



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0611166-1 A2**

(22) Data de Depósito: 22/05/2006
(43) Data da Publicação: 17/08/2010
(RPI 2067)



(51) *Int.Cl.:*
C07F 9/09
C07D 215/22

(54) Título: **PROCESSO PARA ISOLAR (ALFA S, BETA R)-6-BROMO-ALFA-[2-(DIMETILAMINO)ETIL]-2-METÓXI-ALFA-1-NAFTALENIL-BETA-FENIL-3-QUINOLINAETANOL, USO DE 4-ÓXIDO DE (11BR)-4-HIDROXIDINAFTO[2,1-D:1',2'-F][1,3,2]DIOXAFOSFEPINA COMO AGENTE DE RESOLUÇÃO E UM SAL**

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um processo para isolar (αS,βR)-6-bromo-α-[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi-α-1-naftalenil-β-fenil-3-quinolinaetanol de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo-α-[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi-α-1-naftalenil-β-fenil-3-quinolinaetanol por resolução ótica com 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1,2-f][1,3,2]dioxafosfepinaquiral ou um derivado do mesmo, em particular 4-óxido de (11βR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1,2-f][1,3,2]dioxafosfepina, como agente de resolução.

(30) Prioridade Unionista: 25/05/2005 EP 05 104482.4

(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.

(72) Inventor(es): FRANK RALF PORSTMANN, STEFAN HORNS, THOMAS BADER

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006062502 de 22/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/125769 de 30/11/2006

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA ISOLAR (ALFA S, BETA R)-6-BROMO-ALFA-[2-(DIMETILAMINO) ETIL]-2-METÓXI-ALFA-1-NAFTALENIL-BETA-FENIL-3-QUINOLINAETANOL, USO DE 4-ÓXIDO DE (11BR)-4-HIDROXIDINAFTO[2,1-D:1',2'-F] [1,3,2]DIOXAFOSFEPINA COMO AGENTE DE RESOLUÇÃO E UM SAL"**.

A presente invenção refere-se a um processo para isolar (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolução ótica com 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou derivados do mesmo como agente de resolução.

6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e formas estereoisoméricas do mesmo estão descritos no documento WO 2004/011436 como agentes antimicobacterianos úteis para o tratamento de doenças micobacterianas, particularmente as doenças causadas por micobactérias patogênicas, tais como *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* e *M. marinum*.

O enantiômero (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol corresponde ao composto 12 (ou ao enantiômeros A1) do documento WO 2004/011436 e é um composto preferido para tratar doenças micobacterianas, em particular tuberculose. O documento WO 2004/011436 descreve seu isolamento do diastereoisômero A, que corresponde à mistura racêmica de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol (enantiômero A1) e (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol (enantiômero A2) por cromatografia quiral.

Para garantir o fornecimento de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol com fins de desenvolvimento e vendas, é necessário um processo de síntese eficiente que possa ser realizado em grande escala comercial.

Portanto, constitui um objetivo da presente invenção fornecer um processo para a preparação (isolamento) de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol com alto

rendimento e grande excesso enantiomérico e que seja adequado para operação em grande escala comercial.

A presente invenção refere-se a um processo para isolamento de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolução ótica.

Vários ácidos quirais foram testados como agentes de resolução ótica para resolução de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol. Foi verificado que a resolução ótica de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol não é fácil uma vez que não ocorre a cristalização do sal quiral resultante nem há um excesso enantiomérico.

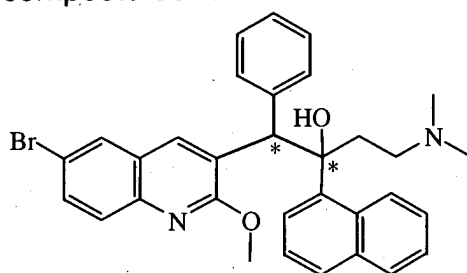
Inesperadamente, foi verificado que quando se usa 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina ou um derivado do mesmo como agente de resolução, a resolução ótica do (α S, β R)-6-bromo- β -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, que é um composto com centros quirais bastante bloqueados estericamente próximos um do outro, foi obtida com sucesso já que ocorreu a cristalização do sal quiral tornando possível o isolamento ou separação do sal quiral da mistura reacional, e uma vez que se pôde obter um grande excesso enantiomérico.

O processo da presente invenção torna possível isolar o enantiômero (α S, β R) desejado de uma mistura contendo todos os 4 enantiômeros. O processo também torna possível purificar o enantiômero (α S, β R) desejado de outras impurezas processuais.

O termo excesso enantiomérico (e.e.) é bastante conhecido pelo versado em estereoquímica. Para uma mistura de enantiômeros (+) e (-), com a composição dada como as frações em mol ou em peso de F(+) e F(-) (onde F(+) + F(-) = 1), o excesso enantiomérico para F(+) é definido como F(+) - F(-), e a percentagem de excesso enantiomérico como 100*[F(+) - F(-)].

Portanto, a presente invenção refere-se ao uso de 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo como agente de resolução para isolar (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de uma
 5 mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol.

6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol é um composto de fórmula



e possui dois centros quirais indicados por * na fórmula. Ele existe como 4
 10 formas estereoisoméricas, isto é, (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, (α R, α R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e (α S, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol. As 4 formas estereoisoméricas podem
 15 estar presentes na forma de 2 diastereoisômeros, isto é, uma mistura racêmica de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- α -fenil-3-quinolinaetanol e (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, doravante denominado diastereoisômero A, e uma mistura racêmica de (α R, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e (α S, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, doravante denominado diastereoisômero B.

Assim sendo, sempre que, acima ou abaixo, se faz referência a
 25 uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, esta significa uma mistura das 4 formas estereoisoméricas possíveis, isto é, (α S, β R)-6-bromo-

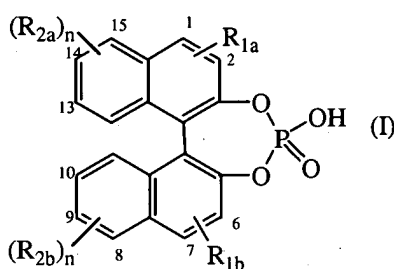
α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, (α R, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e (α S, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol. De preferência, esta significa uma mistura em que o diastereoisômero A está predominantemente presente, isto é, uma mistura contendo mais de 50%, em particular 80% ou mais, mais em particular 85% ou mais, ou 90% ou mais do diastereoisômero A ou significa o diastereoisômero A. O diastereoisômero A é a mistura racêmica que é substancialmente livre do diastereoisômero B. Substancialmente livre neste contexto significa associada a menos de 5%, de preferência menos de 2%, mais preferivelmente menos de 1% do outro diastereoisômero ou que é essencialmente pura.

Uma mistura em que o diastereoisômero A está predominantemente presente pode ser obtida por cristalização seletiva do diastereoisômero B de uma mistura dos diastereoisômeros A e B. Esta pode ser obtida sequeando a mistura dos diastereoisômeros A e B com o diastereoisômero B promovendo assim a cristalização do diastereoisômero B, que pode ser subsequentemente removido da mistura, por exemplo por filtração, resultando em uma mistura o diastereoisômero A está predominantemente presente.

O diastereoisômero A (substancialmente livre do diastereoisômero B) pode ser obtido da mistura dos diastereoisômeros A e B por cromatografia de coluna e cristalização (referimo-nos portanto ao documento WO2004/011436, Exemplo B7).

Sempre que usado acima ou abaixo, 4-óxido de 4-hidroxi-dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo significa 4-óxido de 4-hidroxi-dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um 4-óxido de 4-hidroxi-dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral onde um ou ambos os anéis naftil são substituídos com um ou mais substituintes.

Em particular, 4-óxido de 4-hidroxi-dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo representa um composto quiral de fórmula (I)



onde

n é um inteiro igual a 1 ou 2;

R_{1a} e R_{1b} cada um independentemente representam hidrogênio; halo; C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com arila; arila; naftila; Si(fenila)₃; C_{1-6} alquilóxi; antracenila; C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída com arila;

R_{2a} e R_{2b} cada um independentemente representam hidrogênio; halo; C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com arila; arila; C_{2-12} alquenila; C_{1-6} alquilóxi opcionalmente substituído com fenila; nitro; hidróxi;

R_{2a} na posição 14 e na posição 15 do 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina também podem ser tomados juntos para formar junto com o anel naftil ao qual ambos os substituintes R_{2a} estão ligados 13-metil-12,13,14,15,16,17-hexahidro-11H-ciclopenta[a]fenantreno;

R_{2b} na posição 8 e na posição 9 do 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina 4-óxido também podem ser tomados juntos para formar junto com o anel naftil ao qual ambos os substituintes R_{2b} estão ligados 13-metil-12,13,14,15,16,17-hexahidro-11H-ciclopenta[a]fenantreno;

arila é fenila ou fenila substituída com um, dois ou três substituintes cada um independentemente selecionado de C_{1-6} alquila, polihalo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquilóxi substituído com fenila, fenila opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes selecionados de C_{1-6} alquila ou naftila.

Modalidades interessantes dos compostos de fórmula (I) são compostos se aplicam uma ou onde possível mais de uma das seguintes condições:

De preferência, o substituinte R_{1a} é colocado na posição 1 ou 2

do 4-óxido de 4-hidroxdinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

De preferência, o substituinte R_{1b} é colocado na posição 6 ou 7 do 4-óxido de 4-hidroxdinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

De preferência, o substituinte R_{2a} é colocado na posição 14 ou 15 do 4-óxido de 4-hidroxdinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

De preferência, o substituinte R_{2b} é colocado na posição 8 ou 9 do 4-óxido de 4-hidroxdinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

De preferência, o substituinte R_{2a} é colocado na posição 13 e 14 do 4-óxido de 4-hidroxdinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

De preferência, o substituinte R_{2b} é colocado na posição 9 e 10 do 4-óxido de 4-hidroxdinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

O 4-óxido de 4-hidroxdinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo ou os compostos quirais de fórmula (I) compreendem:

4-óxido de (11bR)-4-hidróxi-2,6-bis[2,4,6-tris(1-metiletil)fénil]dinafto-[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;

4-óxido de (11bR)-2,6-bis[3,5-bis(trifluormetil)fenil]-4-hidroxdinafto-[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;

4-óxido de (11bR)-9,14-dibromo-4-hidróxi-2,6-difenildinafto[2,1-d:1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;

4-óxido de (11bR)-4-hidróxi-2,6-bis(2',4',6'-trimetil[1,1'-bifenil]-4-il)dinafto-[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;

4-óxido de (11bR)-4-hidróxi-2,6-di-2-naftalenildinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]-dioxafosfepina;

4-óxido de (11βR)-4-hidróxi-2,6-bis(trifenilsilil)dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]-dioxafosfepina;

4-óxido de (11bR)-2,6-bis(2,2'',4,4'',6,6''-hexametil[1,1':3,1''-terfenil]-5'-il)-4-hidróxi-dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;

4-óxido de (11bR)-4-hidróxi-2,6-bis[4-(2-naftalenil)fenil]dinafto[2,1-d:1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;

4-óxido de (11bR)-4-hidróxi-2,6-bis(2,4,6-trimetilfenil)dinafto[2,1-d:1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;

- 4-óxido de (11bR)-4-hidróxi-2,6-difenildinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bS)-4-hidróxi-1,7,9,14-tetraoctildinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]-dioxafosfepina;
- 5 4-óxido de (11bS)-4-hidróxi-1,7,9,14-tetrakis(2-feniletíl)dinafto[2,1-d:1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bS)-1,7,9,14-tetrakis(4-butilfenil)-4-hidroxidinafto[2,1-d:1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bS)-4-hidróxi-1,7,9,14-tetrafenildinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]-dioxafosfepina;
- 10 (4S,14 β)-(14' β)-[4,4'-Biestra-1,3,5,7,9-pentaeno]-3,3'-diol, fosfato ácido cíclico;
- (4R,14 β)-(14' β)-[4,4'-Biestra-1,3,5,7,9-pentaeno]-3,3'-diol, fosfato ácido cíclico;
- 15 4-óxido de (11bR)-9,14-dibromo-4-hidroxidinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bR)-4-hidróxi-2,6-bis([1,1':3',1''-terfenil]-5'-il)dinafto[2,1-d:1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bS)-2,6-di-9-antracenil-4-hidroxidinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]-dioxafosfepina;
- 20 4-óxido de (11bR)-2,6-di-9-antracenil-4-hidroxidinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]-dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bR)-2,6-dietinil-4-hidroxidinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 25 4-óxido de (11bR)-9,14-bis(2,6-dimetilfenil)-4-hidroxidinafto[2,1-d:1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (11bR)-4-hidróxi-9,14-dioctildinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;
- 4-óxido de (R)-9,14-dibromo-4-hidróxi-10,13-bis(fenilmetóxi)dinafto[2,1-d:1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;
- 30 4-óxido de (S)-9,14-dibromo-4-hidróxi-10,13-bis(fenilmetóxi)dinafto[2,1-d:1',2'-f]-[1,3,2]dioxafosfepina;

4-óxido de 4-hidróxi-10,13-bis(fenilmetóxi)dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]-dioxafosfepina;

4-óxido de (S)-4-hidróxi-10,13-bis(fenilmetóxi)dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]-dioxafosfepina;

5 4-óxido de (R)-4-hidróxi-10,13-dimetoxidinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;

4-óxido de (R)-4-hidroxidinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina-10,13-diol;

10 4-óxido de (R)-4-hidróxi-10,13-bis(fenilmetóxi)dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]-dioxafosfepina;

4-óxido de (R)-4-hidróxi-2,6-dimetildinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;

4-óxido de (S)-4-hidróxi-2,6-dimetildinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;

15 4-óxido de (11bR)-4-hidroxidinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina;

4-óxido de (11bS)-4-hidroxidinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

De preferência, o agente de resolução é 4-óxido de (11bR)-4-hidroxidinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina ou 4-óxido de (11bS)-4-hidroxidinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

20 Mais preferivelmente, o agente de resolução é 4-óxido de (11bR)-4-hidroxidinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

Conforme usado acima ou abaixo C₁₋₆alquila como grupo ou parte de um grupo define radicais hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono, tais como metila, etila, propila, 1-metiletila, butila, pentila, hexila, 2-metilbutila e outros; C₁₋₁₂alquila como grupo ou parte de um grupo define radicais hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 12 átomos de carbono, tais como o grupo definido por C₁₋₆alquila e heptila, octila, nonila, decila e outros; C₂₋₁₂alquenila define radicais hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada tendo de 2 a 12 átomos de carbono contendo uma ligação dupla, tal como etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila, metilenoctila e outros; C₂₋₆alquinila define radicais hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada ten-

do de 2 a 6 átomos de carbono contendo uma ligação tripla, tais como etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila e outros.

O termo halo é genérico para flúor, cloro, bromo e iodo. Conforme usado acima ou abaixo, polihaloC₁₋₆alquil como grupo ou parte de um grupo é definido como C₁₋₆alquil mono- ou polihalossustituído, por exemplo metil com um ou mais átomos de flúor, por exemplo, difluormetil ou trifluormetil, 1,1-difluor-etil e outros. No caso de mais de um átomo de halogênio estar preso a um grupo alquil na definição de polihaloC₁₋₆alquil, eles podem ser iguais ou diferentes.

O composto de fórmula (I) também pode ser usado na forma de hidrato ou na forma de adição de solvente que o composto de fórmula (I) é capaz de formar. Exemplos de destas formas são por exemplo hidratos, alcoólatos e outros.

O presente processo para isolar α -S- β -R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolução ótica com 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo como agente de resolução abrange duas modalidades.

Em uma primeira modalidade, o sal do enantiômero α S β R) desejado e o agente de resolução cristalizam.

Em uma segunda modalidade, o sal do enantiômero α R β S) desejado e o agente de resolução cristalizam.

Estas duas modalidades serão descritas mais detalhadamente a seguir.

Primeira Modalidade

A invenção refere-se a um processo para isolar α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolução ótica com 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo como agente de resolução, onde o sal de

α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e o agente de resolução cristalizam.

A presente invenção também se refere a um processo para isolar α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolução ótica com 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo como agente de resolução, onde o sal de α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e o agente de resolução cristalizam, o referido processo compreendendo

a) reação de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol com o referido agente de resolução em um solvente adequado;

b) separação do sal de α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol resultante e do referido agente de resolução da mistura reacional obtida no item a);

c) opcionalmente cristalização ou suspensão do sal obtido no item b) em um solvente adequado;

d) liberação do α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol do sal obtido no item b) ou c).

Como o 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina é um agente de resolução preferido, a presente invenção também se refere a um processo para isolar α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolução ótica com 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina como agente de resolução, onde o sal de (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e o agente de resolução cristalizam, o referido processo compreendendo

a) reação de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol com 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina em um solvente adequado;

5 b) separação do sal de (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol * 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina resultante da mistura reacional obtida no item a);

10 c) opcionalmente cristalização ou suspensão do sal obtido no item b) em um solvente adequado;

d) liberação do (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol do sal obtido no item b) ou c).

15 Como o sal de (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e o agente de resolução cristalizam nos processos descritos acima, ele pode ser separado da mistura reacional por exemplo por filtração.

O solvente no item a) também pode ser uma mistura de diferentes solventes. Em uma modalidade preferida da presente invenção o solvente adequado no item a) é uma cetona, um éster, uma mistura de uma cetona com um solvente polar aprotônico, ou uma mistura de um éster com um solvente polar aprotônico. De preferência a cetona é acetona ou metil etil cetona. De preferência, o éster é etil acetato ou butil acetato, mais preferivelmente butil acetato. O solvente polar aprotônico para a mistura com a cetona é de preferência dimetil sulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida ou *N*-metilpirrolidona. O solvente polar aprotônico para a mistura com um éster, de preferência butil acetato, é de preferência dimetil sulfóxido ou *N,N*-dimetilformamida, de preferência dimetil sulfóxido. De preferência, o solvente no item a) é uma cetona ou uma mistura de uma cetona com um solvente polar aprotônico. Mais preferivelmente, o solvente no item a) é acetona, ou o solvente no item a) é uma mistura de acetona com dimetil sulfóxido ou *N,N*-dimetilformamida, em particular uma mistura de acetona e dimetil sulfóxido.

20

25

30

Em uma modalidade preferida da presente invenção, a quanti-

dade de 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular 4-óxido de (???R)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, varia de 0,5 a 1,5 equivalente, de preferência de 0,8 a 1,2 equivalente, mais preferivelmente é 1 equivalente, calculada pela soma dos diastereoisômeros A e B presentes na mistura do item a), isto é, calculada pela soma das formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol presentes na mistura do item a).

Em uma modalidade preferida da presente invenção, a mistura reacional do item a) é semeada com sementes do sal de (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular com sementes de sal de (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol * 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto

[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, antes da adição do 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, à mistura reacional.

Em uma outra modalidade preferida da presente invenção, a mistura reacional do item a) é semeada com sementes do sal de (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular com sementes do sal de (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol * 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto

[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, depois da adição do 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, à mistura reacional.

Mais preferivelmente, a mistura reacional do item a) é semeada com sementes do sal de (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -

1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular com sementes do sal de (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol * 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, antes e depois da adição de 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, à mistura reacional.

Com a adição de sementes do sal quiral à mistura reacional do item a), o excesso enantiomérico e a filtrabilidade do sólido resultante são melhorados.

Sementes do sal de (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e de 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina ou um derivado do mesmo, em particular sementes do sal de (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol * 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, podem ser obtidas dos processos antes realizados para a preparação de (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol usando 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, como o agente de resolução, tal como o processo objeto da presente invenção.

Em uma modalidade preferida da presente invenção 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, é adicionado à mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol como uma solução em um solvente adequado. O referido solvente é de preferência um solvente polar aprotônico, tal como por exem-

plo dimetil sulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida ou *N*-metilpirrolidona, mais preferivelmente o solvente polar aprotônico é dimetil sulfóxido ou *N,N*-dimetilformamida, mais preferido é dimetil sulfóxido.

Com a adição de 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular 4-
 5 f[1,3,2]dioxafosfepina, à mistura
 óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, à mistura
 reacional do item a) como uma solução, a eficiência da reação e de manipu-
 lação dos reagentes é aumentada.

Em uma modalidade preferida, a mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol no item a) dos processos descritos acima é uma mistura onde o diastereoisômero A está predominantemente presente.

Em uma modalidade preferida da presente invenção, a recristalização e/ou suspensão do sal obtido de (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e 4-óxido de
 15 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina ou um derivado do mesmo, em particular do sal de (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol * 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, é efetuada antes de a base desejada ser liberada do sal quiral, para aumentar o ee e a pureza química. A recristalização ou suspensão é efetuada em um solvente adequado, tal como por exemplo acetona, *N,N*-dimetilformamida, uma mistura de *N,N*-dimetilformamida/água, uma mistura de dimetil sulfóxido/água, uma mistura de dimetil sulfóxido/acetona, uma mistura de dimetil sulfóxido/álcool ou uma mistura de *N,N*-
 20 dimetilformamida/álcool. De preferência, a recristalização é efetuada em acetona.

Em uma modalidade preferida da presente invenção, (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol é liberado do sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular do sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -
 30

fenil-3-quinolinaetanol * 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, por reação do sal em um solvente adequado com uma base adequada. De preferência, o solvente é um solvente orgânico que é imiscível em água ou com soluções aquosas de sal, tal como por exemplo
 5 tolueno ou tetrahidrofurano. Mais preferivelmente, o solvente é tolueno.

Em uma modalidade preferida da presente invenção a base usada para liberar o (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol do sal descrito acima é uma base de carbonato ou uma base de fosfato. De preferência, a base é K_2CO_3 , $KHCO_3$,
 10 Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, Na_3PO_4 ou Na_2HPO_4 . Mais preferivelmente, a base é K_2CO_3 .

Para aumentar a pureza, o enantiômero (α S, β R) obtido pode ser ainda recristalizado em um solvente adequado, por exemplo etanol ou tolueno, como descrito mais adiante.

15 A presente invenção também se refere ao sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular ao sal de (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol * 4-óxido
 20 de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

Segunda Modalidade

Como já indicado acima, um caminho alternativo para isolar (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -
 25 [2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolução ótica com 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo como agente de resolução de acordo com a presente invenção é um processo onde o sal de (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e o agente de resolução cristalizam.
 30

Portanto, a presente invenção também se refere a um processo para isolar (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil-

β -fenil-3-quinolinaetanol de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolução ótica com 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo como agente de resolução, onde o sal de (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e o agente de resolução cristalizam, o referido processo compreendendo

a) reação de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol com o referido agente de resolução em um solvente adequado;

b) separação do sal resultante de (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e do referido agente de resolução da mistura reacional obtida no item a);

c) isolamento do (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol do licor-mãe residual obtido depois da separação do sal resultante da mistura reacional.

Para este processo alternativo, 4-óxido de (11bS)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina é um agente de resolução preferido e portanto a presente invenção também se refere a um processo para isolar (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolução ótica com 4-óxido de (11bS)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina como agente de resolução, onde o sal de (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e o agente de resolução cristalizam, o referido processo compreendendo

a) reação de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol com o referido agente de resolução em um solvente adequado;

b) separação do sal resultante de (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e do referido agente de resolução da mistura reacional obtida no item a);

c) isolamento do (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol do licor-mãe residual obtido depois da separação do sal resultante da mistura reacional.

Nos processos alternativos descritos acima, as modalidades preferidas do solvente usado no item a) e a quantidade de agente de resolução, em particular 4-óxido de (11bS)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, são equiparáveis àquela descrita acima para a primeira modalidade. Assim sendo, todas as modalidades preferidas descritas acima para o solvente do item a) e a quantidade de agente de resolução também se aplicam à segunda modalidade.

Também o procedimento de semeadura descrito acima para a primeira modalidade se aplica à segunda modalidade, o que significa que as modalidades preferidas do processo alternativo abrangem um processo em que a mistura reacional do item a) é semeada com sementes do sal de (α R, β S)-6-bromo- α -[2- β -fenil-3-quinolinaetanol e 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular com sementes do sal de (α R β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol * 4-óxido de (11bS)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina. As sementes podem ser adicionadas antes da adição do agente de resolução à mistura reacional, depois da adição do agente de resolução à mistura reacional ou de preferência antes e depois da adição do agente de resolução à mistura reacional, por analogia com o que foi descrito acima para a primeira modalidade.

Sementes do sal de (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular sementes do sal de (α R β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol * 4-óxido de (11bS)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, podem ser obtidas pelos processos já realizados de acordo com a segunda modalidade.

Para a segunda modalidade, também é preferido adicionar o agente de resolução à mistura reacional como uma solução. Os mesmos sol-

ventes descritos acima para a primeira modalidade também podem ser usados para a segunda modalidade.

Em uma modalidade preferida do processo alternativo, a mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol é o diastereoisômero A.

Como o sal formado de (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e 4-óxido de 4-hidroxidinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular o sal de (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol * 4-óxido de (11bS)-4-hidroxidinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, cristaliza, ele pode ser separado da mistura reacional por exemplo por filtração.

Quando se usa o diastereoisômero A como a mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, o enantiômero (α S, β R) desejado pode ser isolado do licor-mãe residual por exemplo por extração com um solvente adequado. Um exemplo de um solvente de extração adequado é por exemplo tolueno e uma solução aquosa alcalina, por exemplo, uma solução aquosa de K_2CO_3 . A quantidade residual do agente de resolução no licor-mãe vai ficar retirada na camada aquosa alcalina, ao passo que o enantiômero (α S, β R) desejado vai estar presente na camada orgânica. Depois de separar a camada orgânica da camada aquosa usando técnicas bastante conhecidas pelo versado na técnica, a referida camada orgânica pode ser concentrada até a secura, por exemplo a vácuo, resultando no enantiômero (α S, β R) desejado.

Alternativamente, o enantiômero (α S, β R) pode ser isolado do licor-mãe residual aplicando-se o processo da primeira modalidade. O licor-mãe é na verdade uma mistura de formas estereoisoméricas onde o enantiômero (α S, β R) desejado está predominantemente presente em relação ao enantiômero (α R, β S).

O enantiômero (α S, β R) obtido pode ser ainda recristalizado em um solvente adequado, por exemplo etanol ou tolueno, como descrito mais

adiante.

Síntese de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol

Uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol incluindo o diastereoisômero A da qual o enantiômero desejado (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol será isolado, pode ser preparada de acordo com o protocolo descrito no documento WO 2004/011436, que está aqui incorporado a título de referência.

Alternativamente, uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol também pode ser preparada pela reação de 3-benzil-6-bromo-2-metoxiquinolona com diisopropilamida de lítio e (3-dimetilamino)-1'-propionaftona em um solvente adequado, tal como por exemplo um solvente apolar aprotônico tal como um éter, de preferência tetrahidrofurano, de preferência à temperatura reduzida, tal como uma temperatura abaixo de 0°C, mais preferivelmente a uma temperatura entre -70 e -80°C, seguida da adição de um ácido adequado, tal como por exemplo ácido acético.

A mistura assim obtida de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol podem ser opcionalmente enriquecidas com o diastereoisômero A semeando-se a mistura reacional com o diastereoisômero B, obtido em processos de preparação anteriores de acordo com a presente invenção ou obtidos de acordo com o protocolo descrito no documento WO 2004/011436, para promover a cristalização do diastereoisômero B seguida de remoção do referido diastereoisômero B por filtração. A mistura resultante de formas estereoisoméricas pode ser ainda opcionalmente enriquecida com o diastereoisômero A por cristalização de um solvente adequado, tal como por exemplo etanol. Enriquecimento (ou purificação) de uma mistura reacional com um diastereoisômero ou enantiômero específico significa que a proporção daquele diastereoisômero ou enantiômero específico para o outro é aumentada.

Portanto, a presente invenção também se refere a um processo

para preparar (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, o referido processo compreendendo

5 a) reação de 3-benzil-6-bromo-2-metoxiquinolína com diisopropilamida de lítio e (3-dimetilamino)-1'-propionaftona em um solvente adequado, tal como por exemplo um solvente apolar aprotônico, tal como um éter, de preferência tetrahidrofurano, de preferência à temperatura reduzida, tal como uma temperatura abaixo de 0°C, seguida da adição de um ácido adequado, tal como por exemplo ácido acético; e

10 b) isolamento do (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol da mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol obtida no item a) usando 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, de acordo com os processos descritos acima, em particular a primeira modalidade.

20 Ou em outras palavras, a presente invenção também se refere a um processo para isolar o (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de acordo com os processos descritos acima, onde a mistura das formas estereoisoméricas é obtida por

25 a) reação de 3-benzil-6-bromo-2-metoxiquinolína com diisopropilamida de lítio e (3-dimetilamino)-1'-propionaftona em um solvente adequado, tal como por exemplo um solvente apolar aprotônico, tal como um éter, de preferência tetrahidrofurano, de preferência à temperatura reduzida, tal como uma temperatura abaixo de 0°C, seguida da adição de um ácido adequado, tal como por exemplo ácido acético.

30 A presente invenção também se refere a um processo compreendendo

a) reação de 3-benzil-6-bromo-2-metoxiquinolína com diisopropilamida de lítio e (3-dimetilamino)-1'-propionaftona em um solvente adequado

do, tal como por exemplo um solvente apolar aprotônico, tal como um éter, de preferência tetrahydrofurano, de preferência à temperatura reduzida, tal como uma temperatura abaixo de 0°C, seguida da adição de um ácido adequado, tal como por exemplo ácido acético;

5 b) enriquecimento (ou purificação) da mistura reacional obtida no item a) com a mistura racêmica de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e (α R, β S)- 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, por remoção da mistura racêmica de (α R β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-
10 metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e (α S, β S)- 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, da mistura reacional;

 c) isolamento do (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol da mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol obtida no item b) usando 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, de acordo com os processos descritos acima, em particular a primeira modalidade.
20 de.

 Ou em outras palavras, a presente invenção também se refere a um processo para isolar o (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil-
25 β -fenil-3-quinolinaetanol de acordo com os processos descritos acima, onde a mistura das formas estereoisoméricas é obtida por

 a) reação de 3-benzil-6-bromo-2-metoxiquinolona com diisopropilamida de lítio e (3-dimetilamino)-1'-propionaftona em um solvente adequado, tal como por exemplo um solvente apolar aprotônico, tal como um éter, de preferência tetrahydrofurano, de preferência à temperatura reduzida, tal como uma temperatura abaixo de 0°C, seguida da adição de um ácido adequado, tal como por exemplo ácido acético;
30

b) enriquecimento (purificação) da mistura obtida no item a) com a mistura racêmica de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, por remoção da
 5 mistura racêmica de (α S, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e (α R, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol da mistura reacional.

A presente invenção também se refere a um processo compreendendo

10 a) reação de 3-benzil-6-bromo-2-metoxiquinolona com diisopropilamida de lítio e (3-dimetilamino)-1'-propionaftona em um solvente adequado, tal como por exemplo um solvente apolar aprotônico, tal como um éter, de preferência tetrahidrofurano, de preferência à temperatura reduzida, tal como uma temperatura abaixo de 0°C, seguida da adição de um ácido adequado,
 15 quado, tal como por exemplo ácido acético;

b) enriquecimento (ou purificação) da mistura reacional obtida no item a) com a mistura racêmica de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, por remoção da
 20 mistura racêmica de (α R, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e (α S, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, da mistura reacional;

c) cristalização das formas estereoisoméricas resultantes de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol da mistura reacional obtida no item b) em um solvente adequado, tal como por exemplo um álcool ou uma mistura de éter/álcool, de preferência um álcool, onde o álcool é de preferência etanol e o éter é de preferência tetrahidrofurano;

30 d) isolamento do (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol da mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-

3-quinolinaetanol obtida no item c) usando 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, de acordo com os processos descritos acima, em particular a primeira modalidade.

Ou em outras palavras, a presente invenção também se refere a um processo para isolar o (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de acordo com os processos descritos acima, onde a mistura das formas estereoisoméricas é obtida por

a) reação de 3-benzil-6-bromo-2-metoxiquinolona com diisopropilamida de lítio e (3-dimetilamino)-1'-propionato em um solvente adequado, tal como por exemplo um solvente apolar aprotônico, tal como um éter, de preferência tetrahidrofurano, de preferência à temperatura reduzida, tal como uma temperatura abaixo de 0°C, seguida da adição de um ácido adequado, tal como por exemplo ácido acético;

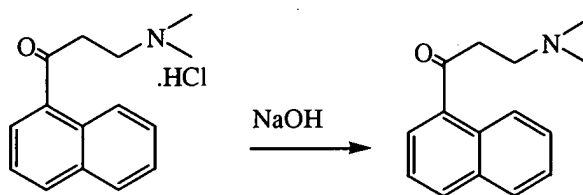
b) enriquecimento (purificação) da mistura obtida no item a) com a mistura racêmica de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, por remoção da mistura racêmica de (α S, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e (α R, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol da mistura reacional; e

c) cristalização das formas estereoisoméricas resultantes de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol da mistura reacional obtida no item b) em um solvente adequado.

PARTE EXPERIMENTAL

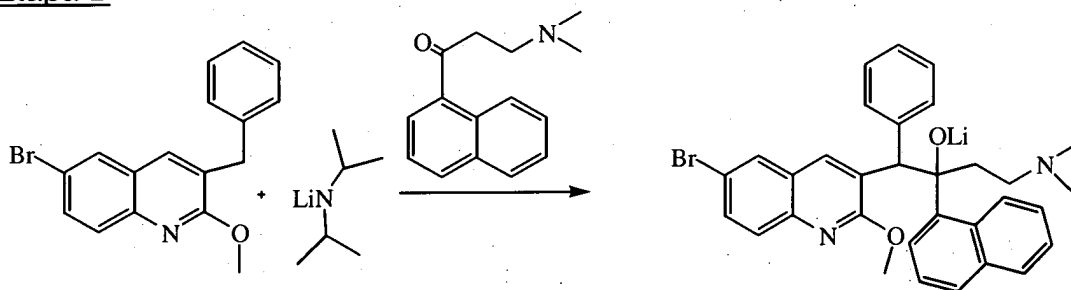
A. Preparação de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol.

Etapas A



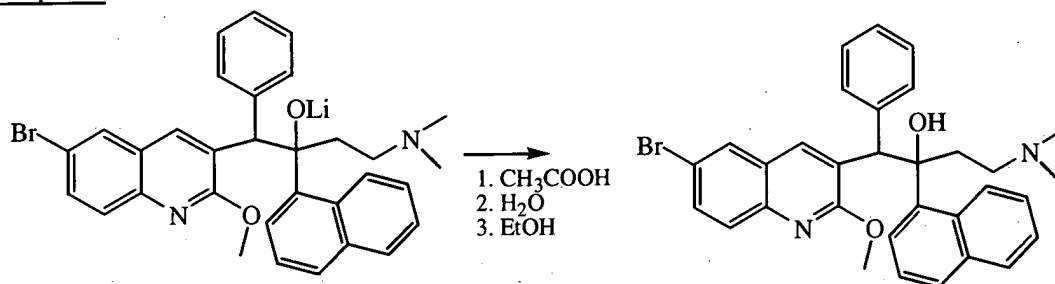
(3-dimetilamino)-1'-propionaftona-HCl (48,47 g; 183,8 mmols) foi dissolvido em água (157,5 g) e agitado por 5 a 10 minutos à temperatura ambiente. Hidróxido de sódio (51,46 g; 386 mmols) foi adicionado como uma solução a 30% em água e a mistura reacional foi agitada por 10 a 15 minutos. Tolueno (105 g) foi adicionado e a mistura foi agitada por 10 a 15 minutos seguida de separação das camadas. À camada orgânica foi adicionada água (100 g) e a agitação continuou por 10 a 15 minutos, seguida de separação das camadas. A camada orgânica foi concentrada à vácuo a uma temperatura entre 50 e 60°C, dando 98,2% de (3-dimetilamino)-1'-propionaftona.

10 Etapa B



A tetrahidrofurano (74 g) foi adicionada diisopropilamida de lítio (92,4 g; 228 mmols) como uma solução a 25% em tetrahidrofurano, heptano e etilbenzeno em uma atmosfera de N₂ a uma temperatura entre 20 e 25°C. A solução foi resfriada para uma temperatura entre -70 e -80°C e 3-benzil-6-bromo-2-metoxiquinolina (57,4 g; 175 mmols) em tetrahidrofurano (74 g) foi adicionada em gotas durante 90 minutos (80 a 150 minutos). A mistura reacional foi agitada por 90 minutos (80-150 minutos) a uma temperatura entre -70 e -80°C.

Uma solução (3-dimetilamino)-1'-propionaftona (45,7 g; 175 mmols; preparada de acordo com a etapa A) em tetrahidrofurano (74 g) foi adicionada em gotas à mistura reacional durante 90 minutos (80 - 150 minutos) a uma temperatura entre -70 e -80°C. A mistura reacional foi agitada a uma temperatura entre -70 e -80°C por 14 horas (8 a 15 horas).

Etapa C

A mistura reacional obtida na Etapa B foi adicionada a uma solução pré-resfriada (-10°C) de ácido acético (39 g; 438 mmols) em tetrahydrofurano (39 g) durante 10 a 30 minutos. 15 minutos depois de terminada a adição, a mistura foi semeada com o diastereoisômero B (0,05 g; 0,1 mmol) obtido de processos de preparação anteriores e a mistura reacional foi agitada por 6 horas (5 a 7 horas) a uma temperatura entre 0 e 5°C. Água (200 g) foi adicionada em gotas durante 5 a 30 minutos e a mistura reacional foi agitada por 30 a 40 minutos à uma temperatura de 0 a 5°C. O diastereoisômero B foi removido por filtração e lavado duas vezes com tetrahydrofurano (30 g para cada etapa de lavagem). As duas camadas foram separadas. O licor-mãe orgânico foi concentrado a vácuo a uma temperatura de 50 a 55°C. Etanol (250 g) foi adicionado e a mistura reacional foi ainda concentrado a vácuo a uma temperatura de 50 a 60°C.

A mistura foi resfriada durante 0,5 a 1,5 hora para 0°C (-5 a 5°C) e agitada por 1 a 2 horas a esta temperatura seguida de filtração. O resíduo do filtro foi lavado duas vezes com etanol (50 g para cada etapa de lavagem) e o produto obtido foi secado a 80°C (75 a 85°C) a vácuo. Rendimento: 37,48 g de um sólido contendo 82,7% (p/p) do diastereoisômero A e 7,7% (p/p) do diastereoisômero B.

B. Isolamento do enantiômero específico (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de uma mistura de formas estereoisoméricas usando 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina

O sólido obtido na etapa C (30,45 g; 50 mmols; 1eq.) foi suspenso em acetona (193,3 g) a uma temperatura de 20 a 30°C. Esta suspensão foi semeada com o sal de (α S β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi-

α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol * 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina (9 mg; 0,016 mmol) obtido em processos de preparação anteriores.

4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina (17,60 g; 50 mmols; 1eq.) foi dissolvido em dimetil sulfoxido (38,7 g) a uma temperatura de 40 a 50°C e esta solução foi adicionada por meio de um filtro à suspensão acima em acetona por um período de tempo de 5 a 15 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi novamente semeada com o sal de (α S β R) 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -(1-naftil)- β -fenil-3-quinolinaetanol * 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina (9 mg; 0,016 mmol) obtido em processos de preparação anteriores.

A suspensão resultante foi agitada por 60 minutos (45 a 75 minutos), seguida de aquecimento até o refluxo. A suspensão foi agitada por 60 minutos (45 a 75 minutos) em refluxo, seguida de resfriamento para 25°C (20 a 30°C) em 30 a 60 minutos e agitação por 1 a 2 horas a uma temperatura de 20 a 30°C. O sólido resultante foi removido por filtração e lavado duas vezes com acetona (62,5 g para cada etapa de lavagem). O resíduo resultante (59 g) foi suspenso em acetona (185,4 g) e a suspensão foi aquecida até o refluxo e agitada em refluxo por 2 horas (1,5 a 2,5 horas) seguida de resfriamento para 25°C (20 a 30°C) em 30 a 45 minutos e agitação por 45 a 75 minutos. O sólido resultante foi removido por filtração e lavado com acetona (47 g) seguida de lavagem com tolueno (55 g).

O sólido obtido (54,96 g) foi suspenso em tolueno (40,3 g) e tratado (1,4 eq.) com uma solução de carbonato de potássio a 10% (4,23 g de K₂CO₃ em 38,02 g de água purificada). A mistura foi aquecida até 80-85°C e a camada aquosa foi separada.

À camada orgânica foi adicionada uma solução de carbonato de potássio (0,4 eq.) (1,23 g de K₂CO₃ em 11,07 g de água purificada. Depois de agitar por 5 a 15 minutos, a camada aquosa foi separada e a camada orgânica foi lavada com água purificada (11,8 g) a uma temperatura de 80 a 85°C.

A camada orgânica foi concentrada a 55°C (50 a 60°C) a vácuo.

O resíduo foi tratado com etanol (69 g) a uma temperatura $\geq 45 - 50^{\circ}\text{C}$ seguido de resfriamento em 0,5 a 1,5 hora para uma temperatura de 0 a 5°C e agitação por 0,5 a 1 hora a esta temperatura. O sólido resultante foi removido por filtração, lavado duas vezes com etanol (18 g para cada etapa de lavagem) e secado a vácuo a 70°C (65 a 75°C). Rendimento: 39% em peso (ou 78% em peso calculado sobre o enantiômero desejado) de ($\alpha\beta\text{R}$)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol (pureza por HPLC: $\rightarrow 99,6\%$; excesso enantiomérico $\rightarrow 99,8\%$, p.f. $182-184^{\circ}\text{C}$).

10 A pureza foi determinada por HPLC usando uma coluna YMC-Pack ODS-AQ ($150 \times 4,6 \text{ mm}$, $3 \mu\text{m}$) usando como fase móvel: fase móvel A: água/ácido trifluoracético (1000 ml/1 ml); fase móvel B: acetonitrila/ácido trifluoracético (1000 ml/0,8 ml); gradiente de eluente começando com 75% de A e 25% de B $\rightarrow$ 10% de A e 90% de B.

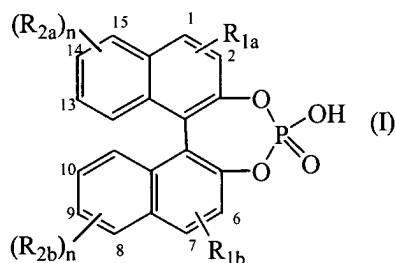
15 O excesso enantiomérico foi determinado por HPLC usando uma coluna Ciclobond I RSP ($250 \times 4,6 \text{ mm}$) usando como fase móvel: MeOH/acetato de amônio (60 ml/40 ml/0,154 g) ajustado em pH 7 com ácido acético.

20 O produto obtido (19,0 g) foi suspenso em tolueno (10,96 g) e aquecido até 90°C . A mistura foi filtrada no calor e o filtro foi lavado com tolueno (1,5 g). A solução foi resfriada para 70°C e etanol (22,16 g) foi adicionado em gotas. Durante a adição de etanol, o produto começou a cristalizar (opcionalmente pode-se adicionar mais alguns mg de ($\alpha\beta\text{R}$)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -(1-naftil)- β -fenil-3-quinolinaetanol). Mais etanol
25 (32,31 g) foi adicionado em gotas a 65°C e a suspensão foi resfriada para 0°C e agitada por 1 hora. O resíduo foi removido por filtração e lavado com etanol em 2 partes (52 g). O produto resultante foi secado (40 a 70°C), dando 17,07 g de ($\alpha\beta\text{R}$)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para isolar (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, caracterizado pelo fato de que é a partir de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolução ótica com 4-óxido de 4-hidroxicinafto [2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo como agente de resolução.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o 4-óxido de 4-hidroxicinafto [2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo é um composto quiral de fórmula (I)



em que

n é um inteiro igual a 1 ou 2;

R_{1a} e R_{1b} cada um independentemente representam hidrogênio; halo; C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com arila; arila; naftila; Si(fenila)₃; C_{1-6} alquilóxi; antracenila; C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída com arila;

R_{2a} e R_{2b} cada um independentemente representam hidrogênio; halo; C_{1-12} alquila opcionalmente substituída com arila; arila; C_{2-12} alquenila; C_{1-6} alquilóxi opcionalmente substituído com fenila; nitro; hidroxila;

R_{2a} na posição 14 e na posição 15 do 4-óxido de 4-hidroxicinafto [2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina também podem ser tomados juntos para formar junto com o anel naftila ao qual ambos os substituintes R_{2a} estão ligados 13-metil-12,13,14,15,16,17-hexahidro-11H-ciclopenta[a]fenantreno;

R_{2b} na posição 8 e na posição 9 do 4-óxido de 4-hidroxicinafto [2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina também podem ser tomados juntos para formar junto com o anel naftila ao qual ambos os substituintes R_{2b} estão ligados 13-metil-12,13,14,15,16,17-hexahidro-11H-ciclopenta[a]fenantreno;

arila é fenila ou fenila substituída com um, dois ou três substituintes cada um independentemente selecionado de C₁₋₆alquila, polihaloC₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilóxi substituído com fenila, fenila opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes selecionados de C₁₋₆alquila ou naftila.

5 3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e o agente de resolução cristalizam.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que compreende

10 a) reagir uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol com o referido agente de resolução em um solvente adequado;

15 b) separar o sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol resultante e o referido agente de resolução da mistura reacional obtida no item a);

c) opcionalmente recrystalizar ou suspender o sal obtido no item b) em um solvente adequado;

20 d) liberar o (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol do sal obtido no item b) ou c).

25 5. Processo de acordo com a reivindicação 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que o agente de resolução é 4-óxido de (11bR)-4-hidroxi-nafto [2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

6. Processo de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que o solvente adequado no item a) é uma cetona, um éster, 25 uma mistura de uma cetona com um solvente polar aprotônico, ou uma mistura de um éster com um solvente polar aprotônico.

7. Processo de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que o solvente adequado no item a) é uma cetona ou uma mistura de uma cetona com um solvente polar aprotônico.

30 8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a cetona é acetona ou metil etil cetona e onde o solvente polar aprotônico é dimetil sulfóxido ou N,N-dimetilformamida.

9. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o solvente adequado é acetona.

10. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o solvente adequado é uma mistura de acetona e dimetil sulfóxido.

11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 10, caracterizado pelo fato de que a mistura reacional do item a) é semeada com sementes do sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e do agente de resolução como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 5, antes da adição do agente de resolução à mistura reacional.

12. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 10, caracterizado pelo fato de que a mistura reacional do item a) é semeada com sementes do sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e do agente de resolução como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 5, depois da adição do agente de resolução à mistura reacional.

13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 10, caracterizado pelo fato de que a mistura reacional do item a) é semeada com sementes do sal de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e do agente de resolução como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 5, antes e depois da adição do agente de resolução à mistura reacional.

14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 13, caracterizado pelo fato de que o agente de resolução é adicionado à mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol como uma solução em um solvente adequado.

15. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o solvente adequado é um solvente polar aprotônico.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o solvente polar aprotônico é dimetil sulfóxido, N,N-dimetil-

formamida, N,N-dimetilacetamida ou N-metilpirrolidona.

17. Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o solvente polar aprotônico é dimetil sulfóxido ou N,N-dimetilformamida.

5 18. Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o solvente polar aprotônico é dimetil sulfóxido.

19. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 18, caracterizado pelo fato de que a etapa de recristalização ou suspensão do item c) é efetuada em acetona, N,N-dimetilformamida, uma mistura de
10 N,N-dimetilformamida/água, uma mistura de dimetil sulfóxido/água, ou uma mistura de dimetil sulfóxido/acetona, uma mistura de dimetil sulfóxido/álcool ou uma mistura de N,N-dimetilformamida/álcool.

20. Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a recristalização ou suspensão é efetuada em acetona.

15 21. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 20, caracterizado pelo fato de que a liberação da base do sal no item d) é efetuada por reação do sal em um solvente adequado com uma base adequada.

22. Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado
20 pelo fato de que o solvente adequado é um solvente orgânico que é imiscível em água ou com soluções aquosas de sal.

23. Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o solvente é tolueno ou tetrahidrofurano.

24. Processo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado
25 pelo fato de que o solvente é tolueno.

25. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 24, caracterizado pelo fato de que a base é uma base de carbonato ou uma base de fosfato.

26. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado
30 pelo fato de que a base é K_2CO_3 , $KHCO_3$, Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, Na_3PO_4 ou Na_2HPO_4 .

27. Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado

pelo fato de que a base é K_2CO_3 .

28. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 27, caracterizado pelo fato de que a quantidade do agente de resolução varia de 0,5 a 1,5 equivalente calculada pela soma das formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol presentes na mistura do item a).

29. Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a quantidade do agente de resolução é 1 equivalente calculada pela soma das formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol presentes na mistura do item a).

30. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 29, caracterizado pelo fato de que a mistura das formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol é uma mistura em que a mistura racêmica de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol está predominantemente presente.

31. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o sal de (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e o agente de resolução cristalizam.

32. Processo de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que compreende:

25 a) reagir uma mistura das formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol com o referido agente de resolução em um solvente adequado;

b) separar o sal de (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol resultante e o referido agente de resolução da mistura reacional obtida no item a);

30 c) isolar o (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol do licor-mãe residual obtido depois de se-

parar o sal resultante da mistura reacional.

33. Processo de acordo com a reivindicação 31 ou 32, caracterizado pelo fato de que o agente de resolução é 4-óxido de (11 β S)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina.

5 34. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 33, caracterizado pelo fato de que a mistura das formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol é a mistura racêmica de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e (α R, β S)-6-bromo- α -
10 [2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol.

35. Processo para isolar (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, caracterizado pelo fato de que é a partir de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol como
15 definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 29 e 31 a 33, em que a mistura das formas estereoisoméricas é obtida por

a) reação de 3-benzil-6-bromo-2-metoxiquinolona com diisopropilamida de lítio e (3-dimetilamino)-1'-propionaftona em um solvente adequado, seguida de adição de um ácido adequado.

20 36. Processo para isolar (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, caracterizado pelo fato de que é a partir de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol como definida na reivindicação 30, em que a mistura das formas estereoisoméricas é obtida por
25

a) reação de 3-benzil-6-bromo-2-metoxiquinolona com diisopropilamida de lítio e (3-dimetilamino)-1'-propionaftona em um solvente adequado, seguida de adição de um ácido adequado;

b) enriquecimento da mistura obtida no item a) com a mistura
30 racêmica de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, por remoção da mistura ra-

cêmica de (α S, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e (α R, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol da mistura reacional.

5 37. Processo de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que a mistura das formas estereoisoméricas é obtida por

a) reação de 3-benzil-6-bromo-2-metoxiquinolona com diisopropilamida de lítio e (3-dimetilamino)-1'-propionaftona em um solvente adequado, seguida da adição de um ácido adequado;

10 b) enriquecimento da mistura obtida no item a) com a mistura racêmica de (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e (α R, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol, por remoção da mistura racêmica de (α S, β S)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol e (α R, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol da mistura reacional; e

15 c) cristalização das formas estereoisoméricas resultantes de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol a partir da mistura reacional obtida no item b) em um solvente adequado.

20 38. Processo de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que o solvente adequado no item c) é um álcool ou uma mistura de éter/álcool.

39. Processo de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que o solvente adequado no item c) é um álcool.

25 40. Processo de acordo com a reivindicação 38 ou 39, caracterizado pelo fato de que o álcool é etanol.

41. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 40, caracterizado pelo fato de que o solvente adequado no item a) é um solvente apolar aprotônico.

30 42. Processo de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que o solvente apolar aprotônico é um éter.

43. Processo de acordo com a reivindicação 42, caracterizado

pelo fato de que o éter é tetrahidrofurano.

44. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 43, caracterizado pelo fato de que a mistura reacional do item a) é realizada a uma temperatura abaixo de 0°C.

5 45. Uso de 4-óxido de (11bR)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2] dioxafosfepina como agente de resolução, caracterizado pelo fato de que é para isolar (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol a partir de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol.
10

46. Sal, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte fórmula (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol * 4-óxido de (11 β R)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2] dioxafosfepina.

RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSO PARA ISOLAR (ALFA S, BETA R)-6-BROMO-ALFA-[2-(DIMETILAMINO)ETIL]-2-METÓXI-ALFA-1-NAFTALENIL-BETA-FENIL-3-QUINOLINAETANOL, USO DE 4-ÓXIDO DE (11BR)-4-HIDROXIDINAFTO[2,1-D:1',2'-F][1,3,2]DIOXAFOSFEPINA COMO AGENTE DE RESOLUÇÃO E UM SAL".

A presente invenção refere-se a um processo para isolar (α S, β R)-6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol de uma mistura de formas estereoisoméricas de 6-bromo- α -[2-(dimetilamino)etil]-2-metóxi- α -1-naftalenil- β -fenil-3-quinolinaetanol por resolução ótica com 4-óxido de 4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina quiral ou um derivado do mesmo, em particular 4-óxido de (11 β R)-4-hidroxicinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina, como agente de resolução.