

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 926 775**

51 Int. Cl.:

C07D 215/42 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2015** **PCT/NL2015/050555**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2016** **WO16024858**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2015** **E 15767345 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2022** **EP 3180314**

54 Título: **Proceso de preparación de intermedios sintéticos para la preparación de derivados de tetrahydroquinolina**

30 Prioridad:

12.08.2014 WO PCT/NL2014/050556

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

28.10.2022

73 Titular/es:

NEWAMSTERDAM PHARMA B.V. (100.0%)

Gooimeer 2-35

1411 DC Naarden, NL

72 Inventor/es:

FORD, JOHN;

SEERDEN, JOHANNES PAULUS GERARDUS y

LEDRU, AMANDINE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 926 775 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 de preparación de intermedios sintéticos para la preparación de derivados de tetrahydroquinolina

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a un proceso de preparación de intermedios sintéticos que pueden usarse en la preparación de derivados de tetrahydroquinolina, derivados que tienen una actividad inhibidora contra la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), que muestran efectos de aumento de la concentración de colesterol HDL y de disminución de la concentración de colesterol LDL, y que pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades tales como enfermedades arterioescleróticas, hiperlipidemia, dislipidemia y similares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Los estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado una fuerte asociación entre las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) [1]. La posterior aplicación de la terapia con estatinas para disminuir estas concentraciones aterógenas de LDL-C ha resultado en una marcada reducción de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con las ECV: cada disminución de 1 mmol/L en el LDL-C da como resultado una reducción estimada del 22 % de los eventos de ECV y una reducción del 10 % de la mortalidad por todas las causas [2]. A pesar de estos impresionantes beneficios, persiste una gran carga de enfermedad residual que tiene un gran impacto tanto en los pacientes individuales como en los costos globales de atención médica [3]. Se requieren nuevas terapias para reducir aún más este riesgo de ECV residual en los pacientes.

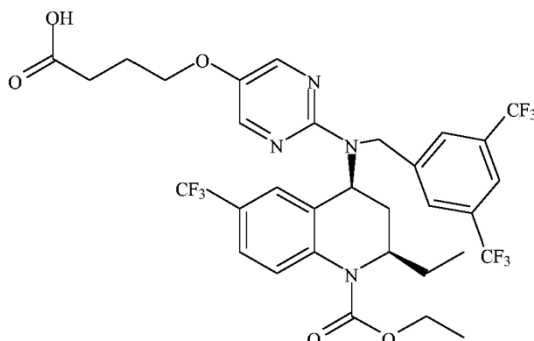
[0003] Un nuevo enfoque que reduce el LDL-C y eleva las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) consiste en inhibir la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). La CETP es una proteína plasmática secretada principalmente por el hígado y el tejido adiposo. La CETP media en la transferencia de ésteres de colesterol HDL a partículas que contienen apolipoproteína B (Apo B) (principalmente LDL y lipoproteínas de muy baja densidad, VLDL) a cambio de triglicéridos, lo que reduce el contenido de colesterol de HDL a favor del contenido de (V)LDL. Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de que la inhibición de la CETP retiene los ésteres de colesterol en el HDL-C y disminuye el contenido de colesterol de la fracción aterogénica de Apo B.

[0004] A pesar de la evidencia que respalda el potencial de la inhibición de la CETP para reducir la morbilidad cardiovascular, el desarrollo clínico de los inhibidores de la CETP no ha sido sencillo. El primer compuesto en progresar a ensayos clínicos de fase III fue torcetrapib que, aunque mostró eficacia, se retiró del desarrollo debido a problemas de seguridad, incluido un aumento inesperado de eventos cardiovasculares y muertes al combinarse con atorvastatina, en comparación con atorvastatina sola [4].

[0005] Otro inhibidor de la CETP, dalcetrapib, que entró en ensayos clínicos de fase IIb, demostró ser un inhibidor débil que aumentó el HDL-C en un 30-40 % con efectos mínimos en las concentraciones de LDL-C, pero no pareció tener los efectos secundarios del torcetrapib. [11-13]. Recientemente, el desarrollo de dalcetrapib también se terminó por intrascendencia en un estudio de fase III que se llevó a cabo con este compuesto.

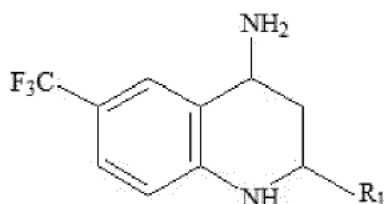
[0006] Otros dos inhibidores de la CETP, anacetrapib y evacetrapib, se encuentran actualmente en ensayos clínicos de fase III. Sin embargo, una desventaja del uso de estos inhibidores de la CETP es que, debido a la dosis relativamente alta que se debe usar para obtener la inhibición de la CETP, pueden producirse más efectos secundarios y más fuertes. Esto puede tener una influencia negativa tanto en el bienestar físico del paciente como en su cumplimiento del tratamiento.

[0007] Los inventores actuales han superado con éxito las desventajas antes mencionadas al proporcionar un inhibidor de la CETP potente y que se tolera bien y una composición farmacéutica de este. Este inhibidor de la CETP es el derivado de tetrahydroquinolina denominado Compuesto A y tiene la siguiente fórmula estructural:



[0008] Los estudios clínicos han demostrado que el Compuesto A (o una de sus sales) es un potente inhibidor de la CETP. En comparación con otros inhibidores de la CETP conocidos, solo se necesita una dosis relativamente baja del Compuesto A para alcanzar una inhibición casi completa de la CETP. Típicamente, se ha demostrado que dosis repetidas una vez al día tan bajas como 2,5 mg del Compuesto A son suficientes para alcanzar una inhibición de la CETP casi completa. Estas son dosis considerablemente más bajas que las que se tuvieron que usar para otros inhibidores de la CETP. Además, los estudios clínicos también han demostrado que el Compuesto A se tolera bien y que no provoca efectos secundarios graves.

[0009] Para la preparación de derivados de tetrahydroquinolina, como el Compuesto A, se han utilizado los intermedios según la fórmula I:



(fórmula I)

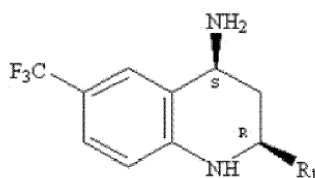
[0010] Aunque este tipo de intermedios son muy útiles en la preparación de derivados de tetrahydroquinolina, como el Compuesto A, con los métodos actuales para preparar este tipo de intermedios, como se describe en WO2007/116922, el rendimiento general es relativamente bajo. Además, deben usarse productos de partida y catalizadores relativamente caros, tales como el ácido (R)-3-aminovalérico y el paladio, respectivamente. Además, en los métodos actuales de fabricación surgen problemas con el flúor residual que corroe los equipos de fabricación.

[0011] En WO00/17164A1 y A. Escribano et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22 (2012), págs. 3671-3675, se describen derivados de la tetrahydroquinolina como inhibidores de la CETP.

[0012] Por lo tanto, existe la necesidad de un proceso eficaz y rentable para preparar intermedios según la fórmula I, que puedan usarse en la preparación adicional de derivados de tetrahydroquinolina que tengan propiedades inhibidoras de la CETP, como el Compuesto A.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

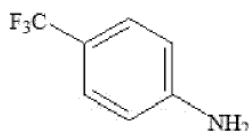
[0013] Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para preparar una sal del compuesto con la fórmula I-a:



fórmula I-a

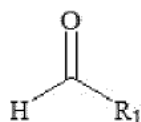
donde la sal es una sal del ácido L-tartárico o una sal de un derivado del ácido L-tartárico, donde dicho proceso comprende los pasos de:

- 5 (a) hacer reaccionar simultáneamente 4-aminobenzotrifluoruro según la fórmula II:



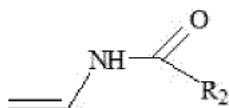
fórmula II

con un aldehído con la fórmula III:



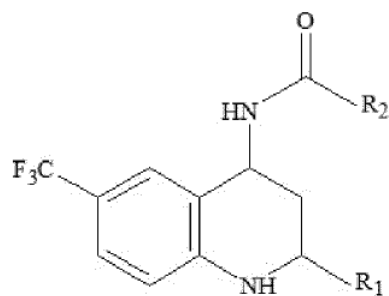
fórmula III

y con un compuesto con la fórmula IV:



fórmula IV

en presencia de un disolvente y opcionalmente uno o más catalizadores para formar un compuesto con la fórmula V:

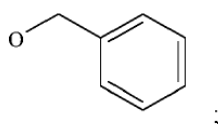


fórmula V

donde

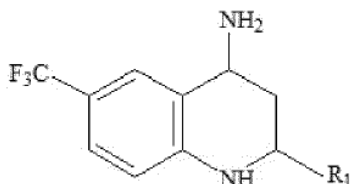
R₁ es H o alquilo de C₁-C₃, preferiblemente CH₂CH₃;

R₂ es H, alquilo de C₁-C₃, o



;

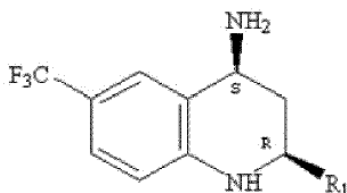
(b) hidrolizar el compuesto con la fórmula V para formar el compuesto con la fórmula I:



fórmula I;

y

(c) separar la sal del enantiómero (2R,4S) según la fórmula I-a:

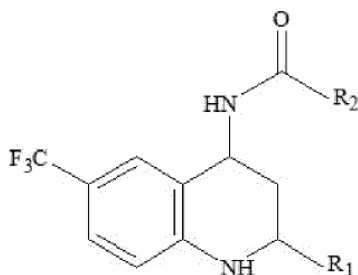


fórmula I-a

mediante resolución del compuesto con la fórmula I con un agente de resolución quiral, en donde el agente de resolución quiral es ácido L-tartárico o un derivado de este.

[0014] Con el proceso de la presente invención ahora es posible preparar de manera eficiente, con productos de partida relativamente baratos, con pocos subproductos y con un buen rendimiento los compuestos intermedios según la fórmula I-a. Como se ha mencionado antes, estos compuestos se pueden usar en la preparación adicional de derivados de tetrahydroquinolina, como el Compuesto A.

[0015] En el proceso de acuerdo con la presente invención, se hace uso de la denominada reacción de Povarov de tres componentes. Un paso clave en este proceso es la formación del llamado producto de Povarov según la fórmula V:



fórmula V

[0016] Este intermedio se puede preparar con productos de partida relativamente baratos y se puede hidrolizar eficazmente para formar el compuesto según la fórmula I.

DEFINICIONES

[0017] El término “*aceptable desde el punto de vista farmacéutico*” como se usa en este documento tiene su significado convencional y se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas, que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para el contacto con los tejidos de los mamíferos, especialmente humanos, sin excesiva toxicidad, irritación, reacciones alérgicas y otras complicaciones acordes con una relación riesgo/beneficio razonable.

[0018] El término “sal” como se usa en este documento tiene su significado convencional e incluye las sales de adición de ácido y de base.

5 [0019] El término “tratamiento” como se usa en este documento tiene su significado convencional y se refiere al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

10 [0020] El término “enfermedad cardiovascular” tiene su significado convencional e incluye arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica, hiperlipidemia, dislipidemia mixta, betalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, angina, isquemia, isquemia cardiaca, ictus, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis tras angioplastia, hipertensión, infarto cerebral y apoplejía cerebral.

15 [0021] El término “halo”, “átomo de halógeno” o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

[0022] El término “alquilo” o “grupo alquilo” como se usa en este documento tiene su significado convencional y se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y una cadena hidrocarbonada saturada cíclica que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

20 [0023] El término “alquilo de C₁-C₃” como se usa en este documento tiene su significado convencional y se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos de tales grupos alquilo son metilo, etilo, propilo e isopropilo.

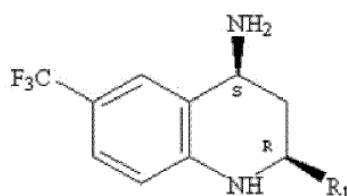
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 [0024] Un proceso para la preparación de derivados de tetrahydroquinolina se ha descrito en WO2007/116922. Aunque los derivados de tetrahydroquinolina, como el Compuesto A, se pueden preparar con el proceso mencionado anteriormente, este proceso fue de bajo rendimiento y generó una gran cantidad de subproductos no deseados. Además, en este proceso se utilizaron productos de partida costosos, como el ácido (R)-3-aminovalérico. Se observó que, en particular, la preparación de los compuestos según la fórmula I (como DIAM en el proceso anterior) era problemática y costosa.

30 [0025] Para superar estos problemas, los presentes inventores desarrollaron un proceso mejorado para la preparación de los compuestos según la fórmula I. Sorprendentemente, se descubrió que con la llamada reacción Povarov de tres componentes se podían preparar compuestos de reacción según la fórmula I.

35 [0026] La reacción de Povarov es una reacción de 3 componentes en la que una *cis*-2-alkil-4-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina se forma en un paso estereoselectivo a partir de una anilina, un aldehído y una enamina (Tetrahedron 2009, 65, 2721). El uso de esta reacción aparece en la literatura; sin embargo, su aplicación en la preparación de ingredientes farmacéuticamente activos se ha visto limitada debido a preocupaciones sobre la estabilidad durante el almacenamiento y la pureza del producto.

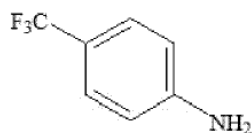
40 [0027] Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para preparar una sal del compuesto con la fórmula I-a:



fórmula I-a

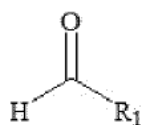
45 donde la sal es una sal del ácido L-tartárico o una sal de un derivado del ácido L-tartárico, donde dicho proceso comprende los pasos de:

50 (a) hacer reaccionar simultáneamente 4-aminobenzotrifluoruro según la fórmula II:



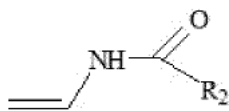
fórmula II

con un aldehído según la fórmula III:



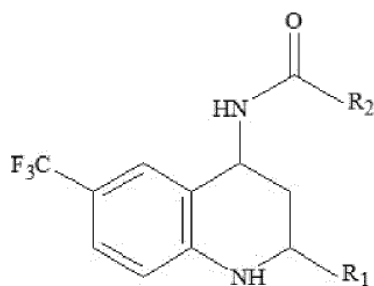
fórmula III

y con un compuesto según la fórmula IV:



fórmula IV

en presencia de un disolvente y opcionalmente uno o más catalizadores para formar un compuesto con la fórmula V:

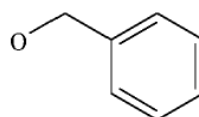


fórmula V

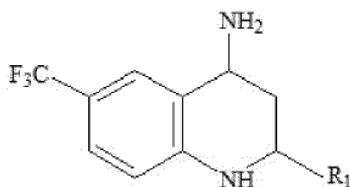
en la que

R₁ es H o alquilo de C₁-C₃, preferiblemente CH₂CH₃;

R₂ es H, alquilo de C₁-C₃, o



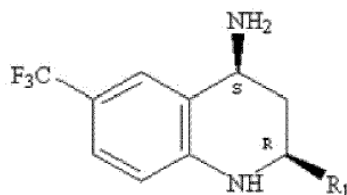
(b) hidrolizar el compuesto con la fórmula V para formar el compuesto con la fórmula I:



fórmula I;

y

(c) separar la sal de los enantiómeros (2R,4S) según la fórmula (I-a):



fórmula I-a

mediante resolución del compuesto con la fórmula I con un agente de resolución quiral, en donde el agente de resolución quiral es ácido L-tartárico o un derivado de este.

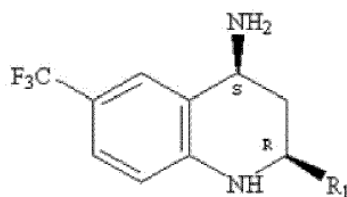
[0028] Con el proceso de la presente invención, ahora es posible preparar de manera eficiente, con productos de partida relativamente baratos y con un buen rendimiento los compuestos según la fórmula I-a sin muchos subproductos no deseados.

[0029] Para la preparación del Compuesto A se prefiere usar en el proceso de la presente invención compuestos en los que R₁ es CH₂CH₃ y R₂ es H. En tal caso, el aldehído según la fórmula III es propionaldehído y el compuesto según la fórmula IV es N-vinilformamida.

[0030] Dado que los compuestos de fórmula I son quirales, se realiza la separación de los diferentes enantiómeros del compuesto con la fórmula I. Dicha separación o purificación es ampliamente conocida en la técnica y el experto en la materia dispone fácilmente de varios métodos para llevar a cabo dicha separación o purificación.

[0031] En el proceso como se define en el presente documento, se usa ácido L-tartárico o un derivado de este, tal como ácido di-p-toluil-L-tartárico como agente de resolución quiral.

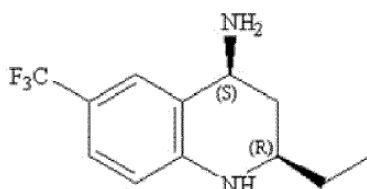
[0032] Para la preparación de derivados de tetrahidroquinolina que tienen propiedades inhibitoras de la CETP, tales como el Compuesto A, se necesita con mayor frecuencia el uso de los enantiómeros 2R,4S de los compuestos según la fórmula I. Por lo tanto, en el paso c) del proceso de la presente invención los enantiómeros 2R,4S según la fórmula I-a:



fórmula (I-a)

se separan de los otros estereoisómeros.

[0033] Con respecto a la preparación del Compuesto A, se prefiere separar de los otros estereoisómeros el compuesto B (también mencionado en WO2007/116922 como (2*R*,4*S*)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilamina):



Compuesto B

[0034] Preferiblemente, la separación o purificación de los compuestos según la fórmula I es tal que el compuesto según la fórmula I-a o el compuesto B se obtiene con una pureza de al menos un 99 % de exceso enantiomérico (ee), preferiblemente al menos un 99,6 % de ee, más preferiblemente al menos un 99,7 % de ee.

[0035] Después de haber obtenido estos compuestos, se pueden hacer reaccionar en derivados de tetrahidroquinolina que tienen propiedades inhibitoras de la CETP, como el Compuesto A, usando el mismo proceso que se ha descrito en WO2007/116922.

[0036] En una forma de realización preferida de la invención, la estequiometría de la reacción entre el compuesto aldehído con la fórmula III, el compuesto con la fórmula IV y el 4-aminobenzotrifluoruro con la fórmula II oscila entre 0,5-5(:)1(:)0,5-1, respectivamente.

[0037] El rendimiento de los compuestos según la fórmula I también puede depender del disolvente utilizado en el paso a). Preferiblemente, el disolvente utilizado es diclorometano, acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno o una mezcla de estos. Si R_1 es CH_2CH_3 y R_2 es H, la reacción del paso a) se realiza preferiblemente en diclorometano, acetonitrilo o en una mezcla de tolueno y diclorometano.

[0038] En una forma de realización preferida de la presente invención, el catalizador utilizado en el paso a) de la presente invención es un ácido, preferiblemente un ácido de Brønsted o un ácido de Lewis.

[0039] En una forma de realización aún más preferida según la invención, la reacción entre el compuesto de aldehído con la fórmula III, el compuesto de amida con la fórmula IV y el 4-aminobenzotrifluoruro con la fórmula II se lleva a cabo en presencia de ácido 4-toluenosulfónico, un catalizador ácido. Se utiliza un modo de adición simultánea para evitar la formación de impurezas asociadas al producto difíciles de eliminar.

[0040] Preferiblemente, en el paso a) del proceso de la presente invención se añade una mezcla de 4-aminobenzotrifluoruro con la fórmula II y catalizador, simultáneamente, a la adición del compuesto con la fórmula IV y del aldehído con la fórmula III.

[0041] Alternativamente, el aldehído según la fórmula III, el compuesto según la fórmula IV y el 4-aminobenzotrifluoruro según la fórmula II se mezclan primero en un disolvente según la invención, antes de poner en contacto los compuestos con el catalizador.

[0042] Con el fin de mejorar aún más el rendimiento y la pureza de los compuestos según la fórmula I, los inventores descubrieron que es beneficioso separar el compuesto con la fórmula V (es decir, el producto de Povarov) formado en el paso (a) de la mezcla de reacción antes de llevar a cabo el paso subsiguiente (b).

[0043] Preferiblemente, el compuesto con la fórmula V se separa antes del paso (b), mediante procesos de precipitación y/o filtración. La precipitación del compuesto con la fórmula V a partir del producto de reacción se puede realizar mediante la adición de un disolvente no polar a dicha mezcla de reacción. Los disolventes no polares preferidos son heptanos, ciclohexano o una mezcla de estos.

[0044] Si se requiere, la purificación se logra mediante un proceso de precipitación en dos pasos con el compuesto con la fórmula V. Para este fin, el compuesto con la fórmula V se precipita preferiblemente en un primer paso con heptanos o ciclohexano o una mezcla de estos y posteriormente se recrystaliza con acetona-isopropanol, acetato de etilo o metil tert-butil éter en un segundo paso de precipitación. Puede llevarse a cabo una precipitación y/o recrystalización adicional para aumentar aún más la pureza del compuesto con la fórmula V.

[0045] En el paso b) del proceso de la presente invención se hidroliza el compuesto con la fórmula V para formar el compuesto con la fórmula I. Preferiblemente, dicha hidrólisis se lleva a cabo mediante el calentamiento de una mezcla que comprende el compuesto V durante 1 a 3 horas a una temperatura de 45 a 80 °C en presencia de un ácido acuoso, preferiblemente ácido clorhídrico.

[0046] En una forma de realización preferida del proceso de la presente invención, el compuesto con la fórmula V se hidroliza en presencia de un alcohol, preferiblemente etanol, y un ácido acuoso.

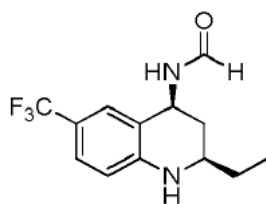
[0047] Los compuestos según la fórmula I-a y, en particular, el compuesto B, se usan preferiblemente además en la preparación de derivados de tetrahydroquinolina que tienen propiedades inhibitorias de la CETP, como el Compuesto A, usando el mismo tipo de proceso que se ha descrito en WO2007/116922.

[0048] La presente invención se ilustrará adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Preparación de *cis*-*n*-(2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)formamida racémica (producto de Povarov)

[0049]



Ejemplo 1a) Reacción de Povarov de 3 componentes catalizada por ácido toluenosulfónico (TsOH) a 3 mol% usando adición simultánea (escala de 50 g)

[0050] En un reactor A se añadió propionaldehído (90 g, 5 eq) y acetonitrilo (50 ml), en un reactor B se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (1,77 g, 3 % mol), 4-trifluorometilaniolina (50 g, 1 eq) y acetonitrilo (100 ml) y en un reactor se añadieron *N*-vinilformamida (26,5 g, 1,2 eq) y acetonitrilo (100 ml, 2 vol) C.

[0051] Los contenidos del reactor B y del reactor C se añadieron simultáneamente al reactor A durante ~4 horas mientras se mantenía la temperatura de los contenidos del reactor A a 20-30 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción en el reactor A se agitó a 20-25 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 0-5 °C y se agitó durante 3 horas. El precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo frío (100 ml). A continuación, el sólido se secó al vacío a 40 °C durante 16 horas para dar 31 g del producto Povarov (rendimiento del 37 %).

Ejemplo 1b) Reacción de Povarov de 3 componentes catalizada por ácido *p*-toluenosulfónico (TsOH) a 2 mol% en diclorometano durante la noche (escala de 100 g) (no según la invención)

[0052] Se disolvió 4-Aminobenzotrifluoruro (100 g, 78 mL, 0,62 mol) en CH₂Cl₂ (200 ml) a temperatura ambiente. Se añadió propionaldehído (44,7 ml, 0,62 mol), seguido de CH₂Cl₂ (200 ml). La solución límpida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para dar una solución de color amarillo pálido de la imina. La mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con CH₂Cl₂ (300 ml) y se enfrió en hielo. Se añadió *N*-vinilformamida (86,8 ml, 1,24 mol, 2,0 eq) en una porción a la solución de imina preparada *in situ*, como se ha descrito antes. Se añadió TsOH (2,36 g, 12,4 mmol, 2 mol%) a la mezcla de reacción, que se agitó durante la noche en hielo a 0 °C hasta temperatura ambiente.

[0053] Se añadieron heptanos (700 ml) a la suspensión. Después de 5 minutos, la suspensión se filtró con un filtro de vidrio con succión. Los cristales de color blanquecino se lavaron en el filtro con heptanos (2 x 200 mL) con succión. Los sólidos obtenidos se secaron a presión reducida a 50 °C con un evaporador rotatorio para dar el producto (99 g, rendimiento del 59 %) como un sólido de color blanquecino. El producto se confirmó mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS) y resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H. A continuación, el sólido bruto se recristalizó en acetona caliente. Los sólidos que no se disolvieron se eliminaron de la solución de acetona caliente por filtración. La solución límpida resultante se almacenó a 5 °C durante la noche. La solución espesa resultante se

filtró utilizando un filtro de vidrio y se lavó con heptanos (2 x 200 ml). Esto produjo 52,5 g de un sólido blanco (rendimiento del 32 %). Las aguas madres se evaporaron y recrystalizaron en isopropanol (IPA) (\pm 100 mL), dando 13,5 g de un sólido blanco. Ambos lotes combinados dieron un rendimiento de 66 g (rendimiento del 39 %). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,26 (d, j = 7.7 Hz, 1H), 6,52 (d, j = 8.4 Hz, 1H), 5,88-5,54 (m, j = 26,6 Hz, 1H), 5,52 - 5,36 (m, 1H), 4,85-4,67 (m, j = 16.3, 10.8 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,58-3,31 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 1H), 1,80-1,36 (m, 4H), 1,03 (t, 3H).

Ejemplo 2: preparación del Compuesto B

Ejemplo 2a) 2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina racémica (compuesto B – mezcla racémica)

[0054] Una mezcla del producto Povarov (20 g, 73,5 mmol), HCl concentrado (22,3 mL) y etanol (60 mL) se calentó a 50 °C durante 5 horas. Después de enfriarla a 30-40 °C, la mezcla se evaporó a un volumen total de 60 ml. A continuación, la mezcla se enfrió y se añadió diclorometano (160 ml), seguido de basificación con NaOH 6 M (60 ml) a pH 12-13. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml), se secaron con sulfato sódico y se evaporaron hasta secarse para producir 17,6 g del compuesto racémico B (rendimiento del 95 %).

Ejemplo 2b) 2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina racémica (compuesto B – mezcla racémica) (en acetonitrilo seguido de hidrólisis con ácido sulfúrico)

[0055] Se disolvió 4-Aminobenzotrifluoruro (6,3 ml, 50,0 mmol) en CH_3CN (40 ml) a temperatura ambiente. Se añadió propionaldehído (4,3 ml, 60 mmol, 1,2 eq.; almacenado a 4 °C) en una porción. La temperatura aumentó a 25 °C. La solución límpida se agitó a temperatura ambiente (en un baño de agua para enfriarla) durante 5 minutos para dar una solución de color amarillo pálido de la imina. Se añadió *N*-Vinilformamida (4,4 ml, 63 mmol, 1,25 eq.; almacenada a 4 °C) en una porción la solución de imina preparada *in situ* seguida de TsOH (160 mg, 0,017 eq.). La temperatura aumentó a 27 °C. Después de 5 min, se formó un precipitado. La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El análisis mediante RMN mostró la conversión completa de los componentes en el producto de Povarov. A la mezcla se le añadió agua (140 mL), seguida de H_2SO_4 (14 mL) y la mezcla se calentó a 60 °C. Después de 0,5 horas, la RMN reveló la conversión completa del producto de Povarov en el compuesto racémico B. La mezcla se extrajo con tolueno (50 ml). La capa acuosa se basificó con NaOH concentrado acuoso a pH 10. La capa de agua básica se extrajo con tolueno (200 mL) y la capa de tolueno se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 7,3 g (60 %) de 2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina (Compuesto B racémico) en bruto como un sólido marrón, 80-90 % puro según RMN. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,45 (d, j = 8.4 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,48-3,28 (m, j = 2,8 Hz, 1H), 2,27-2,08 (m, 1H), 1,67-1,32 (m, 6H), 1,00 (t, 3H).

Ejemplo 2c) (2*R*,4*S*)-2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina enantiopura (Compuesto B) por resolución

[0056] Se añadió ácido di-*p*-toluolil-L-tartárico monohidrato (134,7 g, 0,33 mol, 0,75 eq) a una solución del compuesto B racémico bruto (108,4 g) en metanol (1 L, 9 V) y se agitó hasta que se formaron cristales. La solución espesa resultante se calentó a reflujo, se dejó enfriar a TA y luego se enfrió en hielo. Se formaron cristales, que se recogieron por filtración y se secaron (99,9 g de sólidos). Este material se cristalizó nuevamente en metanol (750 mL, 7 V) y se lavó con metil *tert*-butil éter (TBME) (200 ml, 2 V) para dar 81,6 g de la sal del ácido ditoluilitartárico (B-DTTA) del compuesto B (rendimiento del 27 %) con un 99,5 % de ee.

Ejemplo 2d) Conversión de la sal del ácido di-*p*-toluolil-L-tartárico del compuesto B en sal del ácido metanosulfónico

[0057] A 10 g de sal de DTTA del compuesto B - (94 % de ee) se añadieron tolueno (100 ml) y NaOH 2 N (100 ml). La mezcla se agitó durante 10 min. después de lo cual se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con tolueno (2x 100 ml). A continuación, las capas de tolueno combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron hasta secarse. Esto dio como resultado un aceite marrón, al que se añadieron 3 V de isopropanol. Se añadió gota a gota ácido metanosulfónico (MsOH) (1 ml) a la suspensión resultante. Primero, la suspensión se convirtió en una mezcla transparente. Después de unos pocos minutos, comenzaron a formarse sólidos. Estos sólidos se recogieron, se lavaron con TBME (2 x) y se secaron. Esto proporcionó 4 g (rendimiento del 75% a partir de la sal de TA enriquecida del compuesto B-) de la sal de MsOH del compuesto B con un ee del 98,6 %.

[0058] Se añadieron 10 V de isopropanol (IPA) (40 mL) y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 5 min, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se formaron sólidos que se recogieron por filtración y se

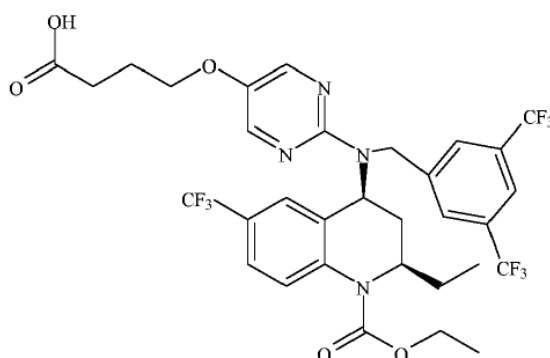
lavanon con TBME. Esto dio como resultado 2,58 g (rendimiento del 48 %) de la sal de MsOH del compuesto B con un ee del 99,7 %.

Ejemplo 2e) Conversión de la sal del ácido metanosulfónico del compuesto B en el compuesto A

[0059] Para la conversión de la sal del ácido metanosulfónico del compuesto B en el compuesto A, se utilizó un proceso similar al descrito en WO2007/116922.

NOMBRE QUÍMICO Y FÓRMULA DEL COMPUESTO A

[0060]



ácido {4-[(2-{[3,5-bis(trifluorometil)bencil] [(2R,4S)-1-(etoxicarbonil)-2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il]amino}pirimidin-5-il)oxi]butanoico}

REFERENCIAS

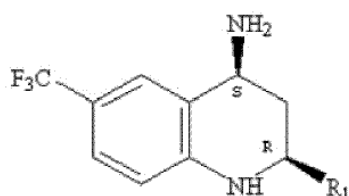
[0061]

1. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA. 2009;302:1993-2000.
2. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;13:1670-1681.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics - 2012 Update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2012;125:e12-e230.
4. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med. 2007;357:21009-2122.
5. Kastelein JJP, van Leuven SI, Burgess L et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2007;356:1620-1630.
6. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Brennan DM, Tardif J-C, Nissen SE. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary atherosclerosis. Insights from ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation). Circulation. 2008;118:2506-2514.
7. Vergeer M, Bots ML, van Leuven SI, Basart DC, Sijbrands EJ, Evans GW, Grobbee DE, Visseren FL, Stalenhoef AF, Stroes ES, Kastelein JJP. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor torcetrapib and off-target toxicity: pooled analysis of the rating atherosclerotic disease change by imaging with a new CETP inhibitor (RADIANCE) trials. Circulation. 2008;118:2515-2522.
8. Forrest MJ, Bloomfield D, Briscoe RJ et al. Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increasing circulating levels of aldosterone. Br J Pharmacol. 2008;154:1465-1473.
9. Simic B, Hermann M, Shaw SG et al. Torcetrapib impairs endothelial function in hypertension. Eur Heart J. 2012;33:1615-1624.
10. Barter PJ, Rye K-A, Beltangady MS et al. Relationship between atorvastatin dose and the harm caused by torcetrapib. J Lipid Res. 2012;53:2436-2442.
11. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M et al. Effects of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012;367:2089-2099.

12. Stein EA, Stroes ES, Steiner G, et al. Safety and tolerability of dalcetrapib. *Am J Cardiol.* 2009;104:82-91.
13. Lüscher TF, Taddei S, Kaski JC, et al. Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2012;33:857-65.
14. Krishna R, Bergman AJ, Fallon et al. Multiple-dose pharmacodynamics and pharmacokinetics of anacetrapib, a potent cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:679-683.
15. Bloomfield D, Carlson GL, Aditi Sapre BS et al. Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib as monotherapy and coadministered with atorvastatin in dyslipidemic patients. *Am Heart J.* 2009;157:352-360.
16. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJP et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol. *JAMA.* 2011;306:2099-2109.
17. *Am. J. Cardiol.*, 2014 Jan 1;113(1):76-83: Evaluation of Lipids, Drug Concentration, and Safety Parameters Following Cessation of Treatment With the Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor Anacetrapib in Patients With or at High Risk for Coronary Heart Disease. Antonio M. Gotto Jr. et al.
18. Okamoto M, Sakuragi A, Mori Y, Hamada T, Kubota H, Nakamura Y, Higashijima T, Hayashi N. Tanabe Seiyako Co. Ltd. A process for preparing tetrahydroquinoline derivatives WO 2007/116922 A1.
19. Govindan CK. An improved process for the preparation of benzyl-N-vinyl carbamate . *Org Proc Res Dev.* 2002;6:74-77.
20. Am Ende DJ, DeVries KM, Clifford PJ, Brenek SJ. A Calorimetric Investigation To Safely Scale-Up a Curtius Rearrangement of Acryloyl Azide *Org Proc Res Dev.* 1998;2:382-392.
21. Damon DB, Dugger RW, Magnus-Aryitey G, Ruggeri RB, Wester RT, Tu M, Abramov Y. Synthesis of the CETP Inhibitor Torcetrapib: The Resolution Route and Origin of Stereoselectivity in the Iminium Ion Cyclization. *Org Proc Res Dev.* 2006;10:464-471.
22. Liu H, Dagousset G, Masson G, Retailleau P, Zhu J. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction. *JAm Chem Soc.* 2009;131:4598-4599.
23. Dagousset G, Zhu J, Masson G. Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction Using Enecarbamates as Dienophiles: Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Substituted 4-Aminotetrahydroquinolines. *JAm Chem Soc.* 2011;133:14804-14813.
24. Huang D, Xu F, Chen T, Wang Y, Lin X. Highly enantioselective three-component Povarov reaction catalyzed by SPINOL-phosphoric acids. *RSC Advances.* 2013;3:573.

REIVINDICACIONES

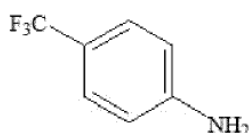
1. Proceso de preparación de una sal del compuesto con la fórmula (I-a):



fórmula (I-a)

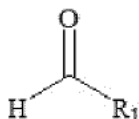
donde la sal es una sal del ácido L-tartárico o una sal de un derivado del ácido L-tartárico, donde dicho proceso comprende los pasos de:

(a) hacer reaccionar simultáneamente 4-aminobenzotrifluoruro según la fórmula (II):



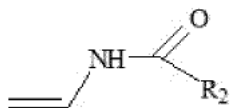
fórmula (II)

con un aldehído con la fórmula (III):



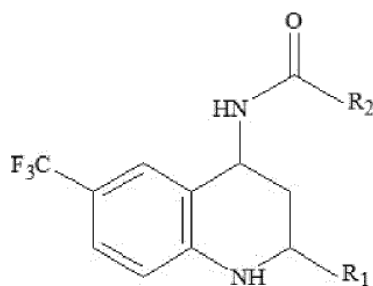
fórmula (III)

y con un compuesto con la fórmula (IV):



fórmula (IV)

en presencia de un disolvente para formar un compuesto con la fórmula (V):



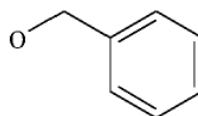
fórmula (V)

en la que

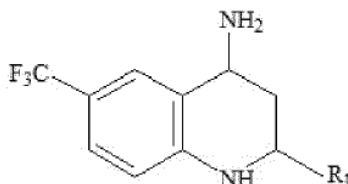
R_1 es H o alquilo de C_1-C_3 ;

R_2 es H, alquilo de C_1-C_3 , o

5



(b) hidrolizar el compuesto con la fórmula (V) para formar el compuesto con la fórmula (I):

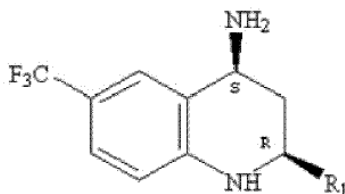


fórmula (I);

y

(c) separar la sal de los enantiómeros (2R,4S) según la fórmula (I-a):

15



fórmula (I-a)

mediante resolución del compuesto con la fórmula (I) con un agente de resolución quiral, en donde el agente de resolución quiral es ácido L-tartárico o un derivado de este.

20

2. Proceso según la reivindicación 1, en el que el agente de resolución quiral es un derivado del ácido L-tartárico y en el que dicho derivado es ácido di-*p*-toluolil-L-tartárico.

3. Proceso según la reivindicación 1 o 2, en el que R_1 es CH_2CH_3 o en el que R_1 es CH_2CH_3 y R_2 es H.

25

4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en el que el disolvente utilizado es diclorometano, acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno o una mezcla de estos.

5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se utiliza un catalizador en el paso a) y el catalizador es un ácido.

30

6. Proceso según la reivindicación 5, en el que el catalizador utilizado en el paso a) es un ácido de Brønsted o un ácido de Lewis.

7. Proceso según la reivindicación 5, en el que el catalizador utilizado en el paso a) es ácido 4-toluenosulfónico.

35

8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que antes del paso (b) el compuesto con la fórmula (V) se separa de la mezcla de reacción del paso (a).

9. Proceso según la reivindicación 8, en el que el compuesto con la fórmula (V) se separa de la mezcla de reacción del paso (a) mediante precipitación y/o filtración y en el que dicha precipitación se realiza mediante la adición de un compuesto no polar disolvente a dicha mezcla de reacción.

5 10. Proceso según la reivindicación 9, en el que el disolvente no polar es heptano, ciclohexano o una mezcla de estos.

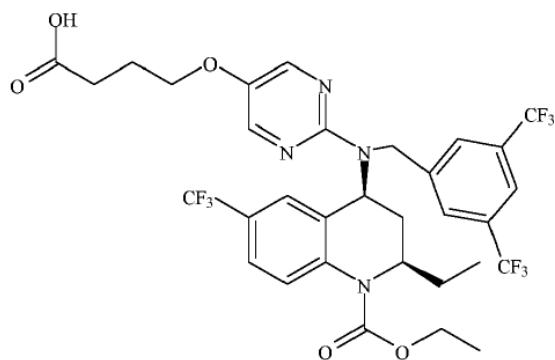
10 11. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el paso (b) se hidroliza el compuesto con la fórmula (V) mediante el calentamiento de una mezcla que comprende dicho compuesto durante 1 a 3 horas a una temperatura de 45 a 80 °C en presencia de un ácido acuoso.

12. Proceso según la reivindicación 11, en el que el compuesto con la fórmula (V) se hidroliza en presencia de un ácido acuoso y un alcohol.

15 13. Proceso según la reivindicación 11 o 12, en el que el ácido es ácido clorhídrico.

14. Proceso según la reivindicación 12 o 13, en el que el alcohol es etanol.

20 15. Proceso según la reivindicación 1 o 2, en el que la sal del compuesto según la fórmula (I-a) se usa en la preparación del Compuesto A según la fórmula:



Compuesto A