, 3,0 vol.) y las capas se separaron. Se realizó un segundo lavado de heptano (2,0 l) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a 3 vol. (2,0 l) a <25 °C. La solución de aldehído se almacenó a 0-5 °C hasta que se necesitó. Rendimiento: 1,01 Kg según ensayo de RMN (70 % o una solución 78 % pura según CG).

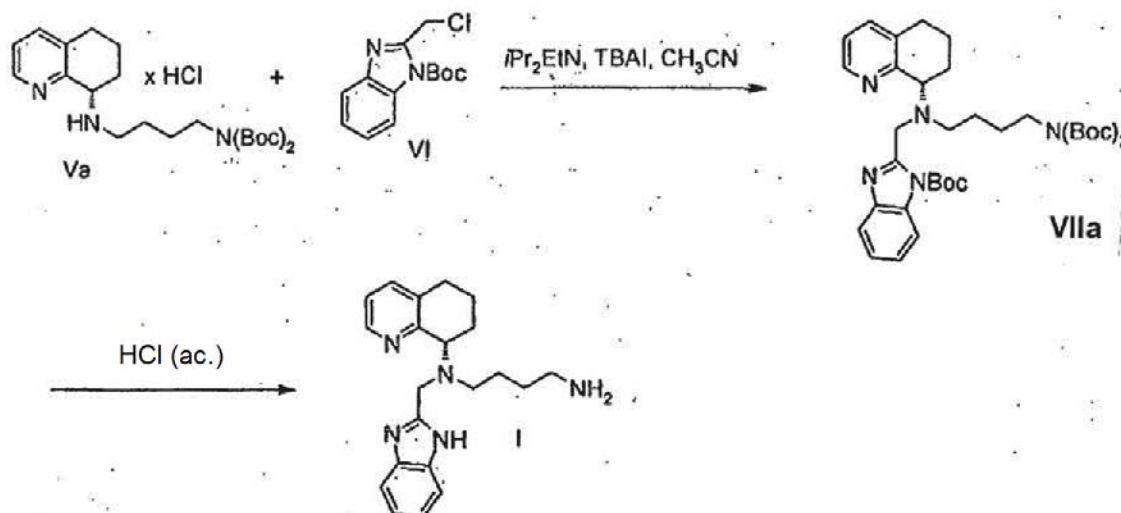
35 Aminación reductora

40 A una solución de la (S)-8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (2,5 mol, 1,0 equiv.) en THF (7,5 l, 3 vol) se le añadió carbonato sódico (240 g, 2,5 mol, 1,0 equiv.). La solución se enfrió a 0-5 °C y se añadió la solución de aldehído IIIa en heptanos (1,0 equiv., aprox. 3 vol.). Después, la reacción se calentó a 20-25 °C y se agitó durante 1 h. Se usó análisis

por RMN  $^1\text{H}$  para determinar la estequiometría y la cantidad de aldehído necesaria para conseguir la conversión completa. Se añadió más solución de aldehído, según fue necesario, hasta que se alcanzó la finalización según RMN  $^1\text{H}$  (<5 %mol de aldehído, >95 %mol de imina). Después, la mezcla se filtró, enjuagando el filtro con THF (2 x 2,5 l). La solución de imina IVa se mantuvo a 0,5 °C en una atmósfera de nitrógeno.

5 Se añadió THF (13,75 l, 5,5 vol) a un recipiente, seguido de la adición en porciones de cloruro de cinc (510 g, 3,75 mol), manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. Después, la solución se agitó durante 1-2 horas y se añadió borohidruro sódico (95 g, 2,5 mol) a la solución. Después, la mezcla se agitó durante 2-3 horas, antes de enfriarse a de -20 a -30 °C. Después, se añadió la solución de imina anterior, manteniendo la temperatura por debajo  
10 de -20 °C. Después, la reacción se agitó durante 1-2 horas a de -20 a -30 °C, antes de comprobarse por RMN  $^1\text{H}$  (<5 % de imina esperado) sobre una base horaria. Una vez que se completó la reacción, la solución se añadió a una solución acuosa al 25 %p/p de cloruro de amonio (7,5 l). Se añadió diclorometano (7,5 l) como un enjuague en línea. Se añadió una solución 6 M de HCl se añadió hasta que el pH fue de 4,5 a 5,5. Después, las capas acuosa y orgánica se separaron y la capa orgánica se lavó con una mezcla de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso al 25 %p/p (7,5 l) y amoniaco acuoso concentrado (7,5 l). Después, las capas se separaron y el lavado de la capa orgánica se repitió, y las capas se separaron una vez más. Después, se añadió agua (7,5 l) a la capa orgánica. Se añadió lentamente HCl 6 N, con  
15 agitación, hasta que el pH de la capa acuosa fue de 2,0 a 2,5. Después, las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con diclorometano (7,5 l). Después, las capas orgánicas se combinaron y se secaron sulfato sódico anhidro (1,0 kg). La mezcla se agitó durante aproximadamente una hora, antes de filtrarse. El filtrado se concentró al vacío (a 30-35 °C) hasta un volumen de aproximadamente 2 l. Se añadió TBME (7 l) a 30-35 °C a una velocidad constante durante al menos dos horas para iniciar la precipitación del producto Va. Después, la suspensión se enfrió a aproximadamente -10 °C y se maduró durante 1-2 horas antes de filtrarse. Después, la torta de filtró se lavó con TBME (2 x 1,5 l) y después se secó al vacío a <50 °C hasta que el TBME residual fue <0,1 %p/p. El rendimiento de Va fue 957 g (2,09 mol, 83 % de 11).

25 Alquilación y desprotección



30 En un recipiente se añadió Va (740 g, 1,63 mol) y yoduro de tetrabutilamonio (TBAI, 118 g, 0,032 mol, 0,02 equiv.), seguido de acetonitrilo (740 ml). Después, se añadió diisopropilamina (1,15 l, 6,52 mol, 4,0 equiv.) y la mezcla se calentó a 60-65 °C. En un segundo recipiente, se disolvió VI (420 g, 1,60 mol, 0,98 equiv.) en acetonitrilo (800 ml). Después, la solución de VI se añadió a la solución de Va, manteniendo la temperatura a 60-65 °C. La reacción se agitó durante 1-2 horas y después se determinó la proporción de Va residual con respecto a VI por RMN  $^1\text{H}$ . Cuando fue  
35 necesario, se añadió más cantidad de VI para conseguir una estequiometría igual entre los materiales de partida residuales. Después, la reacción se agitó hasta que se consiguió <0,35 %mol de VI residual según RMN  $^1\text{H}$ .

Después, la reacción se enfrió a 20-25 °C. Después se añadió hidróxido de amonio comercial concentrado (225 ml) y la reacción se agitó a 20-25 °C durante 1 hora. Después, se añadió agua (750 ml) a la mezcla de reacción, y después  
40 la mezcla bifásica se añadió a un recipiente separado que contenía HCl (35 % p/p, 1,5 l). Después, se usó acetonitrilo (750 ml) como un enjuague en línea. Después, la reacción se agitó a 35-40 °C hasta que se completó según RMN  $^1\text{H}$ . Después, se añadió agua (2,25 l) y la mezcla se destiló a presión reducida a 30-40 °C a aproximadamente 3 l. El nivel de acetonitrilo se determinó por RMN (si >3 %p/p, se añadió más agua y la destilación se repitió).

45 Después, la mezcla se enfrió a 15-25 °C y se añadió diclorometano (1,5 l). El pH de la capa acuosa se ajustó a >12,5 mediante la adición de hidróxido sódico acuoso al 25 % p/p. La solución se enfrió al aire durante 2-2,5 horas a 15-25 °C. El pH de la capa acuosa se ajustó a 5,0-5,5 con HCl 6 N y las capas se separaron. El rendimiento de la reacción, según se determinó mediante ensayo de RMN  $^1\text{H}$ , fue 82 %. Después, la capa acuosa podría tratarse sobre

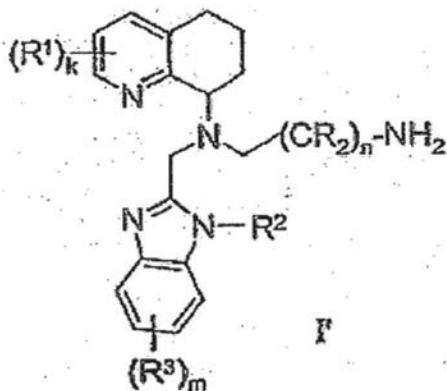
carbón y llevarse hacia adelante para la cristalización de base libre como para el Ejemplo 2.

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritas en el presente documento son únicamente para propósitos ilustrativos y que a los expertos en la materia se les sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos, y deben incorporarse dentro del alcance de las reivindicaciones.

5

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para sintetizar un compuesto que tiene la Fórmula I',



5

en la que R,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente hidrógeno, halo, nitro, ciano, ácido carboxílico, alquilo ( $C_{1-10}$ ), alquenilo ( $C_{2-10}$ ), alquinilo ( $C_{2-10}$ ), cicloalquilo, hidroxilo, tiol, amino, acilo, carboxilato, carboxamida, sulfonamida, un grupo aromático, un grupo heterocíclico, arilo ( $C_{5-12}$ ), arilalquilo, arilalquenilo o arilalquinilo;

10 k es 0-3;

m es 0-4; y

n es 1-6, que comprende:

15 (a) hacer reaccionar una 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilamina opcionalmente sustituida con  $R^1$ , con un alquil aldehído que porta un grupo protector de amina para producir una imina;

(b) reducir la imina en un disolvente orgánico con un reactivo de reducción de hidruro metálico y un ácido orgánico o una sal metálica para formar una amina secundaria;

20 (c) hacer reaccionar la amina secundaria con un 2-halometilbenzoimidazol opcionalmente sustituido con  $R^3$  y que porta opcionalmente un grupo protector de benzoimidazolamina u otra sustitución de amina ( $R^2$ ) para formar una amina terciaria protegida con ftalimido o protegida con di-*tert*-butoxicarbonilo; y

(d) retirar la amina terciaria protegida para obtener el compuesto de Fórmula I'.

25 2. El proceso de la reivindicación 1, que además comprende tratar el compuesto de Fórmula I' con carbono decolorante o gel de sílice para retirar impurezas.

3. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilamina es una mezcla racémica.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el compuesto de Fórmula I' es una mezcla racémica.

30 5. El proceso de la reivindicación 4, que comprende además aislar un enantiómero (*R*) o (*S*) mediante cristalización selectiva en un disolvente de cristalización.35 6. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilamina es un enantiómero (*S*) ópticamente activo.7. El proceso de la reivindicación 6, en el que el compuesto de Fórmula I' es un enantiómero (*S*) ópticamente activo.40 8. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilamina es un enantiómero (*R*) ópticamente activo.9. El proceso de la reivindicación 8, en el que la Fórmula I' es un enantiómero (*R*) ópticamente activo.10. El proceso de la reivindicación 1, en el que  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno hidrógeno.

45 11. El proceso de la reivindicación 1, en el que n es 3.

12. El proceso de la reivindicación 1, en el que al menos uno de  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S y N.

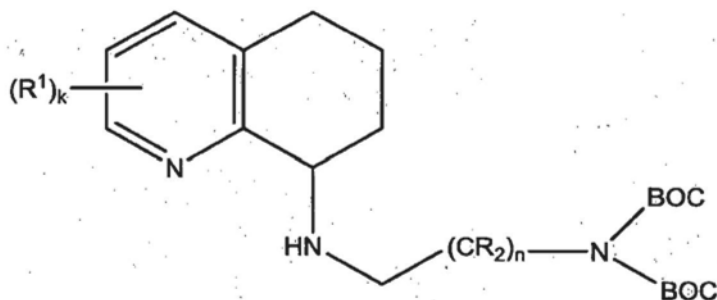
50 13. El proceso de la reivindicación 1, en el que el alquil aldehído es un etil aldehído, un propil aldehído, un butil aldehído o un pentil aldehído.



14. El proceso de la reivindicación 1, en el que el agente de deshidratación en la etapa (a) es carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico o sulfato de magnesio.
- 5 15. El proceso de la reivindicación 1, en el que el agente de reducción en la etapa (b) es borohidruro sódico y el ácido orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico y cloruro de cinc.
16. El proceso de la reivindicación 1, en el que la etapa (b) se realiza a una temperatura reducida de -25 a -5 °C.
- 10 17. El proceso de la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico en la etapa (c) comprende además una base de amina y una cantidad catalítica de yoduro.
18. El proceso de la reivindicación 17, en el que la base de amina es diisopropiletilamina.
- 15 19. El proceso de la reivindicación 1, en el que la temperatura elevada en la etapa (c) es de 40-60 °C.
- 20 20. El proceso de la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es un grupo protector de t-butoxicarbonilamina.
21. El proceso de la reivindicación 20, en el que la retirada del grupo protector de amina la etapa (d) se realiza a un pH 3 en condiciones acuosas.
- 20 22. El proceso de la reivindicación 1, en el que la retirada del grupo protector de amina en la etapa (d) se realiza con hidrazina, etilendiamina, n-butilamina o metilamina.
- 25 23. El proceso de la reivindicación 1, que comprende además una etapa de purificación para purificar el compuesto de Fórmula I'.
24. El proceso de la reivindicación 23, en el que el compuesto de Fórmula I' se extrae en una solución acuosa ligeramente ácida, seguido de tratamiento con un carbono activado.
- 30 25. El proceso de la reivindicación 23, en el que una solución orgánica del compuesto de Fórmula I' se trata sobre carbono activado, seguido de filtración y extracción en una solución acuosa ligeramente ácida.
- 35 26. El proceso de la reivindicación 23, en el que la etapa de purificación incluye extracción de una solución acuosa básica del compuesto de Fórmula I' con diclorometano, seguido de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice.
27. El proceso de la reivindicación 23, en el que la etapa de purificación incluye reducir los niveles de hidrazina a niveles farmacéuticamente aceptables a través de la extracción de una solución de diclorometano del compuesto de Fórmula I' con hidróxido sódico acuoso.
- 40 28. El proceso de la reivindicación 5, en el que el disolvente de cristalización es acetato de isopropilo.
29. El proceso de la reivindicación 5, en el que el disolvente de cristalización es acetato de etilo, tetrahidrofurano o diclorometano.
- 45 30. El proceso de la reivindicación 23, que comprende además un procedimiento de codestilación para controlar los niveles de diclorometano residuales.
- 50 31. El proceso de la reivindicación 5, que comprende además la etapa de concentrar a sequedad el compuesto de Fórmula I' antes de la etapa de cristalización.
32. El proceso de la reivindicación 5, en el que el disolvente de cristalización es acetato de isopropilo o acetato de etilo, y la etapa de cristalización se realiza a una temperatura de 50-65 °C para conseguir solvatación con el disolvente de cristalización.
- 55 33. El proceso de la reivindicación 5, en el que la etapa de cristalización comprende además sembrar una solución del compuesto de Fórmula I' con el compuesto de Fórmula I' cristalino para iniciar la cristalización.
34. El proceso de la reivindicación 5, en el que la etapa de cristalización se realiza mientras se agita una solución del compuesto de Fórmula I' para controlar el tamaño de partícula de los cristales de compuesto de Fórmula I'.
- 60 35. El proceso de la reivindicación 5, en el que los cristales del compuesto de Fórmula I' se secan en un horno de vacío a niveles de disolventes residual más bajos.
- 65 36. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula I' se selecciona entre el grupo que consiste en (S)-N'-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N'-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-1,4-butanodiamina; (R)-N'-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N'-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-1,4-butanodiamina; y (R,S)-N'-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N'-5,6,7,8-

tetrahydroquinolin-8-il-1,4-butanodiamina.

37. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha imina secundaria es N-[(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-alquil]-tetrahydroquinolinilamina, (S)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ilamino)-butil]-isoindolo-1,3-diona; (R)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ilamino)-butil]-isoindolo-1,3-diona; (R,S)-2-[4-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ilamino)-butil]-isoindolo-1,3-diona; o una imina que tiene la fórmula



38. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto protegido de amina es un compuesto de amina terciaria protegido con ftalamido que es N-[(benzoimidazol-2-il)metil-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-alquil]-tetrahydroquinolinilamina; (S)-2-{4-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-butil}-isoindolo-1,3-diona; (R)-2-{4-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-butil}-isoindolo-1,3-diona; o (R,S)-2-{4-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)-amino]-butil}-isoindolo-1,3-diona.

39. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto protegido de amina es una amina terciaria protegida con di-terc-butoxicarbonilo que tiene la fórmula

