



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 296 131**

51 Int. Cl.:
C07D 453/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05702373 .1**

86 Fecha de presentación : **26.01.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1713801**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **25.10.2006**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 1-(2S,3S)-2-bencidril-N-(5-*terc*-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina.**

30 Prioridad: **02.02.2004 US 541323 P**

73 Titular/es: **Pfizer Products Incorporated**
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

72 Inventor/es: **Basford, Patricia Ann;**
Post, Ronald James;
Smith, Julian Duncan y
Taber, Geraldine Patricia

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

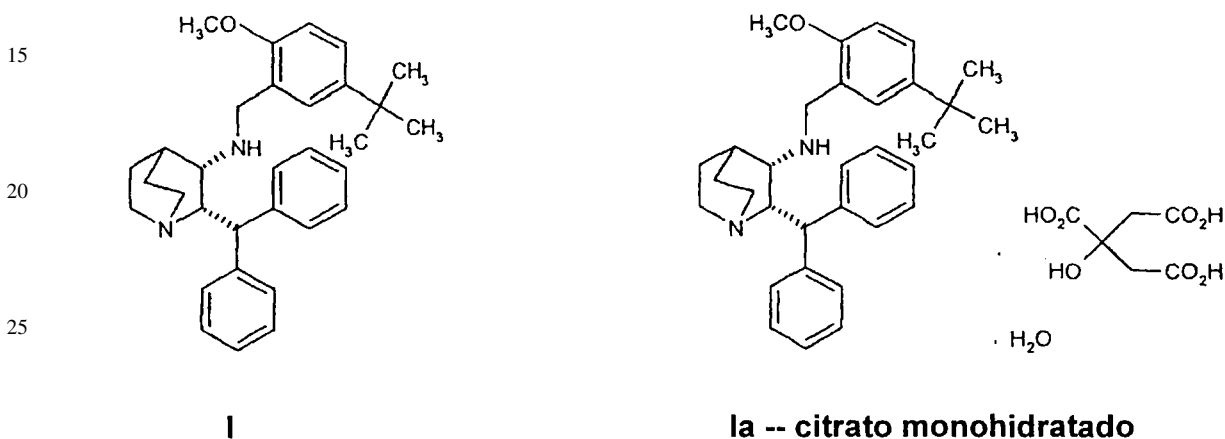
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 1-(2*S*,3*S*)-2-bencidril-*N*-(5-*tert*-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de (2*S*,3*S*)-2-bencidril-*N*-(5-*tert*-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina (en lo sucesivo "compuesto de la Fórmula I") y sus sales farmacéuticamente aceptables. En particular, la invención se refiere a una síntesis mejorada de la sal citrato monohidratada del compuesto de la Fórmula Ia.



Ia -- citrato monohidratado

Antecedentes de la invención

El compuesto de la Fórmula I, un antagonista del receptor NK1, es efectivo como agente antiemético para mamíferos. El compuesto de la Fórmula I es la materia de la patente de Estados Unidos 6.222.038 y la patente de Estados Unidos 6.255.320 y en ellas se describe la preparación del compuesto de la Fórmula I. La patente de Estados Unidos 5.393.762 describe también composiciones farmacéuticas y tratamiento de emesis usando antagonistas del receptor NK-1. La formulación de usos múltiples del compuesto de la Fórmula I puede ser administrada por vía parenteral durante aproximadamente cinco días en el mismo sitio para el tratamiento de emesis u otras indicaciones. Es deseable la administración intravenosa o, preferiblemente, subcutánea para el uso agudo, dado que la retención y la absorción de una forma farmacéutica oral puede ser problemática durante los ataques de emesis. La formulación de usos múltiples se describe en una solicitud provisional de patente de Estados Unidos n° 60/540897 en tramitación con la presente, transferida a, y propiedad de Pfizer, Inc.

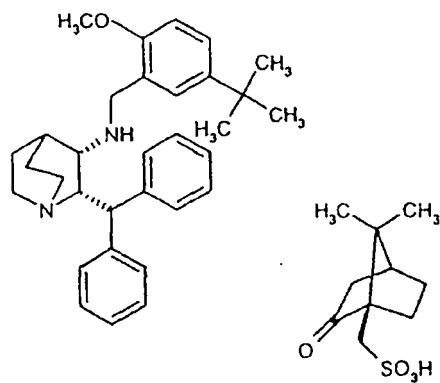
El compuesto de la Fórmula I mejora también la recuperación de la anestesia en los mamíferos. Una solicitud provisional de patente de Estados Unidos n° 60/540.697 en tramitación con la presente, transferida a, y propiedad de Pfizer, Inc., describe un procedimiento para mejorar la recuperación de la anestesia mediante la administración de un antagonista de NK-1 antes, durante o después de la administración de anestesia general.

El texto de las solicitudes mencionadas anteriormente y todas las demás referencias que se citan en esta memoria descriptiva se incorporan a la presente memoria por referencia en su totalidad.

Ciertas etapas de la descripción del procedimiento para la síntesis de la sal citrato monohidratada del compuesto de la Fórmula I se realizaban con reactivos que no son deseables desde el punto de vista de la seguridad y proporcionaban rendimientos insatisfactorios para ser realizados a escala comercial. La presente invención se refiere a un procedimiento por el que las conversiones químicas se realizan sin necesidad de usar condiciones agresivas de desprotección, condiciones agresivas de formación de bases de Schiff ni agentes reductores agresivos, mejorando así la calidad y rendimiento de los intermedios y el producto. El procedimiento global se mejora mediante el uso de disolventes comunes para las etapas claves de conversión química, mediante reducción en el número de intermedios que requieren aislamiento, culminando con una mejora del rendimiento global. Se ha logrado una eficiencia adicional mediante la capacidad de generar una pureza enantiomérica elevada para el producto inicial (VIa), eliminando las etapas de purificación posteriores del procedimiento. Finalmente, se han optimizado las condiciones que se usan en la etapa final para fabricar el compuesto de la Fórmula Ia para la generación de la forma mórfrica deseada de la sal monocitrato monohidratada del compuesto de la Fórmula I.

Sumario de la invención

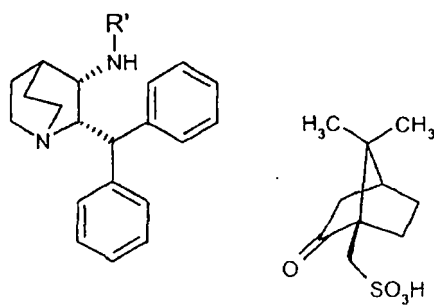
En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar el compuesto de la Fórmula Ib,



Ib

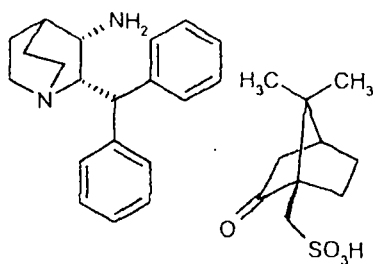
que comprende:

(a) desproteger un compuesto de la Fórmula VIa,



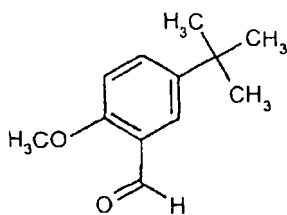
VIa

en el que R' es un grupo protector, para proporcionar un compuesto de la Fórmula VII;



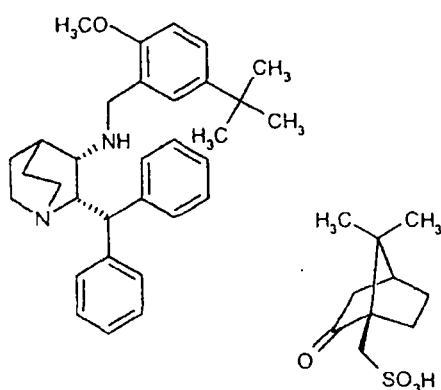
VII

(b) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VII así formado con un compuesto de la Fórmula VIII,



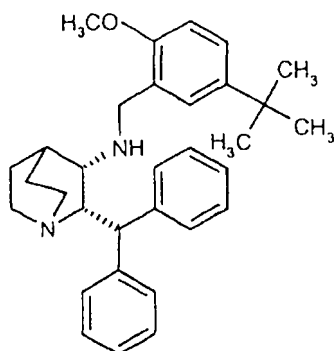
VIII

y realizar una aminación reductora para proporcionar un compuesto de la Fórmula Ib,



Ib

En una realización, la invención comprende además eliminar la sal canforsulfonato del compuesto de la Fórmula Ib para proporcionar un compuesto de la Fórmula I,

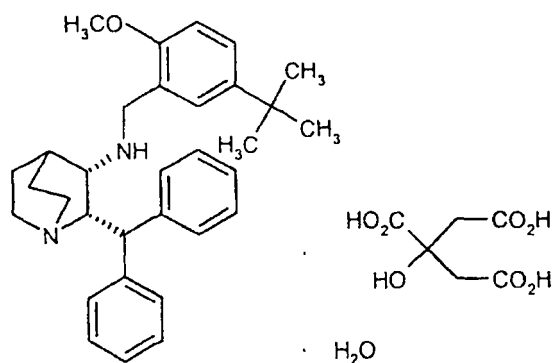


I

En una realización preferida, el grupo protector es bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo o trifenilmetilo. Preferiblemente, la desprotección se realiza mediante hidrogenólisis catalítica con hidrógeno. Preferiblemente, el catalizador es paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al_2O_3).

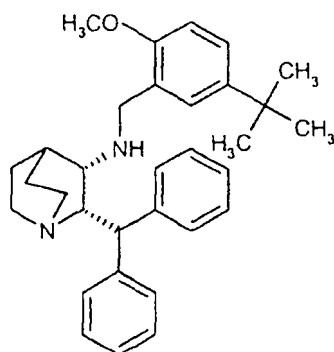
En una realización preferida, la aminación reductora se realiza mediante la formación de una imina seguida de hidrogenación catalítica. Preferiblemente, el catalizador de hidrogenación es paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al_2O_3).

En una realización preferida, el procedimiento comprende además tratar el compuesto de la Fórmula I con ácido cítrico, formando el compuesto de la Fórmula Ia.



Ia -- citrato monohidratado

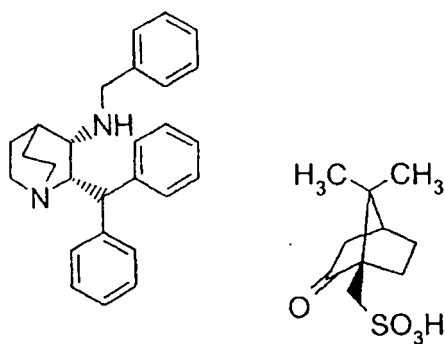
En un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar el compuesto de la Fórmula I,



I

que comprende:

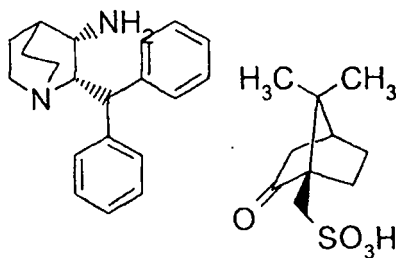
(a) desbencilar un compuesto de la Fórmula VIa



VIa

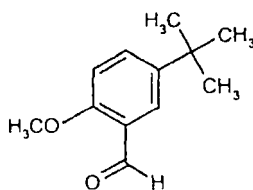
ES 2 296 131 T3

proporcionando un compuesto de la Fórmula VII;



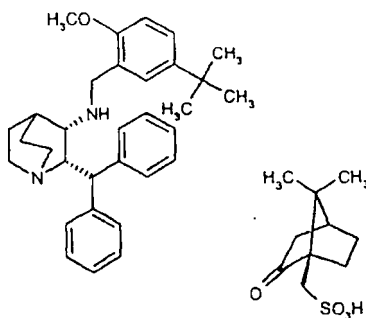
VII

(b) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VII así formado con un compuesto de la Fórmula VIII,



VIII

y realizar una aminación reductora para proporcionar un compuesto de la Fórmula Ib,



Ib

y

(c) eliminar la sal canforsulfonato del compuesto de la Fórmula Ib proporcionando el compuesto de la Fórmula I.

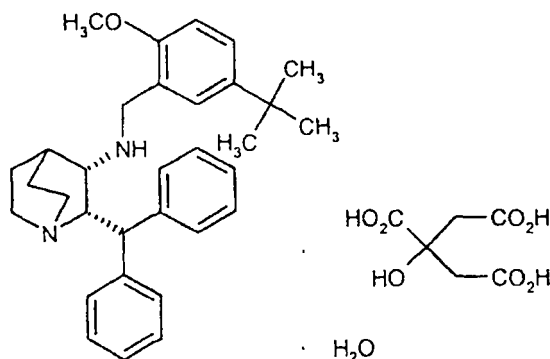
En una realización preferida, la desbencilación se realiza por hidrogenación catalítica. Preferiblemente, el catalizador es paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al_2O_3).

En una realización preferida, el procedimiento comprende además una aminación reductora de la etapa (b) que se realiza mediante hidrogenación catalítica. Preferiblemente, el catalizador es paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al_2O_3).

En otra realización, el procedimiento comprende además aislar el compuesto de la Fórmula I. Preferiblemente, el aislamiento del compuesto de Fórmula I tiene lugar mediante intercambio de iones conjugados ácidos o basificación seguida de cristalización selectiva. Preferiblemente, la cristalización se lleva a cabo en un disolvente que se selecciona de agua, alcoholes, éteres, hidrocarburos o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente es isopropanol, tolueno o agua o mezclas de los mismos.

En una realización preferida, la basificación se realiza mediante la adición de un reactivo inorgánico u orgánico. Preferiblemente, el reactivo es hidróxido sódico, carbonato sódico o bicarbonato sódico.

En otra realización, el procedimiento comprende además tratar el compuesto de la Fórmula I con ácido cítrico, formando el compuesto de la Fórmula Ia



Ia -- citrato monohidratado

En una realización preferida, el procedimiento comprende además la adición de acetona y agua. Preferiblemente, el procedimiento comprende además

a) filtrar la disolución; y

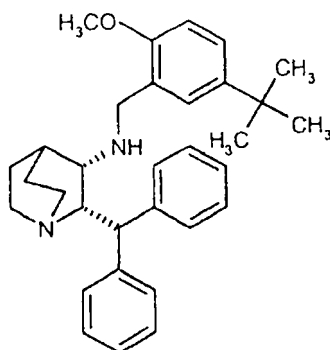
b) añadir un disolvente de éter filtrado,

proporcionando un compuesto de la Fórmula Ia.

En otra realización, el procedimiento comprende además la etapa adicional (c) de granular el compuesto de la Fórmula Ia. Preferiblemente, el disolvente de éter es éter *tert*-butilmetílico. Preferiblemente, el procedimiento comprende además aplicar calor a una temperatura elevada durante la etapa (b). Preferiblemente, el procedimiento comprende además la adición de cristales de siembra de un compuesto de la Fórmula Ia durante o después de la etapa (b). Preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 45°C.

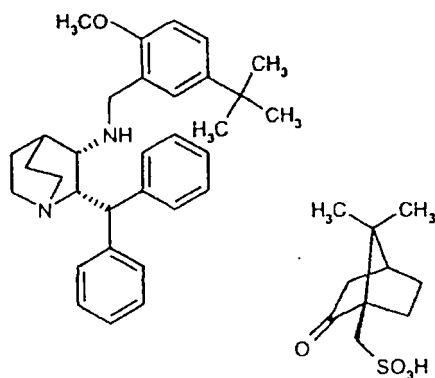
En otra realización, el procedimiento comprende además granular el compuesto de la Fórmula I a una temperatura elevada. Preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 45°C.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de la Fórmula I,



I

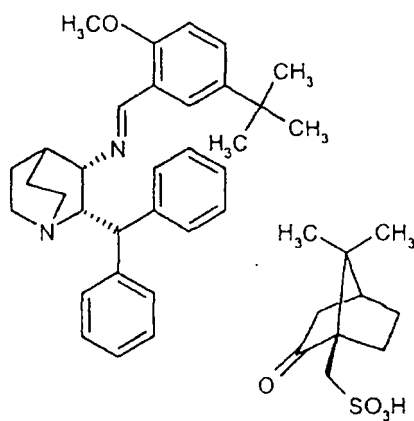
que comprende eliminar la sal canforsulfonato de un compuesto de Ib,



Ib

para proporcionar el compuesto de la Fórmula I.

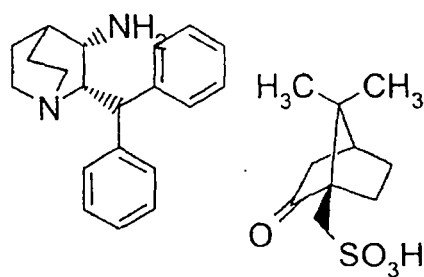
En una realización preferida, el procedimiento comprende además reducir un compuesto IXa,



IXa

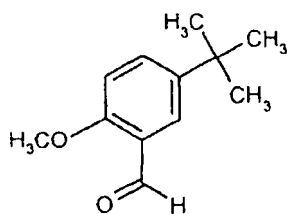
para proporcionar el compuesto de la Fórmula Ib así formado.

En una realización preferida, el procedimiento comprende además hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula VII,



VII

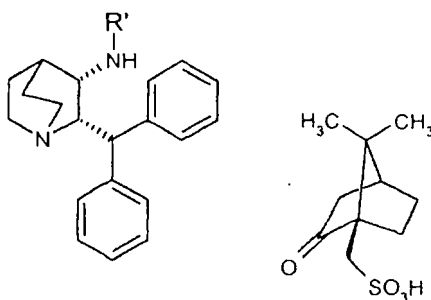
con un compuesto de la Fórmula VIII,



VIII

para proporcionar el compuesto de la Fórmula IXa así formado.

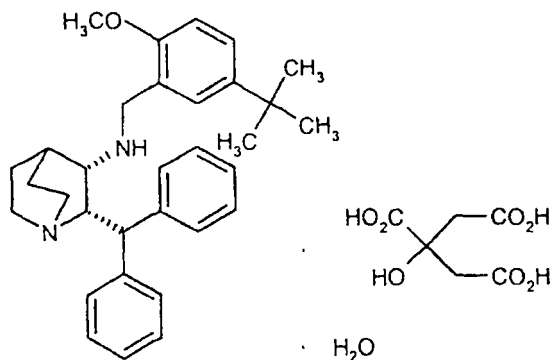
En una realización preferida, el procedimiento comprende además desproteger un compuesto de la Fórmula VIa,



VIa

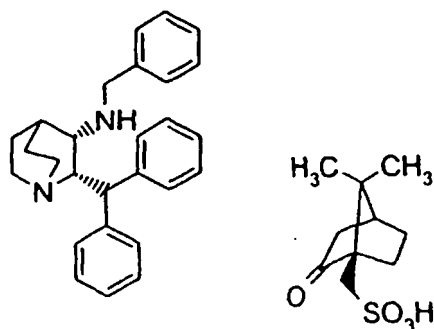
en el que R' es un grupo protector seleccionado de bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo o trifenilmetilo, para proporcionar el compuesto de la Fórmula VII así formado.

En una realización preferida, el procedimiento comprende además tratar el compuesto de la Fórmula I con ácido cítrico para formar un compuesto de la Fórmula Ia,



Ia -- citrato monohidratado

En un cuarto aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula VIa,



VIa

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Patrón de PXRD de un Compuesto de la Fórmula Ia.

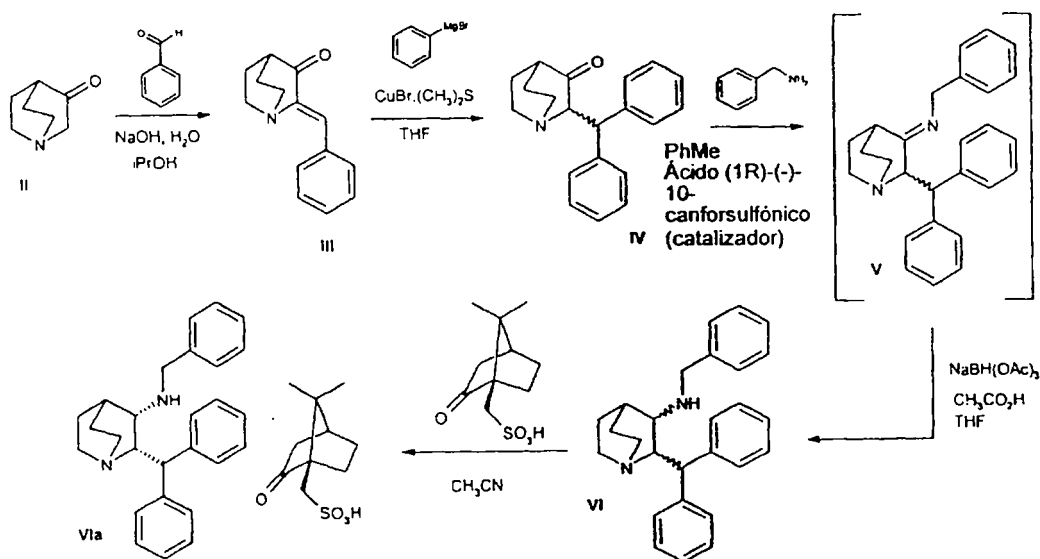
Descripción de la invención

En general, el compuesto de la Fórmula I puede prepararse por procedimientos que incluyen procedimientos conocidos en las técnicas químicas, en particular en vista de la descripción contenida en la presente memoria. Ciertos procedimientos para la fabricación del compuesto de la Fórmula I de esta invención se ilustran mediante los siguientes esquemas de reacción. Otros procedimientos se describen en la sección experimental. Algunos de los compuestos iniciales para las reacciones que se describen en los esquemas y ejemplos se preparan tal como se ilustra en la Preparación A y en la Preparación B. Todos los demás compuestos iniciales pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales generales, tales como Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, Missouri, o pueden prepararse usando procedimientos conocidos en la bibliografía química.

Los siguientes Esquemas de reacción ilustran una preparación posible del compuesto de la presente invención. Un experto en la técnica reconocería que también podrían utilizarse otros grupos protectores, distintos del bencilo, para preparar variaciones de grupos protectores del compuesto de la Fórmula VIa. Por ejemplo, otros grupos protectores posibles son 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo y trifenilmetilo.

Los esquemas de la Preparación A y la Preparación B representan preparaciones alternativas del compuesto inicial, compuesto de la Fórmula VIa, que después se usa en los Esquemas I y II, en los que se usa bencilo como grupo protector.

Preparación A

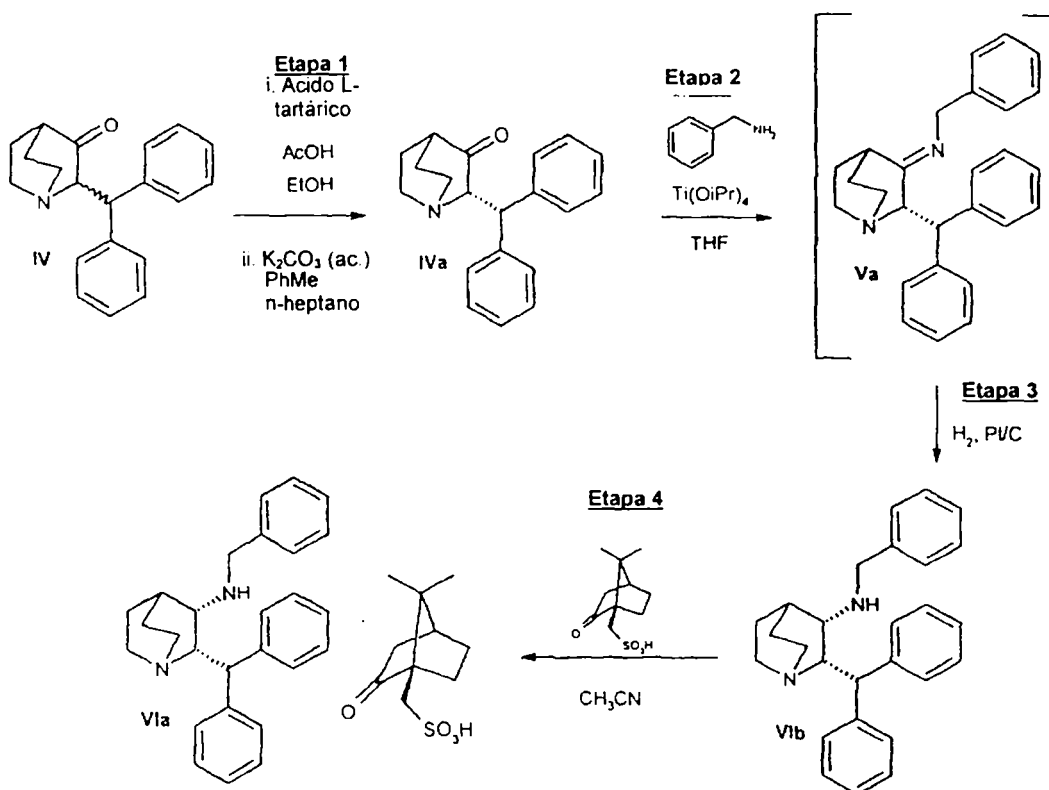


En la Preparación A se detalla anteriormente una síntesis posible del compuesto de la Fórmula VIa. Esta ruta logró la pureza óptica del compuesto de la Fórmula VIa mediante cristalización selectiva del compuesto deseado (forma *cis* 2*S*,3*S*) en forma de la sal del ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfónico a partir de una mezcla racémica del Compuesto VI. Sin embargo, en el procedimiento de sintetizar el compuesto de la Fórmula VIa por esta ruta, se produjeron hasta el 15% del enantiómero *cis* no deseado (forma *cis* 2*R*,3*R*, típicamente 5-6%) y hasta el 2% de los diastereoisómeros *trans* no deseados (formas *trans* 2*R*,3*S* y *trans* 2*S*,3*R*, típicamente se observó un 1,3%).

Con esta estrategia particular para obtener el compuesto de la Fórmula VIa, sin embargo, es necesario potenciar y mejorar tanto la pureza óptica como la diastereoisomérica para lograr la cantidad deseada del compuesto de la Fórmula I, antes de someterlo a la ruta de síntesis que se representa en el Esquema I.

En la Preparación B se representa una síntesis alternativa del compuesto de la Fórmula V y finalmente del compuesto de la Fórmula VIa. La Preparación B es la materia de la solicitud de patente de Estados Unidos no provisional n° 10/679961, presentada el 6 de octubre de 2003. El texto de la solicitud mencionada anteriormente se incorpora a la presente memoria mediante referencia en su totalidad. Tal como se describe anteriormente, una persona de experiencia ordinaria en la técnica reconocería que podrían usarse diferentes grupos protectores, distintos del bencilo, para preparar variaciones del compuesto de la Fórmula VIa. Estas variaciones están dentro del alcance de la presente invención.

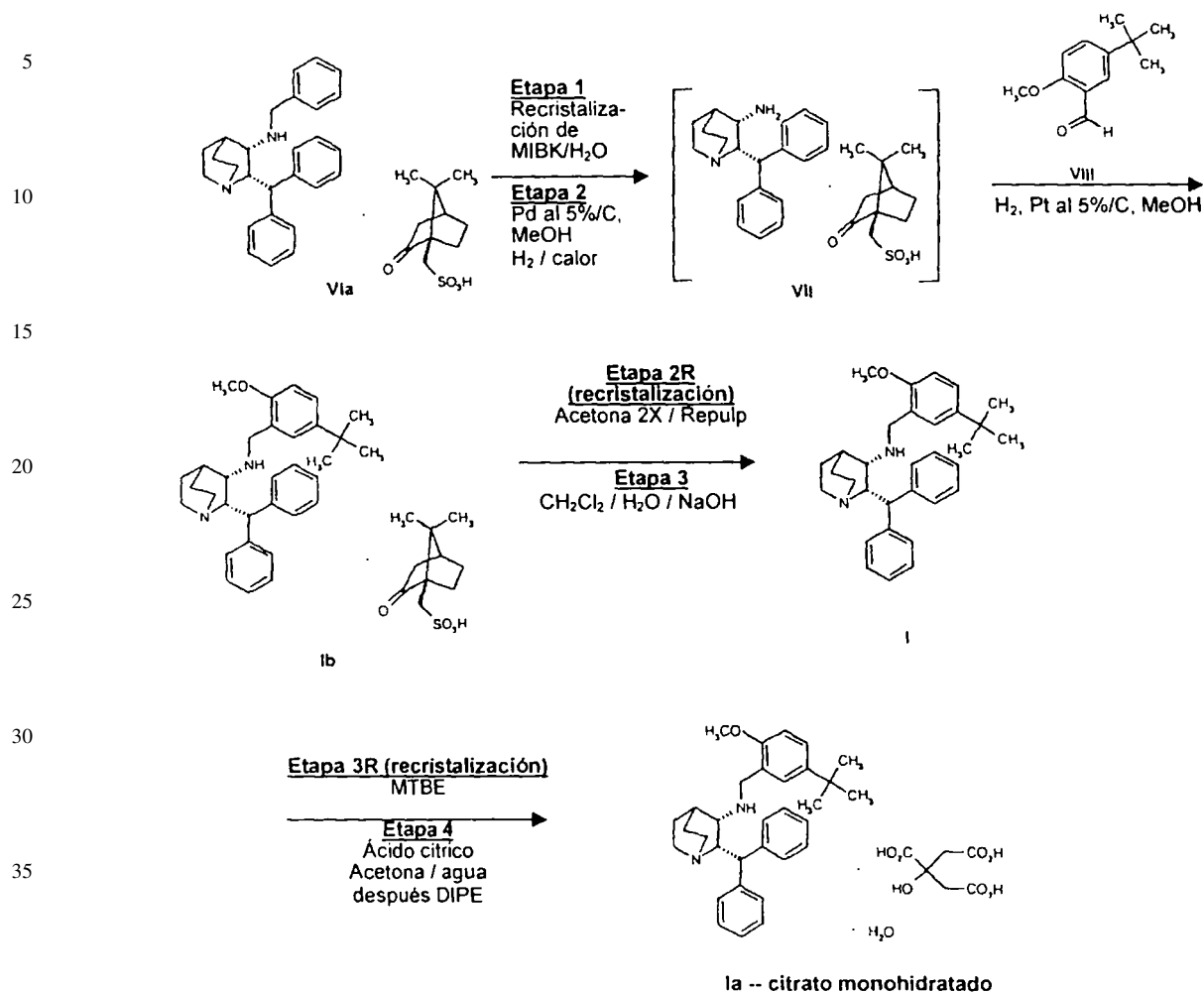
Preparación B



En la Etapa 1 de la Preparación B, la purificación óptica se realiza primero sobre la cetona racémica de la Fórmula IV, redisolviéndose la última dinámicamente en forma de la sal del ácido L-tartárico en la que el enantiómero (2*R*) no deseado se racemiza en las condiciones de reacción proporcionando al final el enantiómero (2*S*) deseado con un rendimiento superior al 50%. El compuesto de la Fórmula VIa ópticamente puro (ee de hasta el 98%) se hizo reaccionar después con bencilamina en condiciones de formación de bases de Schiff para proporcionar el intermedio de imina, el compuesto de la Fórmula Va, que se redujo catalíticamente de forma enantioselectiva hacia el compuesto *cis* de la Fórmula VIb. El compuesto de la Fórmula VIa se produce con una pureza óptica (enantiomérica) mayor cuando el compuesto VIb se convierte en la sal (1*R*)-(-)-canforsulfonato, eliminando la necesidad de recrystallizar el compuesto VIa para potenciar la pureza estereoquímica, cuando se sintetiza mediante la ruta que se describe en la Preparación B.

El siguiente Esquema de reacción I ilustra un ejemplo de la preparación del compuesto de la Fórmula Ia a partir del compuesto de la Fórmula VIa, tal como se prepara mediante la Preparación A.

Esquema I



El compuesto de la Fórmula VIa necesitó purificación adicional para minimizar la presencia del enantiómero no deseado (cis 2R-3R) para usar en la fabricación del compuesto de la Fórmula I. En consecuencia, en la Etapa 1 del Esquema I, se realizaron dos recrystalizaciones sucesivas del compuesto de la Fórmula VIa en 4-metil-2-pentatona ("MIBK").

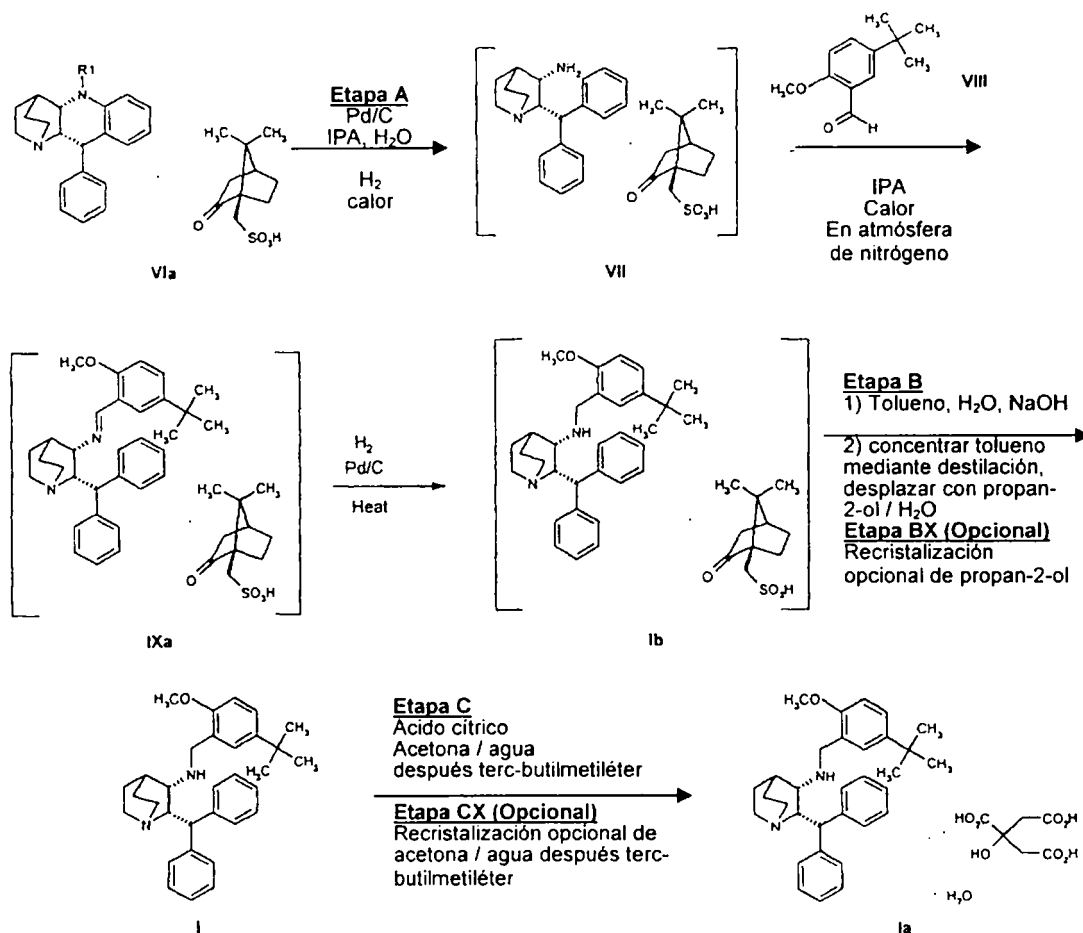
El compuesto VIa (50 g) se suspendió en 10 volúmenes (500 ml) de disolución de agua al 10% v/v/MIBK y se calentó a aproximadamente 88-90°C durante hasta aproximadamente 2 horas. La disolución se enfrió y el producto se aisló por filtración. El producto humedecido en disolvente se volvió a suspender en 10 volúmenes de MIBK acuoso y se calentó de nuevo a aproximadamente 88-90°C durante hasta dos horas. La disolución se enfrió después a aproximadamente 20-25°C y el producto se aisló por filtración, se lavó con 0,5 volúmenes de MIBK y después se secó proporcionando el Compuesto VIa con pureza enantiomérica elevada (menos del 0,2% del enantiómero no deseado) típicamente con un rendimiento del 83-85%.

En la Etapa 2 del Esquema I, el compuesto de la Fórmula VIa se desprotegió catalíticamente, en este caso, se desbenciló, con un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al₂O₃), en un disolvente tal como metanol o isopropanol (propan-2-ol, "IPA") para proporcionar el compuesto de la Fórmula VII *in situ*. En esta síntesis particular, no fue necesario aislar el compuesto VII intermedio. En su lugar, el compuesto VII se hizo reaccionar con el compuesto VIII e hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al₂O₃), para proporcionar el compuesto Ib.

El compuesto Ib se recrystalizó usando acetona como disolvente para proporcionar el compuesto Ib purificado. Después se preparó el compuesto I a partir del compuesto Ib mediante basicificación usando hidróxido sódico acuoso y extrayendo en diclorometano seguido por recrystalización de butilmetiléter terciario. Después el compuesto I se suspendió en una mezcla de acetona y agua y se añadió ácido cítrico seguido de éter diisopropílico. El sólido resultante se recogió después por filtración, se lavó con éter diisopropílico y después se secó para proporcionar el compuesto Ia.

El siguiente Esquema de reacción II ilustra una preparación alternativa del citrato monohidratado del compuesto de la Fórmula I a partir del compuesto de la Fórmula VIa, con rendimiento mejorado desde aproximadamente el 68% a aproximadamente el 76%. Además, el Esquema de reacción II está mejorado en que los compuestos intermedios (entre corchetes) no requieren aislamiento, antes de pasar a la siguiente etapa de síntesis.

Esquema II



En la Etapa A del Esquema II, se hidrogenó una mezcla del compuesto de la Fórmula VIa, en la que R¹ es un grupo protector tal como bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo o trifenilmetilo en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol o n-propanol pero preferiblemente propan-2-ol, opcionalmente también en presencia de agua, con un catalizador de paladio sobre carbono a temperatura (típicamente 75-80°C) y presión (típicamente 344738 pascales manométricos (50 psig) de hidrógeno) elevadas. Un experto en la técnica apreciará que pueden ser adecuados otros catalizadores, tales como paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al₂O₃).

Una vez se hubo completado la formación del intermedio, compuesto VII, (aproximadamente 1 hora) se añadió a la reacción el compuesto de la Fórmula VIII, típicamente en forma de una disolución en el disolvente alcohólico respectivo, tal como metanol, etanol, etc. (preferiblemente en propan-2-ol (isopropanol "IPA")), sin aislar el compuesto de la Fórmula VII, y la mezcla se agitó opcionalmente a temperatura elevada, de aproximadamente 30°C a aproximadamente 120°C, en una atmósfera de nitrógeno. Una vez se formó suficiente compuesto intermedio IXa, la atmósfera de nitrógeno se sustituyó por hidrógeno. Después la reacción se agitó ocasionalmente a temperatura elevada (aproximadamente 30-120°C) y a presión elevada (típicamente 344738 pascales manométricos (50 psig)) hasta que se completó la formación del compuesto Ib (típicamente 18 horas). Después la mezcla de reacción se enfrió (aproximadamente 20-25°C) y se descargó el hidrógeno. El catalizador de paladio sobre carbono se eliminó mediante filtración y la disolución resultante del compuesto Ib se llevó directamente a la Etapa B.

En la Etapa B del esquema de reacción II, la disolución del compuesto Ib, típicamente en una mezcla de propan-2-ol y agua, se concentró mediante destilación seguida de la adición de tolueno. La mezcla se concentró después de nuevo mediante destilación, añadiendo tolueno adicional y agua según era necesario durante la destilación hasta que se hubo eliminado suficiente isopropanol de la mezcla y se obtuvo un volumen de disolución apropiado (típicamente 2-4 volúmenes por kg de compuesto Ib). Se añadieron agua y tolueno según era necesario (típicamente aproximadamente

3,5 volúmenes de agua y aproximadamente 5 volúmenes de tolueno). Un experto en la técnica apreciaría que podrían utilizarse otros disolventes, distintos del tolueno, tales como cloruro de metileno, acetato de etilo, acetato de isopropilo o éter *terc*-butilmetílico. El pH se ajustó a un punto apropiado (aproximadamente 11,5 a 13,5) mediante la adición de hidróxido sódico acuoso y, si era necesario, ácido clorhídrico acuoso agitando.

Una vez se hubo obtenido un pH adecuado, la fase acuosa se eliminó mediante separación. La fase orgánica que contenía producto se concentró después mediante destilación. Se añadió una mezcla de propan-2-ol y agua y la mezcla se concentró de nuevo mediante destilación. La adición de agua y propan-2-ol y la concentración subsiguiente por destilación se repitió según era necesario hasta que se hubo eliminado suficiente tolueno (típicamente menos del 3% p/p de tolueno según el análisis por CG) de la mezcla y se hubo obtenido un volumen de solución apropiado (aproximadamente 4 volúmenes con respecto al compuesto Ib), dando como resultado una composición del disolvente en la suspensión de granulación final de típicamente más del 80% p/p de propan-2-ol, menos del 20% p/p de agua y menos del 3% p/p de tolueno.

Una vez se hubo eliminado suficiente tolueno, la mezcla se enfrió hasta que se produjo la cristalización (típicamente 70-75°C). La suspensión resultante se enfrió más (típicamente a 20-25°C) y se granuló durante un periodo de tiempo antes de enfriarse opcionalmente más a aproximadamente 0-5°C y se agitó durante un periodo de tiempo. El sólido se recogió mediante filtración, y la torta de filtrado se lavó con propan-2-ol y se secó a vacío a temperatura elevada (típicamente 45-55°C) para proporcionar el compuesto de la Fórmula I, en forma de un sólido cristalino. Un experto en la técnica apreciaría que podrían utilizarse otros disolventes, distintos del propan-2-ol, tales como metanol, etanol, n-propanol, acetonitrilo, acetato de isopropilo, alcohol amílico terciario y 4-metil-2-pentanona.

Tal como se señala en la Etapa opcional BX del esquema de reacción, que típicamente no es necesaria, el compuesto I puede purificarse más. El compuesto I se suspendió en propan-2-ol y la mezcla se calentó a reflujo para dar una disolución. La mezcla se calentó después a una temperatura elevada por debajo de la temperatura de reflujo (aproximadamente 70-75°C) durante aproximadamente 1 hora, tiempo durante el que típicamente aparece la cristalización. La suspensión resultante se mantuvo a esta temperatura durante un periodo de aproximadamente 1 a 2 horas y después se enfrió (a aproximadamente 20-25°C). Después de agitar a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo (típicamente 1-18 horas), el sólido se recogió mediante filtración. La torta de filtrado se lavó con propan-2-ol y después se secó a vacío a temperatura elevada (aproximadamente 45-55°C) para proporcionar un compuesto I purificado, en forma de un sólido cristalino. Un experto en la técnica apreciaría que podrían utilizarse otros disolventes, distintos del propan-2-ol, tales como metanol, etanol, n-propanol, acetonitrilo, acetato de isopropilo, alcohol amílico terciario y 4-metil-2-pentanona.

En la Etapa C del esquema de reacción, se combinaron el compuesto I (1 equivalente molar) y ácido cítrico deshidratado (típicamente 1,1 equivalentes molares) en una mezcla de acetona (típicamente aproximadamente 8-10 volúmenes) y agua (típicamente aproximadamente 0,4 volúmenes) y la disolución resultante se filtró. Después se añadió más acetona (típicamente aproximadamente 2 volúmenes) para lavar el instrumental de transferencia. Al filtrado se añadió un disolvente de éter filtrado tal como metil-butiléter terciario (éter *terc*-butilmetílico "MTBE") o éter isopropílico ("IPE") (típicamente aproximadamente 10 volúmenes), opcionalmente a temperatura elevada (30-45°C). Una vez se produjo la cristalización, lo que opcionalmente puede iniciarse mediante la adición de algunos cristales de siembra, la mezcla se granuló durante un periodo de tiempo (típicamente 18 horas), típicamente a 20-25°C pero opcionalmente a temperatura elevada (30-45°C) durante una parte de este tiempo. Después el sólido se recogió por filtración. La torta de filtrado se lavó con el disolvente de éter filtrado respectivo y después se secó a una temperatura inferior a 60°C (temperatura ambiente, si se usa éter isopropílico) a vacío opcionalmente sin nada de aire o en corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto Ia, el citrato monohidratado, en forma de un sólido cristalino. El producto puede opcionalmente molerse o tamizarse después.

En la Etapa opcional CX, la pureza del compuesto Ia puede mejorarse disolviendo Ia en una mezcla de acetona (típicamente 7 volúmenes) y agua (típicamente 0,3 volúmenes) a temperatura elevada (aproximadamente 35-50°C). Después la mezcla se enfrió (a aproximadamente 20-35°C) y opcionalmente se filtró. Después se añadió un disolvente de éter filtrado, tal como éter *terc*-butilmetílico o éter isopropílico a la mezcla resultante, opcionalmente a temperatura elevada (aproximadamente 30-40°C). Una vez se produjo la cristalización, que opcionalmente puede iniciarse mediante la adición de algunos cristales de siembra, la mezcla se granuló durante un periodo de tiempo (típicamente 18 horas), típicamente a 20-25°C pero opcionalmente a temperatura elevada (30-45°C) durante parte de este tiempo. Después el sólido se recogió por filtración. La torta de filtrado se lavó con el disolvente de éter filtrado respectivo y después se secó a una temperatura inferior a 60°C (temperatura ambiente, si se usa éter isopropílico) a vacío opcionalmente sin aire o en corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto Ia, el citrato monohidratado, en forma de un sólido cristalino. Opcionalmente, el producto puede molerse o tamizarse después.

Pueden utilizarse otras sales farmacéuticamente aceptables, distintas del citrato. Por ejemplo las sales malato, maleato, mesilato, lactato y clorhidrato o sus equivalentes *in situ* pueden prepararse añadiendo una cantidad equimolar del ácido apropiado a las disoluciones de base libre, del compuesto I.

Procedimientos experimentales generales*Recristalización del compuesto de la Fórmula VIa (Esquema I)*

5 A un matraz de base redonda de 3 l, equipado con un agitador mecánico, condensador de reflujo, termómetro y baño de aceite con termostato, se añadió el compuesto VIa (200 gramos), metil-isobutilcetona ("MIBK") (1900 ml) y 100 ml de agua. La suspensión se calentó gradualmente a reflujo agitando, aproximadamente 30 minutos y se mantuvo a 88-90°C durante aproximadamente 15-30 minutos, hasta que se logró una disolución completa. (El azeótropo de MIBK/agua hierve a aproximadamente 88°C). En esta etapa, la mezcla era bifásica con una pequeña cantidad de agua
10 sin disolver.

La mezcla se enfrió lentamente, mientras se agitaba, a temperatura ambiente (aproximadamente 20-25°C) aproximadamente en 2 horas. El producto comenzó a precipitar a aproximadamente 60°C. La suspensión se granuló a 20-25°C durante aproximadamente 2-3 horas, pero también podría mantenerse a 20°C hasta la mañana siguiente, y el
15 precipitado se filtró y se lavó con aproximadamente 100 ml de MIBK.

La torta húmeda (aproximadamente 220-230 gramos) se recristalizó tal como se describe anteriormente, usando 1700 ml de MIBK y 91 ml de agua. La suspensión se granuló de nuevo durante al menos 3 horas o hasta la mañana siguiente a 20-25°C. El producto se filtró y se lavó con MIBK (100 ml). El compuesto VIa purificado se secó en una
20 secadora de bandejas a 50°C, hasta que se obtuvo un peso constante (aproximadamente 18 horas), proporcionando un sólido purificado cristalino blanco, el compuesto VIa. Rendimiento del 85%. Pureza quirál: enantiómero (2R-*cis*) al 0,3-0,5%.

Preparación de (1R)-10-canforsulfonato de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-terc-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina, compuesto de la Fórmula Ib, en forma de disolución en propan-2-ol/agua (Etapa A, Esquema II)
25

A una mezcla de (1R)-10-canforsulfonato de (2S,3S)-2-bencidril-N-bencilquinuclidin-3-amina (compuesto de la Fórmula VIa, 18,0 kg, 29,3 moles) y agua (18,0 kg) en propan-2-ol (57,9 kg) se añadió paladio al 5% sobre carbono, humedecido con agua al 50% (2,88 kg) y la mezcla resultante se hidrogenó con una presión de hidrógeno de 344738
30 pascales (50 psi) a 75-80°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió después a 15-20°C y la atmósfera de hidrógeno se sustituyó por nitrógeno (34473,8 pascales (5 psi)). A esta mezcla se añadió después una disolución de 5-*terc*-butil-2-metoxibenzaldehído (6,47 kg, 33,7 moles) en propan-2-ol (6,47 kg). El instrumental de adición se lavó después con propan-2-ol (4,24 kg) y esto se añadió a la mezcla de reacción, que después se agitó a 75-80°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante después se enfrió a 30-40°C, y la atmósfera de nitrógeno fue sustituida
35 por hidrógeno (344738 pascales (50 psi)). Después la mezcla se hidrogenó con una presión de hidrógeno de 344738 pascales (50 psi) a 75-80°C durante 3,5 horas, tiempo después del que la reacción se enfrió a 25-30°C y la presión de hidrógeno se redujo a 68947,6 pascales (10 psi) durante 10 horas por comodidad. Después se volvió a presurizar la reacción con hidrógeno (344738 pascales (50 psi)) y se calentó a 75-80°C durante 11,5 horas, tiempo después del que la reacción se enfrió otra vez a 25-30°C y la presión de hidrógeno se redujo a 10 psi durante 10 horas por
40 comodidad. Después se volvió a presurizar la reacción con hidrógeno (344738 pascales (50 psi)) y se calentó a 75-80°C durante 3 horas de forma que el tiempo total de reacción a 75-80°C fue de 18 horas. Después se enfrió la reacción a 15-20°C y la atmósfera de hidrógeno se sustituyó por nitrógeno. Después la suspensión resultante se filtró para eliminar el catalizador, y la torta de filtrado se lavó con propan-2-ol (19,8 kg). El filtrado y los lavados combinados, que comprendían una disolución de (1R)-10-canforsulfonato de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-*terc*-butil-2-metoxibencil) quinuclidin-3-amina (compuesto de la Fórmula Ib) en propan-2-ol/agua, se llevaron tal cual a la etapa siguiente, denominada Etapa B.
45

Preparación de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-terc-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina, compuesto de la Fórmula I, (Etapa B, Esquema II)
50

Se combinaron tres disoluciones de (1R)-10-canforsulfonato de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-*terc*-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina (compuesto de la Fórmula Ib) en propan-2-ol/agua, cada una preparada a partir de (1R)-10-canforsulfonato de (2S,3S)-2-bencidril-N-bencilquinuclidin-3-amina (compuesto de la fórmula VIa, 18 kg, 29,3 moles) y 5-*terc*-butil-2-metoxibenzaldehído (6,47 kg, 33,7 moles) usando el procedimiento de la Etapa A (Esquema II) tal como se ha descrito anteriormente, dando un volumen aproximado total de 430 l de disolución. Después esto se concentró a un volumen de aproximadamente 160 l mediante destilación a vacío. Después se añadió tolueno (266 kg) y la mezcla resultante se concentró mediante destilación a presión atmosférica hasta que el volumen fue de aproximadamente 160 l. Después se añadieron agua (216 kg) y tolueno (250 kg) y la mezcla se enfrió después a 20-25°C. El pH de la fase acuosa se ajustó a pH 12,5-12,9 mediante la adición de hidróxido sódico acuoso con agitación. Después se eliminó la fase acuosa, y la fase orgánica se concentró a un volumen de aproximadamente 160 l mediante destilación a vacío. Después se añadieron agua (30,8 kg) y propan-2-ol (218 kg) y la mezcla resultante se concentró después a un volumen de aproximadamente 160 l mediante destilación a presión atmosférica. En este punto, la mezcla se mantuvo a 25-35°C durante 18 horas por comodidad. Después se añadieron agua (33,8 kg) y propan-2-ol (218 kg) y la mezcla resultante se concentró a un volumen de aproximadamente 160 l mediante destilación a presión atmosférica. Después se añadieron agua (21 kg) y propan-2-ol (141 kg), y la mezcla resultante se concentró a un volumen de aproximadamente 160 l mediante destilación a presión atmosférica. Mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por encima de 75°C, se añadió lentamente propan-2-ol (97 kg) y la mezcla resultante se enfrió después a 70°C durante 1,5 horas tiempo durante el cual se produjo la cristalización. La suspensión resultante se enfrió después a 20-25°C durante
65

ES 2 296 131 T3

5 horas y se agitó a esta temperatura durante 11 horas. El sólido se recogió después mediante filtración, y la torta de filtrado se lavó dos veces con propan-2-ol (17 kg y 34 kg). El sólido resultante se secó después a vacío a 50°C dando el compuesto del título (35,3 kg) en forma de un sólido incoloro. RMN-¹H(300 MHz, CDCl₃, 30°C) δ: 7,33 (2H, br d), 7,27-7,10 (8H, m), 7,10-7,01 (1H, m), 6,92 (1H, d), 6,65 (1H, d), 4,51 (1H, d), 3,73-3,52 (5H, m), 3,26-3,09 (2H, m), 2,77 (1H, dd), 2,82-2,73 (2H, m), 2,59 (1H, ta), 2,15-2,06 (1H, m), 2,01-1,87 (1H, m), 1,73-1,60 (1H, m), 1,60-1,43 (1H, m), 1,32-1,19 (10H, m). EMRL (ionización química a presión atmosférica positiva): m/z [MH⁺] 469.

Purificación opcional de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-terc-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina, compuesto de la Fórmula I, (Etapa BX, Esquema II)

Una suspensión de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-terc-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina (compuesto de la Fórmula I, 70 g) en propan-2-ol (350 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora dando una disolución. La mezcla resultante se enfrió después a 70-75°C durante 2 horas, tiempo durante el cual tuvo lugar la cristalización, y la suspensión resultante se enfrió después a 20-25°C durante aproximadamente 4 horas. La mezcla se enfrió después a 0-3°C durante 0,5 horas y el sólido se recogió después por filtración. La torta de filtrado se lavó después dos veces con propan-2-ol (70 ml cada una) y el sólido resultante se secó a vacío a 50°C dando el compuesto del título (67,7 g) en forma de un sólido incoloro.

Preparación de citrato monohidratado de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-terc-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina, compuesto de la Fórmula Ia, (Etapa C, Esquema II)

Una solución de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-terc-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina (33,95 kg, 72,4 moles) y ácido cítrico anhidro (15,3 kg, 79,7 moles) en una mezcla de acetona (215 kg) y agua (13,6 kg) se calentó a 38-42°C. La mezcla resultante se transfirió después a otro reactor mediante un filtro en línea. El instrumental de transferencia y el filtro se lavaron con acetona (54 kg) y estos lavados de filtrados se añadieron a la solución. La mezcla resultante se enfrió a 20-25°C y se añadió éter terc-butilmetílico filtrado (252 kg) parte a parte durante un periodo de aproximadamente 35 minutos. La suspensión resultante se granuló a 20-25°C durante aproximadamente 20 horas. Después el sólido se recogió mediante filtración y la torta de filtrado resultante se lavó dos veces con éter terc-butilmetílico filtrado (50 kg cada una). El sólido resultante se secó después a 35°C a vacío con agitación dando el compuesto del título (44,4 kg) en forma de un sólido incoloro. Después el producto se molió. RMN-¹H (500 MHz, metanol d₄, 30°C) δ: 7,46 (2H, d), 7,45 (2H, d), 7,37 (4H, m), 7,31 (1H, m), 7,29 (1H, m), 7,24 (1H, dd), 6,95 (1H, d), 6,76 (1H, d), 4,75 (1H, dd), 4,71 (1H, d), 3,76 (1H, m), 3,57 (1H, d), 3,55 (3H, s), 3,37 (1H, m), 3,31 (1H, m), 3,26 (1H, m), 3,24 (1H, d), 3,10 (1H, t), 2,83 (2H, d), 2,75 (2H, d), 2,51 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,11 (1H, m), 2,06 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,29 (9H, s). RMN-¹³C (125,7 MHz, metanol d₄, 30°C) δ: 179,4, 175,0, 156,8, 144,0, 141,5, 141,4, 131,1, 130,6, 129,4, 128,7, 128,3, 128,2, 127,2, 126,4, 111,0, 74,0, 64,7, 56,1, 54,2, 50,4, 48,5, 48,3, 44,9, 43,8, 34,8, 32,9, 25,3, 22,2, 18,1. EMRL (EM+): m/z [MH⁺] 469.

El compuesto de la Fórmula Ia sólido preparado mediante este procedimiento mostraba las siguientes características de difracción de rayos X en polvo:

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA I

Tabla de posición de los picos del compuesto de la Fórmula Ia

°2- Theta	% de intensidad	°2-Theta	% de intensidad	°2-Theta	% de intensidad
6,66	36,80	20,57	20,00	26,34	18,00
8,81	8,40	20,86	37,10	26,62	25,30
11,51	41,90	21,18	12,30	27,36	16,20
11,90	55,40	21,64	20,20	27,97	5,80
13,23	21,70	22,30	12,00	28,47	8,20
13,99	100,00	22,51	28,90	28,81	6,50
14,47	26,40	22,96	18,80	30,57	7,70
15,29	21,40	23,21	22,50	31,00	9,40
15,61	17,60	24,01	5,90	31,42	21,70
16,65	42,40	24,18	8,60	31,79	6,50
17,54	53,90	25,09	15,80	32,33	5,90
17,81	19,80	25,32	9,50	32,74	6,70
18,22	7,00	25,69	5,30	33,32	5,50
19,30	15,50	26,03	11,40	35,19	6,40
20,18	79,90	26,19	14,30		

Detalles de la adquisición del patrón de difracción de rayos X en polvo

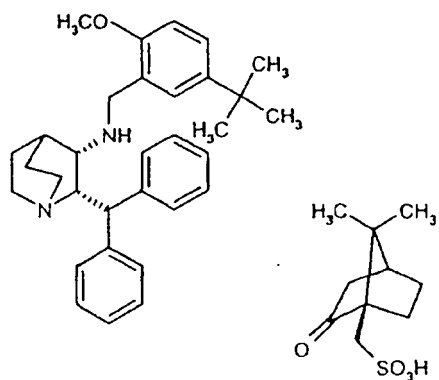
El patrón de difracción de rayos X en polvo se determinó usando un difractómetro de rayos X en polvo SIEMENS D5000 provisto de un cambiador de muestras automático, un goniómetro zeta-zeta, ranuras de divergencia de haces automáticas, un monocromador secundario y un contador de centelleo. La muestra se preparó para el análisis prensando el polvo en una cavidad de 12 mm de diámetro y 0,25 mm de profundidad que se había cortado en una montura de muestras de oblea de silicio. La muestra se rotaba mientras se irradiaba con rayos X de cobre K-alfa (longitud de onda = 1,5406 ángstroms) con el tubo de rayos X manejado a 40 kV/40 mA. Los análisis se realizaron con el goniómetro funcionando en modo de barrido por pasos ajustado a una cuenta de 5 segundos por paso de 0,02° en un intervalo de dos zeta de 2° a 40°.

Purificación opcional de citrato monohidratado de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-terc-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina, compuesto de la Fórmula Ia, (Etapa CX, Esquema II)

Una mezcla de citrato monohidratado de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-terc-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina (38,47 kg, 56,7 moles) y agua filtrada (11,5 kg) en acetona filtrada (213 kg) se calentó a 38-42°C proporcionando una disolución, que después se enfrió a 33-37°C. A esta disolución después se añadió éter terc-butilmetílico filtrado (201 kg) durante un periodo de aproximadamente 35 minutos mientras se mantenía la temperatura a 33-37°C. La suspensión resultante se enfrió después a 20-25°C y después se granuló a esta temperatura durante aproximadamente 19 horas. El sólido después se recogió mediante filtración en una secadora con filtro agitada y la torta de filtrado se lavó dos veces con éter terc-butilmetílico filtrado (58 kg cada vez). El sólido resultante se secó después a 35°C a vacío con agitación dando el compuesto del título (32,9 kg) en forma de un sólido incoloro. Después el producto se molió.

Realizaciones preferidas

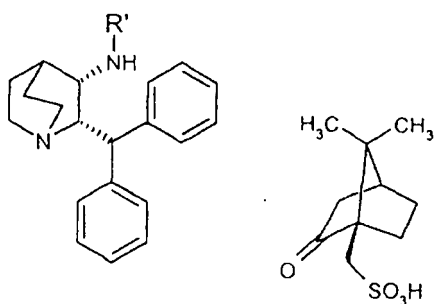
1. Un procedimiento para preparar el compuesto de la Fórmula Ib,



Ib

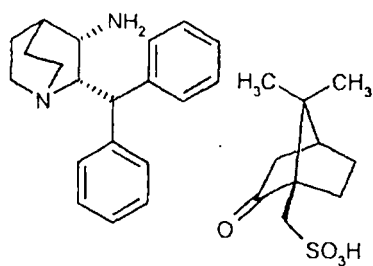
que comprende:

(a) desproteger un compuesto de la Fórmula VIa,



VIa

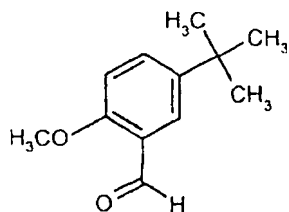
en el que R' es un grupo protector, para proporcionar un compuesto de la Fórmula VII;



VII

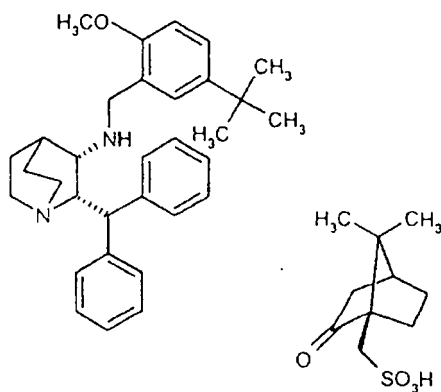
ES 2 296 131 T3

(b) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VII así formado con un compuesto de la Fórmula VIII,



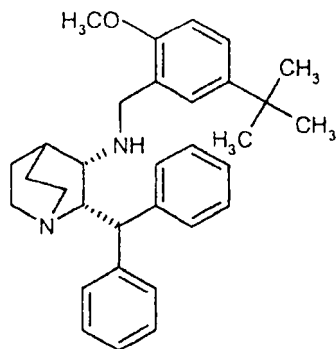
VIII

y realizar una aminación reductora para proporcionar un compuesto de la Fórmula Ib,



Ib

2. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 1 que comprende además eliminar la sal canforsulfonato del compuesto de la Fórmula Ib para proporcionar un compuesto de la Fórmula I,



I

3. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 2, en el que el grupo protector es bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo o trifenilmetilo.

4. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 3, en el que la desprotección se realiza mediante hidrogenólisis catalítica con hidrógeno.

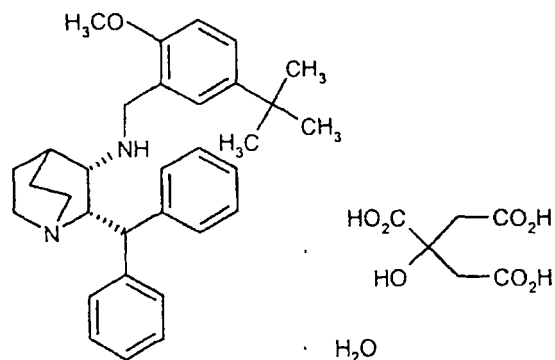
5. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 4, en el que el catalizador es paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al_2O_3).

6. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 5, en el que la aminación reductora se realiza mediante la formación de una imina seguida de hidrogenación catalítica.

ES 2 296 131 T3

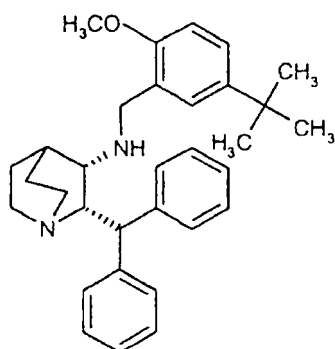
7. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 6, en el que el catalizador de hidrogenación es paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al_2O_3).

8. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 7 que comprende además tratar el compuesto de la Fórmula I con ácido cítrico, formando el compuesto de la Fórmula Ia.



Ia -- citrato monohidratado

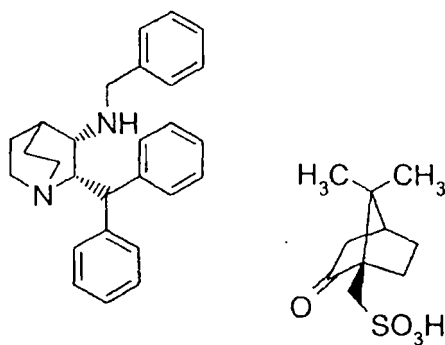
9. Un procedimiento para preparar el compuesto de la Fórmula I,



I

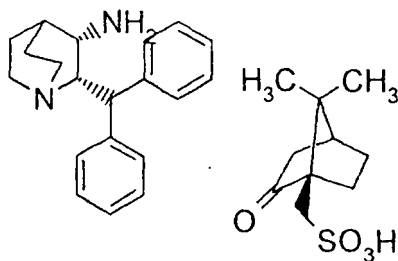
que comprende:

(a) desbencilar un compuesto de la Fórmula VIa



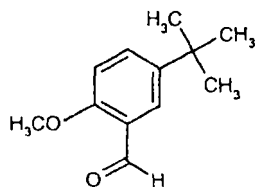
VIa

para proporcionar un compuesto de la Fórmula VII;



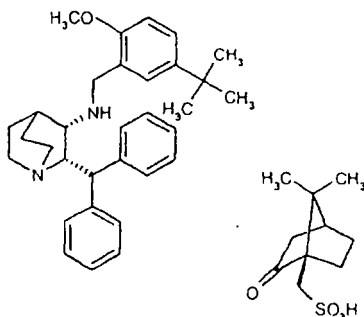
VII

(b) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VII así formado con un compuesto de la Fórmula VIII,



VIII

y realizar una aminación reductora para proporcionar un compuesto de la Fórmula Ib,



Ib

y

(c) eliminar la sal canforsulfonato del compuesto de la Fórmula Ib para proporcionar el compuesto de la Fórmula I.

10. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 9, en el que la desbencilación se realiza por hidrogenación catalítica.

11. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 10, en el que el catalizador es paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al_2O_3).

12. El procedimiento de acuerdo con las realizaciones preferidas 9, 10 u 11 que comprende además una aminación reductora de la etapa (b) que se realiza mediante hidrogenación catalítica.

13. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 12, en el que el catalizador es paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al_2O_3).

14. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 13 que comprende además aislar el compuesto de la Fórmula I.

ES 2 296 131 T3

15. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 14 en el que el aislamiento del compuesto de la Fórmula I tiene lugar mediante intercambio de iones conjugados ácidos o basificación seguida por cristalización selectiva.

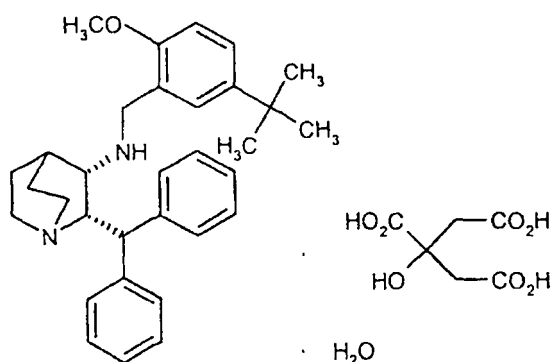
16. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 15 en el que la cristalización se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de agua, alcoholes, éteres, hidrocarburos o mezclas de los mismos.

17. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 16 en el que el disolvente es isopropanol, tolueno o agua o mezclas de los mismos.

18. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 15 en el que la basificación se realiza mediante la adición de un reactivo inorgánico u orgánico.

19. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 18 en el que el reactivo es hidróxido sódico, carbonato sódico o bicarbonato sódico.

20. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 9 que comprende además tratar el compuesto de la Fórmula I con ácido cítrico, formando el compuesto de la Fórmula Ia



Ia -- citrato monohidratado

21. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 20 que comprende además la adición de acetona y agua.

22. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 21 que comprende además

a) filtrar la disolución; y

b) añadir un disolvente de éter filtrado, proporcionando un compuesto de la Fórmula Ia.

23. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 22 que comprende además la etapa adicional (c) de granular el compuesto de la Fórmula Ia.

24. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 22 en el que el disolvente de éter es éter *terc*-butilmetílico.

25. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 22 que comprende además aplicar calor a una temperatura elevada durante la etapa (b).

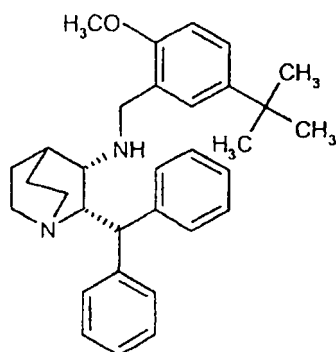
26. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 22 que comprende además la adición de cristales de siembra de un compuesto de la Fórmula Ia durante o después de la etapa (b).

27. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 25 en el que la temperatura es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 45°C.

28. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 23 que comprende además granular el compuesto de la Fórmula I a una temperatura elevada.

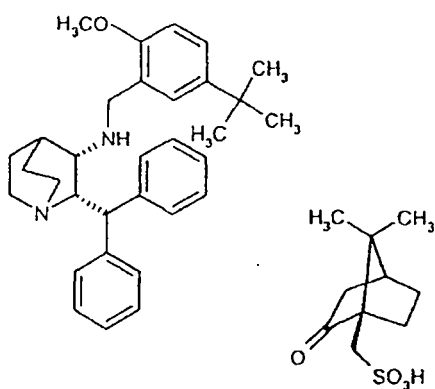
29. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 28 en el que la temperatura es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 45°C.

30. Un procedimiento para preparar el compuesto de la Fórmula I,



I

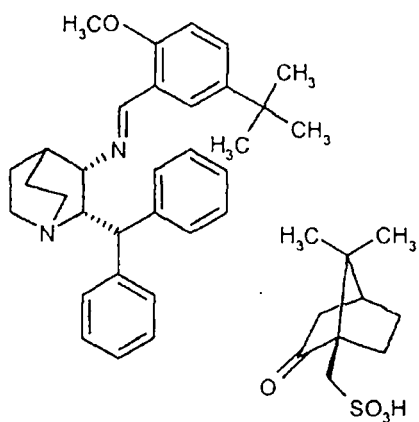
que comprende eliminar la sal canforsulfonato de un compuesto de la Fórmula Ib,



Ib

para proporcionar el compuesto de la Fórmula I.

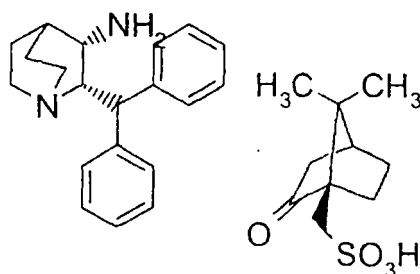
31. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 30 que comprende además reducir un compuesto de IXa,



IXa

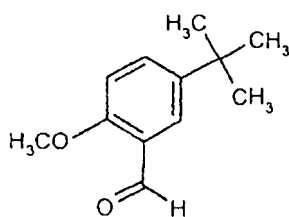
para proporcionar el compuesto de la Fórmula Ib así formado.

32. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 31 que comprende además hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula VII,



VII

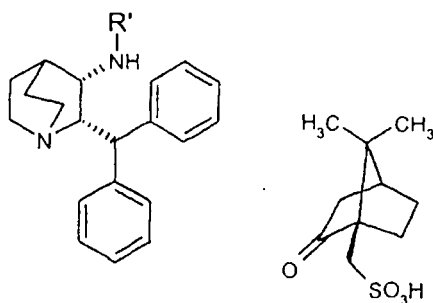
con un compuesto de la Fórmula VIII,



VIII

para proporcionar el compuesto de la Fórmula IXa así formado.

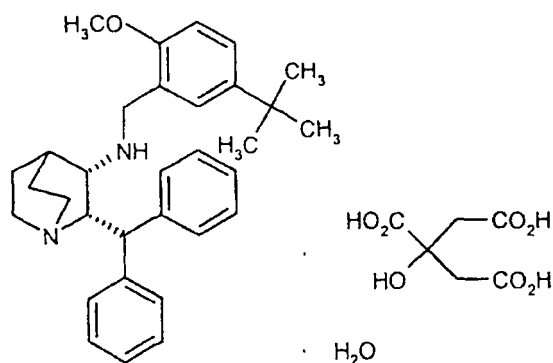
33. El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 32 que comprende además desproteger un compuesto de la Fórmula VIa,



VIa

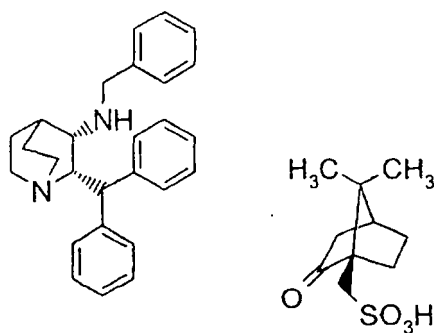
en el que R' es un grupo protector que se selecciona de bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo o trifenilmetilo, para proporcionar el compuesto de la Fórmula VII así formado.

34. El procedimiento de acuerdo con las realizaciones preferidas 30, 31, 32 y 33 que comprende además tratar el compuesto de la Fórmula I con ácido cítrico, para formar un compuesto de la Fórmula Ia.



Ia -- citrato monohidratado

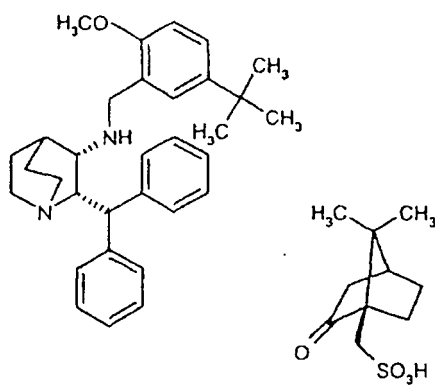
35. Un compuesto de la Fórmula VIa



VIa

REIVINDICACIONES

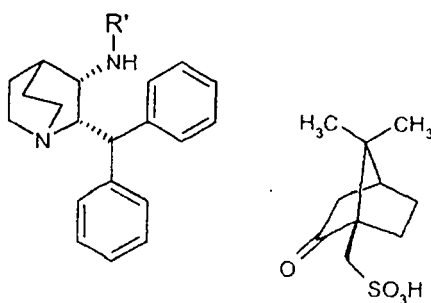
1. Un procedimiento para preparar el compuesto de la Fórmula Ib,



Ib

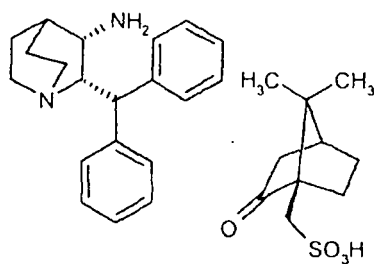
que comprende:

(a) desproteger un compuesto de la Fórmula VIa,



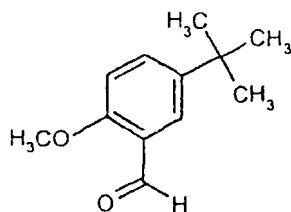
VIa

en el que R' es un grupo protector, para proporcionar un compuesto de la Fórmula VII;



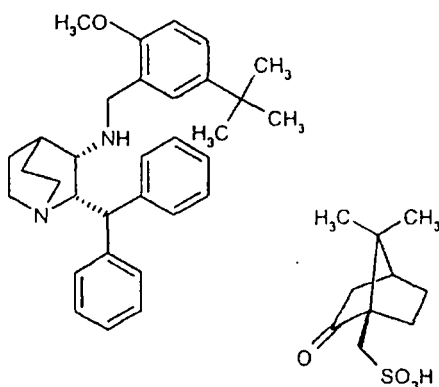
VII

(b) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VII así formado con un compuesto de la Fórmula VIII,



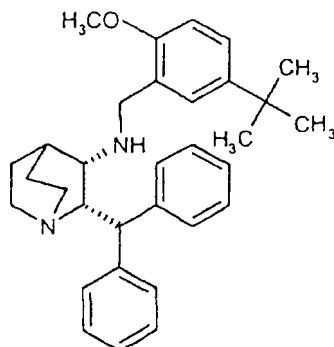
VIII

y realizar una aminación reductora para proporcionar un compuesto de la Fórmula Ib,



Ib

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además eliminar la sal canforsulfonato del compuesto de la Fórmula Ib para proporcionar un compuesto de la Fórmula I,



I

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el grupo protector es bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, o trifenilmetilo.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la desprotección se realiza mediante hidrogenólisis catalítica con hidrógeno.

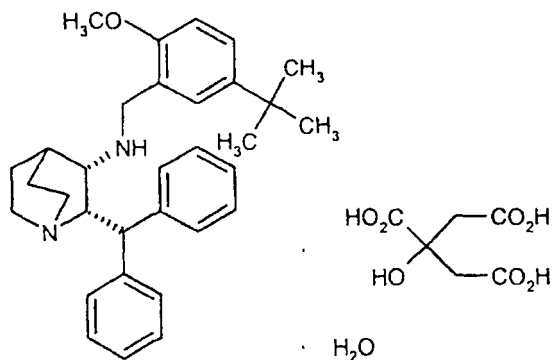
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el catalizador es paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico, o paladio sobre alúmina (Al_2O_3).

6. El procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que la aminación reductora se realiza mediante la formación de una imina seguida por hidrogenación catalítica.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el catalizador de hidrogenación es paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico, o paladio sobre alúmina (Al_2O_3).

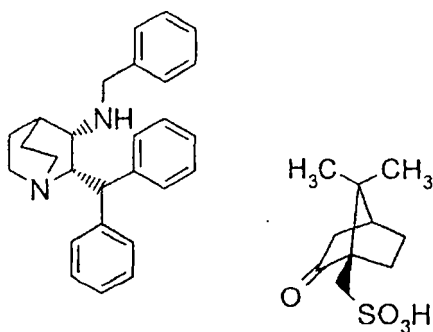
8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 que comprende además aislar el compuesto de la Fórmula I.

9. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8 que comprende además tratar el compuesto de la Fórmula I con ácido cítrico, formando el compuesto de la Fórmula Ia.



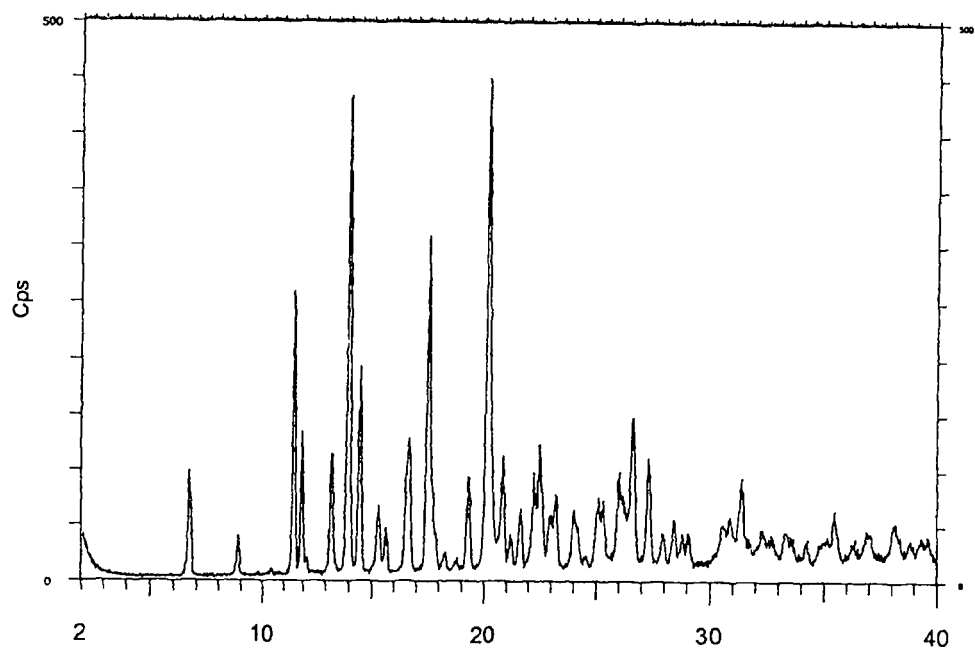
Ia -- citrato monohidratado

10. Un compuesto de la Fórmula VIa,



VIa

Figura 1: Patrón de PXRD de un Compuesto de la Fórmula Ia



Escala de 2-Theta