

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 656**

51 Int. Cl.:

**C07C 305/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2011 PCT/IB2011/054666**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2012 WO12052943**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2011 E 11778981 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2630120**

54 Título: **Preparación diastereoselectiva de los compuestos de biciclo[2.2.2]octan-2-ona**

30 Prioridad:

**20.10.2010 WO PCT/IB2010/054743**

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

**04.12.2018**

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)  
Hegenheimermattweg 91  
4123 Allschwil , CH**

72 Inventor/es:

**ABELE, STEFAN y  
FUNEL, JACQUES-ALEXIS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

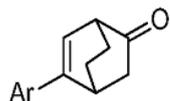
**ES 2 692 656 T3**

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).

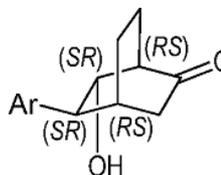
## DESCRIPCIÓN

Preparación diastereoselectiva de los compuestos de biciclo[2.2.2]octan-2-ona

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación diastereoselectiva de los compuestos de (1R\*,4R\*,5S\*,6S\*)-6-hidroxi-5-arilbiciclo[2.2.2]octan-2-ona, los compuestos de fórmula (II), que además posteriormente se pueden transformar a los compuestos de fórmula (I):



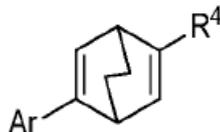
Fórmula (I)



Fórmula (II).

La presente invención además se relaciona con los nuevos compuestos de metanosulfonato de (1R\*,2S\*,3S\*,4R\*)-6-oxo-3-arilbiciclo[2.2.2]octan-2-ilo de fórmula (V) como tal. Los presentes compuestos de la fórmula (V) se pueden usar como los intermediarios en la preparación de los compuestos de 5-aril-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona de fórmula (I). Dichos compuestos de fórmula (I) son elementos constituyentes esenciales en la síntesis de ciertos bloqueadores del canal de calcio descritos en los documentos WO2008/132679 y WO2009/130679. Especialmente, pueden ser transformados además al compuesto de (1R,2R,4R)-2-(2-[[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-propil]-metilamino]-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-iléster del ácido isobutírico, o al (1S,2S,4S)-estereoisómero correspondiente del mismo.

Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para la síntesis de los dienos bicíclicos quirales de fórmula (III)

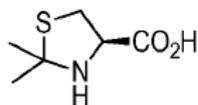


Fórmula (III)

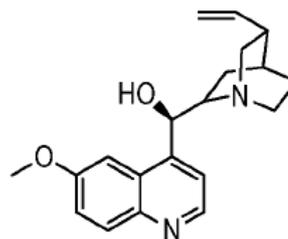
donde R<sup>4</sup> representa cualquier grupo que puede ser introducido por un reactivo organometálico; especialmente alquilo o arilo. Los compuestos de fórmula (III), especialmente los biciclo[2.2.2]octa-2,5-dienos (bod, por sus siglas en inglés) simétricos 2,5-disustituídos de 2 átomos de carbono, están ganando rápidamente gran interés como ligandos quirales en la catálisis asimétrica, ver por ejemplo: E. Carreira et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 2-23; T. Hayashi et al., *Aldrichim. Acta.* 2009, 42, 31. Las presentes síntesis generalmente sufren de rendimientos muy bajos.

Los compuestos de fórmula (I) se conocen de la literatura (T. Kinoshita, K. Haga, K. Ikai, K. Takeuchi, *Tetrahedron Letters* 1990, 31, 4057-4060), no obstante se sintetizan comúnmente en reacciones de múltiples etapas usando en la etapa una reacción de Diels Alder o cualquier 2-(trimetilsiloxi)-1,3-ciclohexadieno con alfa-cloroacrilonitrilo (Funel, J.-A.; Schmidt, G.; Abele, S. *Org. Process Res. Dev.* Fecha de Publicación (Web): 27 de junio de 2011; Y. Luo, A. J. Carnell, *J. Org. Chem.* 2010, 75, 2057-2060) o con alfa-acetoxiacrilonitrilo (N. H. Werstuijk, S. Yeroushalmi, H. Guanlin, *Can. J. Chem.* 1992, 70, 974-980 y los documentos WO2008/132679; WO2009/130679); o una reacción de Diels-Alder de la hidroquinona y el anhídrido maleico (R. K. Hill, G. H. Morton, J. R. Peterson, J. A. Walsh, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* 1985, 50, 5528-5533). Estos métodos tienen la biciclo[2.2.2]octano-2,5-diona como el intermediario y generalmente sufren de rendimiento muy bajo, usan materias primas costosas y tóxicas y/o no son generalmente robustos para un máximo de escala.

Un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (II) se conoce en la literatura (M. Bella et al.; "Synergic asymmetric organocatalysis (SAOc) of Chinchona alkaloids and secondary amines in the synthesis of bicyclo[2,2,2]octan-2-ones"; *Chem. Commun.* 2009, 597-599). El proceso descrito se relaciona con una ciclación de aldol adición de Michael (en tándem) de un pote secuencial de 2-ciclohexen-1-ona y cualquier fenilacetaldehído o un derivado sustituido en el anillo fenilo del mismo, o el 2-fenil-propionaldehído (hidratropaldehído), catalizado por las sales de los aminoácidos del anillo de 5 miembros (como prolina, o el catalizador derivado de cisteína cíclica de la estructura (IV)). Sin embargo, el proceso lleva solamente a las altas diastereoselectividades (dr < 1:10) en combinación con las enantioselectividades moderadas (ee de hasta 87%) cuando los derivados alcaloide de cinchona como quinina se usan como bases quirales grandes en combinación con el catalizador derivado de cisteína de la estructura (IV), donde la base y el catalizador quirales se usan en cantidades de 25% moles de cada uno.



Estructura (IV)



Quinina

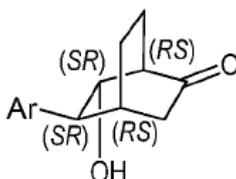
5 Cuando se utiliza una pequeña base, por ejemplo, la sal de litio de la prolina en ausencia de una base de quinina, el proceso lleva, con el sustrato de 2-fenil-propionaldehído, a bajas relaciones diastereoméricas (d.r. 1:1.3) y bajas enantioselectividades (de hasta 33% ee). El uso de las pequeñas bases de amina [trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, por sus siglas en inglés)] como los aditivos, sustituyendo el litio, lleva, de nuevo usar el mismo sustrato: 2-fenil-propionaldehído, a similarmente bajas selectividades. Con el sustrato de fenilacetaldehído, el uso de la sal de prolina-litio dio resultados similares [baja relación diastereomérica (d.r. = 1:4) y baja enantioselectividad (de hasta 17% de ee)]. En consecuencia, las pequeñas bases de amina no se han usado con el sustrato de fenilacetaldehído. De hecho, Bella et al. declara que, cuando se usa la prolina, "logra altos ee en el diaestereoisómero principal proporcionado desafiadamente [con fenilacetaldehído como el sustrato]". Las buenas diastereoselectividades y enantioselectividades logradas usan la combinación de la quinina como la base de amina grande y la amina de la estructura (IV) se indican para ser debido a un efecto benéfico sinérgico de los dos componentes del sistema de catalizador. En la página 598 del artículo citado anteriormente [en el contexto del catalizador de la estructura (IV)], Bella et al. indica que la "quinina como el co-catalizador no sólo aumentó la enantioselectividad a 82% de ee, sino también indujo la formación preferencial de un diaestereoisómero" y que el "aumento de ee se racionalizado asumiendo que un catión mayor (quinina protonada en vez de Li<sup>+</sup>) [...] mejora la protección contra Re".

20 A pesar de esta enseñanza de Bella et al., ahora se ha encontrado sorpresivamente que una ciclación de adición de aldol de Michael en Tándem altamente diastereoselectiva de 2-ciclohexen-1-ona y fenilacetaldehído (sustituido) se puede catalizar mediante la prolina sin el uso de las bases de quinina quirales costosas. El proceso puede ser conducido usando un sistema de catalizador más fácilmente disponible comercialmente que consiste de prolina y una base aquiral, especialmente en presencia de una pequeña base y una base que contiene N (que contienen nitrógeno) aquiral no costosa, o aun usando la prolina en ausencia de cualquier base en absoluto.

25 El presente proceso lleva a la precipitación del diaestereoisómero deseado, el cual entonces es aislado mediante la separación de sólido-líquido, proporcionando el diaestereoisómero deseado de los compuestos de fórmula (II) de una manera escalable en buenos rendimientos y alta diastereoselectividad. El proceso puede llevar a los productos enantioméricamente enriquecidos en caso de que se use la prolina enantioméricamente enriquecida. La estereoselección es dirigida solamente mediante la configuración absoluta de la prolina, es decir el uso de la D-prolina produce los compuestos de fórmula (II) con la configuración absoluta opuesta con respecto al uso de la L-prolina. Sin contribución sinérgica de una base quiral necesaria. La recristalización simple del producto enantioméricamente enriquecido puede aumentar además significativamente el exceso enantiomérico.

35 El proceso de la presente invención es escalable y se puede realizar bajo las condiciones sorpresivamente simples que dan lugar a una reducción significativa de las operaciones de unidad. Además, el proceso se puede extender mediante una reacción de dos etapas, que comprende, como una etapa esencial, una reacción de eliminación sorpresivamente ligera y escalable, para obtener los elementos constituyentes útiles de fórmula (I) en forma enantioméricamente enriquecida. Tal proceso no se describe en la literatura citada anteriormente.

40 a) Una primera divulgación relacionada con un proceso diastereoselectivo para la síntesis de los compuestos de (1R<sup>\*</sup>,4R<sup>\*</sup>,5S<sup>\*</sup>,6S<sup>\*</sup>)-6-hidroxi-5-aryl-bicyclo[2.2.2]octan-2-ona, los compuestos de fórmula (II) (ya sea en forma racémica o en forma enantioméricamente enriquecida):



Fórmula (II)

dicho proceso comprende una ciclación de:

- 2-ciclohexen-1-ona, y
- un compuesto de fórmula  $\text{Ar-CH}_2\text{-CHO}$ , donde Ar representa un grupo arilo; en presencia de

- prolina (ya sea en forma racémica o en forma enantioméricamente enriquecida); y
- un solvente seleccionado del grupo que consiste de un solvente aromático, un solvente de éter, un solvente orgánico clorado, y un éster; o una mezcla de los mismos; donde dicho solvente está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a 10 vol (notablemente de aproximadamente 3 a 10) con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona;
- y opcionalmente en presencia de una base aquiral;

10 donde dicho compuesto de fórmula (II) es aislado desde la mezcla de reacción mediante la separación de sólido-líquido.

15 El proceso de la divulgación a) es un proceso diastereoselectivo. Generalmente lleva a los compuestos de  $(1R^*,4R^*,5S^*,6S^*)$ -6-hidroxi-5-arilbicyclo[2.2.2]octan-2-ona aislados en relación diastereoméricas [con respecto a la suma de diaestereoisómeros adicionales:  $(1R^*,4R^*,5R^*,6R^*)$ -6-hidroxi-5-arilbicyclo[2.2.2]octan-2-ona,  $(1R^*,4R^*,5R^*,6S^*)$ -6-hidroxi-5-arilbicyclo[2.2.2]octan-2-ona,  $(1R^*,4R^*,5S^*,6R^*)$ -6-hidroxi-5-arilbicyclo[2.2.2]octan-2-ona] de mayor de 90:10, notablemente mayor de 95:5, especialmente mayor de 99:1. En una modalidad particular, se aislaron los compuestos diaestereoisoméricamente esencialmente puros de fórmula (II).

20 El proceso de la divulgación a) opcionalmente se realizó en presencia de una base aquiral. Preferiblemente el proceso se condujo en ausencia una base quiral (que es más costosa y no requerida para alcanzar la alta diastereoselectividad del presente proceso). Especialmente, el proceso se conduce ya sea en presencia de una base aquiral, o en ausencia de una base en absoluto. Aunque no es preferido, el uso de las bases quirales, por ejemplo, en una mezcla con una base aquiral, está dentro del alcance del proceso de la presente invención, como su diastereoselectividad no será negativamente efectuada por la presencia de tal base quiral. Adecuada como la base aquiral es cualquier base aquiral, especialmente preferidas son las bases bien conocidas que están comercialmente disponibles que implican bajo costo de las mercancías. Preferiblemente, tal base, cuando se agrega a la mezcla de reacción, lleva a un pH de aproximadamente 7 a 10 (especialmente 8 a 10) en la mezcla de reacción. Los ejemplos preferidos de tales bases son las bases que contiene N aquirales, las soluciones de base acuosas, o las soluciones acuosas de amortiguador; o mezclas de los mismos. Una base que contiene N aquiral notablemente se selecciona del grupo que consiste de bases de amina terciaria como  $\text{NR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ , donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , y  $\text{R}^3$  independientemente representan el alquilo; 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO, por sus siglas en inglés); bases amidina como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, por sus siglas en inglés) o 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno (DBN, por sus siglas en inglés) y piridina, donde la piridina es insustituída (preferida), o mono-, di-, o tri-sustituída con metilo. Tal base que contiene N aquiral está generalmente presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 equ. a 0.5 equ. con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona. Una solución de base acuosa puede ser una solución acuosa de dicha base que contiene N aquiral; o es notablemente una solución de hidróxido alcalino metálica como especialmente NaOH acuoso o KOH acuoso. Tal base acuosa está generalmente presente en una cantidad de aproximadamente 0.05 equ. a 0.3 equ. con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona. Una solución amortiguadora acuosa es notablemente el amortiguador de fosfato de sodio (por ejemplo, 20 mM de amortiguador de  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ , pH 8) u otros sistemas de amortiguador acuoso conocidos por el experto en la técnica. Tal amortiguador acuoso está generalmente presente en una cantidad de aproximadamente 0.4 a 1 vol. con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona. En caso de que se usen las mezclas, tales mezclas son preferiblemente mezclas de una base que contiene N aquiral y una solución amortiguadora acuosa. En tales mezclas, la base que contiene N aquiral está generalmente presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 equ. a 0.5 equ.; y el amortiguador acuoso está generalmente presente en una cantidad de aproximadamente 0.4 a 1 vol.; ambos con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona. El proceso de la divulgación a) se puede también realizar en ausencia de una base en absoluto.

45 Se usa la prolina comercialmente disponible (ya sea en forma racémica o en forma enantioméricamente enriquecida), generalmente en cantidades de aproximadamente 0.1 a 0.5 equ. Aunque no *per se* parte de la presente invención, lo siguiente se observa para una mejor comprensión de la misma: Se ha encontrado que alternativamente la prolina se puede sustituir por los ésteres de prolina como el prolinato metílico.

50 Los solventes que se usan para el proceso de la divulgación a) y la modalidad 1) a continuación son solventes aromáticos como tolueno, y anisol; solventes de éter como *terc.* butilmetiléter (TBME, por sus siglas en inglés), tetrahidrofurano (THF, por sus siglas en inglés), dioxano, y 2-metil-THF; solventes orgánicos clorados como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, y 1,2-diclorobenceno; o ésteres como acetato de etilo, acetato de isopropilo, y acetato de n-butilo; o mezclas de tales solventes. Los solventes preferidos son solventes aromáticos como notablemente tolueno; y solventes de éter como notablemente *terc.* Butilmetiléter (TBME, por sus siglas en inglés). Todos los solventes se pueden usar como se compra sin procedimientos de secado adicionales.

b) En una segunda divulgación, el proceso de acuerdo con la divulgación a) se realiza en presencia de una base aquiral seleccionada del grupo que consiste de:

- una base que contiene N aquiral;
- una base acuosa o una solución amortiguadora acuosa; y

- una mezcla de una base que contiene N aquiral y una solución amortiguadora acuosa.

c) En una divulgación adicional, el proceso de acuerdo con las divulgaciones a) o b) se realiza en presencia de

- una base acuosa o una solución amortiguadora acuosa; o
- una mezcla de una base que contiene N aquiral y una solución amortiguadora acuosa.

5 Tal proceso de acuerdo con la divulgación c) lleva a los compuestos de fórmula (II) a alta pureza diaestereoisomérica, pero no se observa ningún enriquecimiento enantiomérico incluso cuando se usa la prolina enantioméricamente enriquecida. Tal proceso que lleva a los compuestos racémicos de fórmula (II) puede ser un proceso preferido en el caso de los compuestos de fórmula (II) necesitan ser obtenidos en la forma racémica, pero, por ejemplo, por razones comerciales, el uso de la D- o L-prolina enantioméricamente enriquecida, es preferida. Tal proceso se realiza preferiblemente en un solvente de éter (notablemente TBME) o un solvente aromático (notablemente tolueno), o mezclas de los mismos.

d) En una divulgación adicional, el proceso de acuerdo con la divulgación a) se realiza en presencia de una base que contiene N aquiral o en ausencia de una base.

15 Tal proceso acuerdo con la divulgación d) se realiza en presencia de una base que contiene N aquiral en ausencia de la base quiral, de la base acuosa agregada o de soluciones amortiguadoras acuosas; o en ausencia de cualquier base agregada, especialmente en ausencia de cualquier base quiral, la base acuosa agregada o las soluciones amortiguadoras acuosas; en una mezcla solvente o solvente de acuerdo con la divulgación a), en ausencia de agua agregada. Tal proceso de acuerdo con la divulgación d) lleva a los compuestos de fórmula (II) a alta pureza diaestereoisomérica como se describe anteriormente.

20 Además, en el caso de que se use la prolina enantioméricamente enriquecida, se obtienen los compuestos enantioméricamente enriquecidos de fórmula (II).

e) En una divulgación adicional, el proceso de acuerdo con la divulgación a) se realiza en ausencia de una base.

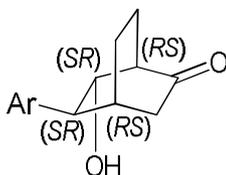
25 Tal proceso de acuerdo con la divulgación a) se realiza en ausencia de cualquier base añadida, especialmente en ausencia de cualquier base quiral, pero también en ausencia de una base que contiene N aquiral y en ausencia de una base acuosa añadida o soluciones tampón acuosas, especialmente en un solvente de acuerdo con la modalidad a), especialmente en ausencia de agua añadida. Tal proceso de acuerdo con la divulgación e) conduce a los compuestos de fórmula (II) con alta pureza diastereoisomérica como se ha descrito anteriormente.

Además, en caso de que se use prolina enantioméricamente enriquecida, se obtienen compuestos enantioméricamente enriquecidos de fórmula (II).

30 Se divulga que en el caso de que la base aquiral consista en una base acuosa o una solución tampón acuosa, o de una mezcla de una base aquiral que contiene N y una solución tampón acuosa; el pH de la mezcla de reacción es especialmente de aproximadamente 9 a 10. En el caso de que no se use ninguna base, el pH de la mezcla de reacción es habitualmente de aproximadamente 6 a 8.

### Descripción de la invención

35 1) En una primera modalidad, el proceso de la divulgación a) se realiza en presencia de una base que contiene N aquiral: La invención, por lo tanto, se refiere a un proceso diastereoselectivo para la síntesis de compuestos (1R\*,4R\*,5S\*,6S\*)-6-hidroxi-5-arilbicyclo[2.2.2]octan-2-ona, los compuestos de la fórmula (II) (ya sea en forma racémica o en forma enantioméricamente enriquecida):



Fórmula (II)

40 que comprende dicho proceso una ciclación de:

- 2-ciclohexen-1-ona, y
- un compuesto de la fórmula Ar-CH<sub>2</sub>-CHO, donde Ar representa un grupo arilo;

donde dicho proceso se lleva a cabo en ausencia de una base quiral;

45 donde dicho proceso se lleva a cabo en presencia de

- un catalizador, donde dicho catalizador es prolina (ya sea en forma racémica o en forma enantioméricamente enriquecida); en el que la prolina está presente en una cantidad de 0.05 equ. a 0.5 equ. con respecto a 2-ciclohexen-1-ona; y
- un solvente seleccionado del grupo que consiste en un solvente aromático, un solvente de éter, un solvente orgánico clorado y un éster; o una mezcla de los mismos; donde dicho solvente está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a 10 vol (especialmente de aproximadamente 3 a 10 vol) con respecto a 2-ciclohexen-1-ona;
- y en presencia de una base que contiene N aquiral;

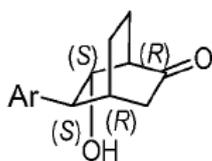
donde dicho compuesto de fórmula (II) se aísla a partir de la mezcla de reacción mediante la separación sólido-líquido.

Tal proceso de acuerdo con la modalidad 1) se realiza en presencia de una base que contiene N aquiral en ausencia de la base acuosa agregada o de las soluciones amortiguadoras acuosas, especialmente en un solvente de acuerdo con la modalidad 1) y la divulgación a), en ausencia de agua agregada. Tal proceso de acuerdo con la modalidad 1) lleva a los compuestos de fórmula (II) a alta pureza diaestereoisómerica como se describe anteriormente.

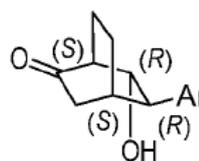
Además, en el caso de que se use la prolina enantioméricamente enriquecida, se obtienen los compuestos enantioméricamente enriquecidos de fórmula (II).

2) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con la modalidad 1), donde dicho proceso se realiza en presencia de la D- o L-prolina enantioméricamente enriquecida (especialmente, la D-prolina, o notablemente L-prolina esencialmente puras).

En una submodalidad, en el caso de que dicho proceso se realice en presencia de la L-prolina, se obtiene el compuesto de fórmula (IIa) en forma enantioméricamente enriquecida, o, en otra submodalidad, en el caso de que dicho proceso se realice en presencia de la D-prolina, se obtiene el compuesto de fórmula (IIb) en forma enantioméricamente enriquecida:



Fórmula (IIa)



Fórmula (IIb).

3) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con la modalidad 2), donde la relación enantiomérica es de por menos aproximadamente 60:40 (notablemente de por lo menos aproximadamente 70:30).

Para evitar cualquier duda, en el caso de que se realice dicho proceso en presencia de la L-prolina, la relación enantiomérica se refiere a la relación del compuesto de fórmula (IIa): el compuesto de fórmula (IIb); y, en el caso de que se realice dicho proceso en presencia de la D-prolina, la relación enantiomérica se refiere a la relación del compuesto de fórmula (IIb): el compuesto de fórmula (IIa); ambas relaciones que están por lo menos aproximadamente 60:40 (notablemente por lo menos aproximadamente 70:30).

4) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 1) a 3), donde, en el caso de que se realice dicho proceso en presencia de la prolina enantioméricamente enriquecida (especialmente L-prolina), el compuesto enantioméricamente enriquecido aislado de fórmula (II) es, en una etapa subsecuente, recristaliza. Preferiblemente, el solvente para tal recristalización se selecciona del grupo que consiste de un éter (notablemente THF), acetonitrilo, una cetona (notablemente acetona), y un alcohol (notablemente etanol). Notablemente, el solvente es THF o acetonitrilo, especialmente THF.

5) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con la modalidad 4), donde la relación enantiomérica del compuesto de fórmula (II), obtenido de dicha recristalización, es de por lo menos aproximadamente 90:10 (notablemente de por lo menos aproximadamente 95:5).

6) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 1) a 5), donde se realiza dicho proceso en presencia de un solvente aromático (notablemente tolueno), o un solvente de éter (notablemente TBME).

7) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 1) a 5), donde se realiza dicho proceso en presencia de un solvente aromático (notablemente tolueno).

8) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 4) a 7), donde dicho solvente esencialmente no contiene agua.

9) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 1) a 8), donde se realiza el proceso a una temperatura de aproximadamente 0°C a 55°C (especialmente de aproximadamente 30°C a 50°C, notablemente a aproximadamente 45°C).

10) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 2) a 9), donde, si está presente, dicha base que contiene N aquiral tiene un peso molecular de debajo de aproximadamente 200.

5 11) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 2) a 9), donde, dicha base que contiene N aquiral es seleccionada del grupo que consiste de  $NR^1R^2R^3$ , donde  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$  independientemente representa alquilo; 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO, por sus siglas en inglés); 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, por sus siglas en inglés); 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN, por sus siglas en inglés); y piridina, donde la piridina es insustituída (preferida), o mono-, di-, o tri-sustituída con metilo.

10 12) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 2) a 9), donde, dicha base que contiene N aquiral es seleccionada del grupo que consiste de trietilamina, diisopropil-etilamina, tributilamina, trietilamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO, por sus siglas en inglés), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, por sus siglas en inglés), y piridina.

13) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 1) a 9), donde, dicha base que contiene N aquiral se selecciona del grupo que consiste de trietilamina, diisopropil-etilamina, y tributilamina (especialmente trietilamina, y diisopropil-etilamina).

15 14) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 1) a 13), donde, dicha base que contiene N aquiral está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 equ. a 0.5 equ. (notablemente de aproximadamente 0.2 equ. a 0.3 equ.; especialmente de aproximadamente 0.25 equ.) con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona.

20 15) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 1) a 14), donde la prolina está presente en una cantidad de aproximadamente 0.2 equ. a 0.3 equ.; (especialmente de aproximadamente 0.25 equ.) con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona.

25 16) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 1) a 15), donde dicho compuesto de fórmula  $Ar-CH_2-CHO$  está presente en una cantidad de aproximadamente 1 equ. a 2 equ. (notablemente de aproximadamente 1 equ. a 1.3 equ.; especialmente de aproximadamente 1.1 equ.) con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona.

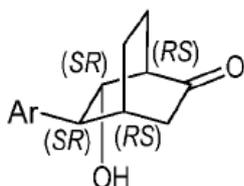
17) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 1) a 16), donde dicho solvente está presente en una cantidad de aproximadamente 3 a 10 vol. (especialmente de aproximadamente 5 a 7 vol.) con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona.

30 18) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 1) a 17), donde se realiza el proceso durante al menos 24 h (notablemente durante aproximadamente 24 h a 10 días; especialmente durante aproximadamente 4 días).

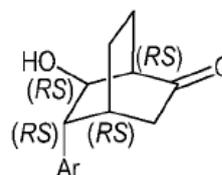
19) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 1) a 18), donde, el pH de la mezcla de reacción es de aproximadamente 8 a 9.

35 20) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 1) a 19), donde dicho compuesto de fórmula (II) se forma en la mezcla de reacción en una proporción diaestereoisómerica que oscila de mayor a aproximadamente 70:30 (notablemente mayor de aproximadamente 80:20, especialmente mayor de 90:10).

40 Para evitación de cualquier duda, en la modalidad 20), el término proporción diaestereoisómerica del compuesto de fórmula (II) como se "formó en la mezcla de reacción" se refiere a la relación diastereoméricas como se observó usado en las medidas de control de proceso de la mezcla de reacción. El término relación diastereoméricas con referencia a un compuesto de fórmula (II) se refiere a la relación del compuesto de fórmula (II):  $(1R^*,4R^*,5S^*,6S^*)$ -6-hidroxi-5-aryl-bicyclo[2.2.2]octan-2-ona (ya sea en forma racémica o en forma enantioméricamente enriquecida, así correspondiendo al compuesto de fórmula (IIa) o de fórmula (IIb), o cualquier mezcla de los mismos), a la suma de los diaestereoisómeros adicionales:  $(1R^*,4R^*,5R^*,6S^*)$ -6-hidroxi-5-aryl-bicyclo[2.2.2]octan-2-ona,  $(1R^*,4R^*,5S^*,6R^*)$ -6-hidroxi-5-aryl-bicyclo[2.2.2]octan-2-ona; donde el compuesto de la estructura (dia-II):  $(1R^*,4R^*,5R^*,6R^*)$ -6-hidroxi-5-aryl-bicyclo[2.2.2]octan-2-ona (ya sea en forma racémica o en forma enantioméricamente enriquecida), es generalmente el diaestereoisómero menor más importante:



Estructura (II)



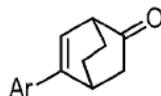
Fórmula (dia-II).

50

21) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 1) a 20), donde se alcanza dicho aislamiento de la mezcla de reacción mediante separación de sólido-líquido

- 5
- mediante la separación de sólido-líquido (especialmente filtración) del producto precipitado a la temperatura de reacción; o
  - por
    1. enfriamiento de la mezcla de reacción a una temperatura debajo de la temperatura de reacción y
    2. separación de sólido-líquido (especialmente filtración) del producto precipitado.

22) Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con un proceso de acuerdo con las modalidades 1) a 21), donde el compuesto de fórmula (II) se transforma además a un compuesto de fórmula (I):

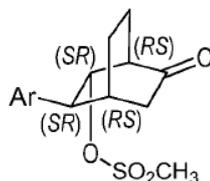


Fórmula (I).

23) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con la modalidad 22), donde dicha transformación del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (I) se efectúa a través de una etapa de eliminación.

15 24) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con la modalidad 23), donde dicha etapa de eliminación comprende la activación de la función de alcohol del compuesto de fórmula (II).

25) Otra modalidad se relaciona con el proceso de acuerdo con las modalidades 23) o 24), donde el compuesto de fórmula (V) [es decir, el compuesto de metanosulfonato de (1S\*,2R\*,3R\*,4S\*)-6-oxo-3-aryl-biciclo[2.2.2]octan-2-ilo]:



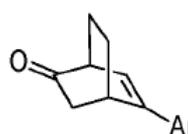
Fórmula (V)

es un intermediario de dicha etapa de eliminación.

26) Otra modalidad se relaciona con el proceso de las modalidades 22) a 25), donde el compuesto de fórmula (I) se obtiene en la forma del isómero (R,R), respectivamente, (S,S) enantioméricamente enriquecido del compuesto de fórmula (I):



Fórmula (R,R) (I)



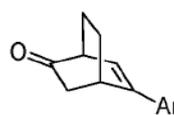
Fórmula (S,S) (I).

Para evitar cualquier duda, la modalidad 24) especialmente se relaciona con el proceso de las modalidades 22) a 25) en combinación con la modalidad 2), donde las condiciones particulares de las modalidades 3) a 21) se aplican *mutatis mutandis*.

30 Se desvela un proceso de una cualquiera de las modalidades 22) a 25), donde el compuesto de fórmula (I) se obtiene en forma racémica, o como una mezcla de enantiómeros de cualquier proporción; y el isómero (R,R), respectivamente, (S,S) enantioméricamente enriquecido del compuesto de fórmula (I):



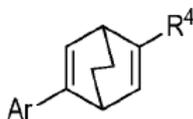
Fórmula (R,R) (I)



Fórmula (S,S) (I).

es obtenido mediante separación subsecuente de los enantiómeros usando HPLC quiral preparativa. Para evitar cualquier duda, la divulgación anterior especialmente se relaciona con el proceso de las modalidades 22) a 25) en combinación con la divulgación c) o la modalidad 1), donde la prolina se usa en forma racémica.

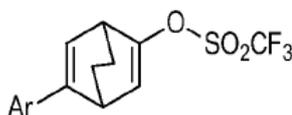
- 5 f) Se desvela adicionalmente un proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 22) a 26), donde el compuesto de fórmula (I) se transforma además a un compuesto de fórmula (III):



Fórmula (III)

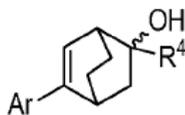
- 10 donde  $R^4$  representa cualquier grupo que pueda ser introducido por un reactivo organometálico (especialmente el reactivo de organolitio, de organomagnesio, o de organoboro); especialmente  $R^4$  representa alquilo o arilo.

En una dicha submodalidad la transformación es efectuada ya sea por una secuencia de adición y eliminación directas; o por la combinación de dicho reactivo organometálico con el trifluorometanosulfonato de enol respectivo de fórmula (VI)



Fórmula (VI).

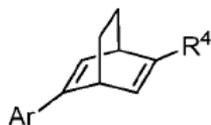
- 15 g) Una divulgación adicional se relaciona con el proceso de acuerdo con la divulgación f), donde dicha transformación se efectúa a través de una secuencia de adición-eliminación.  
h) Una divulgación adicional se relaciona con el proceso de acuerdo con la divulgación g), donde el compuesto de fórmula (VII) es un intermediario en dicha secuencia de adición-eliminación:



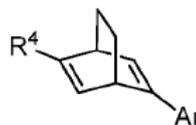
Fórmula (VII)

- 20 donde dicho compuesto de fórmula (VII) es obtenido mediante una reacción de adición de dicho reactivo organometálico a la cetona del compuesto de fórmula (I).  
25 i) Una divulgación adicional se relaciona con el proceso de acuerdo con una cualquiera de las divulgaciones f) a h), donde  $R^4$  es diferente de Ar; es decir, el compuesto de fórmula (III) no es simétrico de 2 átomos de carbono:

j) Una divulgación adicional se relaciona con el proceso de una cualquiera de las divulgaciones f) a i), donde el compuesto de fórmula (III) se obtiene en la forma del isómero (*R,R*), respectivamente, (*S,S*) enantioméricamente enriquecido del compuesto de fórmula (III):



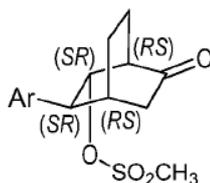
Fórmula (*R,R*) (III)



Fórmula (*S,S*) (III).

- 30 Para evitar cualquier duda, la divulgación j) se relaciona especialmente con el proceso de la modalidad 26).  
27) Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con los nuevos compuestos de fórmula (V) que tiene la configuración relativa ( $1R^*,2S^*,3S^*,4R^*$ ) [es decir, el compuesto es metanosulfonato de ( $1R^*,2S^*,3S^*,4R^*$ )-6-oxo-3-aryl-biciclo[2.2.2]octan-2-ilo]:

- 35



Fórmula (V)

donde

Ar representa un grupo arilo.

- 5 En una submodalidad, dicho compuesto de fórmula (V) notablemente es enantioméricamente enriquecido (preferiblemente enantioméricamente esencialmente puro); es decir, el compuesto es ya sea el compuesto enantioméricamente enriquecido que tiene la configuración absoluta (1R,2S,3S,4R), o el compuesto enantioméricamente enriquecido que tiene la configuración absoluta (1S,2R,3R,4S). Estos compuestos son intermediarios en el curso de la modalidad 30).

- 10 28) Otra modalidad se relaciona con los compuestos de fórmula (V) de acuerdo con la modalidad 27), seleccionados del grupo que consiste de:

metanosulfonato de (1R,2S,3S,4R)-6-oxo-3-fenilbicyclo[2.2.2]octan-2-ilo; y  
metanosulfonato de rac-(1R\*,2S\*,3S\*,4R\*)-6-oxo-3-fenilbicyclo[2.2.2]octan-2-ilo.

- 15 29) Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con un proceso de acuerdo con de las modalidades 22) a 26), donde el compuesto de fórmula (I), donde en este el caso particular Ar representa fenilo, se transforma además a los siguientes compuestos:

- (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-[[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino]-etil)-5-fenil-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-iléster del ácido rac-isobutírico,  
 20 (1S,2S,4S)-2-(2-[[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino]-etil)-5-fenil-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-iléster del ácido isobutírico; o especialmente  
 (1R,2R,4R)-2-(2-[[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino]-etil)-5-fenil-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-iléster del ácido isobutírico.

Se describe tal transformación de múltiples etapas de acuerdo con la modalidad 29) especialmente en el documento WO2009/130679 (ejemplos 1A, 2A, 3A):

- 25 En una primera etapa, el compuesto de fórmula (I), donde en este caso particular Ar representa fenilo (y donde se entiende bien que dicho compuesto de fórmula (I) se puede usar en el racémico o la forma enantioméricamente enriquecida apropiada), se transforma a *terc*-butiléster del ácido (1R\*,2R\*,4R\*)-2-hidroxi-5-fenil-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético;  
 30 que a su vez es desprotegido al compuesto del ácido (1R\*,2R\*,4R\*)-(2-hidroxi-5-fenil-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético; que a su vez se combina con la 3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amina para dar la (1R\*,2R\*,4R\*)-N-[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-2-(2-hidroxi-5-fenil-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-N-metil-acetamida; que a su vez se pueden reducir a (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-[[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino]-etil)-5-fenil-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;  
 35 que a su vez puede ser acilado al compuesto (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-[[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino]-etil)-5-fenil-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-iléster, que es un bloqueador del canal de calcio.

El término "arilo" como se usa en la presente se entiende un grupo fenilo o naftilo (preferiblemente grupo fenilo) cuyo grupo es insustituido (preferido), o mono-, di-, o, tri-sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, fluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y fluoroalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono.

- 40 El término "heteroarilo" se entiende un anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros que contienen 1 a un máximo de 4 heteroátomos seleccionados independiente de oxígeno, de nitrógeno y de azufre. Los ejemplos de los grupos heteroarilo monocíclicos son los grupos heteroarilo monocíclicos de 5 miembros como furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, y tetrazolilo; y heteroarilo monocíclico de 6 miembros como piridilo, pirimidilo, piridazinilo, y pirazinilo. Los  
 45 ejemplos de los grupos heteroarilo bicíclicos comprenden los grupos heteroarilo bicíclicos de 8 miembros como 4H-furo[3,2-b]pirrolilo, pirrolo[2,1-b]tiazolilo y imidazo[2,1-b]tiazolilo; los grupos heteroarilo bicíclicos de 9 miembros como indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, pirazolo[1,5-a]pirimidilo, imidazo[1,2-a]piridilo, 1 H-pirrolo[3,2-b]piridilo, y 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo; y los  
 50 grupos heteroarilo bicíclicos de 10 miembros como quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, y ftalazinilo.

El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturada que contiene uno a ocho átomos de carbono. El término "(C<sub>x-y</sub>)alquilo" (x e y cada uno es un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se define antes que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, el grupo (C<sub>1-4</sub>)alquilo contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, y *terc*-butilo. El más preferido es metilo.

El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo-O- donde el grupo alquilo es como se define antes. El término "(C<sub>x-y</sub>)alcoxi" (x e y cada uno es un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se define antes que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, el grupo (C<sub>1-4</sub>)alcoxi se entiende un grupo de fórmula alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-O- en el cual el término "(C<sub>1-4</sub>)alquilo" tiene el significado anteriormente dado. Los ejemplos de los grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi y *terc*-butoxi. Preferido es el etoxi y especialmente el metoxi.

El término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define antes que contiene uno a tres átomos de carbono en el cual uno o más átomos de hidrógeno (y posiblemente todos) se han sustituido con flúor. El término "(C<sub>x-y</sub>)fluoroalquilo" (x e y cada uno es un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo como se define antes que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, el grupo fluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono contiene de uno a tres átomos de carbono en el cual uno a siete átomos de hidrógeno se ha sustituido con flúor. Los ejemplos representativos de los grupos fluoroalquilo incluyen trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefieren los grupos fluoroalquilo de 1 átomo de carbono como trifluorometilo.

El término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se define antes que contiene uno a tres átomos de carbono en el cual uno o más átomos de hidrógeno (y posiblemente todos) se han sustituido con flúor. El término "(C<sub>x-y</sub>)fluoroalcoxi" (x e y cada uno es un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi como se define antes que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, el grupo (C<sub>1-3</sub>)fluoroalcoxi contiene de uno a tres átomos de carbono en el cual uno a siete átomos de hidrógeno se ha sustituido con flúor. Los ejemplos representativos de los grupos fluoroalcoxi incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefieren los grupos fluoroalcoxi de 1 átomo de carbono como trifluorometoxi y difluorometoxi.

El término "halógeno" según se usa en la presente se entiende fluoro, cloro, bromo o yodo, preferiblemente cloro.

El término "cualquier grupo que pueda ser introducido por un reactivo organometálico" como se usa para el sustituyente R<sup>4</sup> se entiende todas las clases de residuos que se puedan instalar a través de un reactivo organometálico que sea capaz de hacer una reacción de adición en un grupo carbonilcetona. Especialmente, el término representa cualquier residuo que se pueda introducir usando un reactivo de organolitio, de organomagnesio, de organoboro, de organoaluminio o de organozinc; notablemente el reactivo de organolitio, de organomagnesio, o de organoboro. Los ejemplos de tales residuos son alquilo; arilo; alqueniilo; y alquilo que se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, alcoxi, arilo, y -CO-R<sup>5</sup> donde R<sup>5</sup> es alquilo o alcoxi. Además, a veces también los grupos heteroarilo como especialmente el heteroarilo de 5 o 6 miembros se puede introducir a través de un reactivo organometálico. Los ejemplos preferidos de tales residuos son alquilo y arilo.

El término "alqueniilo" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contienen dos a seis átomos de carbono con por lo menos un doble enlace carbono-carbono. El término "(C<sub>x-y</sub>)alqueniilo" (x e y cada uno es un número entero), se refiere a un grupo alqueniilo como se define antes que contiene x a y átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alqueniilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo (también referido como "vinilo"), 2-propeniilo (también referido como "alilo"), 2-metil-2-propeniilo, 3-buteniilo, 4-penteniilo, y 5-hexeniilo, especialmente etenilo o 2-propeniilo.

El término "separación de sólido-líquido" se refiere a las técnicas de separación de sólido-líquido rutinarias bien conocidas por un experto (ver, por ejemplo, Perry's Chemical Engineers' Handbook, 7<sup>a</sup> edición, Perry, R.H.; Green, D. W. McGraw-Hill 1997). En particularmente, el término incluye las técnicas como filtración, centrifugación, y sedimentación por gravedad; especialmente filtración.

A menos que se use con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" mencionado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que oscila se extiende de X menos el 10% de X a X más el 10% de X, y preferiblemente a un intervalo que se extiende de X menos el 5% de X a X más el 5% de X. En el caso de que el término aproximadamente se coloque antes de un intervalo, el intervalo respectivo debe ser aplicado a ambos valores del intervalo. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de que una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende de la temperatura Y menos 10°C a Y más 10°C, y preferiblemente a un intervalo que se extiende de Y menos 5°C a Y más 5°C.

Siempre que la palabra "entre" o "a" se use para describir un intervalo numérico, debe entenderse que los puntos extremos del intervalo indicado están explícitamente incluidos en el intervalo. Por ejemplo: si un intervalo de temperatura se describe como entre 40°C y 80°C (o 40°C a 80°C), se entiende que los puntos extremos 40°C y 80°C están incluidos en el intervalo; o si una variable se define como que es un número entero entre 1 y 4 (o 1 a 4), se entiende que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4.

La expresión % p/p se refiere a un porcentaje en peso comparado al peso total de la composición considerada. Asimismo, la expresión v/v se refiere a una proporción en volumen de dos componentes considerados. Asimismo, la expresión % a/a se refiere a la pureza con respecto al área bajo la curva (es decir integral) en un cromatograma, preferiblemente midiendo la absorción UV. La expresión "vol" significa los volúmenes (en L, por ejemplo, de solvente) en peso (en kg, por ejemplo, del reactivo). Por ejemplo, 7 vol. Significa 7 litros (de solvente) por kg (de reactivo).

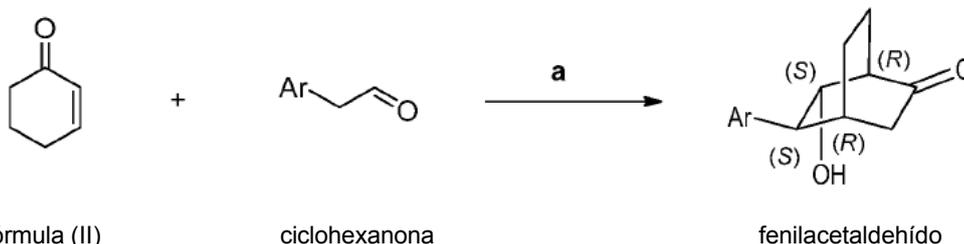
El término "enriquecido", por ejemplo, cuando se usa en el contexto de los enantiómeros o los diaestereoisómeros se entiende en el contexto de la presente invención que significa especialmente que el enantiómero/diaestereoisómero respectivo está presente en una proporción (*mutatis mutandis*: pureza) como se especifica explícitamente; generalmente en una proporción de por lo menos 60:40, especialmente de por lo menos 70:30, y notablemente de por lo menos 90:10 (*mutatis mutandis*: pureza del 60%/70%/90%) con respecto al otro enantiómero/diaestereoisómero respectivo. Preferiblemente el término se refiere al enantiómero/diaestereoisómero esencialmente puro respectivo.

El término "esencialmente", por ejemplo, cuando se usa en un término como "esencialmente puro" se entiende en el contexto de la presente invención que significa especialmente que el estereoisómero/composición/compuesto respectivo etc. consiste de una cantidad de por lo menos 90, especialmente de por lo menos 95, y notablemente de por lo menos 99 por ciento en peso del estereoisómero/composición/compuesto puro respectivo, etcétera.

La configuración relativa de los estereoisómeros se denota como sigue: por ejemplo, el metanosulfonato de (1R,2S,3S,4R)-6-oxo-3-fenilbicyclo[2.2.2]octan-2-ilo, si no menciona explícitamente como el racemato, denomina el metanosulfonato de (1R,2S,3S,4R)-6-oxo-3-fenilbicyclo[2.2.2]octan-2-ilo, o metanosulfonato de (1S,2R,3R,4S)-6-oxo-3-fenilbicyclo[2.2.2]octan-2-ilo, o cualquier mezcla de estos dos enantiómeros.

De acuerdo con la invención, los compuestos de Fórmulas (I) a (III) se pueden fabricar mediante los métodos dados a continuación. En general, se preparan de acuerdo con la secuencia general de las reacciones explicadas a continuación en los Esquemas de Reacción Generales 1 a 5. Ar tiene el significado dado en la modalidad 1).

#### Esquema de Reacción General 1:



En una primera variante de la etapa a, la 2-ciclohexen-1-ona se hace reaccionar con un fenilacetaldehído en presencia de la prolina y opcionalmente una base que contiene N aquiral para obtener los compuestos de fórmula (II) [aquí: corresponde al diaestereoisómero enantioméricamente enriquecido de fórmula (IIa)]. Las condiciones comunes son como sigue: Los solventes pueden ser solventes aromáticos como tolueno, y anisol; solventes de éter como *tert*-butilmetiléter (TBME, por sus siglas en inglés), tetrahidrofurano (THF, por sus siglas en inglés), dioxano, y 2-metil-THF; solventes orgánicos clorados como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, y 1,2-diclorobenceno; o ésteres como acetato de etilo, acetato de isopropilo, y acetato de *n*-butilo. Los solventes preferidos son solventes aromáticos como tolueno; y solventes de éter como *tert*-butilmetiléter (TBME, por sus siglas en inglés). Los solventes se usan en cantidades de 3 a 10 vol. con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona, generalmente de 5 a 7 vol. La prolina está presente en una cantidad de aproximadamente 0.05 equ. a 0.5 equ. (generalmente de aproximadamente 0.25 equ.) con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona. El fenilacetaldehído (Ar-CH<sub>2</sub>-CHO) está presente en una cantidad de aproximadamente 1 equ. a 2 equ. (generalmente de aproximadamente 1.1 equ.) con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona. Si están presentes, las bases que contiene N aquiral preferidas son las bases de amina terciaria como la trietilamina, la diisopropiletilamina, o la tributilamina. Tal base que contiene N aquiral puede estar presente por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 0.1 equ. a 0.5 equ. con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona, generalmente 0.25 equ. La temperatura de reacción es 0-55°C, generalmente 45°C. La reacción se realiza por lo menos 24 h, generalmente aproximadamente 4 días. Después de tal tiempo, se agrega agua a la mezcla. La cantidad de agua es de aproximadamente 1 a 5 vol. con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona, generalmente aproximadamente 2 vol. La mezcla entonces es elaborada mediante la separación de sólido-líquido. Por ejemplo, puede ser filtrada a la temperatura de reacción o primero ser enfriada a 20-25°C y en seguida ser filtrada. La torta de filtración primero se lava con agua, después con el solvente, por ejemplo, tolueno. Las cantidades para las etapas de lavado con agua y tolueno son 1-3 vol. con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona, generalmente de aproximadamente 1 vol. Las etapas de lavado se repiten hasta 5 veces, generalmente 3 veces. El compuesto obtenido de fórmula (II) se seca a temperatura elevada, generalmente 45°C bajo presión reducida. La relación diastereomérica del compuesto de fórmula (II), sintetizado de acuerdo con este protocolo es generalmente mayor del 99:1 y la relación enantiomérica (e.r.) es mayor de 60:40.

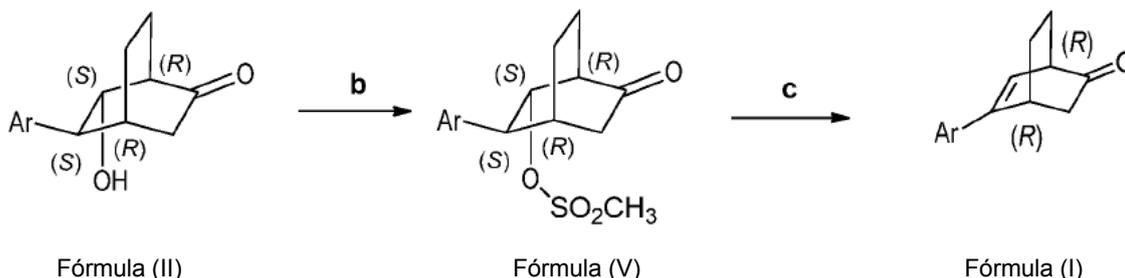
Una recristalización subsecuente del compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (II) como se obtuvo del proceso anterior, notablemente de THF (aproximadamente 10 vol.), generalmente lleva a las relaciones enantioméricas de por lo menos 90:10.

En una segunda variante, las bases acuosas se usan con o sin dichas bases que contiene N aquiral para producir los compuestos de fórmula (II) en forma racémica. Las condiciones comunes son como sigue: Una base acuosa es notablemente una solución de hidróxido alcalino metálica como especialmente NaOH acuoso o KOH acuoso. Tal base acuosa generalmente está presente en una cantidad de aproximadamente 0.05 equ. a 0.3 equ. con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona, generalmente 0.25 equ. Una solución amortiguadora acuosa es notablemente el amortiguador de fosfato de sodio (por ejemplo, 20 mM de amortiguador de Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, pH 8) u otros sistemas de amortiguador acuoso conocidos por el experto en la técnica. Tal amortiguador acuoso está presente en una cantidad de aproximadamente 0.4 a 1 vol. con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona, generalmente de 0.7 vol. En el caso de que se usen las mezclas, tales mezclas son preferiblemente mezclas de una base que contiene N aquiral y una solución amortiguadora acuosa. En tales mezclas, la base que contiene N aquiral está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 equ. a 0.5 equ., generalmente de 0.25 equ.; y el amortiguador acuoso está presente en una cantidad de aproximadamente 0.4 a 1 vol., generalmente de 0.7 vol.; ambos con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona. La reacción se realiza por lo menos 24 h, generalmente 1-4 días.

La ventaja técnica de la etapa a es:

- Los compuestos se obtienen en alta pureza diastereomérica.
- Se usa un sistema de catalizador comercialmente fácilmente disponible y económico.
- La síntesis es simple, eficiente y favorable a gran escala.
- Los compuestos enantioméricamente enriquecidos o racémicos de fórmula (II) pueden ser obtenidos eligiendo las condiciones de reacción apropiadas.
- Los compuestos enantioméricamente enriquecidos de fórmula (II) se puede enriquecer además mediante una etapa de recristalización subsecuente.

Esquema de Reacción General 2:



En la etapa **b**, los compuestos de fórmula (II) [aquí: corresponden al diaestereoisómero enantioméricamente enriquecido de fórmula (IIa)] se transforman en los derivados de mesilato correspondientes de fórmula (V), en presencia de una base. Las condiciones comunes son como sigue:

Los solventes adecuados son los solventes aromáticos (como tolueno o benceno), éteres (como THF, 2-metiltetrahydrofurano, 1,4-dioxano o *tert*-butilmetiléter), solventes apróticos polares (como DMSO, DMF, N-metilpirrolidinona o dimetilacetamida) o hidrocarburos clorado (como DCM). El solvente más preferido es tolueno. El reactivo preferido es cloruro de metanosulfonilo que se usa en aproximadamente 1-2 equ. por equ. del compuesto de fórmula (II), generalmente en aproximadamente 1.3 equ. Las bases apropiadas son trietilamina, dietilisopropilamina o piridina en cantidades de aproximadamente 1.5-3 equ. por equ. del compuesto de fórmula (II), generalmente en aproximadamente 1.5 equ. La reacción es generalmente realizada a aproximadamente 10-25°C durante aproximadamente 10-60 min. Después de terminar la reacción se agregó agua, seguido por la fase de separación y un intercambio de solvente al solvente de la etapa C. Alternativamente, la activación puede ser alcanzada haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el cloruro de benzoílo en presencia de la trietilamina en DCM a r.t. Alternativamente, los compuestos de fórmula (V) se pueden obtener en forma cristalina mediante la cristalización del heptano/EtOAc (1:1 v/v) o tolueno.

En la etapa **c**, los compuestos de fórmula (V) se transforman en los compuestos de fórmula (I) [aquí: corresponden al compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (I)] mediante la eliminación del ácido metanosulfónico. Los solventes adecuados son los solventes aromáticos (como tolueno, benceno, clorobenceno, o xilenos), los solventes apróticos polares (como DMSO, sulfolano, DMF, N-metilpirrolidinona o dimetilacetamida), los nitrilos de alta ebullición (como acetonitrilo o butironitrilo), los éteres de alta ebullición (como de bis(2-metoxietil)éter), las bases de nitrógeno de alta ebullición (como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno), o las piridinas (como piridina, 2,6-lutidina o 2,4,6-colidina). La reacción se realizó a aproximadamente 85-160°C, generalmente a aproximadamente 100-150°C. El tiempo de reacción es variado de 10 min - 16 h, generalmente es de aproximadamente 0.5-2 h.

En una variante preferida, la etapa de reacción c se realiza en presencia de las bases usando los solventes mencionados anteriormente. En este caso, cuando se usan los solventes básicos como las bases de nitrógeno de alta ebullición o piridinas mencionadas anteriormente, tales solventes pueden servir al mismo tiempo como el solvente y como la base. Generalmente, las bases adecuadas son las bases de amidina o de guanidina (como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno), aminas terciarias (como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano o diamina de tetrametilpropileno), bases inorgánicas (como carbonato de potasio, carbonato de litio), o alcoholados (como sales de litio, de sodio o de potasio de metanol, de etanol o de alcohol *terc*-butílico). Las bases se usan en cantidades de aproximadamente 1-10 equ. por equ. del compuesto de fórmula (V), generalmente de aproximadamente 1-2 equ. Cuando se usan como el solvente y la base al mismo tiempo, tales bases se usan en cantidades de aproximadamente 1-15 vol., notablemente de 5-10 vol., con respecto al compuesto de fórmula (V). Los aditivos potenciales son yoduros (como NaI) o sales de litio (como LiBr), usadas en cantidades de aproximadamente 0.1-1 equ. por equ. del compuesto de fórmula (V). En una variante particular, se realizó la eliminación en presencia de 2 equ. de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en tolueno a aproximadamente 140°C mediante aproximadamente 1 h. En otra variante particular, se realizó la eliminación en presencia de aproximadamente 1.5 equ. de Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno a aproximadamente 100°C mediante aproximadamente 0.5 h.

En una segunda variante, la etapa de reacción c se realizó sin una base, en presencia de dióxido de silicio en DMSO.

En una tercera variante, se realizó la etapa de reacción c sin una base calentando el compuesto de fórmula (V) en un solvente adecuado como *o*-xileno, clorobenceno, 3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, DMSO, sulfolano, DMF, N-metilpirrolidinona, piridina, 2,6-lutidina o 2,4,6-colidina a 140-150°C durante 1-2 h. Los solventes preferidos para esta variante son sulfolano, N-metilpirrolidinona y especialmente la 2,4,6-colidina. La concentración del compuesto de fórmula (V) es de aproximadamente 0.5-10 vol. (es decir 0.5-10 L de solvente por equ. del compuesto de fórmula (V)), generalmente de aproximadamente 1 vol. Después de terminar la reacción, se agregó HCl acuoso 1N seguido por un solvente adecuado (como *i*PrOAc, EtOAc, tolueno o heptano). Los solventes preferidos son *i*PrOAc, EtOAc o heptano. Se lavó la fase orgánica con HCl ac. diluido y se secó mediante destilación azeotrópica.

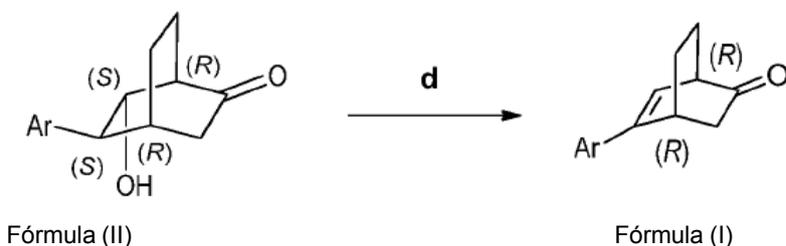
En una variante preferida de la etapa c, el compuesto de fórmula (I) se aisló mediante la cristalización de los solventes adecuados como heptano, *terc*-butilmetiléter, mezclas de heptano y *terc*-butilmetiléter. El solvente preferido para la cristalización es heptano.

En una variante, se abreviaron las etapas b y c: el compuesto de fórmula (V) es así obtenido mediante filtración simple de la mezcla de reacción y se agitó el filtrado a aproximadamente 135°C mediante aproximadamente 1-2 h para obtener el compuesto de fórmula (I).

Ventajas técnicas de las etapas b y c:

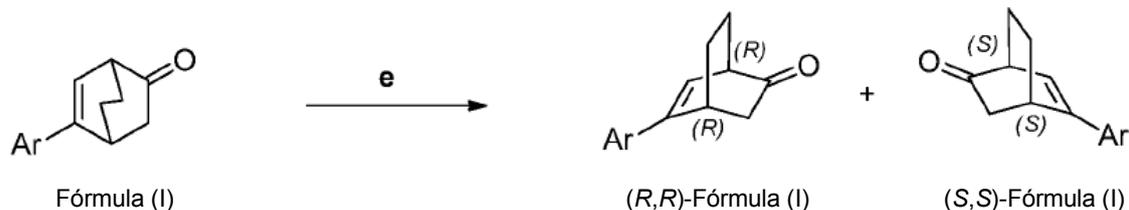
- La etapa c es altamente concentrada, así permitiendo un alto rendimiento.
- Las etapas b y c, especialmente en el caso de que se use el proceso preferido, llevan a los compuestos crudos de fórmula (I) con alta pureza química, así permitiendo un mejoramiento adicional en pureza mediante la cristalización, especialmente en el caso de que el compuesto de fórmula (I) sea un sólido de baja fusión que puede ser difícil de cristalizar en el caso de que el producto crudo tenga baja pureza.
- Las dos etapas b y c se pueden abreviar y analizar en un pote, así elevando la eficacia.

Esquema de Reacción General 3:



Alternativamente, los compuestos de fórmula (II) se pueden transformar en compuestos de fórmula (I) sin la formación del intermediario del compuesto de fórmula (V). En la etapa d, se trataron los compuestos de fórmula (II) con los ácidos de Bronsted o de Lewis adecuados (como el ácido acético en combinación o sin acetato de sodio, ácido polifosfórico, cloruro de tionilo, fosforilcloruro, o diisopropilcarbodiimida en presencia de cloruro de cobre(I)) en un solvente o puro, a aproximadamente 50-150°C mediante aproximadamente 1-16 h. Un reactivo preferido es cloruro de tionilo. En este caso, se realizó la reacción pura a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 3 h.

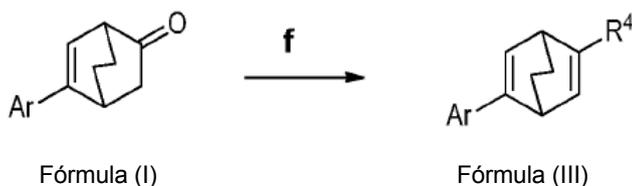
50

Esquema de Reacción General 4:

Alternativamente, en la etapa e, los compuestos racémicos de fórmula (I) se pueden separar en los dos enantiómeros respectivos: (R,R)-fórmula (I) y (S,S)-fórmula (I), mediante cromatografía en fase quiral. Los solventes adecuados son mezclas de hidrocarburos y de ésteres como n-heptano y EtOAc, preferiblemente 75:25 v/v; alternativamente con 0.01-0.3% de trietilamina. Además, se puede el metanol usar como el eluyente (preferiblemente con 0.01-0.3% de trietilamina). Las columnas adecuadas comprenden Chiralpak AS-V o Chiralpak IA (por ejemplo, 20  $\mu\text{m}$ ).

10 La ventaja técnica de la etapa e es:

- Ambos enantiómeros son accesibles, especialmente cuando se usan para la preparación de los compuestos de fórmula (III).
- La separación en fase estacionaria quiral es muy eficiente.

Esquema de Reacción General 5:

15 En la etapa f, los compuestos de fórmula (I) se pueden transformar en los compuestos de fórmula (III). Esto se puede lograr ya sea similar a los procedimientos publicados (mientras que las dicetonas son los sustratos, usando primero la síntesis del triflato de enol que entonces se combinan con los reactivos de Grignard en presencia de, por ejemplo, un catalizador de Pd, ver Hayashi *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 13584) o mediante el tratamiento sucesivo (primera subetapa) de un reactivo organometálico, seguido (en una segunda subetapa) mediante la deshidratación. Los reactivos organometálicos adecuados son compuestos de organolitio, organomagnesio, o de organoboro, preferiblemente los reactivos de organomagnesio (reactivos de Grignard). Las sales de metal adicionales se pueden agregar como el tricloruro de cerio o el tricloruro de lantano, el dicloruro de zinc, el cloruro de cobre, el cloruro de litio, el cloruro de (trimetilsilil)magnesio, el cloruro de magnesio. La reacción con el reactivo organometálico se realizó entre -80°C y 30°C, preferiblemente entre -10 y 30°C. Los solventes adecuados para la primera subetapa son los éteres (como THF o THF de 2-metilo, dimetoximetano) y los solventes aromáticos (como tolueno), preferiblemente THF o tolueno y mezclas de los mismos. En la segunda subetapa el intermediario es cualquiera tratado con un ácido, preferiblemente ácidos minerales acuosos, más preferiblemente HCl acuoso; o con un sulfonilcloruro, especialmente metanosulfonilcloruro. La segunda subetapa se realizó a 20-100°C, generalmente a 20-40°C. La elaboración acuosa produce los dienos que se pueden purificar además mediante cromatografía o cristalización. En una variante, el compuesto de fórmula (I) se puede agregar al reactivo organometálico. Los procesos descritos en el Esquema de Reacción General 5 pueden similarmente ser usados para que los compuestos enantioméricamente enriquecidos produzcan compuestos enantioenriquecidos de fórmula (III).

35 Las ventajas técnicas de la etapa f son:

- La flexibilidad existe en la síntesis de cualquiera de los dienos quirales simétricos de 1 o 2 átomos de carbono con efectos hasta ahora sin precedentes en la catálisis.

Los siguientes ejemplos además ilustran la invención.

**Ejemplos**

40 Todas las temperaturas dadas son temperaturas externas y se indican en °C. Los compuestos son caracterizados mediante  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz) o  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz) (Bruker; los cambios químicos se dan en ppm con relación al solvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; p = quintuplete, hex = sextete, hept = hepteto, m = multiplete, br = amplio, las constantes de combinación se dan en Hz); el estándar interno para el RMN cuantitativo fue 1,4-dimethoxibenceno; por LC-MS, y HPLC quiral (métodos definidos a continuación);  $t_R$  se da en minutos. El punto de fusión se mide en el aparato de punto de fusión de Büchi B540 y no se corrige. A menos que se

## ES 2 692 656 T3

indique lo contrario, se den los rendimientos como es. Los rendimientos corregidos se corrigen con el ensayo de RMN con el estándar interno de la materia prima y del producto.

Método de LC-MS 1:

5 Agilent G1956B (MS, Ionisation: ESI+, APCI), Agilent G1312B Bin Pump, Agilent G1315C DAD, Agilent G1316B (compartimiento de columna termostaticada), Agilent G1367C (auto muestreador)

	Volumen de inyección:	2 µl	
	Columna:	Kinetex C18, 2.6 µm, 2.1 x 50 mm	
	Flujo de Columna	1 ml/min	
10	Eluyente:	Eluyente A: Agua, 0.08% de TFA (ácido trifluoroacético)	
	Eluyente B:	Acetonitrilo, 0.012% de TFA	
	Gradiente:	2.0 min	95% de B
		2.8 min	95% de B
		3.0 min	5% de B
15	Presión:	380 bar	
	Temperatura:	40°C	
	Longitud de onda de Detección:	210 nm	

Método de LC-MS 2:

El mismo hardware como el del método LC 1

	Volumen de inyección:	2 µl	
20	Columna:	Eclipse Plus C18, 1.8 µm, 2.1 x 50 mm	
	Flujo de columna:	1 ml/min	
	Eluyente:	Eluyente A: Agua, 0.08% de TFA (ácido trifluoroacético)	
	Eluyente B:	Acetonitrilo, 0.012% de TFA	
25	Gradiente:	2.0 min	95% de B
		2.8 min	95% de B
		3.0 min	5% de B
	Presión:	480 bar	
	Temperatura:	50°C	
	Longitud de onda de detección:	210 nm	

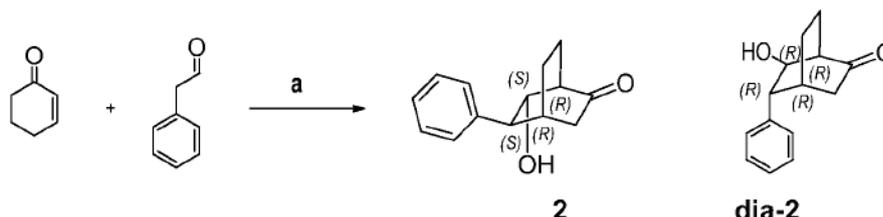
30 Método de HPLC quiral: Bomba de Dionax HPG-3400SD Bin, Dionax DAD-3000

	Volumen de inyección:	2 µl	
	Columna:	ChiralPak AS-H, 4.6 x 250 mm, 5 m	
	Flujo de columna:	0.8 ml/min	
	Eluyente:	Heptano (60%)/2-propanol (40%)	
35	Concentración:	4 mg/ml de propanol/2-heptano 1:1	
	Detección:	210 nm	
	Temperatura:	25°C	

Abreviaturas (como se usa en la presente y en la descripción anterior):

	ac.	acuoso
40	DCM	Diclorometano
	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	d. r.	Relación diastereomérica
	DSC	Calorimetría de Barrido Diferencial
45	ee	Exceso enantiomérico
	equ.	equivalentes
	e.r.	relación enantiomérica
	EtOAc	Acetato de etilo
	h	horas
50	iPrOAc	acetato de isopropilo
	IPC	En control de proceso
	LC-MS	Cromatografía Líquida - Espectrometría de Masa
	GC-MS	Cromatografía de Gas - Espectroscopia de Masa
	m.p.	punto de fusión
55	Ms	Metanosulfonilo (mesilo, -SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )
	org.	orgánico
	rac.	rac.

r.t.	temperatura ambiente
soln.	solución
TBME	<i>terc</i> -butilmetiléter
temp.	Temperatura
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
$t_R$	tiempo de retención
% w/w	% de Masa (ensayo de NMR)
% a/a	% de Área (% de pureza por área)

10 **Ejemplo 1:****Preparación de (1R,4R,5S,6S)-6-hidroxi-5-fenilbicyclo[2.2.2]octan-2-ona (compuesto 2)**Método General 1:

Esquema de Reacción 1: Etapa a (método general)

- 15 Se agregó a una mezcla de 2-ciclohexen-1-ona (1 p, 1 equ.) y acetaldehído de fenilo (1.1 equ.) en tolueno (7 vol.) bajo nitrógeno L-prolina (0.25 equ.), seguido por la base (0.25 equ.) a 20-25°C. Se agitó la mezcla durante 4 d a 45°C. Se enfrió la suspensión a 20-25°C, se agregó agua (2 vol.) y se agitó la mezcla durante 15 min a 20-25°C. Se filtró la suspensión y se lavó con agua (3 x 1 vol.), seguido por lavado con tolueno (3 x 1 vol.). Se secó la torta de filtrado bajo vacío a 45°C para producir el compuesto 2 diastereoméricamente puro en forma enantioméricamente enriquecida (la relación diastereomérica y la relación enantiomérica medida para el compuesto aislado 2 se indican en la Tabla 1).

**Ejemplo de Referencia: Método General 2:**

- 25 Se agregó a una mezcla de 2-ciclohexen-1-ona (1 p., 1 equ.) y acetaldehído de fenilo (1.1 equ.) en el solvente especificado (6 vol.) bajo nitrógeno L-prolina (0.25 equ.) a 20-25°C. Se agitó la mezcla durante 3 d a 45°C. Se enfrió la suspensión a 20-25°C, se agregó agua (2 vol.) y se agitó la mezcla durante 15 min a 20-25°C. Se filtró la suspensión y se lavó con agua (3 x 1 vol.), seguido por una etapa de lavado con el solvente especificado (3 x 1 vol.). Se secó la torta de filtrado bajo vacío a 45°C para producir el compuesto 2 diastereoméricamente puro en forma enantioméricamente enriquecida (la relación diastereomérica y la relación enantiomérica medida para el compuesto aislado 2 se indican en la Tabla 2).

- 30 Análisis mediante  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$  NMR, método de LC-MS 1 y HPLC quiral. Se determinaron la relación diastereomérica (proporción de 2: día-2; otros diaestereoisómeros < 0.5% de acuerdo con el método de HPLC quiral) y la relación enantiomérica (proporción de 2: ent-2) mediante el método de HPLC quiral.

- 35 2: Sólido incoloro; método de LC-MS 1: > 99% de a/a,  $t_R = 1.23$ ,  $[M-18+1]^+ = 199$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.34$ -7.42 (m, 4 H), 7.27-7.32 (m, 1 H), 4.48 (t, J = 3.7 Hz, 1 H), 2.93-2.97 (m, 1 H), 2.58 (q, J = 3.1 Hz, 1 H), 2.49-2.56 (m, 1 H), 2.35-2.44 (m, 2 H), 1.87-1.95 (m, 3 H), 1.72-1.83 (m, 1 H), 1.42-1.53 (m, 1 H);  $^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 215.40$ , 142.21, 128.60, 127.56, 126.59, 74.37, 52.83, 51.50, 45.55, 34.42, 20.21, 18.22.

Tabla 1: Ejemplos 1A a 1H usando el Método General 1 (presencia de diferentes bases)

n.º	Escala	Condiciones (base)	IPC d.r. <sup>1)</sup>	Aislado 2 d.r. <sup>2)</sup>	Aislado 2 e.r. <sup>3)</sup>	Aislado 2 (rendimiento)
1A	25 g	Etilamina de diisopropilo	N.A.	100 : 0	74 : 26	29.4 g (53 %)
1B	500 g	Etilamina de diisopropilo	N.A.	100 : 0	72 : 28	717 g (66 %)
1C	5 g	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, por sus siglas en inglés)	N.A.	100 : 0	62 : 38	3.7 g (33 %)
1D	5 g	Trietilamina	N.A.	100 : 0	74 : 26	5.9 g (54 %)

(continuación)

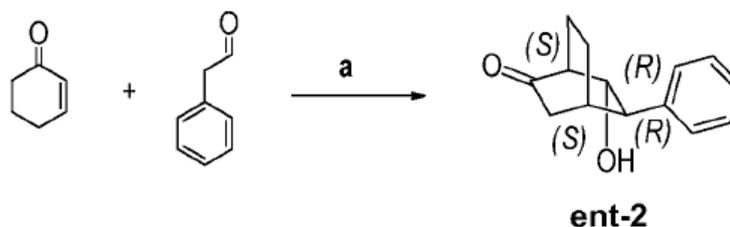
n.º	Escala	Condiciones (base)	IPC d.r. <sup>1)</sup>	Aislado 2 d.r. <sup>2)</sup>	Aislado 2 e.r. <sup>3)</sup>	Aislado 2 (rendimiento)
1E	5 g	Tributilamina	92 : 8	100 : 0	70 : 30	5.8 g (53 %)
1F	5 g	1,4-diazabicyclo[2.2.2] octano (DABCO, por sus siglas en inglés)	84 : 16	100 : 0	75 : 25	4.5 g (41 %)
1G	5 g	Piridina	94 : 6	100 : 0	62 : 38	6.0 g (54 %)
1H	5 g	Trioctilamina	92 : 8	100 : 0	67 : 33	6.4 g (58 %)

1) Proporción de 2: día-2 de la mezcla de reacción después de 4 d. IPC: mezcla bien agitada muestreada, muestra evaporada a sequedad.  
se disolvieron 2 mg del residuo en agua/acetonitrilo (1 ml) mediante LC-MS.  
2) Proporción de 2: día-2 del producto aislado.  
3) Proporción de 2: ent-2 del producto aislado.  
4) Reacción en tolueno (6 vol.).

Tabla 2: Ejemplos de referencia 1I a 1K usando el método general 2 (ausencia de base).

n.º	Escala	Solvente	IPC d.r. <sup>1)</sup>	Aislado 2 d.r. <sup>2)</sup>	Aislado 2 e.r. <sup>3)</sup>	Aislado 2 (rendimiento)
1I	5 g	Tolueno	N.A.	100 : 0	63 : 37	4.5 g (41 %)
1J	5 g	TBME	66 : 34	100 : 0	62 : 38	3.2 g (29 %)
1K	5 g	EtOAc	79 : 21	100 : 0	63 : 37	3.5 g (32 %)

1) Proporción de 2: día-2 de la mezcla de reacción después de 3 d. IPC: mezcla bien agitada muestreada, muestra evaporada a sequedad.  
se disolvieron 2 mg del residuo en agua/acetonitrilo (1 ml) mediante LC-MS.  
2) proporción de 2: día-2 del producto aislado.  
3) Proporción de 2: ent-2 del producto aislado.

5 **1L) Preparación de (1S,4S,5R,6R)-6-hidroxi-5-fenilbicyclo[2.2.2]octan-2-ona (compuesto ent-2)**

10 Se agregó a una mezcla de D-prolina (2.93 g), N-etil-diisopropilamina (4.36 ml) en tolueno (70 ml) 2-ciclohexen-1-ona (10 ml) y acetaldehído de fenilo (14.6 ml) a 20-25°C. Se agitó la mezcla durante 3 d a 45°C. El IPC de acuerdo con el método de LC-MS 1 indicado a > 99% de conversión. Se enfrió la suspensión a 20-25°C y se filtró. Se lavó la torta de filtro con agua (3 x 10 ml), seguido por lavado con tolueno (3 x 10 ml). Se secó la torta de filtrado en el filtro mediante la succión de aire a través del filtro. Rendimiento: 13.2 g, 60%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) corresponde a la estructura del compuesto ent-2. Método de HPLC quiral: relación enantiomérica = 27:73 (2: ent-2), pureza diastereomérica: 100%; método de LC-MS 1: 100% de a/a, t<sub>R</sub> = 1.19.

**Ejemplo 2:**

Preparación de rac-(1R\*,4R\*,5S\*,6S\*)-6-hidroxi-5-fenilbicyclo[2.2.2]octan-2-ona (compuesto rac-2)

**Ejemplo 2A)** Se agregó a una mezcla de L-prolina (5.87 g), 2-ciclohexen-1-ona (20 g) y fenilacetaldehído (29.9 g, 1.1 equ.) en tolueno (140 ml) N-diisopropiletilamina (6.6 ml) y 20 mM solución amortiguada de fosfato de sodio (pH 8, 14 ml) a 20-25°C. Se agitó la mezcla a 45°C durante 10 d. Se filtró la suspensión (pH 8-9). Se lavó la torta de filtro con agua (3 x 10 ml), seguido por lavado con tolueno (3 x 20 ml). Se secó la torta de filtrado a 45°C bajo presión reducida para proporcionar rac-2 como un sólido de color blanco. Rendimiento: 15.7 g, 36%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) corresponde a la estructura del compuesto rac-2. Método de HPLC quiral: relación enantiomérica = 50:50, pureza diastereomérica: 100%; método de LC-MS 1: 100% de a/a, t<sub>R</sub> = 1.23.

**Ejemplo de referencia 2B)** Se agregó a una mezcla de L-prolina (1.46 g) en TBME (34 ml) 2-ciclohexen-1-ona (5 g) y fenilacetaldehído (8.1 g, 1.2 equ.) a 20-25°C. Después de la adición de NaOH 1N (3.47 ml), se agitó la mezcla durante 1 d a 20-25°C. Se filtró la suspensión (pH 8-9). Se lavó la torta de filtro con agua (3 x 5 ml), seguido por lavado con TBME (3 x 5 ml). Se secó la torta de filtrado a 45°C bajo presión reducida para proporcionar rac-2 como un sólido de color blanco. Rendimiento: 2.59 g, 24%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) corresponde a la estructura del compuesto rac-2. Método de HPLC quiral: relación enantiomérica = 50: 50, pureza diastereomérica: 100%.

**Ejemplo de referencia 2C)** Se agregó a una mezcla de L-prolina (1.46 g) en TBME (34 ml) 2-ciclohexen-1-ona (5 g) y fenilacetaldehído (13.5 g, 2 equ.) a 20-25°C. Después de la adición de NaOH 1N (3.47 ml), se agitó la mezcla durante 1 d a 20-25°C. Se filtró la suspensión (pH 8-9). Se lavó la torta de filtro con agua (3 x 5 ml), seguido por lavado con TBME (2 x 4 ml). Se secó la torta de filtrado a 45°C bajo presión reducida para proporcionar rac-2 como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 3.4 g, 32%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) corresponde a la estructura del compuesto rac-2.

**Ejemplo 3:**

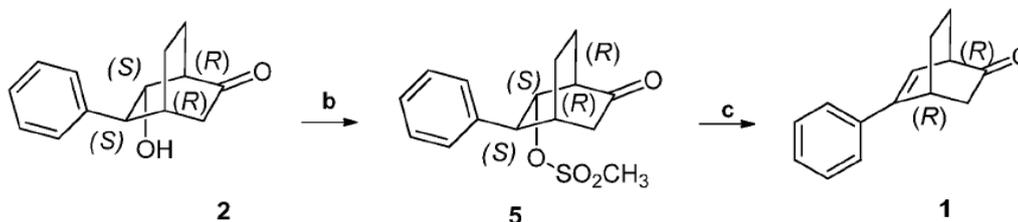
Recristalización de la (1R,4R,5S,6S)-6-hidroxi-5-fenilbicyclo[2.2.2]octan-2-ona enantioméricamente enriquecida (compuesto 2):

n.º	Escala	Condiciones	Inicial e.r. <sup>1)</sup>	Aislado e.r. <sup>2)</sup>	rend.
3A	2 g	THF (10 vol.), reflujo, filtración a 200°C	74: 26	94 : 6	26 %
3B	5 g	THF (10 vol.), reflujo, filtración a 200°C	72 : 28	96 : 4	23 %
3C	5 g	Acetonitrilo (32 vol.), reflujo, filtración a 20°C	72 : 28	100 : 0	9 %
3D	5 g	Acetonitrilo (16 vol.), reflujo, filtración a 50°C	72 : 28	92 : 8	30 %

1) Proporción de 2: ent-2 de la materia prima  
2) Proporción de 2: ent-2 del producto aislado.

**Ejemplo 4:**

Preparación de (1R,4R)-5-fenilbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona (compuesto 1)



Esquema de Reacción 2: Secuencia de reacción para la síntesis del compuesto 1 a partir del compuesto 2.

#### 4.1 Preparación de metanosulfonato de (1R,2S,3S,4R)-6-oxo-3-fenilbicyclo[2.2.2]octan-2-ilo (compuesto 5)

Se disolvió el compuesto 2 (25 g) en DCM (125 ml) seguido por trietilamina (24 ml). Se enfrió la suspensión a 0°C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (11.6 ml) a 10-20°C. Después de 1.5 h, se filtró por lavado la mezcla y se lavó el filtrado con agua (3 x 125 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentró a sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 5 como un aceite de color amarillo, que solidificó a r.t. Rendimiento: 32.5 g, 96%.

- Se disolvieron 20 g del mismo en heptano (350 ml) y EtOAc (350 ml) a 50°C y se filtraron sobre gel de sílice (15 g). Se enfrió el filtrado a 0°C, se filtró, y se lavó la torta de filtro con heptano (100 ml.) para proporcionar un primer cultivo del compuesto 5 como un sólido incoloro. Rendimiento del primer cultivo: 8.33 g (42% de recuperación). Se filtraron los cristales adicionales del licor d madre para producir una segunda cosecha del compuesto 5 como un sólido incoloro. Rendimiento de la segunda cosecha: de 2.75 g.
- M.p. = 87°C (máximo por DSC); método de LC-MS 1: 100% de a/a,  $t_R = 1.4$ ,  $[M-96+1]^+ = 199$ ;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.38-7.49$  (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 3H), 5.45 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 2.88-3.00 (m, 4H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.44-2.53 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 1.96-2.08 (m, 2H), 1.71 -1.88 (m, 1H), 1.43-1.60 (m, 1H);  $^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 210.97, 139.91, 129.03, 127.34, 82.51, 50.59, 48.58, 45.54, 39.45, 35.41, 20.21, 18.02$ .
- 10 4.2 Preparación de (1R,4R)-5-fenilbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona (compuesto 1)
- Etapas **b** y **c** junto inician con el compuesto 2 de la relación enantiomérica 72:28.
- Se disolvió el compuesto **2** (100 g, relación enantiomérica 72:28) en el tolueno (500 ml.) seguido por la trietilamina (97 ml). Se enfrió la suspensión a 0°C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (46.5 ml.) a 10-20°C. El IPC (método de LC-MS 1) mostró el > 99% de conversión después de 10 min. Se lavó la mezcla con agua (2 x 250 ml.) y concentró a sequedad bajo presión reducida para producir el compuesto 5 como un aceite de color amarillo claro, que solidificó a r.t. Rendimiento del compuesto 5: 136 g, 100%. Ensayo de RMN: 95% p/p. Método de HPLC quiral: relación enantiomérica = 72:28; Método LC-MS 1: 100% de a/a,  $t_R = 1.39$ ,  $[M-96+1]^+ = 199$ . Los datos de  $^1H$ -RMN en  $CDCl_3$  corresponden a la estructura.
- Se disolvió el compuesto **5** (67.8 g) en 2,4,6-colidina (65 ml) y se agitó a 140-145°C durante 80 min. Se agregaron HCl 2N (320 ml) y heptano (800 ml) y se separaron las capas. Se lavó la fase orgánica con HCl 2N (2 x 170 ml), después con agua (170 ml) y se filtró sobre  $MgSO_4$ . Se evaporó el filtrado a sequedad a 50°C bajo presión reducida para producir el compuesto crudo 1 como un aceite.
- Rendimiento del compuesto crudo **1**: 36 g, 79%. Método de HPLC quiral: relación enantiomérica = 69:31. Método de LC-MS 1: 95.2% de a/a,  $t_R = 1.54$ ; Los datos de  $^1H$ -RMN en  $CDCl_3$  corresponden a la estructura.
- Se disolvió este producto crudo (36 g) en TBME (30 ml) a 50°C. Después de enfriar a 0°C, y agitar a 0°C durante 0.5-1 h, se filtró la suspensión y se lavó la torta de filtro con TBME (3 x 3 ml). Se secó el producto a 50°C bajo presión reducida para producir la primera cosecha **cryst1#1** como un sólido incoloro.
- Cryst1#1**: 11.95 g, 33% de recuperación, 26% de rendimiento del compuesto 5. Método de HPLC quiral: relación enantiomérica = 98:2. Los datos de  $^1H$ -RMN en  $CDCl_3$  corresponden a la estructura.
- Se diluyó el licor madre de la primera cristalización con heptano (30 ml) y agitó a 0°C durante 0.5 h. Se filtró la suspensión y se lavó el producto de filtración con TBME (3 x 1 ml). Se secó el producto a 50°C bajo presión reducida para producir la segunda cosecha **cryst1#2** como un sólido incoloro.
- Cryst1#2**: 1.63 g, 4%. Método de HPLC quiral: relación enantiomérica = 98:2. Los datos de  $^1H$ -RMN en  $CDCl_3$  corresponden a la estructura.

### 35 Ejemplo 5:

Recristalización de la (1R,4R)-5-fenilbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona enantioméricamente enriquecida (compuesto 1):

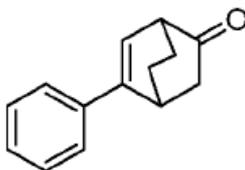
n.º	Escala	Condiciones	Inicial e.r. <sup>1)</sup>	Aislado e.r. <sup>2)</sup>	rend. <sup>1)</sup>
5A	36.2 g	TBME (0.8 vol.), 50°C, filtración a 0°C	69 : 31	98 : 2	33 %
5B	3 g	TBME (1.7 vol.), 55°C, enfriado a 0°C, heptano (1.7 vol.), filtración a 0°C	98.3 : 1.7	99.7 : 0.3	50 %
5C	3 g	TBME (1.0 vol.), 55°C, enfriado a 0°C, TBME (0.3 vol.), filtración a 0°C	98.3 : 1.7	99.6 : 0.4	87 %
5D	2.2 g	TBME (1.4 vol.), 55°C, sin sembrar con cristales del compuesto 1, filtración a 0°C	63 : 37	98 : 2	14 %

Se lavaron las tortas de filtrado con 2-3 x 0.1 vol. del solvente usado para la cristalización.

- 40 1) Relación de **1: ent-1** de la materia prima.  
2) Relación de **1: ent-1** del producto aislado.

**Ejemplo 6:****Preparación de *rac*-(1R\*,4R\*)-5-fenilbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona (compuesto *rac*-1)****6.1 Preparación de metanosulfonato de *rac*-(1R\*,2S\*,3S\*,4R\*)-6-oxo-3-fenilbicyclo[2.2.2]octan-2-ilo (compuesto *rac*-5)**

5 Se disolvió el compuesto **rac-2** (171 g) en DCM (1200 ml.) seguido por trietilamina (221 ml). Se enfrió la suspensión a 0°C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (11.6 ml.) a 10-20°C. Después de 1 h, se concentró la mezcla a sequedad. Se tomó el residuo en iPrOAc (1 l) y agua (1 l). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con iPrOAc (500 ml). Se concentraron los extractos orgánicos combinados bajo presión reducida para producir el compuesto **rac-5** como un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 208 g (rendimiento crudo), 89%. Método de LC-MS 2: 70% de a/a,  $t_R = 1.1$ .  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  
10 corresponde al compuesto **rac-5**.

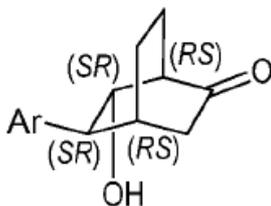
**6.2 Preparación de *rac*-(1R\*,4R\*)-5-fenilbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona (compuesto *rac*-1)**

15 Se agregó una solución del compuesto **rac-5** (190 g) en DMF (380 ml) a r.t. a una suspensión de LiBr (56 g) y  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  (48 g) en DMF (570 ml). Se calentó la mezcla resultante a 150°C durante 1 h. Se enfrió debajo de la r.t. Se agregaron agua (1300 ml) e iPrOAc (1300 ml) y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con salmuera (1300 ml), agua (1300 ml) y concentró a sequedad bajo vacío a 50°C para producir el compuesto **rac-1**. Rendimiento: 117 g (rendimiento crudo), 91%. Se purificaron 108 g de este producto crudo mediante destilación de trayectoria corta a 120°C y 0.001 mbar para producir 47 g (37%) del compuesto **rac-1**. Método de LC-MS 2: 97% de a/a,  $t_R = 1.26$ .  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  corresponde al compuesto **rac-1**.

20

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la síntesis de los compuestos de (1R<sup>\*</sup>,4R<sup>\*</sup>,5S<sup>\*</sup>,6S<sup>\*</sup>)-6-hidroxi-5-aryl-biciclo[2.2.2]octan-2-ona, los compuestos de fórmula (II):



Fórmula (II)

5

dicho proceso comprende una ciclación de:

- 2-ciclohexen-1-ona, y
- un compuesto de fórmula Ar-CH<sub>2</sub>-CHO, donde Ar representa un grupo arilo;

donde dicho proceso se lleva a cabo en ausencia de una base quiral;

10 donde dicho proceso se lleva a cabo en presencia de

- un catalizador, donde dicho catalizador es prolina, donde la prolina está presente en una cantidad de 0.05 equ. a 0.5 equ. con respecto a 2-ciclohexen-1-ona; y
- un solvente seleccionado del grupo que consiste de un solvente aromático, un solvente de éter, un solvente orgánico clorado, y un éster; o una mezcla de los mismos; donde dicho solvente está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a 10 vol con respecto a la 2-ciclohexen-1-ona;
- y en presencia de una base que contiene N aquiral;

15

donde el pH de la mezcla de reacción es de 8 a 10; y

donde dicho compuesto de fórmula (II) es aislado desde la mezcla de reacción mediante la separación de sólido-líquido.

20

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha base que contiene N aquiral se selecciona del grupo que consiste de NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> representan independiente alquilo aquiral; 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano; 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno; y piridina, donde la piridina está sin sustituir o mono-, di-, o tri-sustituida con metilo.

25

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde se realiza dicho proceso en presencia de la D- o la L-prolina enantioméricamente enriquecida.

4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde se realiza dicho proceso en presencia de un solvente aromático, o un solvente de éter.

5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicha base que contiene N aquiral está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 equ. a 0.5 equ. con respecto a 2-ciclohexen-1-ona.

30

6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicho compuesto de fórmula Ar-CH<sub>2</sub>-CHO está presente en una cantidad de aproximadamente 1 equ. a 2 equ. con respecto a 2-ciclohexen-1-ona.

7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicho solvente está presente en una cantidad de aproximadamente 5 a 7 vol. con respecto a 2-ciclohexen-1-ona.

35

8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde se logró dicho aislamiento de la mezcla de reacción mediante la separación de sólido-líquido

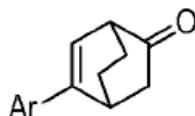
- mediante la filtración del producto precipitado a la temperatura de reacción; o
- por

1. enfriamiento de la mezcla de reacción a una temperatura debajo de la temperatura de reacción y
2. filtración del producto precipitado.

40

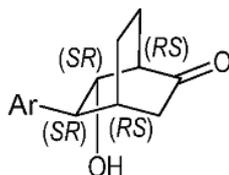
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el compuesto aislado enantioméricamente enriquecido de fórmula (II) se recristaliza, en una etapa posterior, donde el solvente para tal recristalización es THF o acetonitrilo.

10. Un proceso para la síntesis de un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

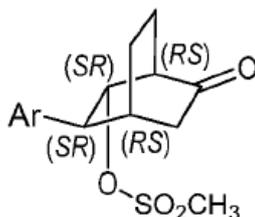
5 donde dicho compuesto de la fórmula (I) se obtiene mediante una etapa de eliminación a partir de un compuesto de la fórmula (II);



Fórmula (II)

donde dicho compuesto de fórmula (II) se obtiene mediante un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

10 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, donde el compuesto de fórmula (V):



Fórmula (V)

es un intermediario de dicha etapa de eliminación.

12. Un proceso para la síntesis de uno de los siguientes compuestos:

15 (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-{{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster del ácido rac-isobutírico;

(1S,2S,4S)-2-(2-{{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster del ácido isobutírico; o

20 (1R,2R,4R)-2-(2-{{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster del ácido isobutírico;

donde dicho compuesto se obtiene a partir de un compuesto de la fórmula (I), donde Ar representa fenilo;

donde dicho compuesto de la fórmula (I), donde Ar representa fenilo, se obtiene mediante un proceso de acuerdo con la reivindicación 10.