

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 341**

51 Int. Cl.:

C07D 211/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2016** **PCT/EP2016/075391**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.04.2017** **WO17068129**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2016** **E 16784529 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019** **EP 3365327**

54 Título: **Proceso para la preparación de fexofenadina y de productos intermedios usados en ella**

30 Prioridad:

22.10.2015 EP 15191020

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

01.07.2020

73 Titular/es:

**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)**

**Brüningstraße 50
65929 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**WEHLAN, HERMUT;
ROSSEN, KAI y
BILLEN, GUENTER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 770 341 T3

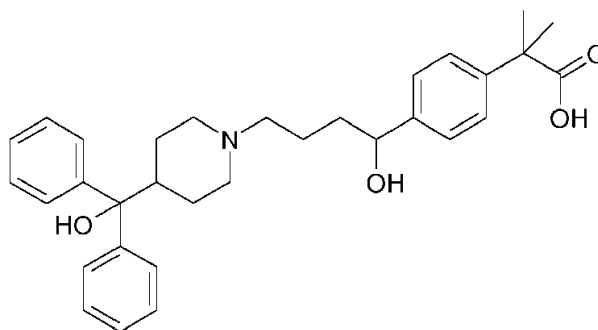
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de fexofenadina y de productos intermedios usados en ella

Antecedentes de la invención

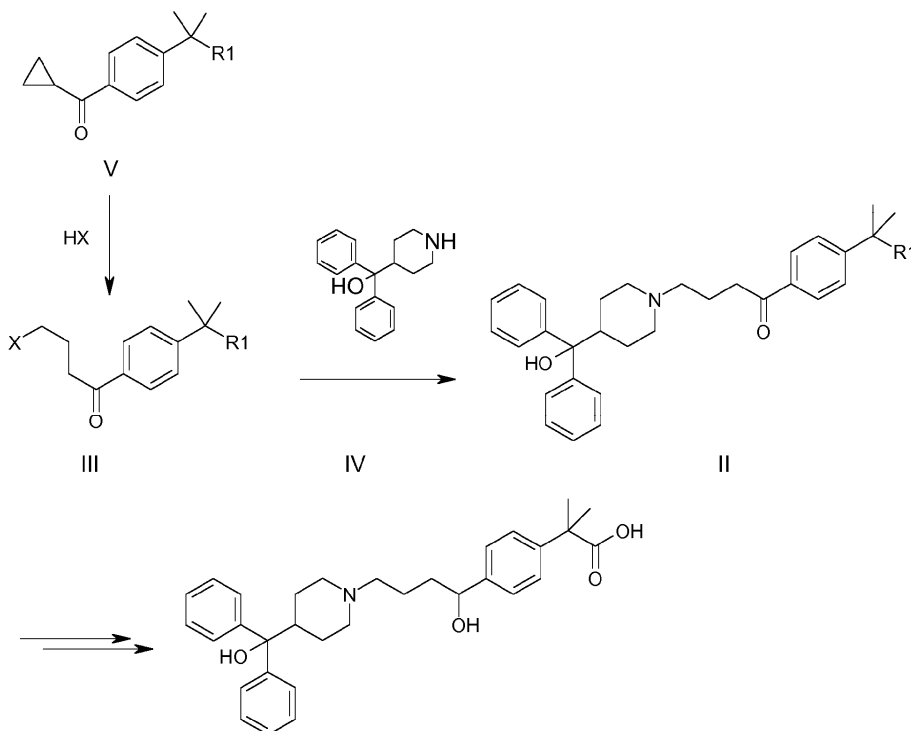
- 5 La presente invención se refiere a un proceso químico para la fabricación de fexofenadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y a la fabricación de ciertos productos intermedios necesarios en dicho proceso. La fexofenadina es un compuesto de la fórmula I



I

La fexofenadina es un fármaco farmacéutico antihistamínico para el tratamiento de los síntomas de alergias y es un broncodilatador (documento de patente US 4.254.129, Richardson-Merrell Inc.).

- 10 La síntesis general conocida para la fexofenadina mediante compuestos de la fórmula II y su conversión en fexofenadina se muestra en el Esquema A a continuación. Se alquila un compuesto de halógeno de la fórmula III por el compuesto de la fórmula IV, que también se designa un azaciclono (documento de patente US 2.804.422, Merrel), dando un compuesto ceto de la fórmula II, seguido por reducción de la cetona e introducción de la funcionalidad de ácido propiónico bien por saponificación/hidrólisis ($R_1 = \text{éster carboxílico, amida, nitrilo}$) o introducción del grupo carbonilo por oxidación ($R_1 = \text{CH}_2\text{OR}_2$, R_2 es acetilo, benzoílo o hidrógeno) o por carbonilación ($R_1 = \text{H}$), dando la fexofenadina de la fórmula I. La conversión de ciclopropililcetonas V en las gamma-halocetonas III requeridas con ácidos o ácidos de Lewis también se describe en la bibliografía.

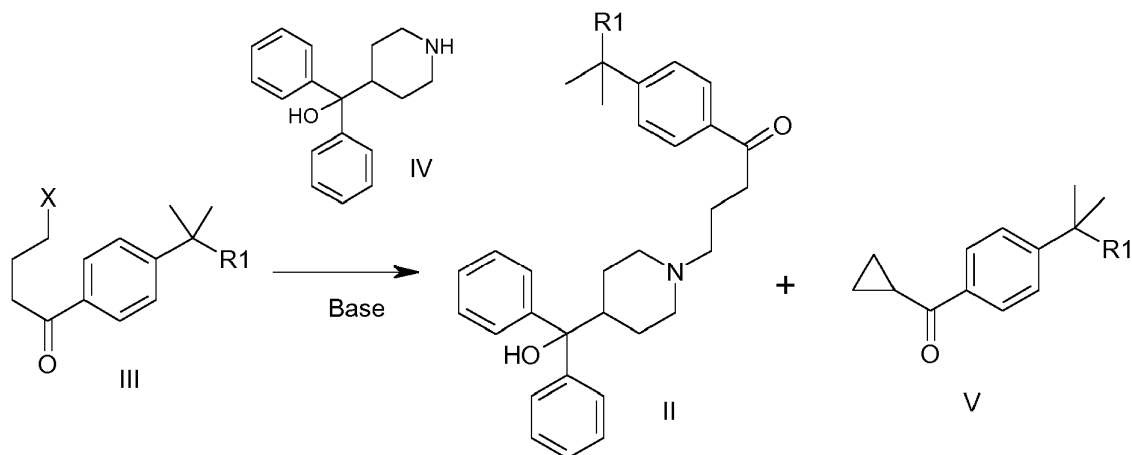


I
Esquema A

La estrategia para usar III se describe en el documento de patente US 6.340.761 (Merrel), en el Esquema L y por los ejemplos 43 a 60, donde x es cloro y R1 es un éster o una funcionalidad amida. La preparación de un compuesto gamma-haloceto de la fórmula III (X es cloro, R1 es COOEt) a partir del precursor V cíclico correspondiente con cloruro de hidrógeno seco se describe en la columna 49, Ejemplo 12. El compuesto de la fórmula V se describe y se usa como una fuente para preparar un compuesto de la fórmula III (por ejemplo, los esquemas H o I), en donde R1 es un ácido carboxílico o un éster de ácido carboxílico.

Se informa de un compuesto similar de la fórmula III (con x = yoduro y R1 = nitrilo) en el documento de patente WO 2002/010115 A1 (Texcontor) donde se describe su preparación a partir del precursor de ciclopropilo con yoduro de trimetilsililo (página 6, Ejemplo 9).

Este enfoque también se describe por Wang et al. (Org. Proc. Res. and Dev. 2010, 14, 1464-68) en donde se describe un compuesto de la fórmula III (R1 es nitrilo) y se hizo una investigación detallada de su reacción con diversos grupos salientes x (X = cloro, bromo o tosilato) con rendimientos de aproximadamente 30 a 60 % en condiciones variables (Tabla 2 en Wang et al., reacción de compuestos 6a-d con 7 para formar 8 pero también 8a). En la competición con el compuesto de alquilación V deseado se forma como un producto secundario. El producto V obtenido como producto secundario (compuesto 8a en Wang et. al) explica el bajo rendimiento, ya que ya no reacciona más en estas condiciones de reacción para la alquilación de III con IV (Esquema B). Este producto secundario V es el resultado de una reacción de ciclación del compuesto III que compete simultáneamente con la reacción bimolecular deseada de sustitución de III con IV. Esta reacción de ciclación es independiente de la presencia y la concentración de azaciclono IV y ocurre como alquilación de cetona intramolecular dentro de III que es fácil incluso con bases débiles tales como NaHCO₃ o Et₃N como se usa en la Tabla 2. Estas reacciones se conocen por ser muy rápidas con velocidades de reacción demasiado rápidas para ser medidas fácilmente.



Esquema B

En las condiciones de reacción descritas por Wang, el compuesto V es un producto final muerto, que no reacciona más con el compuesto IV, y así no forma el compuesto II. Los inventores han confirmado de hecho que una reacción adicional de V con IV no tiene lugar haciendo reaccionar el compuesto IV con un compuesto de la fórmula V, en donde R1 es CN, en las diversas condiciones de reacción descritas en la Tabla 2 de Wang et al. (véase el Ejemplo de referencia 1 a continuación). No se observó formación de II a partir de V dentro del límite de detección (<0,1 %).

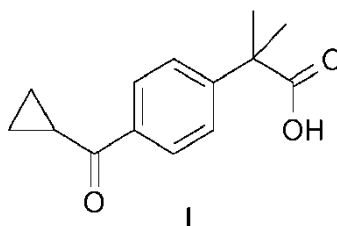
Así, los compuestos de gamma-halógeno de la fórmula III obtenidos por la apertura de ciclopropilo de V y la posterior reacción con azaciclono como se muestra en el esquema A tienen todas las desventajas descritas para los Esquemas A y B, concretamente la fácil reacción inversa que vuelve a formar la ciclopropilcetona V final muerta por alquilación de cetona intramolecular.

Además del rendimiento frecuentemente bajo en la etapa de alquilación, la síntesis descrita para los compuestos de la fórmula III implica o secuencias químicas largas (4-5 etapas) que usan reactivos peligrosos, altamente tóxicos y caros, o padecen rendimientos bajos y transformaciones químicas no selectivas.

Aunque sería ventajoso, solo algunas referencias tratan la idea de una reacción directa de un compuesto de la fórmula V con IV para obtener un compuesto de la fórmula II. El documento de patente WO 95/00482 (Albany Mol. Research) o el documento de patente US 5.750.703 equivalente describen el uso de regioisómeros sustancialmente puros de un compuesto de la fórmula V (R1 es COOH o COOEt) para preparar un compuesto de la fórmula III (X es cloro o yodo) y además un compuesto de la fórmula II. Además, en la página 29 y en la

página 30, líneas 1 - 14, la reacción de estos regioisómeros puros de V con azaciclonol se describe en términos generales por ser "llevada a cabo en un disolvente adecuado, preferentemente en presencia de una base y opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis tal como sales de magnesio, cesio o calcio, o cloruro de trimetilsililo o en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de potasio durante aproximadamente 4 a 120 horas a una temperatura ..." (página 30, líneas 1ff.). Sin embargo, no se da ejemplo de esta conversión. De hecho, en esta descripción se implica otra vez la abertura sintéticamente equivalente de la ciclopropilcetona V con el haluro nucleófilo en condiciones ácidas tales como el uso de TMSCl solo o en presencia de un ácido de Lewis y posiblemente yoduro de potasio, seguido por el acoplamiento del compuesto resultante III en condiciones básicas como se describe, por ejemplo, por Huang. Por consiguiente, no es evidente para un experto en la técnica qué condiciones de reacción se deben elegir, si las hay, que permitirían una conversión directa del ácido o precursor de éster V para obtener el compuesto II.

El documento de patente WO 03/000658 (Aurobindo Pharma) también reivindica la conversión de un compuesto designado por la fórmula I



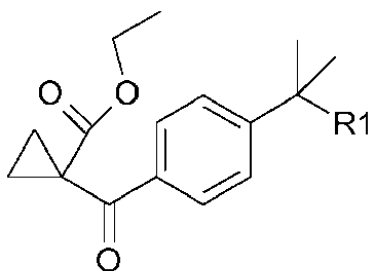
con azaciclonol en II en las denominadas "condiciones eficaces para formar el compuesto de derivado de piperidina" designado allí XI (página 5). Sin embargo, en la práctica (Ejemplo 7), las condiciones son nuevamente las que convierten primero el compuesto de ciclopropilo I en un compuesto de la fórmula III como se muestra en el Esquema A (R1 es COOH) que en la etapa posterior se acopla con azaciclonol.

El documento de patente WO2006/034092 (AMR technologies) describe la síntesis de fexofenadina de diversas formas. En el Esquema 4 (página 26) se muestra la reacción de un compuesto 10 (correspondiente al compuesto de la fórmula V en donde R1 es COOMe) con azaciclonol en donde se describe que la reacción se hace en presencia de TsOH. En el Esquema 3 la publicación por Yovell et al. (J.Org. Chem. 42, 850-855, 1977) se refiere a estas condiciones de reacción. Sin embargo, la reacción no se realizó (indicada por la flecha discontinua - véase el párrafo 0046/página 20 para explicación; no se da ejemplo). La referencia citada de Yovell et al. investiga ella misma el acoplamiento directo de ciertas ciclopropilcetonas con aminas secundarias, tales como piperidina (Tabla I) en donde la reacción se cataliza por ácido paratoluenosulfónico (p-TsOH). La reacción está ocurriendo con rendimiento moderado global (30-65 %) para las tres aminas usadas aún cuando tanto la ciclopropilcetona como las aminas son estructuras simples en comparación con el azaciclonol IV que contiene además de la estructura de piperidina un alcohol terciario altamente impedido que tiene tendencia a la eliminación de agua por un mecanismo de tipo SN1.

De hecho, la realización de la reacción en las condiciones usadas por Yovell et al. (véase el Ejemplo de referencia 2a más adelante) conduce a una lenta conversión de IV y el compuesto de la fórmula V (R1 es CN) dando II. El uso de 10 % en moles de pTsOH en xileno dio aproximadamente 50 % de conversión después de 20 horas a reflujo. Los intentos por aumentar la velocidad de la reacción aumentando la cantidad de catalizador hasta 1 equiv. de pTsOH produjeron una eliminación completa y rápida de agua de IV (véase el Ejemplo de referencia 2b más adelante). Así, la velocidad de conversión y la formación de varias impurezas demuestran que las condiciones de acoplamiento de ácido mencionadas en el documento de patente WO2006/034092 no son en realidad adecuadas para una preparación comercial de II y por inferencia fexofenadina.

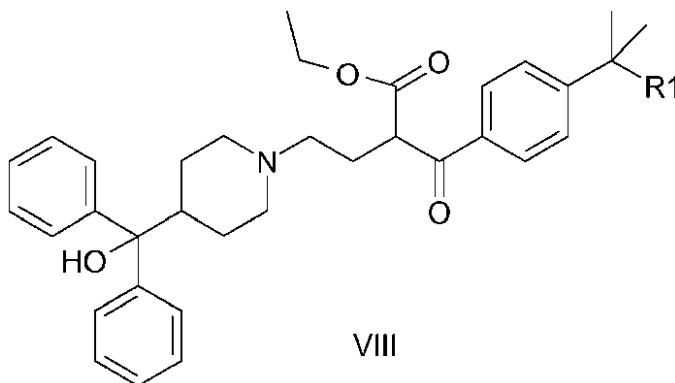
Algunas otras referencias describen la reacción directa de ciertas ciclopropilarilcetonas que son estructuralmente diferentes de V con aminas simples para dar las gamma-aminocetonas. Informadas por primera vez por Pocar et al. (Tetrahedron 1975, 31, 2427), las gamma-aminocetonas se obtuvieron con bajo rendimiento (<20 %) a partir de ciclopropilarilcetonas y aminas secundarias por catálisis con cloruro de tetratitanio. Usando el mismo catalizador, Boger et al. informaron de 28 % de rendimiento de una gamma-aminocetona (J. Med. Chem. 2007, 50, 3359). Shi et al. informaron de la conversión de ciclopropilarilcetonas con sulfonamidas usando cantidades estequiométricas del catalizador de ácido de Lewis Zr(OTf)₄ (Synlett 2004, 1622). Todos los procedimientos publicados son sin utilidad práctica para el presente problema ya que padecen bajos rendimiento y catalizadores caros.

El documento de patente WO2007/135693 (IND-SWIFT Laboratories) describe la síntesis de fexofenadina (I) por el acoplamiento directo de un derivado apropiadamente elegido de un compuesto de la fórmula V donde la reactividad ausente de V en el acoplamiento con azaciclonol se supera mediante la adición de un grupo éster fuertemente polarizante y activante sobre la ciclopropilcetona usando un compuesto de la fórmula VI



VI

en donde R1 es COO-alkilo. La activación permite entonces que la reacción directa con azaciclonoil obtenga un compuesto de la fórmula VIII,



VIII

5 que no ha sido posible sin esta activación como se ha descrito anteriormente.

En el ejemplo que une las páginas 17 y 18, la reacción se describe haciendo reaccionar el éster etílico con azaciclonoil en DMSO a 60-65 grados Celsius durante 48 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después del procesamiento se obtuvieron 640 g del éster etílico de un compuesto de la fórmula VIII, que, cuando se calculó, corresponde a un rendimiento de aproximadamente 44 %. Este bajo rendimiento está resaltando el reto de abrir directamente un ciclopropilcetona con una amina, incluso cuando la ciclopropilcetona se active adicionalmente por un grupo etoxicarbonilo. Además del rendimiento de acoplamiento moderado que forma VIII, la preparación de VI requiere varias etapas adicionales y hace que este enfoque sea menos atractivo.

En resumen, el enfoque para preparar fexofenadina por acoplamiento directo de un compuesto de la fórmula V con azaciclonoil no se describe en la materia en un modo adecuado como se explica resumidamente anteriormente. El estado de la técnica no describe o sugiere condiciones experimentales adecuadas distintas del uso de un ácido descrito anteriormente por AMR Technology para acoplar V (R1 es COOMe) o usar un derivado de éster activado de V (R1 es COOEt), ambos con éxito limitado.

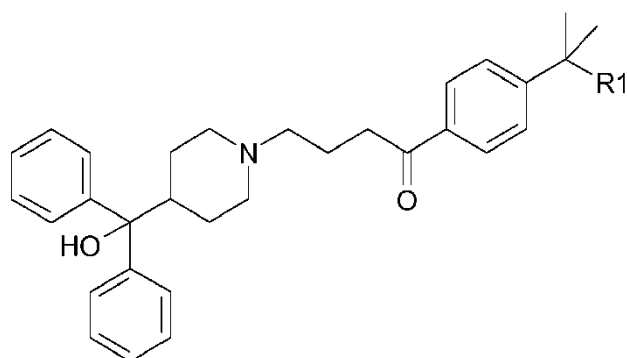
Sumario de la invención

La presente invención proporciona un proceso alternativo para la preparación de fexofenadina por acoplamiento directo de azaciclonoil con una ciclopropilcetona correspondiente para obtener un producto intermedio que se puede convertir adicionalmente en fexofenadina.

Descripción detallada de la invención

Los métodos de síntesis conocidos para la preparación de fexofenadina, aunque útiles y siendo aplicados en la práctica, todavía tienen algunos inconvenientes como se indica antes, que, si se venden, mejorarían adicionalmente la síntesis. Esto es importante para actividades comerciales y para minimizar el impacto medioambiental en la química practicada. La presente invención resuelve este problema proporcionando un proceso para el acoplamiento directo de un compuesto de la fórmula V con azaciclonoil IV, que da como resultado una síntesis más corta de fexofenadina. Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que se puede lograr la reacción entre un compuesto de la fórmula V y azaciclonoil para dar un compuesto de la fórmula II.

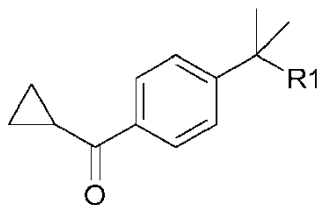
En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula II



II

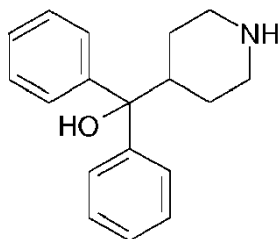
en donde R1 es CN, CONH2, o COOR2, en donde R2 es alquilo C1-C4,

el proceso comprende o se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V



V

- 5 en donde R1 es CN o CONH2 o COOR2, R2 es alquilo C1-C4,
con el compuesto de la fórmula IV

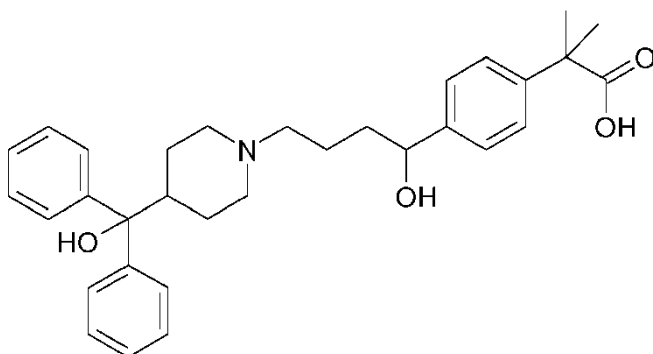


IV

a una temperatura superior a 80 °C sin ningún disolvente u opcionalmente en presencia de una pequeña cantidad de disolvente,

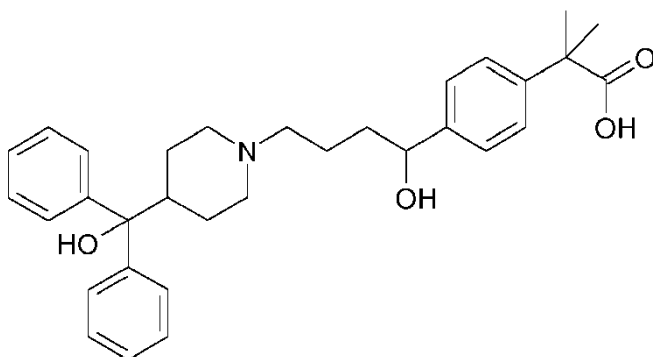
- 10 y, si R1 = CN y CONH2, opcionalmente en presencia de una sal adecuada añadida a la mezcla de reacción, o
si R1 = COOR2, en presencia de una sal adecuada añadida a la mezcla de reacción.

En una realización, el proceso de la presente invención comprende además convertir el compuesto de la fórmula II en un compuesto de la fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por consiguiente, la presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I

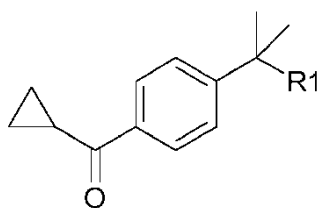


5

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V

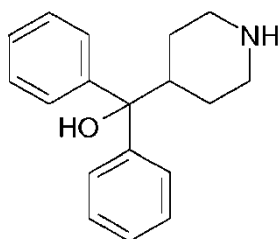


V

en donde R1 es CN o CONH2, o COOR2, en donde R2 es alquilo C1-C4,

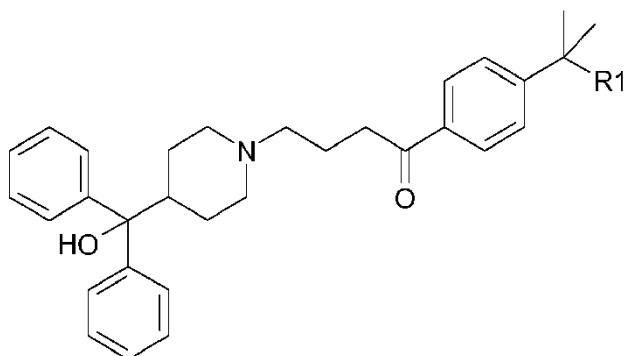
10

con el compuesto de la fórmula IV



IV

en condiciones como se describen adicionalmente en el presente documento para dar un compuesto de la fórmula II



II

en donde R1 es CN o CONH2 o COOR2, en donde R2 es alquilo C1-C4,

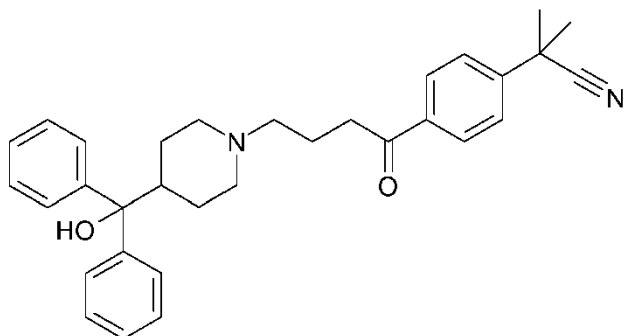
y convertir el compuesto de la fórmula II en un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Alquilo C1-C4 significa un hidrocarburo lineal o ramificado, incluidos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-metil-propilo.

En una realización del proceso de la presente invención, R1 es CN o CONH2. En una realización adicional, R1 es CN. En otra realización, R1 es CONH2. En otra realización, R1 es COOR2. En una realización, R2 es metilo o etilo, preferentemente etilo.

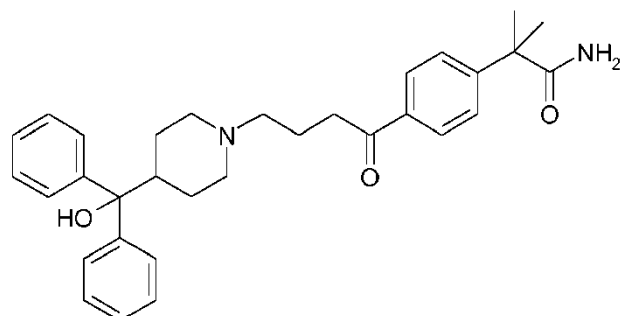
- 10 Nada en el estado de la técnica sugiere que la alta temperatura y las altas concentraciones de los compuestos que van a reaccionar, es decir, no realizar la reacción en disolución, resolverían el problema de lograr la reacción directa de un compuesto de la fórmula V con el compuesto de la fórmula IV en un rendimiento útil y que, además, la adición de sales adecuadas en cantidades catalíticas mejoraría además enormemente la conversión.

- 15 En una realización del proceso de la presente invención, R1 es un nitrilo. En esta realización se prepara el compuesto de la fórmula II-A



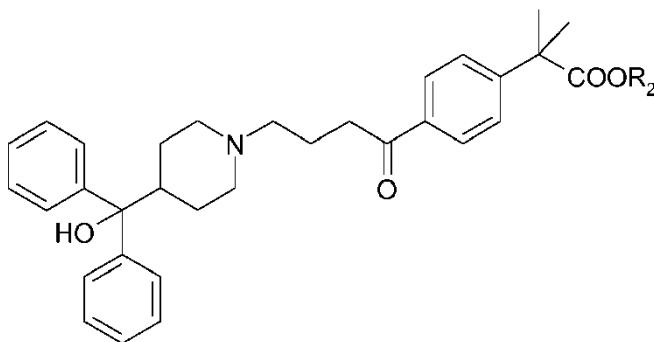
II-A

En otra realización de la presente invención R1 es una amida. En esta realización se prepara el compuesto de la fórmula II-B



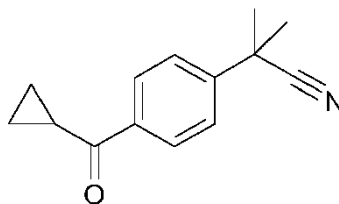
II-B

En otra realización del proceso de la presente invención R1 es COOR₂. En esta realización se prepara el compuesto de la fórmula II-C



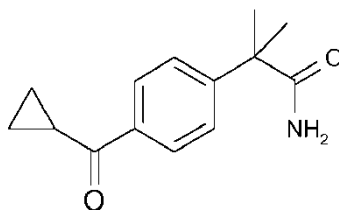
II-C

5 Un compuesto de la fórmula V, en donde R1 es CN, corresponde al compuesto de la fórmula V-A (2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo),



V-A

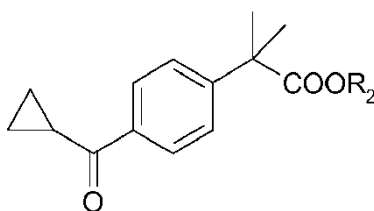
Este compuesto está disponible según los métodos descritos en la materia, tales como en el documento de patente US 6.340.761 (por ejemplo, Ej. 9). V-A se puede convertir además en el compuesto de la fórmula V-B (2-[4-(ciclopropanocarbonil)fenil]-2-metil-propanamida)



V-B

La conversión del nitrilo en la amida se puede hacer por métodos conocidos en la técnica, tales como por hidrólisis en un medio alcalino tal como se describe en el documento de patente US 6.340.761 B1 (Ejemplo 33).

Un compuesto de la fórmula V, en donde R1 es un grupo éster COOR₂, corresponde a un compuesto de la fórmula V-C.



V-C

en donde R2 es alquilo C1-C4.

Dichos compuestos se conocen en la técnica. El compuesto en donde R2 es metilo se describe en el documento de patente WO 2006/034092 (AMR Technology, Ej. 1). El compuesto en donde R2 es etilo se describe en el documento de patente USP 6.340.761 (Ej. 20, Ej. 34). El compuesto en donde R2 es diferente de metilo o etilo se puede

preparar en analogía al procedimiento descrito anteriormente para el compuesto de metilo o etilo. Alternativamente, se preparan fácilmente a partir del éster metílico o etílico realizando un simple intercambio de éster conocido en la técnica (Beyer Walter, Lehrbuch der Organischen Chemie, edición 24, Hirzel Verlag, 2004 - Capítulo 2.28.4.6)

- 5 Se conoce el difenil(piperidin-4-il)metanol (azaciclonol, CAS: 115-46-8) de la fórmula IV desde hace tiempo y se puede obtener según los métodos descritos en la materia, tales como en el documento de patente US 2.804.422 (Merrel) o está comercialmente disponible de diversas fuentes tales como Acros Organics o ABCR GmbH.

- 10 La reacción de los compuestos de la fórmula V y IV según el proceso de la presente invención se hace sin ningún disolvente u opcionalmente en presencia de una cantidad de disolvente hasta 50 % en peso de la suma de los pesos de los compuestos V y IV. En una realización del proceso de la presente invención para la preparación de un compuesto de la fórmula II, y finalmente el compuesto I, los reactantes de la fórmula V y IV se mezclan juntos sin disolvente (puros). Por ejemplo, con el compuesto de la fórmula V-A se obtuvo un rendimiento de 69 % (HPLC, ABC) del compuesto de la fórmula II-A a temperaturas entre 160-180 °C y un tiempo de reacción de aproximadamente 7 h.

- 15 Puesto que el azaciclonol tiende a sublimar a las temperaturas de reacción, opcionalmente se pueden añadir pequeñas cantidades de disolvente para prevenir la sublimación y lavar el material sublimado del domo del recipiente de reacción donde tendería a recogerse. Así, en otra realización del proceso, los reactantes de la fórmula V y azaciclonol (IV) se mezclan juntos con pequeñas cantidades de un disolvente. El disolvente sirve principalmente para facilitar la ejecución práctica en un laboratorio o equipo de planta.

- 20 Los disolventes que se pueden usar son disolventes aromáticos tales como, pero no se limitan a, xileno, tolueno, mesitileno o disolventes no próticos polares como DMF o NMP. Un disolvente preferido es tolueno. Si se añade un disolvente, la cantidad de disolvente es hasta 50 % en peso de la suma de los pesos de los compuestos V y IV. En otra realización, la cantidad es hasta 20 % en peso. Más preferida hasta 10 % en peso, especialmente 1-10 % en peso. Para 1-10 % en peso esto significa, por ejemplo, que se añaden aproximadamente 10 g a 100 g de disolvente, tal como tolueno a 1 kg de una mezcla de un compuesto de la fórmula V y compuesto IV.

- 25 Para una reacción de un compuesto de la fórmula V con azaciclonol, la mezcla de reacción se tiene que calentar. La elección de la temperatura depende del tiempo de reacción deseado. Temperaturas más bajas requieren tiempos de reacción más largos (días) mientras que se obtiene una rápida conversión a temperaturas más altas (minutos a horas). En una realización del proceso de la presente invención, la temperatura para realizar la reacción es superior a 80 °C, preferentemente superior a 100 °C, más preferentemente superior a 130 °C. El régimen de alta temperatura es así muy apto para el procesamiento continuo en un reactor de flujo.

- 30 En la realización, en donde R1 es COOR2 en los compuestos de la fórmula V y el producto de la fórmula II, la temperatura usada no supera preferentemente 150 °C, puesto que por encima de esta temperatura los ésteres se descarboxilan. Por consiguiente, para estos compuestos la temperatura usada está en el intervalo de 80 a 150 °C, preferentemente 100 a 150 °C, más preferentemente 130 a 150 °C.

- 35 En la realización, en donde R1 es CN o CONH2 en el compuesto de la fórmula V y el producto de la fórmula II, que son más estables, se pueden usar temperaturas más altas de hasta 350 °C. Por consiguiente, para estos compuestos la temperatura usada está en el intervalo de 80 a 350 °C. En una realización de la misma se puede usar una temperatura en el intervalo de 80 a 190 °C. En una realización adicional se pueden usar 100 a 190 °C. En una realización adicional se pueden usar 130 a 190 °C, más preferentemente 150 a 190 °C.

- 40 El tiempo de reacción depende de la naturaleza de R1 y la temperatura usada y normalmente está en el intervalo de varias horas, tal como 15 h a 24 h, por lo que la amida tiende a reaccionar más rápidamente que el nitrilo. El tiempo de reacción también depende del tipo y la cantidad de sal añadida y se puede determinar y ajustar por un experto siguiendo la descripción en el presente documento.

- 45 En la etapa de reacción, cada uno de los componentes se puede usar con un equivalente o un exceso, por ejemplo se usan 1,0 a 1,2 equivalentes de un compuesto de la fórmula V con respecto al compuesto IV. Por ejemplo, con un equivalente de compuesto V-A y un equivalente de compuesto IV y 9 % en peso de tolueno agitado durante 20 h a 160 °C, se obtuvo el compuesto II-A en aproximadamente 72 % de rendimiento (HPLC, ABC).

- 50 Para la reacción de los derivados de éster en un compuesto de la fórmula IV (R1 es COOR2), se añade una sal adecuada, mientras que esto no se requiere para la reacción de un compuesto de la fórmula IV en donde R1 es CN o CONH2. Además del buen y sorprendente acoplamiento de un compuesto de la fórmula V con la amina de la fórmula IV (R1 es CN o CONH2) sin añadir ningún reactivo adicional, se ha encontrado que con la adición de un catalizador la conversión en el compuesto de la fórmula II puede ser además fuertemente mejorado. Un catalizador adecuado es una sal derivada de ciertos elementos del sistema periódico. La adición de estos catalizadores mejora además el proceso y da como resultado una conversión más rápida y más limpia que permite el completo consumo de materiales de partida con formación reducida de subproductos.

- 55 Así, en una realización del proceso de la presente invención, el compuesto de la fórmula V, en donde R1 es CN o CONH2, y el compuesto de la fórmula IV se hacen reaccionar opcionalmente juntos en presencia de una sal adecuada añadida a la mezcla de reacción. Esto se puede hacer añadiendo opcionalmente la sal directamente a una

mezcla sin disolvente de los reactantes o añadiéndola a la mezcla en una pequeña cantidad de disolvente como se ha descrito anteriormente. Por consiguiente, la siguiente descripción sobre una sal adecuada se aplica al compuesto de la fórmula V en donde R1 es CN, CONH2 o COOR2.

Según el proceso de la presente invención, se añade una sal en donde la sal es una sal de un elemento químico seleccionado del primer grupo y es una sal de litio (Li), sodio (Na), potasio (K), rubidio (Rb) o cesio (Cs), especialmente una sal de litio (Li) o sodio (Na); una sal del segundo grupo es una sal de magnesio (Mg), calcio (Ca), estroncio (Sr) o bario (Ba), especialmente una sal de magnesio, calcio o bario; una sal del grupo 3^a a 12^a de elementos se selecciona de elementos dentro del periodo 4^a del sistema periódico de escandio (Sc) a cinc (Zn), especialmente escandio (Sc), manganeso (Mn), hierro (Fe), cobre (Cu) o cinc (Zn) o dentro del periodo 5^a del sistema periódico de itrio (Y) a cadmio (Cd), especialmente plata (Ag); una sal del grupo decimotercera es una sal de boro (B), aluminio (Al), galio (Ga), indio (In) o talio (Tl), especialmente una sal de aluminio (Al), galio (Ga) o indio (In); una sal del grupo de los lantánidos es una sal de cerio (Ce), europio (Eu) o iterbio (Yb), o es una sal de bismuto.

Para el sistema periódico se hace referencia a la tabla de los elementos según la nomenclatura de la IUPAC, versión de la tabla a partir de 1 de mayo de 2013; www.iupac.org.

En una realización, la sal es una sal de litio, sodio, potasio, rubidio, cesio, magnesio, calcio, estroncio, bario, escandio, manganeso, hierro, cobre, cinc, plata, boro, aluminio, galio, indio, cerio, europio, iterbio o bismuto. En otra realización, la sal es una sal de litio, sodio, magnesio, calcio, bario, escandio, manganeso, hierro, cobre, plata, cinc, aluminio, galio, indio, cerio, europio, iterbio o bismuto. En otra realización, la sal es una sal de litio, sodio, calcio, bario, magnesio, plata, europio o hierro. En una realización adicional, la sal es una sal de litio, sodio, calcio o bario. En una realización adicional, la sal es una sal de litio, calcio o bario, preferentemente una sal de litio o de bario, más preferentemente una sal de litio.

En una sal de los elementos anteriormente mencionados, esa sal es un compuesto iónico que consiste en un catión y un anión, el elemento mencionado es el catión. El anión correspondiente de la sal se elige de manera que la sal tenga una cierta solubilidad en el medio del sistema de reacción usado para la reacción como se ha descrito anteriormente. Los aniones adecuados en la sal se eligen de ácidos halógenos tales como cloruro, bromuro, yoduro o perclorato, de ácido nítrico (nitrato), de un ácido sulfónico tal como ácido trifluorometanosulfónico (trifluorometanosulfonato, también designado triflato) o de un ácido carboxílico tal como ácido trifluoroacético (trifluoroacetato).

En una realización, el anión en la sal se elige de cloruro, bromuro, yoduro, perclorato, nitrato, trifluorometanosulfonato o trifluoroacetato, preferentemente de bromuro, yoduro, perclorato, nitrato, trifluorometanosulfonato o trifluoroacetato, preferentemente perclorato, trifluorometanosulfonato o trifluoroacetato, preferentemente perclorato o trifluorometanosulfonato. En una realización específica, el anión es perclorato.

En una realización de las sales, la sal se selecciona de perclorato de litio, trifluorometanosulfonato de litio, bromuro de litio, trifluoroacetato de litio, nitrato de litio, yoduro de litio, perclorato de bario, trifluorometanosulfonato de bario, trifluorometanosulfonato de calcio, o trifluorometanosulfonato de sodio. En una realización adicional, la sal se selecciona de perclorato de litio, trifluorometanosulfonato de litio, bromuro de litio, trifluoroacetato de litio, nitrato de litio, perclorato de bario, trifluorometanosulfonato de bario, o trifluorometanosulfonato de calcio. En otra realización, la sal se selecciona de perclorato de litio, trifluorometanosulfonato de litio, bromuro de litio, trifluoroacetato de litio, perclorato de bario, o trifluorometanosulfonato de calcio. En otra realización más, la sal se selecciona de perclorato de litio, trifluorometanosulfonato de litio, bromuro de litio, trifluoroacetato de litio, o perclorato de bario. En una realización adicional, la sal se selecciona de perclorato de litio, trifluorometanosulfonato de litio, bromuro de litio, o perclorato de bario. En otra realización, la sal se selecciona de perclorato de litio o perclorato de bario,

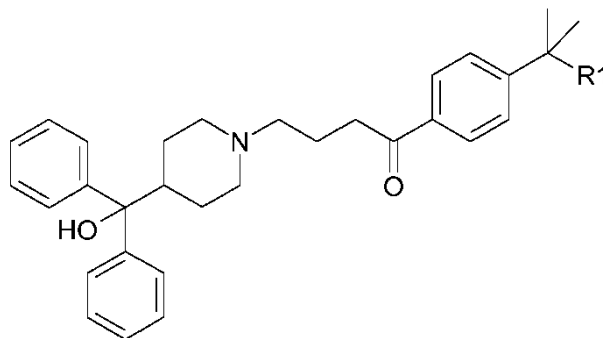
En una realización, la sal es una sal de litio. En una realización de la misma, la sal de litio es cloruro de litio, bromuro de litio, yoduro de litio, nitrato de litio, perclorato de litio, trifluoroacetato de litio, o trifluorometanosulfonato de litio. En una realización adicional, la sal de litio es bromuro de litio, nitrato de litio, trifluoroacetato de litio, trifluorometanosulfonato de litio o perclorato de litio. En una realización adicional, la sal de litio es perclorato de litio (LiClO4). En otra realización, la sal es una sal de sodio. En una realización de la misma, una sal de sodio es perclorato de sodio o trifluorometanosulfonato de sodio. En otra realización más, la sal es una sal de calcio. En una realización de la misma, una sal de calcio es cloruro de calcio, perclorato de calcio, o trifluorometanosulfonato de calcio. En una realización adicional, la sal es una sal de bario. En una realización de la misma, la sal de bario es perclorato de bario o trifluorometanosulfonato de bario. En una realización adicional, la sal es una sal de magnesio. En una realización de la misma, la sal es perclorato de magnesio o trifluorometanosulfonato de magnesio. En una realización adicional, la sal es una sal de escandio. En una realización de la misma, la sal es trifluorometanosulfonato de escandio. En una realización adicional, la sal es una sal de manganeso. En una realización de la misma, la sal es perclorato de manganeso. En una realización adicional, la sal es una sal de hierro. En una realización de la misma, la sal es perclorato de hierro. En una realización adicional, la sal es una sal de cobre. En una realización de la misma, la sal es trifluorometanosulfonato de cobre. En una realización adicional, la sal es una sal de cinc. En una realización de la misma, la sal es perclorato de cinc. En una realización adicional, la sal es una sal de plata. En una realización de la misma, la sal es perclorato de plata. En una realización adicional, la sal es una sal de aluminio. En una realización de la misma, la sal es perclorato de aluminio. En una realización

adicional, la sal es una sal de galio. En una realización de la misma, la sal es perclorato de galio. En una realización adicional, la sal es una sal de indio. En una realización de la misma, la sal es perclorato de indio, cloruro de indio o trifluorometanosulfonato de indio. En una realización adicional, la sal es una sal de cerio. En una realización de la misma, la sal es perclorato de cerio o trifluorometanosulfonato de cerio. En una realización adicional, la sal es una sal de europio. En una realización de la misma, la sal es trifluorometanosulfonato de europio. En una realización adicional, la sal es una sal de iterbio. En una realización de la misma, la sal es trifluorometanosulfonato de iterbio. En otra realización más, la sal es una sal de bismuto. En una realización de la misma, la sal es trifluorometanosulfonato de bismuto.

Como se muestra en los ejemplos, la cantidad (equivalentes) de sal añadida no es crítica para realizar la reacción. La sal no se consume en la reacción, pero proporciona una actividad catalítica que mejora el tiempo de reacción y/o el rendimiento. En una realización, la cantidad varía desde 0,01 hasta 0,5 eq. La cantidad usada es dependiendo de la actividad catalítica de la sal. La determinación de una cantidad adecuada de una sal correspondiente para realizar la reacción más eficiente en términos de tiempo y otros factores, especialmente económicos, se puede hacer por un experto haciendo experimentos correspondientes con dicha sal.

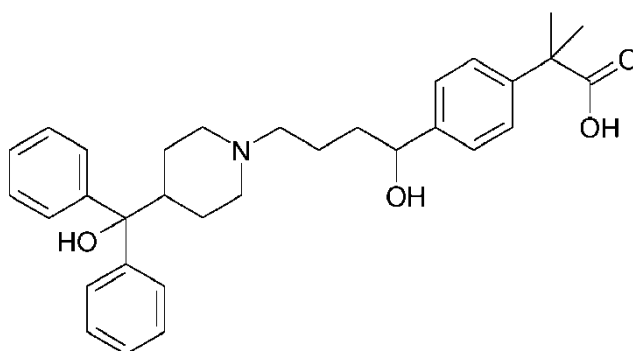
Por ejemplo, se observó una conversión fuertemente mejorada con 0,01 a 0,2 equivalentes en moles de LiClO_4 . Por ejemplo, se agitaron 1,2 equivalentes de compuesto V-A, 1,0 equivalentes de compuesto IV, 0,05 eq. de LiClO_4 y 6 % en peso de tolueno durante 4 h a 150 °C. El rendimiento aislado de II-A fue 91 % después de la cristalización en EtOH.

En una realización adicional del proceso de la presente invención, el compuesto de la fórmula II



II

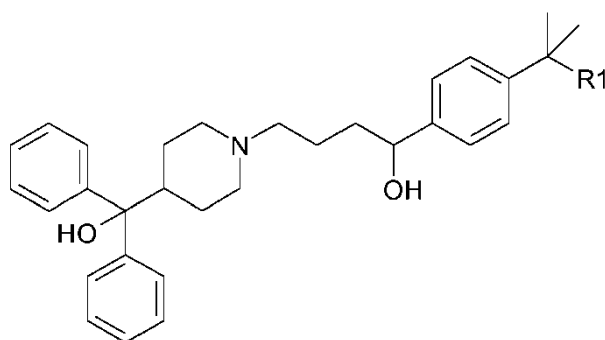
preparado según las diversas realizaciones descritas anteriormente se convierte además en un compuesto de la fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La conversión de un compuesto de la fórmula II en el compuesto de la fórmula I se puede lograr de diversas formas. En una realización, se convierte un compuesto de la fórmula II en un compuesto de la fórmula I reduciendo secuencialmente o simultáneamente la cetona (para obtener el grupo hidroxilo) e hidrolizando el nitrilo o la amida o el éster en R1 del compuesto de la fórmula II (para obtener el grupo ácido carboxílico).

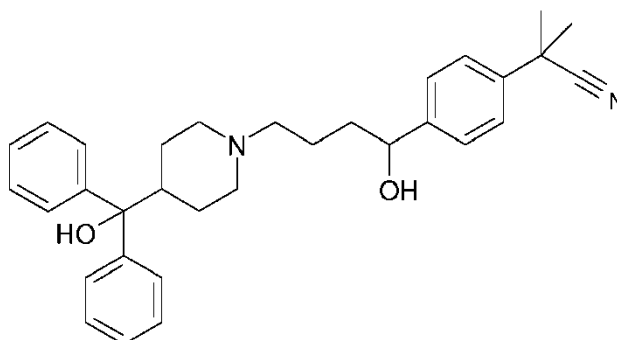
En la realización de una conversión secuencial, el compuesto II (R1 es CONH_2 , CN o COOR_2) se reduce primero para obtener un compuesto de la fórmula VI.



VI

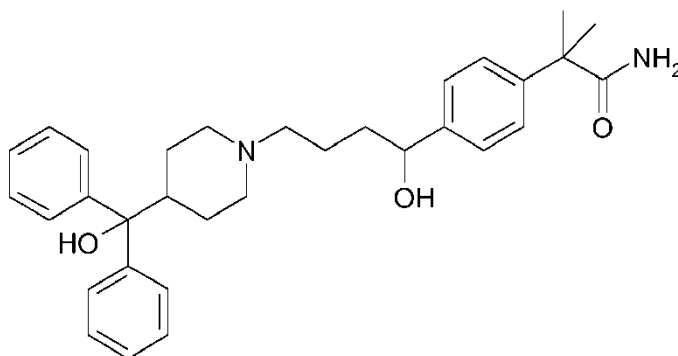
En una realización de la misma, la reducción de la cetona se hace directamente con un compuesto de la fórmula II sin aislamiento previo de la misma después de la reacción de acoplamiento de IV y V. Por consiguiente, en esta realización el compuesto de la fórmula II no se aísla y se convierte directamente en el compuesto de la fórmula VI. Esta etapa es favorable si el compuesto de la fórmula VI se puede aislar en forma cristalina.

En una realización de esta conversión, R1 es CN y se prepara el compuesto de la fórmula VI-A



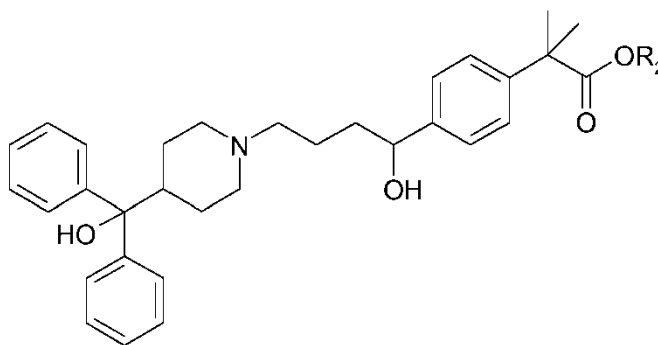
VI-A

En otra realización, R1 es CONH₂ y se prepara el compuesto de la fórmula VI-B



VI-B

En otra realización, R1 es COOR₂ y se prepara un compuesto de la fórmula VI-C



VI-C

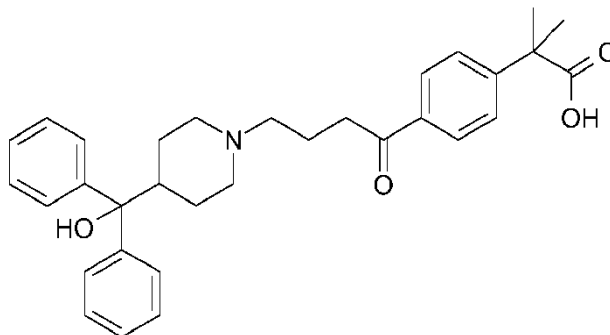
La reducción del grupo ceto en un compuesto de la fórmula II en donde R1 es CN o CONH2 o COOR2 se puede hacer usando un agente reductor adecuado, tal como borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, cianoborohidruro de sodio, o borohidruro de tetrametilamonio. Se lleva a cabo en presencia de disolventes de alcohol inferior, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, o n-butanol, o mezclas de dichos alcoholes con disolventes aromáticos tales como tolueno, opcionalmente en presencia de algún agua, a temperaturas que varían desde aproximadamente 0 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y el tiempo de reacción varía desde aproximadamente 30 min hasta 8 horas. Otros agentes reductores adecuados son, por ejemplo, hidruro de litio y tri-terc-butoxialuminio e hidruro de diisobutilaluminio. Estas reacciones de reducción se llevan a cabo en disolventes adecuados tales como un éter, tal como dietil éter, tetrahidrofurano o dioxano, o un hidrocarburo aromático, tal como tolueno, xileno, o benceno, a temperaturas que varían desde aproximadamente 0 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y el tiempo de reacción varía desde aproximadamente 30 min hasta 8 horas.

También se puede emplear reducción catalítica en la preparación de un compuesto de la fórmula II, en donde R1 es CN o CONH2 o COOR2, usando gas hidrógeno en presencia de un catalizador homogéneo o heterogéneo adecuado, tal como catalizadores basados en níquel Raney, o paladio, platino o rodio, en disolventes de alcohol inferior, tales como, metanol, etanol, alcohol isopropílico o n-butanol o ácido acético o sus mezclas acuosas, o usando isopropóxido de aluminio en alcohol isopropílico.

Como un ejemplo, se agitaron un compuesto de la fórmula V-B y la amina de la fórmula IV y 5 % en peso de mesitileno durante 16 h a 175 °C dando 80 % de II-B por HPLC. Después del enfriamiento y sin aislar, el compuesto II-B se redujo con borohidruro de sodio en butanol/MeOH/agua dando 70 % del compuesto VI-B después de la cristalización.

En la siguiente etapa, el compuesto de la fórmula VI se puede convertir en un compuesto de la fórmula I hidrolizando el grupo CN o amida o grupo éster para obtener el ácido libre. La hidrólisis se puede hacer por métodos conocidos, tales como hidrólisis con ácido o base. Por ejemplo, la hidrólisis de la funcionalidad amida se puede lograr usando una base adecuada, tal como hidróxido sódico en metanol, como se conoce en la técnica. La funcionalidad nitrilo del compuesto de la estructura VI-A también se convierte en el grupo carboxi correspondiente dando el compuesto de la fórmula I. Por ejemplo, la hidrólisis se puede lograr usando un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico concentrado como se conoce en la técnica. La funcionalidad éster se puede convertir en el ácido por hidrólisis simple, preferentemente en condiciones básicas.

Alternativamente, la hidrólisis del nitrilo o la amida o el éster en R1 también se puede hacer en la primera etapa por los métodos descritos anteriormente dando un compuesto de la fórmula VII



VII

seguido por la reducción de la cetona en el grupo hidroxilo según los métodos descritos anteriormente dando un compuesto de la fórmula I.

En otra realización del proceso de la presente invención, el compuesto de la fórmula II, en donde R1 es CONH2 o CN o COOR2, se convierte en el compuesto de la fórmula I reduciendo simultáneamente la cetona e hidrolizando el nitrilo o la amida o el éster.

5 Esto se puede hacer, por ejemplo, usando la mezcla de reactivos KOH/borohidruro de sodio como se describe por Wang et al. (Org. Proc. Res. and Dev. 2010, 14, 1464-68). En una realización adicional, la conversión directa se puede hacer realizando la reducción e hidrólisis simultáneamente con el mismo reactivo. Se describió la reducción de cetonas en alcoholes secundarios por Zuidema (Synth. Comm. 2010, 1187) usando hidróxido sódico e isopropanol. Se ha encontrado que este tipo de reactivo se puede usar muy eficientemente para realizar
10 simultáneamente la reducción de la cetona y la hidrólisis del nitrilo o la amida o el éster. Por consiguiente, en esta realización, se puede hacer la reducción/hidrólisis con una base, tal como hidróxido sódico o potásico, en un disolvente alcohólico, preferentemente un alcohol secundario tal como isopropanol o isobutanol. Por ejemplo, se calentaron un equivalente del compuesto II-A y dos equivalentes de hidróxido sódico durante 8 h a 100 °C y 20 h a 130 °C en 2-butanol/MeOH dando la sal de sodio en bruto del compuesto de la fórmula I en 97 % de pureza por HPLC.

15 En otra realización del proceso de la presente invención, el compuesto de la fórmula II y cualquier producto intermedio adicional, tal como VI o VII, no se puede aislar y se convierte directamente en el compuesto de la fórmula I por las diversas realizaciones descritas anteriormente en este documento.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se puede aislar como base libre y ácido libre ajustando el pH de la disolución en consecuencia. En otra realización, el compuesto de la fórmula I se convierte en una sal
20 farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se forman con cualquier ácido inorgánico u orgánico adecuado. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos carboxílicos, tales como ácido acético o propiónico. Las sales del compuesto de la fórmula I formadas con bases inorgánicas u orgánicas también son posibles e incluyen, por ejemplo, las de metales alcalinos, tales como, sodio, potasio y litio, o metales
25 alcalinotérreos, por ejemplo, calcio y magnesio.

Las sales se preparan mediante medios convencionales como, por ejemplo, tratando un compuesto de la fórmula I con un ácido apropiado o base. En una realización, se prepara la sal de clorhidrato (HCl) de un compuesto de la fórmula I.

Abreviaturas:

30	°C	grado Celsius
	AcOEt	acetato de etilo
	ABC	área bajo curva
	Bu	butilo
	BuOH	butanol
35	aprox.	aproximadamente
	d	doblete
	DIPA	diisopropilamina
	DMF	dimetilformamida
	Et	etilo
40	eq.	equivalentes
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	LC-MS	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
	M	multiplete
45	Me	metilo
	min	minutos
	RMN	resonancia magnética nuclear

ta temperatura ambiente

R_t tiempo de retención

s singlete

THF tetrahidrofurano

5 TMS tetrametilsilano

Ejemplos

La invención se describe con más detalle por los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se designan para ilustrar la invención, pero no limitan su alcance. Cada etapa del proceso descrita en la presente invención es expansible a mayores cantidades que las aquí descritas.

10 Las asignaciones de RMN son para ilustración solo basándose en el análisis de los espectros unidimensionales de RMN ¹H como se hace por los expertos en la técnica. Un análisis más detallado de los espectros puede conducir a reasignaciones menores de algunos picos de RMN, que obviamente no cambian la asignación general. Todos los espectros de RMN ¹H se registran en un instrumento de 500 MHz a ta. Los desplazamientos con respecto a TMS en [ppm]; el disolvente es siempre DMSO-d₆.

15 Ejemplo de referencia 1

Reacción de azaciclonol (difenil(piperidin-4-il)metanol, CAS: 115-46-8) (IV) con 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo según las condiciones de acoplamiento descritas en la Tabla 2 de Wang et al. (Org. Proc. Res. and Dev. 2010, 14, 1464-68).

20 La tabla representada a continuación enumera las condiciones de reacción (disolvente, base, temperatura) expuestas en la Tabla 2 de Wang et al. para hacer reaccionar azaciclonol con un compuesto de la fórmula III (X es Br, Cl, OTs; R1 es nitrilo) para obtener un compuesto de la fórmula II-A y, como producto secundario, un compuesto de la fórmula V-A. Si este subproducto de nitrilo V-A se prueba en las condiciones de reacción mencionadas por Wang no reacciona con azaciclonol dando el compuesto II-A como se describe a continuación para cada entrada con más detalle.

Entrada	disolvente	base	T (°C)	rendimiento II-A (%)*
1	THF	Na ₂ CO ₃	60	0
2	THF	NaHCO ₃	60	0
3	DMF	Et ₃ N	25	0
4	THF	Et ₃ N	25	0
5	THF	DIPA	25	0
6	acetona	NaHCO ₃	60	0
7	acetona	Et ₃ N	60	0
*El límite de detección era 0,1 % en moles				

25

Entrada 1

Se disolvieron 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de la fórmula V-A (2,13 g, 10,0 mmoles) en 9,4 mL de THF. Se añadieron azaciclonol (3,21 g, 12,0 mmoles, 1,2 eq.) y Na₂CO₃ (1,06 g; 10,0 mmol; 1,0 eq.) antes de la agitación de la mezcla a 60 °C durante 8 horas.

30 El ensayo se realizó diluyendo una alícuota tomada de la mezcla de reacción en el modo estándar.

HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 20->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t (patrón II-A) = 3,57 min

No fue detectable el producto II-A. La adición de una alícuota correspondiente a 0,1 % de II-A a la mezcla de reacción diluida conduce a un pico detectable, que muestra que se formó menos de 0,1 % en la reacción.

35

Entrada 2

Se disolvió 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de la fórmula V-A (2,13 g, 10,0 mmoles) en 9,4 mL de THF. Se añadieron azaciclónol (3,21 g, 12,0 mmoles, 1,2 eq.) y NaHCO₃ (0,84 g; 10,0 mmoles; 1,0 eq.) antes de la agitación de la mezcla a 60 °C durante 8 horas.

- 5 HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 20->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t (patrón II-A) = 3,57 min

No fue detectable el producto II-A. La adición de una alícuota correspondiente a 0,1 % de II-A a la mezcla de reacción diluida conduce a un pico detectable, que muestra que se formó menos de 0,1 % en la reacción.

Entrada 3

- 10 Se disolvió 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de la fórmula V-A (2,13 g, 10,0 mmoles) en 9,4 mL de DMF. Se añadieron azaciclónol (3,21 g, 12,0 mmoles, 1,2 eq.) y NEt₃ (1,39 mL; 10,0 mmoles; 1,0 eq.) antes de la agitación de la mezcla a 25 °C durante 8 horas.

HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 20->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t (patrón II-A) = 3,55 min

- 15 No fue detectable el producto II-A. La adición de una alícuota correspondiente a 0,1 % de II-A a la mezcla de reacción diluida conduce a un pico detectable, que muestra que se formó menos de 0,1 % en la reacción.

Entrada 4

- 20 Se disolvió 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de la fórmula V-A (2,13 g, 10,0 mmoles) en 9,4 mL de THF. Se añadieron azaciclónol (3,21 g, 12,0 mmoles, 1,2 eq.) y NEt₃ (1,39 mL; 10,0 mmoles; 1,0 eq.) antes de la agitación de la mezcla a 25 °C durante 8 horas.

HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 20->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t (patrón II-A) = 3,56 min

No fue detectable el producto II-A. La adición de una alícuota correspondiente a 0,1 % de II-A a la mezcla de reacción diluida conduce a un pico detectable, que muestra que se formó menos de 0,1 % en la reacción.

- 25 Entrada 5

Se disolvió 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de la fórmula V-A (2,13 g, 10,0 mmoles) en 9,4 mL de THF. Se añadieron azaciclónol (3,21 g, 12,0 mmoles, 1,2 eq.) y DIPA (1,4 mL; 10,0 mmoles; 1,0 eq.) antes de la agitación de la mezcla a 25 °C durante 8 horas.

- 30 HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 20->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t (patrón II-A) = 3,61 min

No fue detectable el producto II-A. La adición de una alícuota correspondiente a 0,1 % de II-A a la mezcla de reacción diluida conduce a un pico detectable, que muestra que se formó menos de 0,1 % en la reacción.

Entrada 6

- 35 Se disolvió 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de la fórmula V-A (2,13 g, 10,0 mmoles) en 9,4 mL de acetona. Se añadieron azaciclónol (3,21 g, 12,0 mmoles, 1,2 eq.) y NaHCO₃ (0,84 g; 10,0 mmoles; 1,0 eq.) antes de la agitación de la mezcla a 55 °C durante 8 horas.

HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 20->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t (patrón II-A) = 3,61 min

- 40 No fue detectable el producto II-A. La adición de una alícuota correspondiente a 0,1 % de II-A a la mezcla de reacción diluida conduce a un pico detectable, que muestra que se formó menos de 0,1 % en la reacción.

Entrada 7

Se disolvió 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de la fórmula V-A (2,13 g, 10,0 mmoles) en 9,4 mL de acetona. Se añadieron azaciclónol (3,21 g, 12,0 mmoles, 1,2 eq.) y NEt₃ (1,39 mL; 10,0 mmoles; 1,0 eq.) antes de la agitación de la mezcla a 55 °C durante 8 horas.

- 45 HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 20->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t (patrón II-A) = 3,61 min

No fue detectable el producto II-A. La adición de una alícuota correspondiente a 0,1 % de II-A to a la mezcla de reacción diluida conduce a un pico detectable, que muestra que se formó menos de 0,1 % en la reacción.

Ejemplo de referencia 2

5 Reacción de azaciclonol (difencil(piperidin-4-il)metanol, CAS: 115-46-8) (IV) con 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo (V-A) según las condiciones de acoplamiento descritas por Yovell et al. (J. Org. Chem. 42, 850-855, 1977, página 855) para obtener un compuesto de la fórmula II-A (como se indica en el documento de patente WO2006/034092/ AMR Techn.).

a) Reacción según Yovell

10 Se añadieron 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de la fórmula V-A (1,07 g, 5,0 mmoles) y azaciclonol (1,34 g, 5,0 mmoles, 1,0eq.) y 2,4 mL de o-xileno a un matraz de 25 mL de 3 bocas. Se añadieron ácido p-toluenosulfónico monohidratado (95 mg, 0,5 mmoles 0,1eq, CAS: 6192-52-5) y la mezcla se calentó hasta reflujo (temperatura del baño aproximadamente 150 °C).

La monitorización de la reacción por HPLC mostró aproximadamente 7 % de producto II-A después de 2 horas y aproximadamente 46 % después de 20 horas.

15 HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 10->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm Rt = 4,11 min

b) Uso de un aumento de cantidad de pTsOH

20 Se añadieron 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de la fórmula V-A (1,07 g, 5,0 mmoles) y azaciclonol (1,34 g, 5,0 mmoles, 1,0eq.) y 2,4 mL de o-xileno a un matraz de 25 mL de 3 bocas. Se añadieron ácido p-toluenosulfónico monohidratado (950 mg, 5,0 mmoles, 1 eq, CAS: 6192-52-5) y la mezcla se calentó hasta reflujo (temperatura del baño aproximadamente 150 °C).

La conversión se monitorizó por HPLC y LC-EM (ver más abajo).

II-A se puede detectar solo en pequeñas cantidades traza.

25 El principal producto con 49 % (por HPLC) es por comparación de HPLC con material auténtico y LC-MS 4-(difencilmetil) piperidina (CAS: 50706-57-5), resultante de la eliminación de agua del alcohol terciario.

HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O+0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 10->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm) Rt = 3,14 min LC-MS: (YMC J'sphere ODS H 80 x 20 x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O+0,05 % de TFA, B: MeCN, 4 %->95 % de B en 2 min, 1 mL/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI) Rt = 1,21 min, MH⁺ 250.

30 Ejemplo 1

Evaluación del catalizador basada en un procedimiento general para preparar 2-[4-[4-[4-[hidroxi(difencil)metil]-1-piperidil]butanoil]fenil]-2-metil-propanonitrilo (480,7 g/mol) de la fórmula II-A usando azaciclonol (difencil(piperidin-4-il)metanol, CAS: 115-46-8) de la fórmula IV, 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanonitrilo de la fórmula V-A y diferentes sales como catalizadores, parcialmente adicionalmente una sal con diferentes cantidades:

35 Se dispusieron azaciclonol (2,67 g, 10,0 mmoles) y 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metilpropanonitrilo de la fórmula V-A (2,13 g, 10 mmoles) en un matraz de 25 mL de 3 bocas. Se añadieron tolueno (0,3 mL, 5 % en peso) y el catalizador que se especifica a continuación en los experimentos individuales y la mezcla se calentó hasta 150 °C y se agitó durante 20 h. La conversión fue seguida por HPLC y LC-EM (ver abajo). Se tomaron muestras a 150 °C después de 2 h y 20 h. HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 10->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm).

40 Aislamiento: Se enfrió la mezcla hasta 110 °C, se añadió cuidadosamente EtOH (17 mL) y la mezcla se dejó enfriar hasta ta con agitación. Se filtró el sólido y se lavó la torta de filtración con EtOH frío dando el compuesto del título II-A como un sólido blanco. Los productos se caracterizaron por HPLC (ver arriba) y LC-MS: (YMC J'sphere ODS H 80 x 20 x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O + 0,05 % de TFA, B: MeCN, 4 %→ 95 % de B en 2 min, 1 mL/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI).

Ejemplo a

50 Ejemplo a1: La reacción se realizó como se describe en el procedimiento general sin ningún catalizador (ejemplo de referencia). El rendimiento después de 2 horas fue 18 % (por HPLC) y 62 % después de 20 horas (por HPLC) y el compuesto del título se aisló finalmente (2,55 g, 53 %) según el procedimiento general. En resumen, la determinación del rendimiento por HPLC se resume del siguiente modo y esta descripción también

se usa en los siguientes ejemplos: HPLC (2h): 18 % de rendimiento de producto (ABC); HPLC (20h): 62 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,20$ min; LC-MS: $R_t = 1,22$ min, $MH^+ 481$.

Ejemplo a2: Se usaron 0,21 g (5,0 mmoles, 0,5 equivalentes) de cloruro de litio (CAS: 7447-41-8) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general dando 3,42 g (71 %) del compuesto del título. HPLC (2h): 38 % de rendimiento de producto (ABC); HPLC (20h): 77 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,18$ min; LC-MS: $R_t = 1,22$ min, $MH^+ 481$.

Ejemplo a3: Se usaron 85 mg (2,0 mmoles, 0,2 equivalentes) de cloruro de litio (CAS: 7447-41-8) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general dando 3,32 g (69 %) del compuesto del título. HPLC (2h): 36 % de rendimiento de producto (ABC); HPLC (20h): 76 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,19$ min; LC-MS: $R_t = 1,21$ min, $MH^+ 481$.

Ejemplo a4: Se usaron 42 mg (1,0 mmol, 0,1 equivalentes) de cloruro de litio (CAS: 7447-41-8) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general dando 2,99 g (62 %) del compuesto del título. HPLC (2h): 33 % de rendimiento de producto (ABC); HPLC (20h): 71 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,20$ min; LC-MS: $R_t = 1,22$ min, $MH^+ 481$.

Ejemplo a5: Se usaron 0,21 g (5,0 mmoles, 0,5 equivalentes) de cloruro de litio (CAS: 7447-41-8) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general dando 3,04 g (63 %) del compuesto del título usando MIBK como disolvente. HPLC (2h): 29 % de rendimiento de producto (ABC); HPLC (20h): 68 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,21$ min; LC-MS: $R_t = 1,22$ min, $MH^+ 481$.

Ejemplo a6: Se usaron 0,60 g (5,0 mmoles, 0,5 equivalentes) de trifluoroacetato de litio (CAS: 2923-17-3) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general dando 3,76 g (78 %) del compuesto del título. HPLC (2h): 77 % de rendimiento de producto (ABC); HPLC (20h): 91 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,17$ min; LC-MS: $R_t = 1,21$ min, $MH^+ 481$.

Ejemplo a7: Se usaron 0,24 g (2,0 mmoles, 0,2 equivalentes) de trifluoroacetato de litio (CAS: 2923-17-3) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general dando 3,92 g (82 %) del compuesto del título. HPLC (2h): 70 % de rendimiento de producto (ABC); HPLC (20h): 91 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,22$ min; LC-MS: $R_t = 1,22$ min, $MH^+ 481$.

Ejemplo a8: Se usaron 0,34 g (5,0 mmoles, 0,5 equivalentes) de nitrato de litio (CAS: 7790-69-4) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general dando 3,66 g (76 %) del compuesto del título. HPLC (2h): 55 % de rendimiento de producto (ABC); HPLC (20h): 84 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,22$ min; LC-MS: $R_t = 1,21$ min, $MH^+ 481$.

Ejemplo a9: Se usaron 0,56 g (5,0 mmoles, 0,5 equivalentes) de cloruro de calcio (CAS: 10043-52-4) de Fisher Scientific como se describe en el procedimiento general dando 3,10 g (65 %) del compuesto del título. HPLC (2h): 30 % de rendimiento de producto (ABC); HPLC (20h): 73 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,22$ min; LC-MS: $R_t = 1,23$ min, $MH^+ 481$.

Ejemplo a10: Se usaron 21 mg (0,2 mmoles, 0,02 equivalentes) de perclorato de litio (CAS: 7791-03-9) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general sin aislamiento del compuesto del título. HPLC (2h): 57 % de rendimiento de producto (ABC); HPLC (20h): 84 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,22$ min; LC-MS: $R_t = 1,21$ min, $MH^+ 481$.

Ejemplo b

En los siguientes ejemplos, se modificó ligeramente el experimento como se describe en el procedimiento general fijando la cantidad de catalizador y realizando la medición de rendimiento después de 2 horas solo: se usaron 5,00 mmoles de compuesto IV (1,34 g), 5,00 mmoles de compuesto V-A (1,07 g) y una cantidad constante de 0,2 equivalentes (1,0 mmol) del catalizador mencionado y 0,1 mL (3 % en peso) de tolueno. La conversión se midió solo después de 2 h de agitación a 150 °C y no se aisló el producto. El aumento de rendimiento con el tiempo como se muestra en los ejemplos anteriores no requiere realizar la reacción hasta el final. El valor de referencia para la conversión después de 2 horas es la conversión medida en el Ejemplo (a1) anteriormente después de 2 horas (18 %).

Ejemplo b1: Se usaron 106 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de perclorato de litio (CAS: 7791-03-9) de Acros como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 82 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,27$ min; LC-MS: $R_t = 1,22$ min, $MH^+ 481$.

Ejemplo b2: Se usaron 120 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de triflato de litio (CAS: 33454-82-9) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 90 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,27$ min; LC-MS: $R_t = 1,22$ min, $MH^+ 481$.

Ejemplo b3: Se usaron 87 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de bromuro de litio (CAS: 7550-35-8) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 80 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,27$ min; LC-MS: $R_t = 1,21$ min, MH^+ 481.

5 **Ejemplo b4:** Se usó 134 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de yoduro de litio (CAS: 10377-51-2) de Acros como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 40 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,32$ min; LC-MS: $R_t = 1,22$ min, MH^+ 481.

Ejemplo b5: Se usó 172 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de triflato de sodio (CAS: 2926-30-9) de Acros como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 48 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,15$ min; LC-MS: $R_t = 1,23$ min, MH^+ 481.

10 **Ejemplo b6:** Se usaron 122 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de perclorato de sodio (CAS: 7601-89-0) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 28 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,16$ min; LC-MS: $R_t = 1,23$ min, MH^+ 481.

15 **Ejemplo b7:** Se usaron 136 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de trifluoroacetato de sodio (CAS: 2923-18-4) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 32 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,16$ min; LC-MS: $R_t = 1,25$ min, MH^+ 481.

Ejemplo b8: Se usaron 150 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de yoduro de sodio (CAS: 7681-82-5) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 33 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,19$ min; LC-MS: $R_t = 1,24$ min, MH^+ 481.

20 **Ejemplo b9:** Se usaron 322 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de triflato de magnesio (CAS: 10377-51-2) de Acros como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 67 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,31$ min; LC-MS: $R_t = 1,22$ min, MH^+ 481.

Ejemplo b10: Se usaron 223 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de perclorato de magnesio (CAS: 10034-81-8) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 55 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,15$ min; LC-MS: $R_t = 1,24$ min, MH^+ 481.

25 **Ejemplo b11:** Se usaron 311 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de perclorato de calcio tetrahidratado (CAS: 15627-86-8) de Acros como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 38 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,29$ min; LC-MS: $R_t = 1,21$ min, MH^+ 481.

30 **Ejemplo b12:** Se usaron 336 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de perclorato de bario (CAS: 13465-95-7) de ABCR como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 87 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,14$ min; LC-MS: $R_t = 1,23$ min, MH^+ 481.

Ejemplo b13: Se usaron 436 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de triflato de bario (CAS: 2794-60-7) de ABCR como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 52 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,16$ min; LC-MS: $R_t = 1,22$ min, MH^+ 481.

35 **Ejemplo b14:** Se usaron 487 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de perclorato de aluminio nonahidratado (CAS: 81029-06-3) de ABCR como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 28 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,18$ min; LC-MS: $R_t = 1,24$ min, MH^+ 481.

Ejemplo b15: Se usaron 368 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de perclorato de galio hidratado (CAS: 81029-07-4) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 29 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,19$ min; LC-MS: $R_t = 1,25$ min, MH^+ 481.

40 **Ejemplo b16:** Se usaron 413 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de perclorato de indio hidratado (CAS: 314041-16-2) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 38 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,18$ min; LC-MS: $R_t = 1,23$ min, MH^+ 481.

45 **Ejemplo b17:** Se usaron 221 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de cloruro de indio (CAS: 10025-82-8) de Strem Chemicals como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 29 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,19$ min; LC-MS: $R_t = 1,22$ min, MH^+ 481.

Ejemplo b18: Se usaron 562 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de triflato de indio (CAS: 128008-30-0) de Strem Chemicals como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 38 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,17$ min; LC-MS: $R_t = 1,23$ min, MH^+ 481.

50 **Ejemplo b19:** Se usaron 492 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de triflato de escandio (CAS: 144026-79-9) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 53 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,18$ min; LC-MS: $R_t = 1,22$ min, MH^+ 481.

Ejemplo b20: Se usaron 620 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de triflato de iterbio (CAS: 54761-04-5) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 56 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,18$ min; LC-MS: $R_t = 1,22$ min, MH^+ 481.

Ejemplo b21: Se usaron 225 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de perclorato de plata (CAS: 14242-05-8) de ABCR como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 48 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,18$ min; LC-MS: $R_t = 1,23$ min, MH^+ 481.

Ejemplo b22: Se usaron 254 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de perclorato de manganeso (II) hidratado (CAS: 698999-57-4) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 42 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,19$ min; LC-MS: $R_t = 1,24$ min, MH^+ 481.

Ejemplo b23: Se usaron 255 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de perclorato de hierro (II) hidratado (CAS: 335159-18-7) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 41 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,20$ min; LC-MS: $R_t = 1,24$ min, MH^+ 481.

Ejemplo b24: Se usaron 354 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de perclorato de hierro (III) hexahidratado (CAS: 15201-61-3) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 35 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,20$ min; LC-MS: $R_t = 1,24$ min, MH^+ 481.

Ejemplo b25: Se usaron 362 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de triflato de cobre (II) (CAS: 34946-82-2) de Fluka como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 41 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,19$ min; LC-MS: $R_t = 1,23$ min, MH^+ 481.

Ejemplo b26: Se usaron 372 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de perclorato de cinc hexahidratado (CAS: 10025-64-6) de ABCR como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 35 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,18$ min; LC-MS: $R_t = 1,25$ min, MH^+ 481.

Ejemplo b27: Se usaron 550 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de perclorato de cerio (III) hexahidratado (CAS: 14017-47-1) de Alfa Aesar como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 29 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,19$ min; LC-MS: $R_t = 1,24$ min, MH^+ 481.

Ejemplo b28: Se usaron 590 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de triflato de cerio (III) (CAS: 76089-77-55) de ABCR como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 56 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,18$ min; LC-MS: $R_t = 1,23$ min, MH^+ 481.

Ejemplo b29: Se usaron 600 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de triflato de europio (III) (CAS: 52093-25-1) de ABCR como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 69 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,17$ min; LC-MS: $R_t = 1,23$ min, MH^+ 481.

Ejemplo b30: Se usaron 656 mg (1,00 mmol, 0,2 equivalentes) de triflato de bismuto (CAS: 88189-03-1) de Sigma Aldrich como se describe en el procedimiento general modificado. HPLC (2h): 42 % de rendimiento de producto (ABC), $R_t = 4,18$ min; LC-MS: $R_t = 1,24$ min, MH^+ 481.

Ejemplo 2

2-[4-[4-[4-[hidroxi(difenil)metil]-1-piperidil]butanoil]fenil]-2-metil-propanonitrilo de la fórmula II-A usando perclorato de litio como catalizador

Se agitaron azaciclonoil (10,8 g, 40,0 mmoles), 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metilpropanonitrilo de la fórmula V-A (10,2 g, 48,0 mmoles, 1,2 eq.) y $LiClO_4$ (213 mg, 2,00 mmoles, 0,05 eq.) y 1,5 mL (6 % en peso) de tolueno durante 4 h a 150 °C. Se enfrió la mezcla hasta 110 °C, se añadió cuidadosamente EtOH (77 mL) y la mezcla se dejó enfriar lentamente hasta a con agitación. Se filtró el sólido y la torta de filtración se lavó EtOH frío dando 17,5 g (36,4 mmoles, 91 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H_2O /0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 10→70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): $R_t = 4,30$ min; LC-MS: (YMC J' sphere ODS H 80 20 x 2,1 mm, 4 μ m, A: H_2O +0,05 % de TFA, B: MeCN, 4 %→ 95 % de B en 2 min, 1 mL/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): $R_t = 1,23$ min, MH^+ 481; RMN (400 MHz): 1,15-1,26 (m, 2H), 1,33-1,48 (m, 2H), 1,71 (s, 6H, 2xCH₃), 1,74 (q, 2H), 1,80-1,91 (m, 2H), 2,21-2,32 (m, 2H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 5,17 (s, 1H, OH), 7,08-7,15 (m, 2H, Ar-H), 7,21-7,28 (m, 4H, Ar-H), 7,46-7,53 (m, 4H, Ar-H), 7,62-7,68 (m, 2H, Ar-H), 7,95-8,02 (m, 2H, Ar-H); mp: 136 °C (EtOH).

Ejemplo 3

2-[4-[4-[4-[hidroxi(difenil)metil]-1-piperidil]butanoil]fenil]-2-metil-propanonitrilo de la fórmula II-A usando LiCl como catalizador

Se calentaron a reflujo azaciclonol (118 g, 440 mmoles), 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metilpropanonitrilo de la fórmula V-A (94,4 g, 443 mmoles) y LiCl (9,28 g, 220 mmoles, 0,5 eq.) y 180 mL de tolueno y el disolvente se destiló de la mezcla de reacción hasta que la temperatura de reacción fue 150 °C (disolvente restante aproximadamente 5 mL (2 % en peso)). La mezcla se agitó durante 20 h a 150 °C. Se enfrió la mezcla hasta 110 °C, se añadió cuidadosamente EtOH (740 mL) y la mezcla se dejó enfriar lentamente hasta ta con agitación. Se filtró el sólido y la torta de filtración se lavó con EtOH frío dando 157 g (327 mmoles, 74 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS: (YMC J' sphere ODS H 80 20 x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O+0,05 % de TFA, B: MeCN, 4 %→ 95 % de B en 2 min, 1 mL/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): R_t = 1,23 min, MH⁺ 481.

Ejemplo 4

2-[4-[4-[4-[hidroxi(difenil)metil]-1-piperidil]butanoil]fenil]-2-metil-propanonitrilo de la fórmula II-A usando trifluoroacetato de Li como catalizador

Se agitaron azaciclonol (21,5 g, 80,0 mmoles), 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metilpropanonitrilo de la fórmula V-A (17,9 g, 84,0 mmoles, 1,05 eq.) y trifluoroacetato de litio (0,96 g, 8,0 mmoles, 0,1 eq.) y 2 mL (4 % en peso) de tolueno durante 17 h a 145 °C. Se enfrió la mezcla hasta 110 °C, se añadió cuidadosamente EtOH (154 mL) y la mezcla se dejó enfriar lentamente hasta ta con agitación. Se filtró el sólido y la torta de filtración se lavó con EtOH frío dando 32,7 g (68,0 mmoles, 85 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

HPLC: R_t = 4,28 min; LC-MS: (YMC J' sphere ODS H 80 20 x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O+0,05 % de TFA, B: MeCN, 4 %→ 95 % de B en 2 min, 1 mL/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): R_t = 1,23 min, MH⁺ 481.

Ejemplo 5

2-[4-[4-[4-[hidroxi(difenil)metil]-1-piperidil]butanoil]fenil]-2-metil-propanonitrilo de la fórmula II-A usando LiBr como catalizador

Se agitaron azaciclonol (10,8 g, 40,0 mmoles), 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metilpropanonitrilo de la fórmula V-A (8,96 g, 42,0 mmoles, 1,05 eq.) y LiBr (695 mg, 8,0 mmoles, 0,2 eq.) y 1 mL (4 % en peso) de tolueno durante 6 h a 150 °C. Se enfrió la mezcla hasta 110 °C, se añadió cuidadosamente EtOH (67 mL) y la mezcla se dejó enfriar lentamente hasta ta con agitación. Se filtró el sólido y la torta de filtración se lavó con EtOH frío dando 16,6 g (34,5 mmoles, 86 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

HPLC: R_t = 4,27 min; LC-MS: (YMC J' sphere ODS H 80 20 x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O+0,05 % de TFA, B: MeCN, 4 %→ 95 % de B en 2 min, 1 mL/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): R_t = 1,23 min, MH⁺ 481.

Ejemplo 6a

2-[4-[4-[4-[hidroxi(difenil)-metil]-1-piperidil]butanoil]fenil]-2-metil-propanamida de la fórmula II-B sin ningún catalizador ni disolvente

Se agitaron 500 mg (2,16 mmoles, 1,2 eq.) de 2-[4-(ciclopropanocarbonil)fenil]-2-metil-propanamida de la fórmula V-B y 480 mg (1,80 mmoles, 1,0 eq.) de azaciclonol durante 7 h a 175 °C. El análisis por HPLC reveló la formación de 69 % de compuesto del título entre los materiales de partida sin reaccionar. HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 10->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t = 3,18 min; LC-MS: (YMC J' sphere ODS H 80 20 x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O+0,05 % de TFA, B: MeCN, 4 %→ 95 % de B en 2 min, 1 mL/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): R_t = 1,09 min, MH⁺ 499.

Ejemplo 6b

2-[4-[4-[4-[hidroxi(difenil)-metil]-1-piperidil]butanoil]fenil]-2-metil-propanamida de la fórmula II-B con CaCl₂ como catalizador

Se agitaron 1,00 g (4,33 mmoles, 1,05 eq.) de 2-[4-(ciclopropanocarbonil)fenil]-2-metil-propanamida de la fórmula V-B y 1,10 g (4,12 mmoles, 1,0 eq.) de azaciclonol y cloruro de calcio (46 mg, 0,41 mmoles, 0,1 eq.) en 0,2 mL (8 % en peso) de p-xileno durante 11 h a 145 °C. Se añadió p-xileno (8 mL), la mezcla se sometió a reflujo brevemente y entonces se filtró después del enfriamiento hasta ta dando 1,50 g (3,00 mmoles, 73 %) del compuesto del título como un sólido parduzco. HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 10->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t = 3,00 min; LC-MS: (YMC J' sphere ODS H 80 20 x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O+0,05 % de TFA, B: MeCN, 4 %→ 95 % de B en 2 min, 1 mL/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): R_t = 1,11 min, MH⁺ 499; RMN (400 MHz): 1,15-1,26 (m, 2H), 1,36-1,50 (m, 2H), 1,45 (s, 6H, 2xCH₃), 1,73 (q, 2H), 1,80-1,92 (m, 2H), 2,21-2,30 (m, 2H), 2,39-2,50 (m, 1H), 2,78-2,87 (m, 2H), 2,96 (t, 2H), 5,12 (s, 1H, OH), 6,94 (bs, 2H, NH₂), 7,08-7,14 (m, 2H, Ar-H), 7,21-7,29 (m, 4H, Ar-H), 7,42-7,47 (m, 2H, Ar-H), 7,47-7,54 (m, 4H, Ar-H), 7,85-7,92 (m, 2H, Ar-H); mp: 176-178 °C (BuOH/MeOH/agua).

Ejemplo 7

2-(4-{1-Hidroxi-4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-piperidin-1-il]-butil}-fenil)-isobutiramida de la fórmula VI-B después del acoplamiento sin ningún catalizador y reducción *in situ*

- 5 Se agitaron 4,01 g (17,3 mmoles, 1,1 eq.) de 2-[4-(ciclopropanocarbonil)fenil]-2-metil-propanamida de la fórmula V-B, 4,21 g (15,8 mmoles, 1,0 eq.) de azaciclonol y 0,5 mL (5 % en peso) de mesitileno durante 16 h a 175 °C. Se enfrió la mezcla hasta 120 °C y se añadió BuOH (6 mL). Entonces se enfrió la mezcla hasta 60 °C y se añadieron 6 mL de MeOH y 2 mL de agua y la mezcla se enfrió hasta ta. Se añadió borohidruro de sodio (328 mg, 8,63 mmoles, 0,5 eq.) en porciones y mezcla se agitó 2 h a ta. Se cristalizó el sólido formado en 60 mL de MeOH/agua 3:2 dando 5,51 g (11,0 mmoles, 70 %) del compuesto del título como un sólido blanco.
- 10 HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A. H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 10->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t = 2,71 min; LC-MS: (YMC J' sphere ODS H 80 20 x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O+0,05 % de TFA, B: MeCN, 4 %→ 95 % de B en 2 min, 1 mL/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): R_t = 1,02 min, MH⁺ 501; RMN (400 MHz): 1,15-1,26 (m, 2H), 1,29-1,61 (m, 6H), 1,41 (s, 6H, 2xCH₃), 1,76-1,89 (m, 2H), 2,12-2,26 (m, 2H), 2,39-2,50 (m, 1H), 2,73-2,87 (m, 2H), 4,41-4,51 (m, 1H, CHOH), 5,20 (s, 1H, OH), 5,34 (d, 1H, CHOH), 6,82 (bs, 2H, NH₂), 7,08-7,15 (m, 2H, Ar-H), 7,19-7,29 (m, 8H, Ar-H), 7,46-7,53 (m, 4H, Ar-H); mp: 194 °C (MeOH/agua).
- 15

Ejemplo 8

2-(4-{1-Hidroxi-4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-piperidin-1-il]-butil}-fenil)-isobutiramida de la fórmula VI-B con CaCl₂ como catalizador y posterior reducción

- 20 Se agitaron 9,99 g (43,2 mmoles, 1,1 eq.) de 2-[4-(ciclopropanocarbonil)fenil]-2-metil-propanamida de la fórmula V-B, 10,5 g (39,3 mmoles, 1,0 eq.) de azaciclonol y cloruro de calcio (870 mg, 7,85 mmoles, 0,2 eq.) en 2 mL (8 % en peso) de p-xileno durante 17 h a 145 °C. Se enfrió la mezcla hasta 110 °C y se añadieron tolueno (120 mL), EtOH (60 mL) y agua (8 mL). Entonces se enfrió la mezcla hasta ta y se añadió borohidruro de sodio (817 mg, 21,6 mmoles, 0,55 eq.) en porciones y la mezcla se agitó 1 h a ta. Se calentó la mezcla hasta 70 °C, se filtró la mezcla y se retiró etanol mediante destilación. Después del enfriamiento hasta ta, se filtró el sólido formado dando
- 25 16,4 g (32,7 mmoles, 83 %) del compuesto del título como un sólido blanco.
- HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A. H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 10->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t = 2,68 min; LC-MS: (YMC J' sphere ODS H 80 20 x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O+0,05 % de TFA, B: MeCN, 4 %→ 95 % de B en 2 min, 1 mL/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): R_t = 1,01 min, MH⁺ 501.

Ejemplo 9

2-(4-{1-Hidroxi-4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-piperidin-1-il]-butil}-fenil)-isobutiramida de la fórmula VI-B con LiCl como catalizador y posterior reducción

- 35 Se agitaron 3,96 g (17,1 mmoles, 1,1 eq.) de 2-[4-(ciclopropanocarbonil)fenil]-2-metil-propanamida de la fórmula V-B, 4,16 g (15,6 mmoles, 1,0 eq.) de azaciclonol y cloruro de litio (200 mg, 4,67 mmoles, 0,3 eq.) en 1 mL (10 % en peso) de p-xileno durante 18 h a 145 °C. Se enfrió la mezcla hasta 110 °C y se añadieron tolueno (20 mL), EtOH (10 mL) y agua (3 mL). Entonces se enfrió la mezcla hasta ta y se añadió borohidruro de sodio (324 mg, 8,56 mmoles, 0,55 eq.) en porciones y mezcla se agitó 1 h a ta. Se calentó la mezcla hasta 70 °C, se filtró la mezcla y se retiró etanol mediante destilación. Después del enfriamiento hasta ta, se filtró el sólido formado dando 6,64 g (13,3 mmoles, 85 %) del compuesto del título como un sólido blanco. Los datos analíticos fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 7 y 8.
- 40

Ejemplo 10

2-(4-{1-Hidroxi-4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-piperidin-1-il]-butil}-fenil)-2-metilpropionitrilo de la fórmula VI-A mediante reducción de compuesto de la fórmula II-A

- 45 Se disolvió el compuesto II-A (4,00 g, 8,32 mmoles) en 30 mL de BuOH y 2 mL de agua. Se añadió NaBH₄ (126 mg, 3,33 mmoles, 0,4 eq.) en porciones y la mezcla se calentó hasta 70 °C durante 4 h. Se extrajo la mezcla con agua (2 x 10 mL) y se enfrió lentamente hasta ta. Se filtró el sólido a 0 °C, se lavó con BuOH frío y se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (3,67 g, 7,57 mmoles, 91 %).

- 50 HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A. H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 25->50 % de B en 6 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t = 3,30 min; LC-MS: (Waters UPLC BEH C18 50x2,1 mm, 1,7µm, A: H₂O+0,05 % de TFA, B: MeCN/0,035 % de TFA, 5 %→ 95 % de B en 2 min, 0,9 mL/min, 55 °C, UV: 220 nm; MS: ES): R_t = 1,55 min, M⁺ 482; RMN (400 MHz): 1,16-1,26 (m, 2H), 1,29-1,60 (m, 6H), 1,66 (s, 6H, 2xCH₃), 1,76-1,89 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,38-2,49 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 2H), 4,46-4,55 (m, 1H), 5,20 (s, 1H, OH), 5,47 (d, 1H, OH), 7,08-7,15 (m, 2H, Ar-H), 7,31-7,37 (m, 2H, Ar-H), 7,40-7,46 (m, 2H, Ar-H), 7,47-7,53 (m, 4H, Ar-H); mp: 179 °C BuOH/agua).

Ejemplo 11

2-(4-{1-Hidroxi-4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-piperidin-1-il]-butil}-fenil)-2-metilpropionitrilo de la fórmula VI-A acoplado de compuesto V-A con el compuesto de la fórmula IV y reducción *in situ*

- 5 Se agitaron azaciclónol (5,34 g, 20,0 mmoles), 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metilpropanonitrilo de la fórmula V-A (4,69 g, 22,0 mmoles, 1,1 eq) y LiCl (0,42 g, 10 mmoles, 0,5 eq.) y 1 mL (8 % en peso) de p-xileno durante 22 h a 150 °C. Se enfrió la mezcla hasta 110 °C, se diluyó con 30 mL de tolueno y se extrajo con 10 mL de agua/2 % de AcOH. Se añadieron tolueno (20 mL), EtOH (30 mL) y agua (4 mL) seguido por NaBH₄ (460 mg, 12 mmoles, 0,6 eq). La mezcla se agitó durante 80 min, se añadieron 20 mL de tolueno y se filtró el sólido y se secó dando 6,90 g (14,3 mmoles, 72 %) del compuesto del título como un sólido blanco.
- 10 HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 25->50 % de B en 6 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t = 3,31 min; LC-MS: (YMC J' sphere ODS H 80 20 x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O+0,05 % de TFA, B: MeCN, 4 %→ 95 % de B en 2 min, 1 mL/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): R_t = 1,18 min, MH⁺ 483.; mp: 178 °C (EtOH/tolueno/agua).

Ejemplo 12

- 15 Sal sódica de fexofenadina del compuesto de la fórmula I por hidrólisis del compuesto de la fórmula VI-A

Se sometieron a reflujo 2-(4-{1-hidroxi-4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-piperidin-1-il]-butil}-fenil)-2-metilpropionitrilo de la fórmula VI-A (6,00 g, 12,4 mmoles) y NaOH (3,48 g, 87,0 mmoles, 7 eq.) en 2 mL de agua y 16 mL de butanol durante 10 h. Se enfrió la mezcla hasta 100 °C y se extrajo con 10 mL de agua y 10 mL de NaHCO₃ ac. Después del enfriamiento hasta ta, se añadió acetato de butilo (30 mL) y la mezcla se destiló (75 mbar/50 °C). Se recogió el precipitado dando el compuesto del título (6,6 g, entre con algo de carbonato sódico) como un sólido blanco.

- 20 HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 10->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t = 3,57 min; LC-MS: (YMC J' sphere ODS H 80 20 x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O+0,05 % de TFA, B: MeCN, 4 %→ 95 % de B en 3,8 min, 1 mL/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): R_t = 1,19 min, MH⁺ 502; mp: 217-219 °C (BuOH/acetato de butilo)

- 25 **Ejemplo 13**

Sal de clorhidrato de fexofenadina de la sal de sodio de fexofenadina

Se suspendió sal de sodio de fexofenadina (2,00 g, 3,82 mmoles) en 5,5 mL de MeOH y 5,5 mL de agua. Se añadió HCl conc. hasta pH de aproximadamente 2. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se filtró el sólido y se secó a vacío a 40 °C. Se obtuvieron 1,79 g (3,21 mmoles, 84 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

- 30 HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 10->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t = 3,78 min; LC-MS: (Waters UPLC BEH C18 50x2,1 mm, 1,7µm, A: H₂O+0,05 % de TFA, B: MeCN/0,035 % de TFA, 5 %→ 95 % de B en 2 min, 0,9 mL/min, 55 °C, UV: 220 nm; MS: ES): R_t = 1,50 min, M⁺ 501; LC-MS: (YMC J' sphere ODS H 80 20 x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O+0,05 % de TFA, B: MeCN, 4 %→ 95 % de B en 3,8 min, 1 mL/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): R_t = 1,11 min, MH⁺ 502;
- 35 RMN (400 MHz): 1,36-1,52 (m, 2H), 1,45 (s, 6H, 2xCH₃), 1,53-1,83 (m, 6H), 2,76-3,03 (m, 5H), 3,36-3,47 (m, 2H), 4,48-4,57 (m, 1H, CHOH), 5,25-5,33 (m, 1H, OH), 5,63 (s, 1H, OH), 7,11-7,20 (m, 2H, Ar-H), 7,24-7,35 (m, 8H, Ar-H), 7,45-7,57 (m, 4H, Ar-H), 9,40 (bs, 1H), 12,3 (bs, 1H); mp:

Ejemplo 14

Fexofenadina de la fórmula I por hidrólisis del compuesto de la fórmula VI-B y formación de la sal de clorhidrato

- 40 Se añadió 2-(4-{1-hidroxi-4-[4-(hidroxi-difenil-metil)-piperidin-1-il]-butil}-fenil)-isobutiramida de la fórmula VI-B (1,50 g, 3,00 mmoles) a NaOH (360 mg, 8,99 mmoles) en 15 mL de butanol. La mezcla se sometió a reflujo durante 20 h. Después del enfriamiento, el pH se ajustó a aproximadamente 7 con 32 % de HCl ac, se añadió acetato de etilo (15 mL) y el sólido se filtró dando el compuesto del título (1,12 g, 2,23 mmoles, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco.
- 45 HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 10->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t = 3,05 min; LC-MS: (YMC J' sphere ODS H 80 20 x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O+0,05 % de TFA, B: MeCN, 4 %→ 95 % de B en 2 min, 1 mL/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): R_t = 1,63 min, MH⁺ 502.

Ejemplo 15

- 50 Fexofenadina de la fórmula I por reducción directa/hidrólisis de nitrilo del compuesto de la fórmula II-A y formación de la sal de clorhidrato

Se añadió 2-[4-[4-[4-[hidroxi(difenil)metil]-1-piperidil]butanoil]fenil]-2-metil-propanonitrilo de la fórmula II-A (25,0 g, 52,0 mmoles) a NaOH (4,16 g, 104 mmoles) en 4 mL de agua y 100 mL de 2-butanol. La mezcla se sometió a reflujo durante 8 h. Se añadieron 2-BuOH (25 mL) y MeOH (25 mL) y la mezcla se calentó durante 20 h a 130 °C bajo presión. El análisis de HPLC reveló la formación de 97 % de producto. Se tomó 1/5 de alícuota de la disolución y se trató con 32 % de HCl ac. hasta pH 2. Se añadió agua (20 mL) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se filtró el sólido y se secó a vacío dando clorhidrato de fexofenadina (4,62 g, 8,60 mmoles, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco.

HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 10->70 % de B en 7 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm): R_t = 3,78 min; LC-MS: (YMC J' sphere ODS H 80 20 x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O+0,05 % de TFA, B: MeCN, 4 %→ 95 % de B en 2 min, 1 mL/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI): R_t = 1,12 min, MH⁺ 502.

Ejemplo 16

ácido 2-[4-[4-[4-[hidroxil(difenil)metil]-1-piperidinil]butanoil]fenil]2-metil-propanoico de la fórmula VII como sal de sodio acoplado éster etílico de 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanoico de la fórmula V-C (R1 es COOEt) con azaciclonoil seguido por hidrólisis del éster.

Procedimiento general para preparar 2-[4-[4-[4-[hidroxil(difenil)metil]-1-piperidinil]butanoil]fenil]2-metil-ácido propanoico sal de sodio de la fórmula VII usando azaciclonoil (Difenil(piperidin-4-il)metanol, CAS: 115-46-8), éster etílico de ácido 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanoico de la fórmula V-C y diferentes sales as catalizadores para obtener compuesto éster etílico de ácido 2-[4-[4-[4-[hidroxil(difenil)metil]-1-piperidinil]butanoil]fenil]2-metil-propanoico de la fórmula II-C (R1 es etilo) seguido por hidrólisis para obtener ácido 2-[4-[4-[4-[hidroxil(difenil)metil]-1-piperidinil]butanoil] fenil]2-metil-propiónico de la fórmula VII como sal de sodio:

Acoplamiento: Se dispusieron azaciclonoil (2,67 g, 10,0 mmoles) y éster etílico de ácido 2-[4-(ciclopropanocarbonil)-fenil]-2-metil-propanoico (2,6 g, 10,0 mmoles) en un matraz de 25 mL de 3 bocas. Se añadieron tolueno (0,2 mL, 3 % en peso) y catalizador como se especificó a continuación y la mezcla se calentó hasta 140 °C y se agitó como se especificó en los experimentos individuales. La conversión se monitorizó por HPLC hasta que estuvo casi completa. HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 25->50 % de B en 7 min, 50->70 % de B desde 7 min hasta 9 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm).

Hidrólisis a la sal de sodio: Se enfriaron las mezclas hasta 110 °C, se añadieron cuidadosamente EtOH (20 mL) y agua (4 mL) y la mezcla se enfrió hasta aproximadamente 25 °C con agitación. Se añadieron 1,89 mL de NaOH ac. al 32 % (2 eq) con enfriamiento y la mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 6 h. Se monitorizó la hidrólisis del éster por HPLC (ABC). Se tomó una muestra después de la hidrólisis. Se enfrió la mezcla a aproximadamente 25 °C y se añadió agua (5 mL). Se retiró etanol mediante destilación. Se extrajo la disolución ac. restante con n-BuOH (30 mL), se separaron las fases y se extrajo dos veces la fase orgánica con 10 mL de NaHCO₃ ac. y una vez con 5 mL de agua. Se añadió acetato de n-butilo (30 mL) y se destiló la mezcla (75 mbar/50 °C). Se filtró el sólido y se lavó con acetato de n-butilo dando la sal de sodio del compuesto del título VII como un sólido blanco. Los productos se caracterizaron por HPLC (ABC, Merck Chromolith Performance RP18e, A: H₂O/0,05 % de TFA, B: MeCN/0,05 % de TFA, 25->50 % de B en 7 min, 50->70 % de B desde 7 min hasta 9 min, 4 mL/min, 40 °C, UV: 210 nm) y

LC-MS: (YMC J'sphere ODS H 80x20 x 2,1 mm, 4 µm, A: H₂O+0,05 % de TFA, B: MeCN, 4 %→95 % de B en 2 min, 1 mL/min, 30 °C, UV: 220 nm; MS: ESI).

Ejemplo a):

La reacción se realizó como se describe en el procedimiento general con 0,21 g (2,0 mmoles, 0,2 equivalentes) de perclorato de litio (CAS: 7791-03-9) de Sigma Aldrich durante 6 h a 140 °C. Después de la hidrólisis, se aisló el compuesto VII según el procedimiento general (4,24 g; pureza 85 %; 69 % de rendimiento).

El sólido aislado se caracterizó por HPLC (método como se ha descrito anteriormente, R_t = 2,92 min) y LC-MS: R_t = 1,41 min, MH⁺ 500.

Ejemplo b):

La reacción se realizó como se describe en el procedimiento general con 0,54 g (2,0 mmoles, 0,2 equivalentes) de perclorato de bario (CAS: 13465-95-7) de ABCR durante 6 h a 140 °C. Después de la hidrólisis, el compuesto VII se aisló según el procedimiento general dando 3,3 g (pureza 92 %; 58 % de rendimiento).

El sólido aislado se caracterizó por HPLC (método como se ha descrito anteriormente, R_t = 2,92 min) y LC-MS: R_t = 1,41 min, MH⁺ 500.

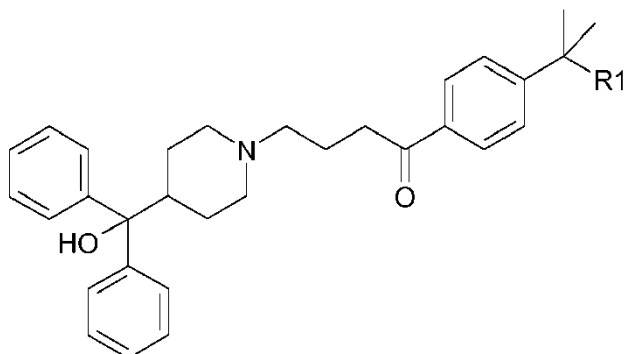
Ejemplo c):

La reacción se realizó como se describe en el procedimiento general con 0,31 g (2,0 mmoles, 0,2 equivalentes) de triflato de litio (CAS: 33454-82-9) de Sigma Aldrich durante 6 h a 140 °C. Después de la hidrólisis, el compuesto VII se aisló según el procedimiento general dando 4,06 g (pureza 89 %; 69 % de rendimiento).

- 5 El sólido aislado se caracterizó por HPLC (método como se ha descrito anteriormente, $R_t = 2,92$ min) y LC-MS: $R_t = 1,41$ min, MH^+ 500.

REIVINDICACIONES

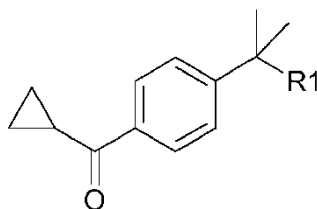
1. Un proceso de preparación de un compuesto de la fórmula II



II

en donde R1 es CN, CONH2, o COOR2, en donde R2 es alquilo C1-4,

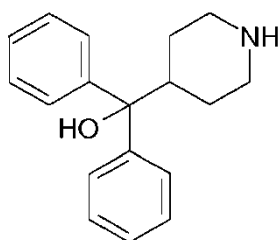
5 que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V



V

en donde R1 es CN, CONH2 o COOR2, en donde R2 es alquilo C1-4,

con el compuesto de la fórmula IV



IV

10 a una temperatura superior a 80 °C sin ningún disolvente o en presencia de una cantidad de disolvente hasta 50 % en peso de la suma de los pesos de los compuestos V y IV,

y en presencia de una sal añadida a la mezcla de reacción, en donde la sal es una sal de litio, sodio, potasio, rubidio, cesio, magnesio, calcio, estroncio, bario, escandio, manganeso, hierro, cobre, cinc, plata, boro, aluminio, galio, indio, cerio, europio, iterbio o bismuto.

15 2. El proceso según la reivindicación 1, en donde la cantidad de disolvente es hasta 20 % en peso de la suma de los pesos de los compuestos de la fórmula V y IV.

3. El proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde, si R1 es COOR2, la temperatura está en el intervalo de 80 a 150 °C.

20 4. El proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde, si R1 es CN o CONH2, la temperatura está en el intervalo de 80 a 350 °C.

5. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la sal es una sal de litio, sodio, magnesio, calcio, bario, escandio, manganeso, hierro, cobre, plata, cinc, aluminio, galio, indio, cerio, europio, iterbio o bismuto.

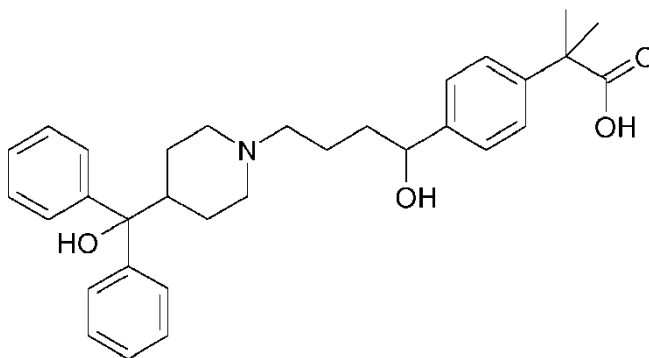
6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la sal es una sal de litio, sodio, calcio, bario, magnesio, plata, europio o hierro.

7. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la sal es una sal de litio.

5 8. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anión en la sal se elige de cloruro, bromuro, yoduro, perclorato, nitrato, trifluorometanosulfonato o trifluoroacetato.

9. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la sal se selecciona de perclorato de litio, trifluorometanosulfonato de litio, bromuro de litio, trifluoroacetato de litio, nitrato de litio, yoduro de litio, perclorato de bario, trifluorometanosulfonato de bario, trifluorometanosulfonato de calcio, o trifluorometanosulfonato de sodio.

10 10. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el compuesto de la fórmula II se convierte además en el compuesto de la fórmula I

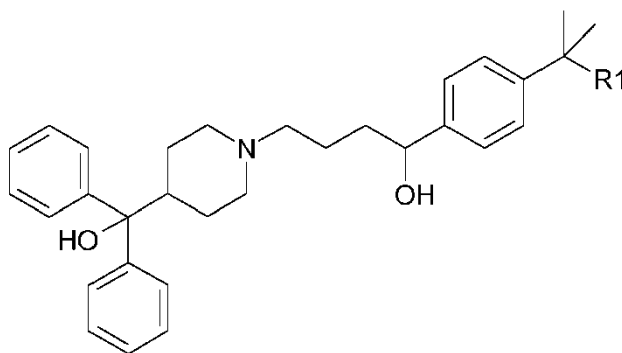


I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El proceso según la reivindicación 10, en donde el compuesto de la fórmula II se convierte en el compuesto de la fórmula I reduciendo secuencialmente o simultáneamente la cetona e hidrolizando el nitrilo o la amida o el éster en R1 del compuesto de la fórmula II.

12. El proceso según la reivindicación 11, en donde el compuesto de la fórmula II se reduce primero a un compuesto de la fórmula VI



VI

13. El proceso según la reivindicación 11 o 12, en donde el compuesto de la fórmula II no se aísla y convierte directamente en un compuesto de la fórmula VI.

14. El proceso según la reivindicación 11, en donde el compuesto de la fórmula II se convierte en el compuesto de la fórmula I reduciendo simultáneamente la cetona e hidrolizando el nitrilo o la amida o el éster.

15. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde el compuesto de la fórmula I se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable.

16. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R1 es CN.