

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 123**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 295/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2015 PCT/US2015/000301**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16105529**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2015 E 15828406 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 3237408**

54 Título: **Métodos para la preparación de derivados 2, 4-diaminopirimidin bicíclicos fusionados**

30 Prioridad:

23.12.2014 US 201462095861 P

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

02.04.2019

73 Titular/es:

**CEPHALON, INC. (100.0%)
41 Moores Road, P.O. Box 4011
Frazer, PA 19355, US**

72 Inventor/es:

**ALLWEIN, SHAWN P.;
BAKALE, ROGER P.;
MOWREY, DALE R.;
PETRILLO, DANIEL E. y
KLUWER, SANDER**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 707 123 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).

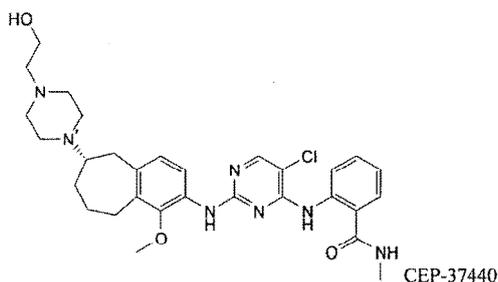
DESCRIPCIÓN

Métodos para la preparación de derivados 2, 4-diaminopirimidin bicíclicos fusionados

5 **[0001]** Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE.UU. N° 62/095.861, presentada el 23 de diciembre.

ANTECEDENTES

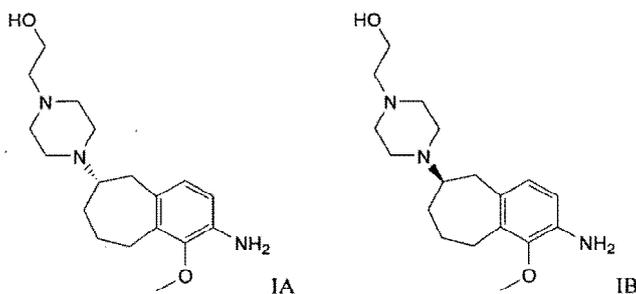
10 **[0002]** 2-[[5-cloro-2-[[[(6S)-6-[4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il]-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahydro-5Hbenzo[7]anulen-2-il]amino]pirimidin-4-il]amino]-N-metil-benzamida (CEP-37440) es un inhibidor de la quinasa dual disponible por vía oral del receptor quinasa de tirosina quinasa de linfoma anaplásico (ALK) y quinasa de adhesión focal (FAK) con actividad antineoplásica. Ver, por ejemplo, WO 2013/134353.



30 **[0003]** En vista de las sorprendentes e inesperadas propiedades observadas con CEP-37440, se necesitan métodos mejorados para su preparación en alta pureza enantiomérica.

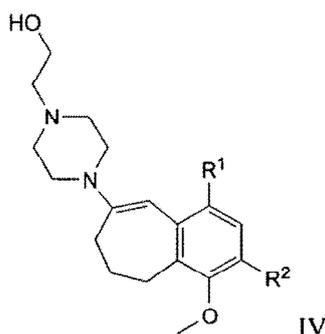
SUMARIO

35 **[0004]** Las reivindicaciones adjuntas definen el alcance de la invención. La descripción está dirigida a los métodos para resolver mezclas de compuestos IA y IB.



50 en presencia de ácido L-tartárico; en un sistema disolvente que comprende un alcohol y agua; para producir la sal de ácido L-tartárico del compuesto IA.

55 **[0005]** La descripción también está dirigida a métodos que comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula IV, o una forma de sal del mismo.

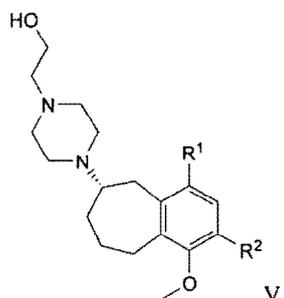


en donde R¹ es H, Cl, Br o I; y R² es NO₂ o NH₂; con un primer catalizador de hidrogenación, un ligando, y opcionalmente un aditivo, en presencia de hidrógeno para formar un compuesto de fórmula V, o una forma de sal del mismo

5

10

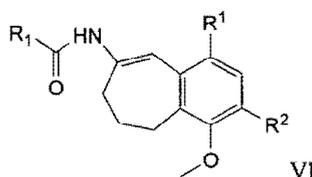
15



[0006] Métodos que comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula VI, o una forma de sal del mismo.

20

25

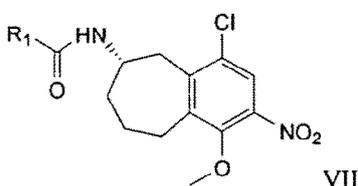


30

en donde R¹ es C₁₋₆ alquilo; con hidrógeno, un catalizador de hidrogenación quiral y un ácido; en presencia de un disolvente orgánico; durante un tiempo ya una temperatura suficiente para producir un compuesto de fórmula VII, o una forma de sal del mismo

35

40



también se describen.

45 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

[0007] Todos los rangos descritos en este documento incluyen el punto final recitado y pueden combinarse independientemente (por ejemplo, el rango de "de 2 a 10" incluye los puntos finales, 2 y 10, y todos los valores intermedios).

50

[0008] Como se usa en este documento, se puede aplicar un lenguaje aproximado para modificar cualquier representación cuantitativa que pueda variar sin que se produzca un cambio en la función básica con la que está relacionada. En consecuencia, un valor modificado por un término o términos, como "aproximadamente" y "sustancialmente", pueden no estar limitados al valor preciso especificado, en algunos casos. Al menos en algunos casos, el lenguaje aproximado puede corresponder a la precisión de un instrumento para medir el valor. El modificador "aproximadamente" también debe considerarse que revela el rango definido por los valores absolutos de los dos puntos finales. Por ejemplo, la expresión "de aproximadamente 2 a aproximadamente 10" también describe el rango "de 2 a 10". El término "aproximadamente" puede referirse a más o menos el 10% del número indicado. Por ejemplo, "aproximadamente 10" puede indicar un rango de 9 a 11, y "aproximadamente 1" puede significar de 0,9 a 1,1. Otros significados de "aproximadamente" pueden ser evidentes en el contexto, como el redondeo, por lo que, por ejemplo, "aproximadamente 1" también puede significar de 0,5 a 1,4.

60

[0009] La presente descripción está dirigida a procesos mejorados para la preparación de 2-[[[5-cloro-2-[[[(6S)-6-[4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il]-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahydro-5Hbenzo[7]anulen-2-il]amino]pirimidin-4-il]amino]-N-metil-benzamida (CEP-37440). La presente descripción también se dirige a procesos mejorados para preparar compuestos intermedios asimétricos que pueden usarse para preparar CEP-37440, o cualquier otro compuesto

65

farmacéutico o comercial.

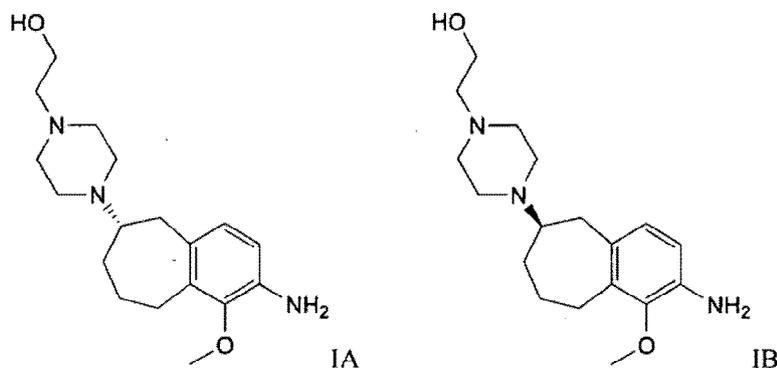
[0010] Una realización de la presente descripción está dirigida a métodos para resolver una mezcla de compuestos IA y IB:

5

10

15

20



25

[0011] Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los compuestos IA y IB son enantiómeros entre sí. La mezcla de compuestos IA y IB puede incluir cada compuesto individual en cualquier proporción. Por ejemplo, la mezcla puede contener compuestos IA y IB en una relación de 1: 1. Las proporciones entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 10: 1 también se consideran adecuadas para su uso en los métodos de resolución descritos.

30

35

[0012] Como se usa en este documento, "resolver" se refiere al proceso de aumentar la proporción de un enantiómero en una mezcla, con respecto a la proporción de ese enantiómero en la mezcla de partida, es decir, aumentar el exceso enantiomérico (*ee*) de un enantiómero. En realizaciones preferidas, el aumento proporcional, es decir, el aumento en *ee*, será de al menos aproximadamente el 10%, siendo particularmente preferido al menos el 20%, el 30%, y al menos el 40%. "Resolver" también se refiere al proceso de aumentar la proporción de un diastereómero en una mezcla, en relación con la proporción de ese diastereómero en una mezcla de partida, es decir, aumentar el exceso diastereométrico (*de*) de un diastereómero. En realizaciones preferidas, el aumento proporcional, es decir, el aumento en *de*, será de al menos aproximadamente el 10%, siendo particularmente preferido al menos el 20%, 30%, y al menos el 40%.

40

[0013] En una realización, la mezcla de los compuestos IA y IB se resuelve en presencia de ácido L-tartárico o ácido D-tartárico en un sistema disolvente que comprende un alcohol y agua. Se ha descubierto que el ácido tartárico es un agente de resolución muy superior, en comparación con otras sales quirales que se han utilizado en la técnica para resolver mezclas de compuestos.

45

[0014] El sistema de disolvente puede comprender entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 20% (v/v) de agua, prefiriéndose aproximadamente el 10%. En realizaciones ejemplares, el alcohol es metanol, etanol o propanol, o una mezcla de los mismos, siendo particularmente preferido el metanol.

50

[0015] La etapa de resolución se puede llevar a cabo a temperaturas de entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 40°C. Preferiblemente, la etapa de resolución se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 15, 20, 25, 30, 35, o aproximadamente 40°C.

55

[0016] La concentración de la mezcla de compuestos IA y IB en el sistema disolvente es de aproximadamente 0,02 g/ml a aproximadamente 1 g/ml. Por ejemplo, la concentración de la mezcla de compuestos IA y IB en el sistema solvente puede ser aproximadamente 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, o alrededor de 1 g/mL.

60

[0017] En aquellas realizaciones que emplean ácido L-tartárico, la sal de ácido L-tartárico del compuesto IA cristalizará preferentemente de la mezcla de resolución sobre la sal de ácido L-tartárico del compuesto IB. La sal de ácido L-tartárico del compuesto IA se puede separar de la mezcla de resolución usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, filtración o decantación. El exceso diastereométrico ("*de*") de la sal de ácido L-tartárico del compuesto IA, que se puede medir utilizando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, cromatografía líquida quiral de alto rendimiento (HPLC), aislado después de la etapa de resolución, es al menos alrededor del 20%. Más preferiblemente, el *de* es al menos aproximadamente 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o al menos aproximadamente el 99%, después de la etapa de resolución.

65

[0018] En otras realizaciones de la descripción, la eliminación de la sal del ácido L-tartárico del compuesto IA se puede aumentar realizando iteraciones adicionales de los métodos de resolución. Por ejemplo, los métodos de resolución descritos aquí pueden realizarse dos, tres, cuatro, cinco o más veces.

[0019] En otras realizaciones más, la eliminación de la sal de ácido L-tartárico del compuesto IA se puede aumentar recristalizando la sal de ácido L-tartárico del compuesto IA obtenida después de la resolución, usando métodos conocidos en la técnica.

5 [0020] Los expertos en la técnica entienden que el ácido L-tartárico del compuesto IA puede convertirse fácilmente en el correspondiente compuesto de base libre IA. Cuando se utilizan los métodos descritos en este documento, el compuesto IA tendrá un ee que es al menos aproximadamente el 10%, al menos el 20%, al menos el 30%, o al menos el 40% mayor que el ee de una mezcla de partida de los compuestos IA y IB.

10 [0021] En aquellas realizaciones que emplean ácido D-tartárico, la sal de ácido D-tartárico del compuesto IB cristalizará preferentemente de la mezcla de resolución sobre la sal de ácido D-tartárico del compuesto IA. La sal de ácido D-tartárico del compuesto IB se puede separar de la mezcla de resolución usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, filtración o decantación. El exceso enantiomérico ("de") de la sal de ácido D-tartárico del compuesto IB, que puede medirse utilizando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC quiral, aislado después de la etapa de resolución, es al menos aproximadamente el 20%. Más preferiblemente, el de es al menos aproximadamente 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o al menos aproximadamente el 99%, después de la etapa de resolución.

20 [0022] En otras realizaciones de la descripción, la eliminación de la sal del ácido D-tartárico del compuesto IB se puede aumentar realizando iteraciones adicionales de la etapa de resolución. Por ejemplo, el paso de resolución se puede realizar dos, tres, cuatro, cinco o más veces.

25 [0023] En otras realizaciones más, la eliminación de la sal de ácido D-tartárico del compuesto IB se puede aumentar mediante la recristalización de la sal de ácido D-tartárico del compuesto IB obtenido después de la resolución utilizando métodos conocidos en la técnica.

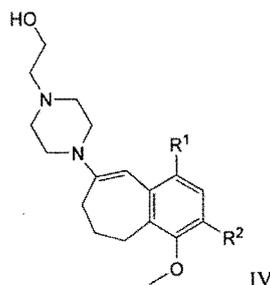
30 [0024] Los expertos en la técnica entienden que el ácido D-tartárico del compuesto IB se puede convertir fácilmente en el correspondiente compuesto de base libre IB. Cuando se usan los métodos descritos en este documento, el compuesto IB tendrá un ee que es al menos aproximadamente el 10%, al menos el 20%, al menos el 30%, o al menos el 40% mayor que el ee de una mezcla de partida de los compuestos IA y IB.

[0025] La descripción también se refiere a métodos para hidrogenar asimétricamente un compuesto de fórmula IV, o una forma de sal del mismo:

35

40

45

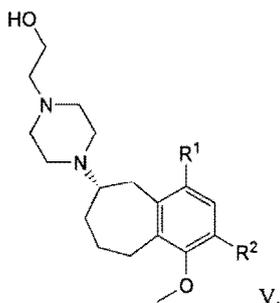


en donde R¹ es H, Cl, Br o I; y R² es NO₂ o NH₂; para formar un compuesto de fórmula V, en forma de sal del mismo:

50

55

60



[0026] En algunas realizaciones, R¹ es un halógeno, por ejemplo, Cl, Br o I, prefiriéndose particularmente Cl. En realizaciones ejemplares, R¹ es Cl y R² es NO₂. En otras realizaciones, R¹ es Cl y R² es NH₂. En otras realizaciones más, R¹ es H. En algunas realizaciones, R² es NO₂. En otras realizaciones, R² es NH₂.

65

[0027] En realizaciones preferidas de la descripción, los métodos de hidrogenación asimétrica comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula IV, o una forma de sal del mismo, con un primer catalizador de hidrogenación, un ligando, y opcionalmente un aditivo, en presencia de hidrógeno para formar un compuesto de fórmula V, o una forma de sal del mismo.

5 **[0028]** En los métodos de la descripción, se teoriza que el primer catalizador de hidrogenación y el ligando forman un complejo catalizador-ligando *in situ*. Tales complejos de catalizador-ligando también están dentro del alcance de la descripción. Los sistemas catalizadores supramoleculares también están dentro del alcance de la descripción.

10 **[0029]** En algunas realizaciones de la invención, el primer catalizador de hidrogenación es un catalizador de iridio, un catalizador de rodio o un catalizador de rutenio, siendo particularmente preferidos los catalizadores de iridio. Un ejemplo de catalizador de iridio es el bis((μ -cloro)bis(cicloocteno)iridio).

15 **[0030]** Los ligandos para uso en la descripción incluyen ligandos de fosforamidita, ligandos de fosfina y ligandos bidentados. Los ligandos ejemplares incluyen WALPHOS [(R)-1-((R_P)-2-[2-bis(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfino]fenil]ferrocetil]etilbis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfina], DUANPHOS [(1R, 1'R, 2S, 2'S)-2,2'-di-terc-butil-2,3,2',3'-tetrahidro-1H,1'H-(1,1')biisofosfindilil], DUPHOS [(+)-1,2-Bis[(2R, 5R)-2,5-diisopropilfosfolano]benceno], INDOLPHOS (disponible comercialmente de InCatT BV, Países Bajos), METAMORPHOS (ver, por ejemplo, WO 2009/065856), SEGPHOS [(R)-(+)-5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol], (R)-T-BINAP [(R)-(+)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftil], MANDYPHOS [(R_P,R_P)-1,1'-bis[bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino]-2,2'-bis[(S)- α -(dimetilamino)bencil]ferroceno], CHIRAPHOS [(2S,3S)-(-)-bis(difenilfosfino)butano], siendo particularmente preferido METAMORPHOS. Los ligandos están disponibles comercialmente para su compra o pueden prepararse fácilmente usando los métodos descritos en la técnica.

25 **[0031]** Los métodos para hidrogenar asimétricamente un compuesto de fórmula IV para producir un compuesto de fórmula V se pueden lograr en presencia de un aditivo. Una clase de aditivos que pueden usarse en los métodos de la descripción son los boratos, por ejemplo, tetraquis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato de sodio. Otra clase de aditivos son las bases de amina, por ejemplo, Et₃N, diisopropilamina, diisopropiletilamina y similares, siendo particularmente preferido Et₃N. Otra clase más de aditivos son los carbonatos, por ejemplo, K₂CO₃, Na₂CO₃, CaCO₃ y similares, siendo particularmente preferido el K₂CO₃.

30 **[0032]** Los métodos de la descripción para la hidrogenación asimétrica de un compuesto de fórmula IV para producir un compuesto de fórmula V se pueden lograr alternativamente sin que esté presente un aditivo.

35 **[0033]** En realizaciones preferidas, la presión del hidrógeno usado en los métodos para hidrogenar asimétricamente un compuesto de fórmula IV para producir un compuesto de fórmula V es al menos 1 atm. En otras realizaciones, la presión del hidrógeno usado en los métodos es mayor que 1 atm a aproximadamente 60 atm, preferiblemente de aproximadamente 40 atm a aproximadamente 60 atm o aproximadamente 20 atm a unos 50 atm. Por ejemplo, la presión del hidrógeno utilizado en los métodos es de aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 atm.

40 **[0034]** Los métodos para hidrogenar asimétricamente un compuesto de fórmula IV para producir un compuesto de fórmula V se pueden llevar a cabo a una temperatura ambiente aproximadamente o superior, por ejemplo, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 70°C, preferiblemente de aproximadamente 20°C a unos 50° C. Por ejemplo, los métodos de la descripción pueden llevarse a cabo a aproximadamente 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, o aproximadamente 70°C.

45 **[0035]** Según la descripción, la hidrogenación asimétrica de un compuesto de fórmula IV para producir un compuesto de fórmula V se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos. Los disolventes preferidos incluyen, por ejemplo, diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), un disolvente alcohólico (metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol, y similares), y combinaciones de los mismos. Un disolvente preferido es diclorometano. Otro disolvente preferido es una mezcla de trifluoroetanol y diclorometano.

50 **[0036]** Según la descripción, la hidrogenación asimétrica de un compuesto de fórmula IV para producir un compuesto de fórmula V puede producir el compuesto de fórmula V que tiene un ee de al menos aproximadamente el 20%. Más preferiblemente, el ee es al menos aproximadamente 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o al menos aproximadamente el 99%.

55 **[0037]** La descripción también está dirigida a métodos para producir el compuesto IA a partir de un compuesto de fórmula V. De acuerdo con estos métodos, un compuesto de fórmula V se pone en contacto con hidrógeno y un segundo catalizador de hidrogenación durante un tiempo suficiente para producir el compuesto IA. Los catalizadores de hidrogenación útiles para convertir un compuesto de fórmula V en el compuesto IA son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, catalizadores de paladio, platino y rodio. Los segundos catalizadores de hidrogenación particularmente preferidos incluyen Pd/C y Pd(OH)₂/C.

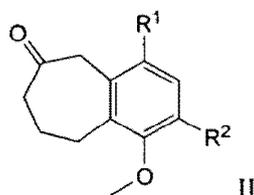
60 **[0038]** En los métodos de la descripción que convierten un compuesto de fórmula V en el compuesto IA, la presión

del hidrógeno puede ser de aproximadamente 1 atm o superior. En algunas realizaciones, la presión del hidrógeno puede ser de aproximadamente 1 atm a aproximadamente 8 atm. Por ejemplo, la presión del hidrógeno puede ser aproximadamente 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, o aproximadamente 8 atm.

5 **[0039]** En algunas realizaciones de la descripción, el compuesto IA puede convertirse en una forma de sal para, por ejemplo, facilitar la purificación. Una forma de sal particularmente preferida es la sal de tartrato del compuesto IA.

10 **[0040]** En el ámbito de la descripción, las formas de sal adecuadas de cualquiera de los compuestos descritos incluyen sales farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, sales derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, hidrídrico y fósforo, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos y ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Tales sales incluyen así, pero no se limitan a, sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, oxado, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, tartrato y metanosulfonato.

20 **[0041]** La descripción también se refiere a métodos para convertir un compuesto de fórmula II, o una forma de sal del mismo.



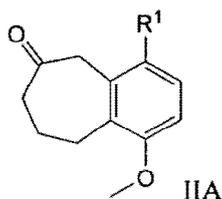
30 a un compuesto de fórmula IV, o una forma de sal del mismo. Estos métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula II, o una sal para el mismo, con un compuesto de fórmula III, o una forma de sal del mismo.



40 durante un tiempo y en condiciones suficientes para producir el compuesto de fórmula IV, o una forma de sal del mismo.

45 **[0042]** La conversión de un compuesto de fórmula II en un compuesto de fórmula IV se puede realizar en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano, hexanos, heptano, tetrahydrofurano, o una mezcla de ellos, a temperatura ambiente o superior.

50 **[0043]** La descripción también se refiere a métodos para producir un compuesto de fórmula II, en donde R₂ es NO₂, que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula IIA, o una forma de sal del mismo.

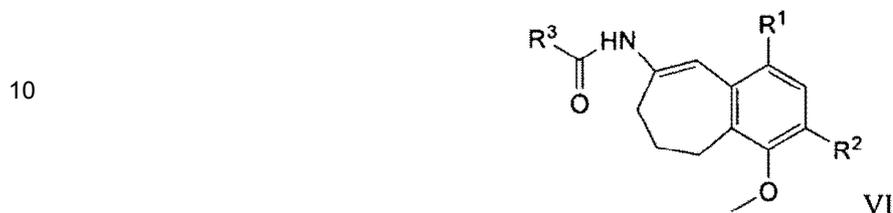


60 con un nitrato en presencia de un ácido, para formar un compuesto de fórmula II. En algunas realizaciones de la descripción, el nitrato es nitrato de potasio o nitrato de sodio. En otras realizaciones de la descripción, el ácido es ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o ácido sulfúrico. El ácido trifluoroacético es un ácido particularmente preferido y se ha observado que los compuestos de fórmula II tienen poca o ninguna solubilidad en el ácido trifluoroacético, lo que facilita el aislamiento del producto de la mezcla de reacción. En otras realizaciones de la invención, estos métodos pueden incluir una etapa opcional de reducción del resto NO₂ para formar un compuesto

65

de fórmula II en donde R_2 es NH_2 . Los métodos para reducir un resto NO_2 para producir un resto NH_2 son conocidos en la técnica e incluyen hidrogenación catalítica, por ejemplo.

5 **[0044]** La descripción también se refiere a métodos para hidrogenar asimétricamente un compuesto de fórmula VI, o una forma de sal del mismo.



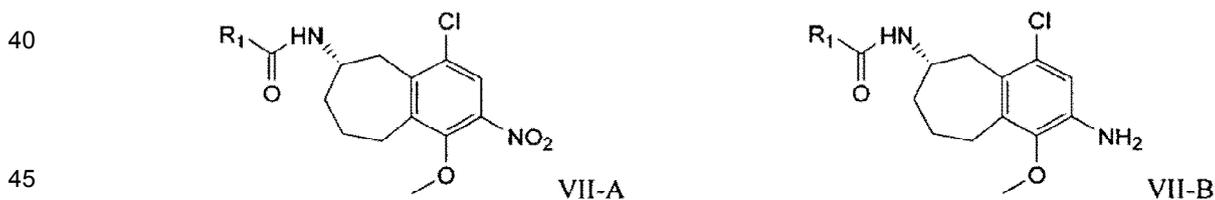
en donde R_3 es C_{1-6} alquilo. Preferiblemente, el C_{1-6} alquilo es metil, etil, propil, isopropil, butil o t-butilo, siendo particularmente preferido el metil.

20 **[0045]** Según estos métodos, un compuesto de fórmula VI, o forma de sal del mismo, se convierte en un compuesto de fórmula VII, en donde R es $-NO_2$ o $-NH_2$, o una forma de sal del mismo



Estos métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula VI, o una forma de sal del mismo, con hidrógeno, un catalizador de hidrogenación quiral y un ácido, en presencia de un solvente orgánico, por un tiempo y a una temperatura suficiente para producir el compuesto. de fórmula VII, o una forma de sal del mismo.

35 **[0046]** En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula VII es un compuesto de fórmula VII-A o VII-B:



50 **[0047]** En realizaciones preferidas, el catalizador de hidrogenación quiral es $Ru(R-C_3-TunePhos)(acac)_2$, $Ru(R-C_3-TunePhos)(OAc)_2$, $Rh(COD)(SCR-P-DuanPhos)BF_4$, o $Ru(S-C_5-TunePhos)(acac)_2$. También se contemplan mezclas de catalizadores de hidrogenación quiral.

[0048] En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es un alcohol, tolueno o una combinación de los mismos. En realizaciones preferidas, el alcohol es metanol o etanol, o una combinación de los mismos.

55 **[0049]** En otras realizaciones, el ácido es un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Un ácido mineral preferido es el ácido fosfórico.

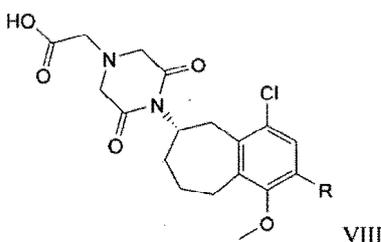
60 **[0050]** La presión del hidrógeno utilizado en estos métodos está preferiblemente por encima de la presión atmosférica, por ejemplo, entre aproximadamente 10 atm y aproximadamente 100 atm, por ejemplo, entre aproximadamente 15 atm y aproximadamente 70 atm. Las presiones de hidrógeno preferidas para usar en la producción de un compuesto de fórmula VII incluyen aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o aproximadamente 100 atm.

65 **[0051]** La conversión de un compuesto de fórmula VI, o forma de sal del mismo, en un compuesto de fórmula VII, o una forma de sal del mismo, se puede llevar a cabo por encima de la temperatura ambiente, por ejemplo, entre aproximadamente $25^\circ C$ y aproximadamente $85^\circ C$. Las temperaturas de reacción preferidas incluyen

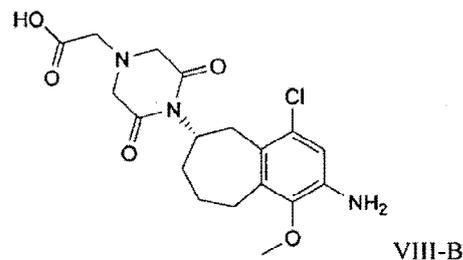
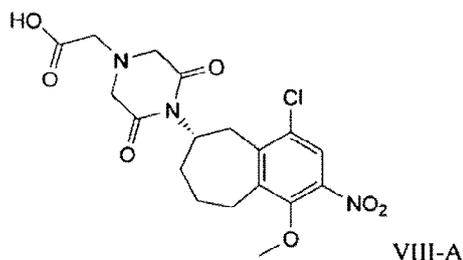
aproximadamente 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 o aproximadamente 85°C.

[0052] En realizaciones preferidas de estos métodos, se produce un compuesto de fórmula VII, o una forma de sal del mismo, que tiene un ee de al menos aproximadamente el 20%. Más preferiblemente, el ee es al menos aproximadamente 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o al menos aproximadamente el 99%.

[0053] En otras realizaciones de la descripción, un compuesto de fórmula VII, o forma de sal del mismo, se pone en contacto con ácido (2,6-dioxo-morfolin-4-il)-acético, o un derivado del mismo, durante un tiempo y en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula VIII, en donde R es -NO₂ o -NH₂, o una forma de sal del mismo

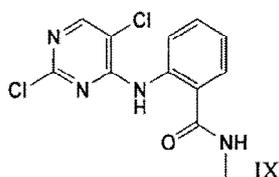


[0054] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula VIII es el compuesto VIII-A o el compuesto VIII-B:

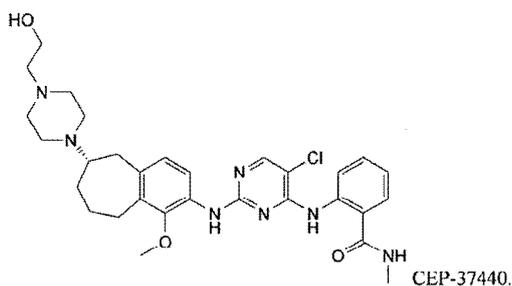


[0055] En otras realizaciones más de la descripción, se somete el compuesto de fórmula VIII, o una forma de sal del mismo a condiciones reductoras conocidas en la técnica para formar el compuesto IA, o una forma de sal del mismo.

[0056] Otras realizaciones de la descripción comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula IX

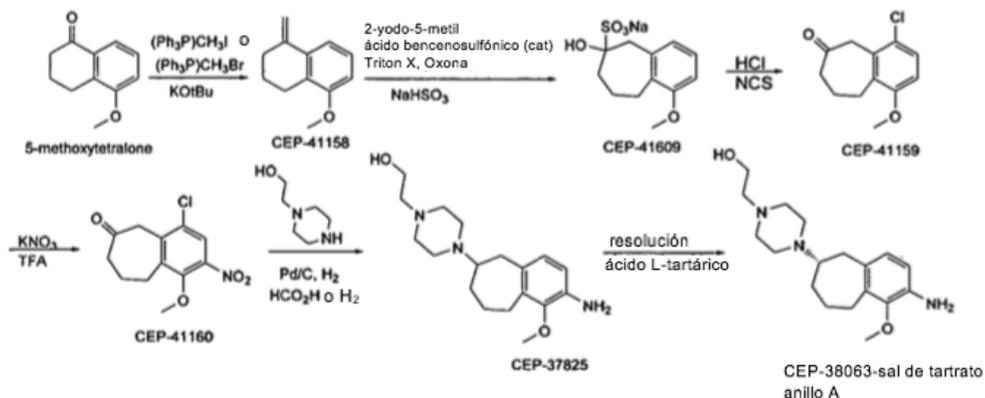


con el compuesto IA, o una forma de sal del mismo, producido de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en este documento, para producir CEP-37440, o una forma de sal del mismo



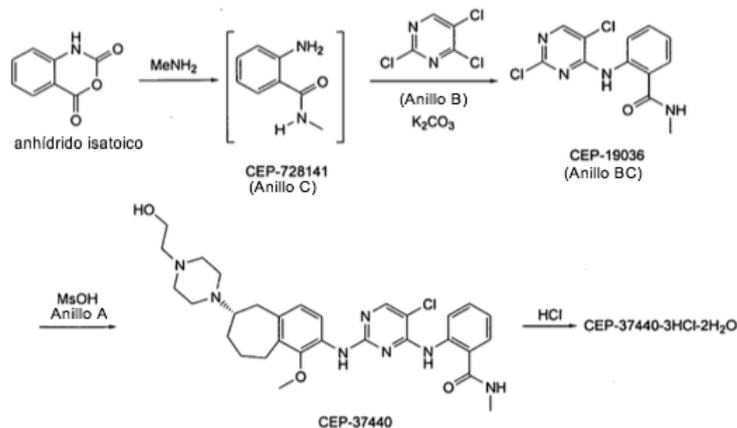
[0057] Los métodos particularmente preferidos para producir la sal de tartrato del "Anillo A" usado en la preparación de CEP-37440 de acuerdo con la descripción expuesta en el Esquema 1.

Esquema 1



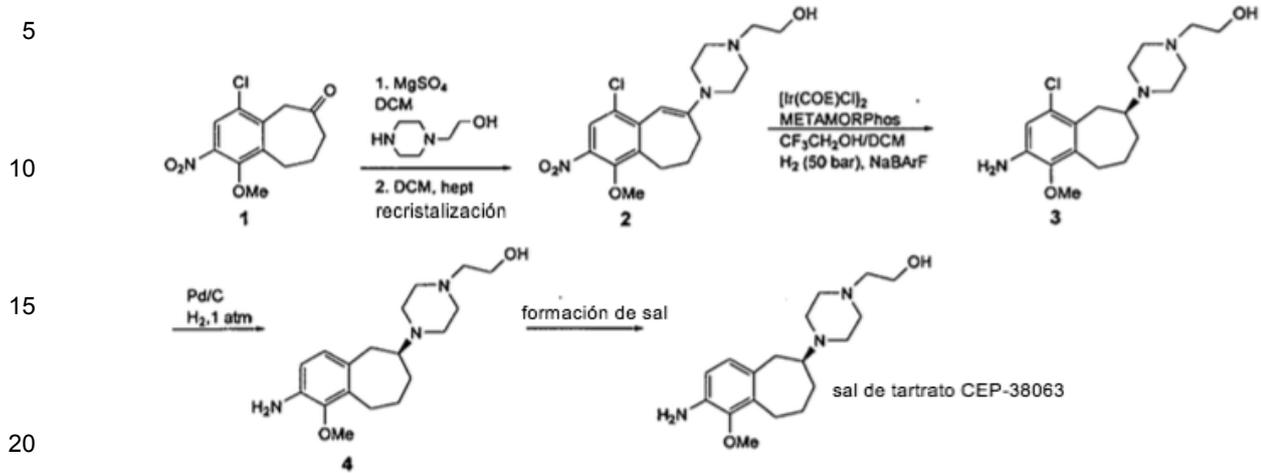
[0058] Los métodos particularmente preferidos para producir el "Anillo BC" usado en la preparación de CEP-37440 de acuerdo con la descripción se exponen en el Esquema 2. Un método ejemplar para acoplar el Anillo A con el Anillo BC para formar CEP-37440 también se representa en el Esquema 2.

Esquema 2

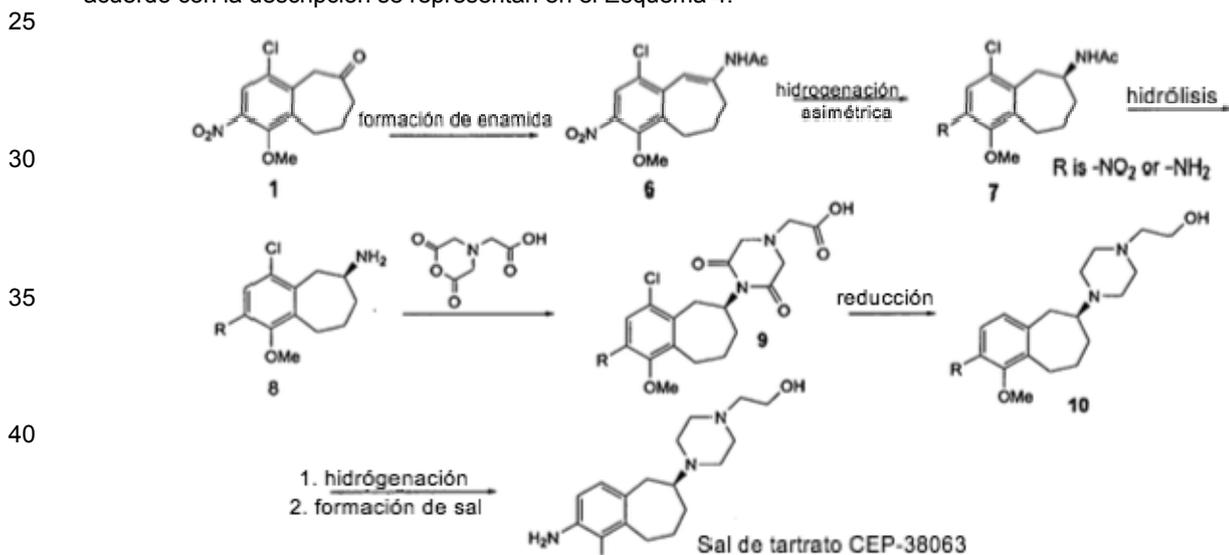


[0059] Los métodos preferidos para producir asimétricamente un intermedio para la formación de CEP-37440 de acuerdo con la descripción se representan en el Esquema 3.

Esquema 3



[0060] Los métodos preferidos para producir asimétricamente un intermedio para la formación de CEP-37440 de acuerdo con la descripción se representan en el Esquema 4.



[0061] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar las composiciones, procesos y propiedades de la presente descripción. Los ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden limitar la descripción a los materiales, condiciones o parámetros de proceso establecidos.

EJEMPLOS

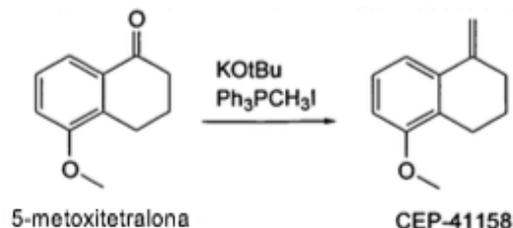
[0062] Método de HPLC quiral:

- 55
- 60
- 65
- Columna CHIRALCEL EA
 - eluyente: heptano/isopropanol (90:10)
 - flujo: 1,2 ml/min
 - detección: 220 nm y 254 nm.

Ejemplo 1**[0063]**

5

10



15

20

[0064] A un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 12 litros se le añadió metoxitetralona (500 g, 2830 mmol, 1 ec.) y $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$ (1320 g, 3264 mmol, 1,15 ec.) como sólidos a través de un embudo de polvo. Se añadió THF (5 L) y la mezcla se agitó con agitación en cabeza a 19°C. Se añadió tBuOK (525 g, 4683, 1,65 ec.) en porciones durante 2 horas para mantener una temperatura de reacción máxima de 47°C. Una solución THF de tBuOK también puede usarse con resultados similares. El embudo se lavó con THF adicional según fuera necesario. La suspensión resultante se agitó durante una hora adicional a 30°C. El análisis por HPLC mostró <0,5% de material de partida.

25

[0065] La reacción se transfirió a un matraz de un solo cuello y se concentró mediante evaporador rotatorio y el disolvente se cambió a heptanos (aproximadamente 2,5 L, eliminando la mayor cantidad posible de THF). La suspensión se filtró, lavando con 0,5 L de heptanos adicionales. El filtrado y el lavado combinados (aproximadamente 3 L) se lavaron 2 veces con agua (2 x 250 ml). Las capas acuosas se volvieron a extraer 1 vez con 0,5 L de heptanos que se combinaron con las otras capas orgánicas (el volumen total fue de aproximadamente 3,5 L).

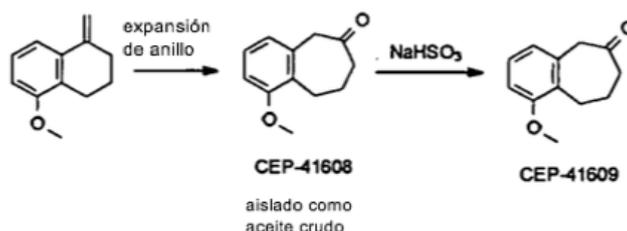
30

[0066] Para eliminar las cantidades residuales de PH_3PO , la solución se puede secar y enfriar (durante la noche en la habitación fría) para precipitar el óxido de trifenilfosfina. La filtración da como resultado un flujo de producto limpio que se puede concentrar en un aceite. Alternativamente, la corriente de producto de heptano inicial se puede pasar a través de un tapón de SiO_2 seguido de concentración a un aceite.

Ejemplo 2**[0067]**

40

45



50

55

[0068] Se cargó CEP-41158 (Reactivo limitante, ver Ejemplo 1) a un recipiente de reacción seguido de metil butil éter terciario (MTBE) (6,3 volúmenes), isopropanol (3,3 volúmenes), Triton X (0,1 volúmenes), agua (6,3 volúmenes) y ácido 2-yodo-5-metilbencenosulfónico (0,125 ec.). Mientras que se mantenía el lote a 20-25°C, se añadió oxona (0,65 ec.) en porciones durante aproximadamente 1,5 h y luego se continuó agitando a temperatura ambiente. Se usó HPLC para controlar la conversión de la reacción. Un tiempo de reacción típico fue de 4 h, pero la reacción también se puede agitar durante la noche.

60

[0069] La reacción se detuvo mediante la adición lenta de sulfito de sodio (0,5 ec.) durante 10 minutos. Se usaron tiras de prueba de peróxido para confirmar que no quedaban peróxidos. Luego se añadió NaOH (5N) a <30°C para obtener un pH de 8 (típicamente esto fue aproximadamente 2 volúmenes de 5N NaOH). Se añadió Celite y la solución se filtró. La capa acuosa se eliminó y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera antes de concentrarse hasta obtener un aceite.

65

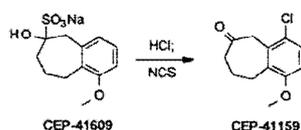
[0070] Formación de aducto de bisulfito: el aceite anterior se recogió en isopropanol (7 volúmenes) antes de agregar agua (4 volúmenes). A esta solución se le añadió lentamente una solución acuosa recién preparada de bisulfito de sodio (6,4 M, 2 ec.) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante la noche y luego se filtró. Los

sólidos se lavaron con isopropanol y luego se secaron a 40°C en un horno de vacío con una purga de nitrógeno.

Ejemplo 3

5 [0071]

10



15 [0072] A menos que se indique lo contrario, todos los volúmenes y equivalentes se basan en la carga corregida en % en peso de CEP-41609. A un reactor con camisa de 2,0 L purgado con nitrógeno equipado con un agitador de cabeza de anclaje y una sonda de termopar se cargaron 117,8 g de CEP-41609 (84,9% en peso, 100,0 g, 0,33398 moles). Luego se introdujeron 500 ml de acetonitril (5 volúmenes) y la camisa se ajustó a 15°C. Luego se cargaron 300 ml de H₂O desionizada (3 volúmenes) y la suspensión se enfrió desde aproximadamente 17°C a 10°C con agitación a 130 RPM. Se añadió HCl (86,4 mL, 11,8M, 1,019 mol, 3 equiv.) En una porción con la suspensión a 10°C. La mezcla fue exotérmica a 17,3°C y la camisa se ajustó a 22°C. La suspensión se enfrió a 13,8°C antes de volver a calentarse a 20°C en 13 minutos. La agitación se elevó a 175 RPM para mejorar la mezcla mientras que se completaba una edad de 30 minutos. Los sólidos se habían disuelto después de 30 minutos. A los 57 minutos, se detuvo la agitación y se dejó que la solución bifásica se asentara y reposara durante la noche (15 h).

25 [0073] Después de sentarse durante la noche, se reinició la agitación (175 RPM) y la camisa se ajustó a -40°C. La mezcla tardó 28 minutos en alcanzar los -15°C y en ese momento la camisa se ajustó a -20°C. Con la camisa a -20°C y la reacción a -15°C, se realizó la primera carga de N-clorosuccinimida (NCS) (28,4 g, 0,2127 mol, 0,626 equiv.). La reacción fue exotérmica a -1,2°C en 1,5 minutos. 4 minutos más tarde, con la reacción enfriada a -6,9°C y la camisa aún a -20°C, se realizó la segunda carga de NCS (85,0 g, 0,6367 mol, 1,874 equiv.). La reacción fue exotérmica a 2,2°C en 1,5 minutos. La reacción se enfrió luego a 0°C en 1 minuto y se mantuvo a 0 ± 2°C. Acetonitril (ACN) (25 ml, 0,25 volúmenes frente al % en peso de CEP-41609) se usó para enjuagar NCS residual de la pared del reactor y en la reacción justo después de la segunda carga. Después de 2 horas a 0 ± 2°C, se tomó un IPC de la capa orgánica y la HPLC mostró niveles indetectables de CEP-41608.

35 [0074] A las 2 horas y 22 minutos, el tratamiento comenzó con la adición de MTBE (650 ml, 6,5 volúmenes) durante 6 minutos a una temperatura de 0 a 1,7°C. La mezcla se agitó a 175 RPM (se logró la mezcla completa) durante 2,5 minutos, luego se detuvo la agitación y las capas se asentaron en 2,5 minutos. Luego se cortaron 280 ml de una capa acuosa a -1,6°C. A los 1500 ml restantes de la solución orgánica se cargaron 650 ml de solución de NaCl (6,5 volúmenes, 24% en peso de NaCl; 189,2 g de NaCl mezclado con 599,25 g de D.I. H₂O) durante 8 minutos a una temperatura de -1,3 a 1,7°C. La agitación se aumentó a 325 RPM para lograr una mezcla completa. La solución se dejó agitar durante 1,5 minutos antes de detener la agitación y dejar que las capas se sedimentaran en 3 minutos. Se cortaron 1000 ml de capa acuosa a -0,4°C. En los 1100 ml restantes de la capa orgánica se cargaron 650 ml de solución de NaHCO₃ (6,5 volúmenes, 7,5% en peso de NaHCO₃; 53 g de NaHCO₃ mezclados con 655,5 g de DI H₂O) durante 9 minutos a una temperatura de -0,3 a 2,6°C con agitación a 325 RPM para lograr una mezcla completa. La solución se dejó agitar durante 5 minutos y luego se detuvo la agitación y las capas se asentaron en 4 minutos. Se cortaron 800 ml de una capa acuosa (pH = 8) a 0,2°C.

50 [0075] La capa orgánica restante (1000 ml) se comprobó mediante HPLC (70,2% de CEP-41159, 17,5% de impureza 1, 5,9% de impureza 2, 2,9% de impureza 3). La camisa se ajustó a 10°C mientras que se preparaba una solución de Na₂S₂O₄ (33,4 g a 85% en peso, 0,1631 moles, en 326 ml D.I. H₂O) en un frasco Kimax tapado. 50 minutos después de cortar la capa de NaHCO₃, la capa orgánica estaba a 8,8°C. Con la camisa a 10°C, la solución de Na₂S₂O₄ se agregó en una porción con agitación a 250 RPM. La mezcla se calentó a 15,4°C y la camisa se ajustó para mantener la reacción a 15 ± 1°C durante 15 minutos. La agitación se detuvo entonces y se tomó una HPLC de la capa orgánica mientras que se mantenía la solución bifásica a 15°C. La HPLC no mostró impureza detectable 1 (76,1 A% CEP-41159, 6,4 A% de impureza 2, 3,1 A% de impureza 3, 0,54 A% CEP-41608). Después de un tiempo total de contacto de 39 minutos con una solución de Na₂S₂O₄, se cortó la capa acuosa dejando 925 ml de capa orgánica. Esta solución se mantuvo durante la noche con la camisa a 20°C.

60 [0076] Después de 16 horas y 11 minutos, la solución orgánica se drenó en un matraz de fondo redondo, enjuagando con 100 ml de MTBE (1 volumen). La solución se concentró entonces a 120 mbar con la temperatura del baño a 35°C. Una vez que se eliminaron 590 ml (5,9 volúmenes frente al % en peso de CEP-41609), la solución restante se diluyó con 550 ml de AcOH (5,5 volúmenes frente al % en peso de CEP-41609). Esta solución se concentró de nuevo a 65 mbar con la temperatura del baño a 45°C. Una vez que se eliminaron 320 ml (3,2 volúmenes frente al % en peso de CEP-41609), se detuvo la destilación y la solución restante se pesó (523,39 g) y se verificó por HPLC y ¹H RMN. La HPLC mostró 66,31 g (87,0% de rendimiento) de CEP-41159 en solución, y la

65

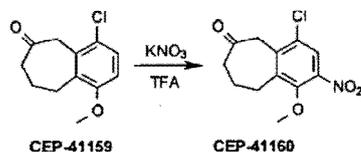
RMN mostró 96,0% en peso de AcOH (3,1% en peso de ACN, 0,9% en peso de MTBE; 93% en peso de AcOH deseado). La masa de solución de AcOH deseada se calculó a partir del ensayo de HPLC de CEP-41159 (9 x 66,31 g = 596,79 g) y también se calculó la cantidad de AcOH necesario para diluir esta masa (596,79-523,39 = 73,4 g x (1 ml/1,049 g) = 70 ml de AcOH). La solución de AcOH se transfirió de nuevo al 2 L JLR (que se había enjuagado con H₂O y se secó con un barrido de N₂ y una camisa de 40°C) y se usaron 70 mL de AcOH para enjuagar el matraz de fondo redondo y diluir la solución.

[0077] Después de estar a 20°C durante 2,5 horas, esta solución se diluyó con 199 ml de D.I. H₂O (3 volúmenes frente a CEP-41159) mientras que se mantenía la agitación a 225 RPM y la camisa a -30°C. La solución homogénea resultante se enfrió a -10°C en 21 minutos. La agitación se ajustó a 324 RPM y después de 1 minuto a -10°C se añadió a la solución (249,4 mg, Lote n° 3292-111-P1). Se formó una suspensión espesa en menos de 2 minutos (exotermia hasta -8,6°C), pero la velocidad de agitación permitió buen mezclado. Después de 29 minutos, se agregaron 332 ml de D.I. H₂O (5 volúmenes frente a CEP-41159) durante 12 minutos a una temperatura de -10 a -8°C. Se mantuvo la suspensión durante 28 minutos a -10°C y luego se filtró una muestra para verificar las pérdidas de licor madre. Las pérdidas parecían buenas a 7,7 mg/g (deseado <9 mg/g). Después de 50 minutos a -10°C con toda el agua añadida, la suspensión se filtró. La filtración fue rápida, tomando <1 minuto. El matraz y la torta se lavaron con 265,3 ml de una temperatura ambiente de 25% en volumen de AcOH/H₂O (4 volúmenes frente a CEP-41159). Los licores madre resultantes y el lavado se ensayaron y se encontró que contenían pérdidas del 6,7% (4,0 mg/g CEP-41 159). Los sólidos se mantuvieron en el filtro con el vacío tirando aire a través de ellos y con papel de aluminio manteniendo la luz de ellos.

[0078] Después de 67 horas y los sólidos se dejaron en el filtro durante otras 48 horas. Se recuperaron un total de 58,08 g de sólidos algodonosos blancos y se verificaron mediante HPLC y ¹H RMN. HPLC indica que los sólidos fueron de 100 A% y 102,7% en peso, mientras que la RMN mostró solo niveles traza de AcOH. En base a estos datos, los sólidos se consideraron 100% puros y el rendimiento fue de 76,2%.

Ejemplo 4

[0079]



[0080] Todos los volúmenes y equivalentes se basan en la carga corregida en % en peso de CEP-41159, a menos que se indique lo contrario. El nitrato de potasio (22,99 g, 0,2274 mol, 1,02 equivalentes) se disolvió en ácido trifluoroacético (TFA) (125 ml, 2,5 volúmenes). Esta disolución tomó ~5 minutos con agitación vigorosa. CEP-41159 (50,0 g, 0,2229 mol, 1,00 equivalentes) se recogió en TFA (125 ml, 2,5 volúmenes) a 22°C. Esta solución se enfrió a -13°C durante 21 minutos y luego se inició la adición de la solución de nitrato de potasio/TFA. Esta solución se añadió en cuatro porciones iguales. Después de agregar cada porción, se realizó una HPLC en una muestra de la reacción para evaluar si la reacción había progresado. La muestra se diluyó en ACN antes de que se calentara, ya que un aumento de la temperatura probablemente causaría una reacción adicional. La HPLC después de que se completó la primera adición (la adición tomó 13 minutos a una temperatura de -13 a -6,2°C) mostró una conversión del 20,9%. El lote se enfrió a -13°C y la segunda adición se realizó durante 5 minutos a una temperatura de -13 a -1,2°C. La HPLC después de la segunda adición mostró una conversión del 43,6%. Después de volver a enfriar la reacción a -13°C, se inició la tercera adición. Esta tercera adición se realizó durante 5 minutos a una temperatura de -13 a -2,7°C, y la HPLC mostró una conversión del 70,1%. Después de volver a enfriar la reacción a -13°C, se inició la adición final. Esta adición final se realizó durante 3 minutos a una temperatura de -13 a -7,5°C, y la HPLC mostró una conversión del 98,9%. La reacción se mantuvo a -13°C mientras que el acetato de sodio (22,85 g, 0,2787 mol, 1,25 equivalentes) se recogió en agua DI (600 ml, 12,0 volúmenes). Después de 19 minutos a una temperatura de -14 a -13°C, la reacción se diluyó con la mitad de la solución de acetato de sodio durante 3 minutos, mientras que la reacción se calentaba de -14°C a 14,5°C. La solución resultante se calentó a 22°C durante 14 minutos y se sembró con CEP-41160 (50 mg, 0,001 x CEP-41159). La suspensión resultante se dejó agitar durante la noche. Después de 15 horas y 51 minutos, la segunda mitad de la solución de acetato de sodio se añadió durante 12 minutos a 21,6-22,6°C. La suspensión resultante se agitó durante 34 minutos y luego se analizó en busca de pérdidas. Las pérdidas fueron de 2,88mg/g. La suspensión se filtró luego 1 hora 07 minutos después de que se realizó la adición de la solución final de acetato de sodio. El recipiente de reacción y la torta se lavaron con agua DI (200 ml, 4,0 volúmenes). Los licores madre y el lavado se combinaron y se analizaron por HPLC para determinar que contienen un 4,3% del producto. Los sólidos se secaron en el filtro al aire libre con el vacío tirando de la parte inferior del filtro. Después de 4 horas y 52 minutos de secado, se recuperaron 52,985 g de CEP-41160. Estos fueron sólidos

una relación 1:1 de base libre a ácido. Después de calentar las sales a 80°C y enfriarse, los sobrenadantes de los viales que contienen sólidos se examinaron para determinar tanto el exceso diastereomérico (con respecto a la sal no deseada de CEP-38062) como la concentración de CEP-38062 que quedaba en solución. Ver tabla 2.

5

Tabla 2

Entrada	Disolvente	Ácido	Pureza de supernatante (% de)	Supernatante conc. CEP-38062 (mg/mL)
1	EtOH	(-)-CSA	3,5	18,5
2	EtOH	(-)-CSA	1,8	16,7
3	EtOH	(+)-tartárico	17,4	2,5
4	MeOH	(+)-tartárico	-2,4	11,8
5	2-PrOH	(+)-tartárico	-0,2	12,5
6	<i>i</i> -BuOH	(+)-tartárico	-0,4	20,7
7	1-PrOH	(+)-tartárico	-0,8	17,0
8	EtOH	(-)-DTTA	45,5	35,6
9	EtOH (95%)	(-)-DTTA	10,5	16,0
10	MeOH	(-)-DTTA	18,7	21,2
11	2-PrOH	(-)-DTTA	51,1	8,8
12	2-PrOH (90%)	(-)-DTTA	37,9	12,7
13	<i>i</i> -BuOH	(-)-DTTA	45,9	7,1
14	H ₂ O	(-)-DTTA	0	3,1
15	(CH ₂ OH) ₂ (75%)	(-)-DTTA	7,7	11,4
16	1-PrOH	(-)-DTTA	48,7	14,4

35

[0088] Las condiciones de las entradas 8, 10, 11 y 16 (Tabla 2) se repitieron en una escala de 80 mg en un matraz de fondo redondo. La base libre racémica se disolvió en disolvente a temperatura elevada (50-60°C) y se añadió (-)-DTTA (1,0 equiv.) como solución. En cada caso, los sólidos se formaron de inmediato. Las mezclas se enfriaron a temperatura ambiente, se agitaron durante la noche y se filtraron. Se analizaron sólidos de torta húmeda y sobrenadantes. En cada caso, las concentraciones de sobrenadante de la sal diastereomérica no deseada fueron mucho menores que en el cribado inicial. Ver tabla 3.

40

Tabla 3

45

Entrada	Disolvente	Pureza de torta húmeda (% de)	Pureza de supernatante (% de)	Supernatant conc. CEP-38062 (mg/mL)
1	MeOH	13,8	64,7	6,2
2	EtOH	2,7	60,1	1,1
3	1-PrOH	1,7	52,6	0,7
4	2-PrOH	0,9	46,7	0,4

50

[0089] Se completó un segundo cribado de sal de 96 miembros utilizando el CEP-37825 racémico (1,0 g) con el kit de resolución de ácidos de ChiroSolv Serie 2. Se emplearon 8 ácidos y 12 sistemas de solventes en este kit con una relación 1:1 de base libre a ácido. Este cribado resultó en más aceites que el primer cribado. Ver Tabla 4.

55

60

65

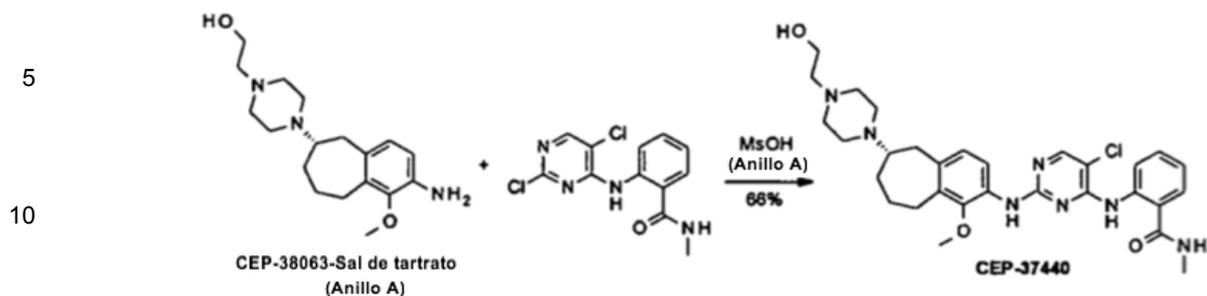
Tabla 4

Entrada	Disolvente	Ácido	Pureza de supernatante (% de)	Supernatante conc, CEP-38062 (mg/mL)
1	H ₂ O	(+)-DCA	-44,2	4,0
2	1-BuOH	(-)-quinic	-0,36	8,4
3	2-PrOH	(-)-quinic	-1,1	14,4
4	2-PrOH (90%)	(-)-quinic	-1,2	12,8
5	<i>i</i> -BuOH	(-)-quinic	-1,8	11,1
6	1-PrOH	(-)-quinic	-1,4	14,7
7	EtOH	(-)-DBTA	25,2	8,1
8	EtOH (95%)	(-)-DBTA	9,6	11,6
9	2-PrOH	(-)-DBTA	33,2	11,7
10	2-PrOH (90%)	(-)-DBTA	16,1	14,8
11	<i>i</i> -BuOH	(-)-DBTA	6,2	4,7
12	H ₂ O	(-)-DBTA	7,74	4,9
13	1-PrOH	(-)-DBTA	9,4	13,1
14	EtOH	(-)-tartárico	0,81	6,6
15	EtOH (95%)	(-)-tartárico	0,27	4,7
16	2-PrOH	(-)-tartárico	-,62	4,7
17	<i>i</i> -BuOH	(-)-tartárico	0,63	8,6
18	1-PrOH	(-)-tartárico	-1,9	9,0

Ejemplo 6: Procedimiento para CEP-19036 (paso de amidación y acoplamiento)

[0090] En un reactor de vidrio con camisa de 20 L se cargó anhídrido isoatoico (500 g, 3,06 mol) y etanol (2500 ml). Esto fue seguido por la adición controlada de metilamina al 30% en peso en etanol (378,5 g, 3,98 mol) diluido adicionalmente con etanol (330 ml) durante 70 minutos desde un embudo de adición a 20±5°C. La mezcla resultante se agitó a 20±5°C durante 60 min y se comprobó mediante HPLC para completar la reacción (<1 A% SM). Una vez completado, se añadió NaCl al 13% (preparado disolviendo 390 g de NaCl en 2610 ml de agua DI) durante 20,0 min. La mezcla resultante se agitó a 20±5°C durante 10 min y luego se dejó sedimentar durante 10 min. Se eliminó la capa acuosa inferior. La capa orgánica se lavó con NaCl al 26% (preparado disolviendo 792 g de NaCl en 2210 ml de agua DI). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con acetato de etil (5100 ml). El extracto de acetato de etil se combinó con el lote y se concentró a presión reducida (50-80 mmHg) a 30-40°C en un matraz de fondo redondo de 12 L hasta que el volumen del lote fue de aproximadamente 1,5 L (3 veces el peso del anhídrido isoatoico). Al residuo se le añadió acetato de etil (5100 ml), que luego se concentró a presión reducida (50-80 mmHg), por segunda vez, hasta aproximadamente 1,5 L (3 veces el peso de anhídrido isoatoico). Al lote concentrado se añadieron 5,0 L de acetonitril. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se filtró a través de una almohadilla de Celite en un embudo de vidrio sinterizado con porosidad fina. La almohadilla se enjuagó con acetonitril (500 ml) y el enjuague se combinó con el lote. El filtrado transparente se transfirió a un reactor de vidrio con camisa de 20 L. Se agregaron la base de Hunig (712,6 g) y 2,4,5-tricloropirimidina (657,3 g). La solución resultante se calentó a 73±3°C y se agitó a 73±3°C hasta que la reacción se completó como se indica mediante una prueba en proceso. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0±5°C durante 30 minutos y se agitó a esta temperatura durante 1-2 horas. El producto se recogió por filtración al vacío en un embudo de vidrio sinterizado. La torta se enjuagó con acetonitril (1240 ml) y se secó al vacío con una purga de nitrógeno hasta que el contenido de agua residual y acetonitril fue inferior al 1% en peso por análisis de RMN y titulación de KF. Se obtuvo un total de 746,3 g (81,9% de rendimiento total) de CEP-19036 como un sólido de color canela claro con los siguientes atributos de calidad: 99,8 A%, 98,99% en peso, 0,1% en peso de NaCl, 0,1% en peso de H₂O, 0,1% en peso de acetonitril.

Ejemplo 7**[0091]**



15 **[0092]** Se cargó sal de tartrato de CEP-38063 (30,1 g de sal, reactivo limitante) en un recipiente junto con 10 volúmenes de agua y 10 volúmenes de diclorometano. A temperatura ambiente, se añadió NaOH (solución acuosa 10 N, 2 equiv.) y se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica inferior se retiró y la capa acuosa se lavó una segunda vez con 10 volúmenes de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 volúmenes) y luego se concentraron al vacío por destilación. Al concentrado, se añadió 1-metoxi-2-propanol (12,7 volúmenes) junto con CEP-19036 (1,25 equiv.) y ácido metanosulfónico (2,75 ec.). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante aproximadamente 48 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (14 volúmenes) y diclorometano (14 volúmenes) y se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica inferior se cortó para desperdiciar antes de agregar 14 volúmenes adicionales de diclorometano y NaOH (10N, 3,6 equiv.). Se eliminó la capa orgánica inferior y se lavó la fase acuosa con 14 volúmenes adicionales de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío por destilación. Se añadió isopropanol (30 volúmenes) y agua (0,6 volúmenes) y se calentó a 70°C. La solución resultante se enfrió a 50°C antes de agregar agua adicional (5,8 volúmenes), lo que resulta en la cristalización. La suspensión se enfrió luego a temperatura ambiente, se filtró y se secó a 60°C para proporcionar un rendimiento del 74% del producto con una pureza >99%.

30 **Ejemplo 8: Procedimiento para CEP-37440-3HCl-2H₂O (formación de sal)**

35 **[0093]** Se combinó la base libre (145,83 g, 251,4 mmol) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 L equipado con agitación superior y un embudo de adición. A estos sólidos se añadió nBuOH que dio como resultado una solución turbia amarilla (libre de sólidos grandes) Después de agitarse durante 40 minutos. La precipitación ocurrió inmediatamente y se observó una ligera exotermia a 23°C. La suspensión resultante se calentó a 85°C durante 45 minutos. Cerca de 60°C, los sólidos se disolvieron. Una vez que el calentamiento alcanzó 80°C, se añadió HCl (2,5 M en 1:1:1 MeOH/EtOH/agua, 307 ml, 767 mmol) mediante adición durante 4 minutos y se recogieron cristales de siembra (CEP-37440 H₂A₃, 1,7 g). adicional. La semilla se mantuvo y se formaron más sólidos durante una hora a 85°C. La solución se enfrió luego a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió más a 2°C durante 30 minutos adicionales. La suspensión se agitó a 0-5°C durante 1 h, luego se filtró, lavando con 0°C de nBuOH (400 ml). Las dimensiones iniciales de la torta (cilindro) tenían una altura de 6,0 cm con un diámetro de 13,5 cm. Después del lavado, la torta comprimida tenía 4,3 cm de altura. Las pérdidas del licor madre fueron de aproximadamente 0,5%. Los sólidos resultantes se secaron en un horno de vacío a 60°C durante 24 h (con N₂ purgando después de las primeras 16 h) para dar 162 g del producto deseado (98,8 HPLC de pureza, 88% de rendimiento aislado, suponiendo un 100% en peso de material de partida, nBuOH residual al 0,5% por RMN, XRPD y m.p. confirmaron la forma de sal de H₂A₃).

Ejemplo 9: Formación de enamina e hidrogenación.

50 **[0094]**

55

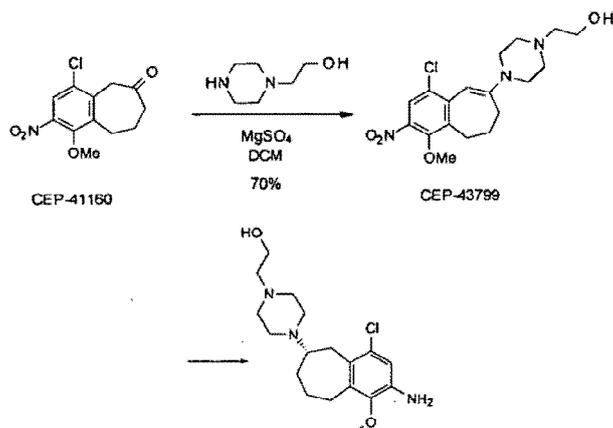
60

65

5

10

15



20

25

[0095] A CEP-41160 (10 g) se le añadió MgSO_4 (2,5 g, 25% en peso) y diclorometano (8 volúmenes de CEP-41160) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 días. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró hasta obtener un aceite. El aceite se llevó luego a MTBE (70 ml, 7 volúmenes), lo que dio como resultado la cristalización. La suspensión se enfrió a 0°C y el producto se filtró lavando con MTBE frío. El producto se secó con nitrógeno al vacío para proporcionar 10,5 g del producto (68%). Podrían aplicarse cristalizaciones adicionales de MTBE para aumentar la pureza según se desee.

30

35

[0096] Antes de la reacción, el NaBARF se secó por co-evaporación con tolueno seco (3 veces) para eliminar trazas de agua. El trifluoroetanol se secó sobre tamices moleculares (Union Carbide, Tipo 13X). En un Schlenk presecado, la cantidad apropiada de precursor $[\text{Ir}(\text{COE})_2\text{Cl}]_2$ y RD81 se disolvió en DCM seco. Después de agitarse la solución durante 30 minutos, se añadió NaBARF y se agitó durante 30 minutos adicionales. En un Schlenk separado, la cantidad apropiada de sustrato se disolvió en trifluoroetanol seco y se agitó durante 30 minutos. A un autoclave de alta presión presecado, tanto la solución de catalizador como la solución de sustrato se transfirieron bajo una corriente suave de nitrógeno seco. El autoclave se cerró y se presurizó a 50 bares de hidrógeno y se agitó durante el tiempo de reacción deseado. A continuación, el autoclave se ventiló y se recogió la mezcla de reacción. Elaboración de las muestras: todos los compuestos volátiles se eliminaron al vacío.

[0097] La producción de 40 gramos de producto se realizó de acuerdo con la siguiente Tabla 5.

40

Tabla 5

45

50

55

	Ejecución 1 (0,2M)	Ejecución 2 (0,3M)
$[\text{Ir}(\text{COE})_2\text{Cl}]_2$ (Strem, Lote 20534600)	1,0 mM	1,0 mM
NaBARF	1,2 equiv,	1,2 equiv,
Ligando RD81 (Lote ZA395)	4,4 equiv,	4,4 equiv,
Temperatura	21°C	21°C
Presión H_2 (Praxair, 5,0)	50 bar	50 bar
Tiempo	20 h	20 h
Solvente	DCM/TFE	DCM/TFE
TFE (ABCR, Lote 1031206)	66%	66%
Sustrato (CEP-43799) (Lote: 43487-72)	0,2 M	0,3 M
Volumen total	450 mL	360 mL
Velocidad de agitación	1000 rpm	1750 rpm
Sistema	Autoclave de 1L	Autoclave de 1L

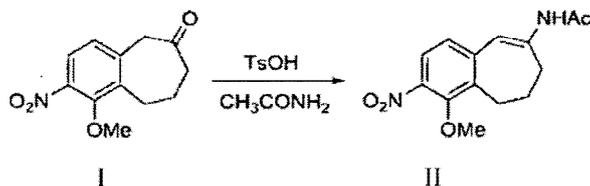
60

Ejemplo 10

65

[0098]

5



10

[0099] La preparación del sustrato de hidrogenación se realizó por condensación de la cetona (1 ec.) y amida (1,1 ec. - 1,3 ec.) catalizada por TsOH (0,05 ec. A 0,1 ec.) en tolueno.

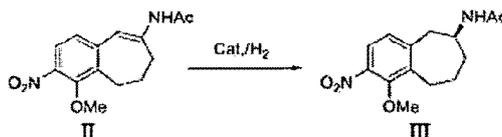
15 **[0100]** A una solución de I (4,7 g, 20 mmol) en tolueno (30 ml, 7 vol) se le añadió acetamida (1,54 g, 26 mmol, 1,3 equiv.) y TsOH.H₂O (0,02 g, 1 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla se sometió a reflujo bajo N₂ equipado con un aparato Dean-Stark para eliminar el H₂O. El progreso de la reacción se controló por TLC. Cuando se completó la reacción, la mezcla se enfrió. La solución se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/acetato de etil (5/1 → 1/1, v/v) como eluyente para dar el producto deseado como un sólido amarillo (5,0 g, rendimiento del 90%).

20

Ejemplo 11

25

[0101]



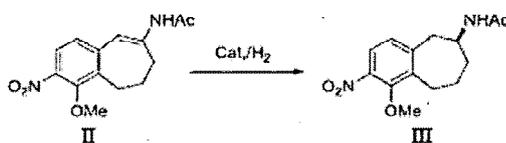
30

35 **[0102]** Las hidrogenaciones asimétricas se realizaron utilizando Ru(R-C₃-TunePhos)(acac)₂ catalítica en metanol con 0,25 ec. de H₃PO₄ (20 mg/ml), a aproximadamente 30, 50 y 70°C utilizando 10, 20, 35, 50 y 70 atm de H₂. Los tiempos de reacción fueron aproximadamente 15 -18 h. Se lograron conversiones de >99%. Se observaron excesos enantioméricos (%) de 67% - 82%.

Ejemplo 12

40

[0103]



45

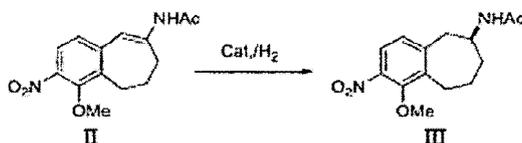
50 **[0104]** Las hidrogenaciones asimétricas se realizaron utilizando Ru(S-C₅-TunePhos)(acac)₂ catalítica en metanol o etanol con 0,063 ec., 0,125 ec. 0,25 ec., y 0,5 ec. de H₃PO₄ (20 mg/ml), a aproximadamente 50, 70 y 90°C utilizando 20, 50, 70 y 75 atm de H₂. Los tiempos de reacción fueron de aproximadamente 15 - 18 h. Se lograron conversiones de >99%. Se observaron excesos enantioméricos (%) de 79% - 86%.

55

Ejemplo 13

[0105]

60



65

5 **[0106]** En una guantera, a un hidrogenador (con revestimiento de vidrio) se agregó el sustrato (4,14 g, 15 mmol), Ru(S-C₅-TunePhos)(acac)₂ (13,8 mg, 0,015 mmol, TON1000), H₃PO₄ (9 ml, 20 mg/ml en CH₃OH, 0,125 equiv.), CH₃OH (19 ml, 7 vol) y una barra de agitación magnética. El hidrogenador se selló y se sacó de la guantera. El hidrogenador se cargó con hidrógeno a 50 atm. y se colocó en un baño de aceite. La mezcla de reacción se agitó a 50 atm. a 50°C durante 48 h. Después de liberar cuidadosamente el hidrógeno, se concentró la mezcla de reacción. La recristalización en CH₃OH (55 ml) dio el producto deseado en forma de un sólido blanquecino (2,29 g, 55% de rendimiento).

10 Referencias:

[0107]

15 Allwein, SP et al., Org. Process Res. Dev. 2012, 16, 148-155.

Purohit, VC Org. Lett. 2013, 15, 1650-1653.

WO2008/051547

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

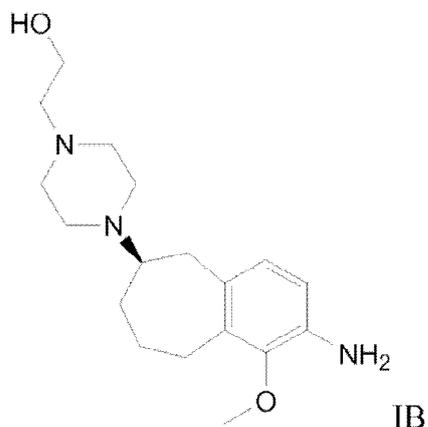
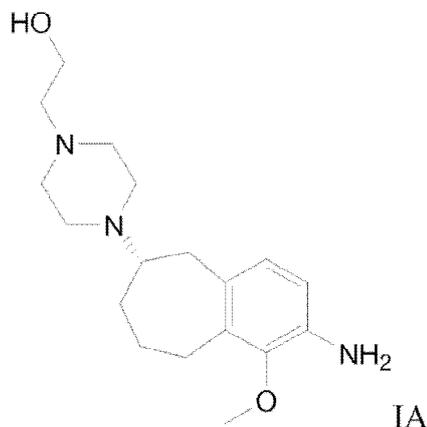
1. Un método que comprende resolver una mezcla de compuestos IA y IB

5

10

15

20



25

en presencia de ácido L-tartárico;
en un sistema disolvente que comprende un alcohol y agua;
para producir la sal de ácido L-tartárico del compuesto IA.

2. El método de la reivindicación 1, en el que el alcohol es metanol.

30

3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que la sal de ácido L-tartárico del compuesto IA se produce con un exceso diastereométrico de al menos el 85%.

35

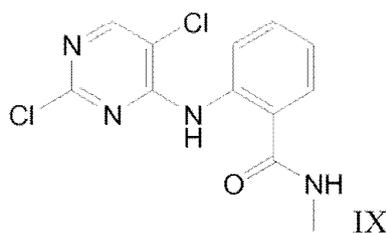
4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la resolución se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 40°C.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la concentración de la mezcla de compuestos IA y IB en el sistema disolvente es de aproximadamente 0,02 g/ml a aproximadamente 1 g/ml.

40

6. Un método que comprende
ponerse en contacto con un compuesto de fórmula IX

45



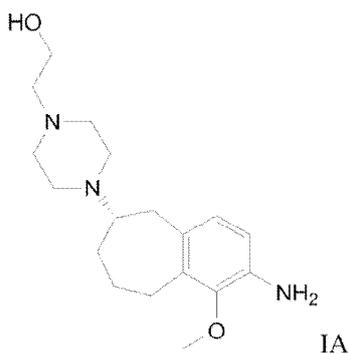
50

con un compuesto IA, o una forma de sal del mismo

55

60

65



producido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para producir un compuesto que es CEP-37440, o una forma de sal del mismo.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

