



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 311 050**

(51) Int. Cl.:

C07D 241/04 (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)
C07D 215/12 (2006.01) **C07D 307/79** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **C07D 403/14** (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)
C07C 237/32 (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02701852 .2**

(96) Fecha de presentación : **05.03.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1368325**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2003**

(54) Título: **Nuevo procedimiento asimétrico para la preparación de derivados de diarilmelipiperazinas y nuevas diarilmelilaminas asimétricas como intermedios.**

(30) Prioridad: **07.03.2001 SE 0100764**

(73) Titular/es: **AstraZeneca AB.
151 85 Södertälje, SE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2009

(72) Inventor/es: **Brown, William y
Plobeck, Niklas**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2009

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Nuevo procedimiento asimétrico para la preparación de derivados de diarilmethylpiperazinas y nuevas diarilmethylaminas asimétricas como compuestos intermedios.

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento asimétrico para la preparación de derivados de diarilmethylpiperazinas y a nuevas diarilmethylaminas asimétricas como compuestos intermedios.

10

Antecedentes de la invención y técnica anterior

Las diarilmethylaminas son una importante clase de aminas presentes en muchos compuestos con actividad biológica, por ejemplo diarilmethylpiperazinas, y constituyen compuestos intermedios clave en la síntesis de estos compuestos.

15

La mayoría de las preparaciones de diarilmethyl-aminas y -piperazinas enantioméricamente puras cuentan con la resolución de diastereómeros por cristalización, donde la mitad del materia se descarta.

Hay pocos informes sobre la síntesis asimétrica de diarilmethylpiperazinas. La presente invención describe un procedimiento simple y práctico para la síntesis asimétrica de diarilmethylpiperazinas con un alto rendimiento y pureza enantiomérica, con diarilmethylaminas asimétricas como compuestos intermedios. El procedimiento cuenta con la adición diastereoselectiva de compuestos organometálicos a sulfiniminas quirales.

20

Se sabe que los derivados de diarilmethylpiperazinas tienen efecto analgésico por, entre otras, las solicitudes de patente internacional WO 93/15062, WO 95104051 y WO 97/23466. Los derivados de diarilmethylpiperazinas se preparan partiendo de un derivado de piperazina sin sustituir en N, que después se alquila para dar las diarilmethylpiperazinas deseadas.

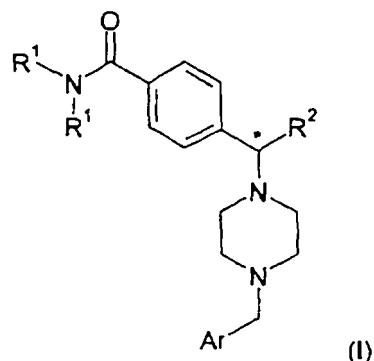
Descripción de la invención

30

Se describe una síntesis asimétrica de diarilmethylpiperazinas. La ruta sintética permite la preparación de diversas aminas enantioméricamente puras con diferentes grupos N-alquilo. La invención incluye una adición asimétrica de compuestos organometálicos a una sulfinimina quiral para dar aductos en predominantemente una forma diastereomérica. Después de una purificación por cromatografía o cristalización, el diastereómero puro se puede transformar posteriormente en los correspondientes enantiómeros puros por escisión del auxiliar quiral, lo que es seguido por la síntesis del anillo de piperazina mediante procedimientos de alquilación.

La presente invención se refiere, por tanto, a un nuevo procedimiento asimétrico para la preparación de compuestos de la fórmula general (I)

40



45

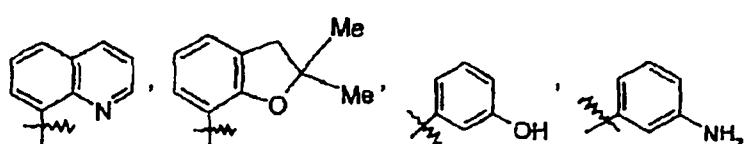
en la que:

55

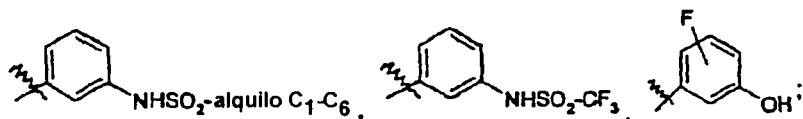
R¹ es alquilo C₁-C₆,

60

R² es



65



y

10 Ar se selecciona entre uno cualquiera de fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo o triazolilo.

15 Como se emplea en la presente memoria, el término “alquilo C₁-C₆” denota un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo y pentilo y hexilo de cadena lineal y ramificada.

20 El término “alcoxi C₁-C₆” denota un grupo O-alquilo C₁-C₆, en el que alquilo C₁-C₆ es como se definió anteriormente.

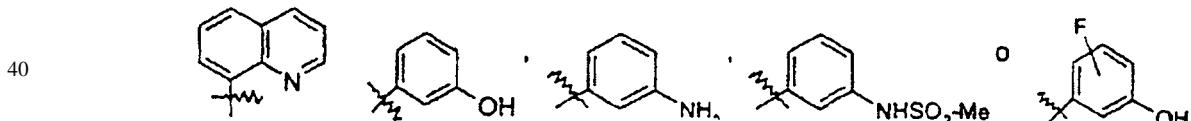
25 El término “halógeno” incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

25 El término “reactivo donador de hidruro”, es un compuesto que puede entregar un hidruro a una imina, dando de este modo la correspondiente amina. Los ejemplos de tal reactivo donador de hidruro incluyen, pero no se limitan a, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio,

30 El centro asimétrico se denota como “*” en todas las figuras. La presente invención se refiere por tanto a los compuestos enantioméricamente puros de la Figura 1, bien como el enantiómero R aislado o bien como el correspondiente enantiómero S aislado. Los enantiómeros aislados preparados según la presente invención también se pueden mostrar indicando la rotación óptica de un compuesto ejemplificado, p.ej. (+)-6.

En una realización preferida de la presente invención, R¹ es etilo o isopropilo, R² es

35

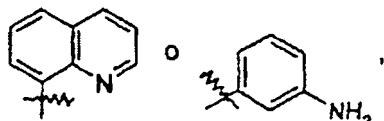


45

y Ar es fenilo, piridilo, tienilo o furanilo.

50 En una realización más preferida de la presente invención, R¹ es etilo o isopropilo, R² es

55



60

y Ar es fenilo o tienilo.

65 Cada anillo heteroaromático R² y Ar puede estar opcional e independientemente sustituido además por hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados entre alquilo C₁-C₆, NO₂, CF₃, alcoxi C₁-C₆, cloro, fluoro, bromo y yodo. El sustituyente preferido es el metilo. Las sustituciones en el anillo heteroaromático pueden estar en cualquier posición en dichos sistemas de anillos.

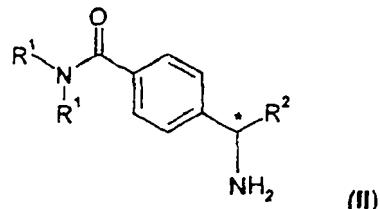
ES 2 311 050 T3

Etapa 1

El nuevo procedimiento asimétrico de la presente invención comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula general (II)

5

10



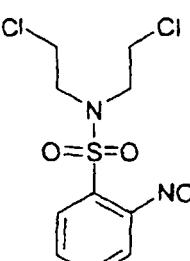
(II)

15

en la que R¹ y R² son como se definió anteriormente, con N,N-bis(2-cloroethyl)-2-nitrobencenoamida de la fórmula (III)

20

25



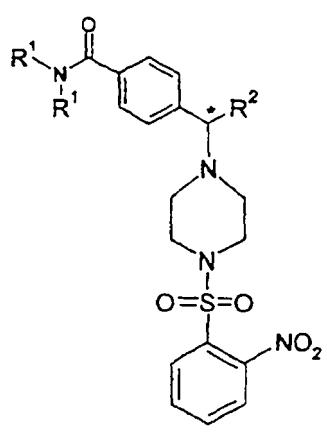
(III)

30

para dar compuestos de la fórmula general (IV)

35

40



(IV)

45

50

55 en la que R¹ y R² son como se definió anteriormente. La reacción se lleva a cabo en un disolvente a temperatura elevada, tal como refljo, en presencia de una base, tal como una amina terciaria, durante 10 a 50 horas. Se usa un exceso molar de N,N-bis(2-cloroethyl)-2-nitrobencenosulfonamida, p.ej. 1,5 a 6, y se añade preferiblemente en porciones para dar una reacción completa.

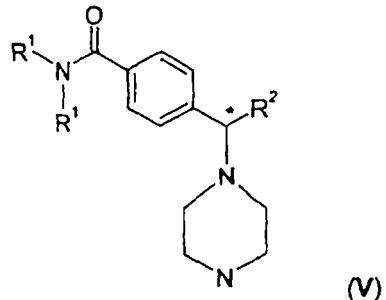
60 El uso del grupo 2-nitrobencenosulfonato es ventajoso, dado que, sorprendentemente, puede ser escindido usando condiciones suaves. Estas condiciones suaves son más suaves que las condiciones correspondientes para otros grupos, tales como el grupo toluenosulfonato (tosilato). Las condiciones suaves de desprotección dan un perfil de reacción más limpio, menos subproductos, una purificación más fácil y un rendimiento incrementado. El grupo 2-nitrobencenosulfonato es, por tanto, el grupo N-protector preferido para ser usado de acuerdo con la presente invención.

65

ES 2 311 050 T3

Etapa 2

El grupo 2-nitrobencenosulfonilo de los compuestos de la fórmula general (IV) es escindido después por condiciones estándar, es decir, usando un nucleófilo de azufre, tal como tiofenol o ácido mercaptoacético, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, para dar compuestos de la fórmula general (V)



en la que R^1 y R^2 son como se definió anteriormente.

Etapa 3

Los compuestos de la fórmula general (V) son sencillos después bajo condiciones estándar usando bien:

- i) un compuesto de la fórmula general Ar-CH₂-X, en la que Ar es como se definió anteriormente y X es halógeno, preferiblemente bromo, y una base adecuada, o bien
 - ii) un compuesto de la fórmula general Ar-CHO, en la que Ar es como se definió anteriormente, y un agente reductor adecuado

para dar compuestos de la fórmula general (I), como se definió anteriormente.

Las bases adecuadas para ser usadas en la etapa de alquilación estándar *i)* anterior incluyen, pero no se limitan a, trietilamina y carbonato de potasio.

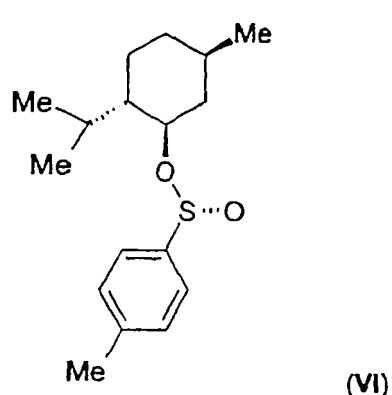
40 Los agentes reductores adecuados para ser usados en la etapa de reducción estándar *ii)* incluyen, pero no se limitan a, cianoborohidruro de sodio y triacetoxi-borohidruro de sodio.

Se muestran a continuación ejemplos no limitantes de la etapa 1 a 3 en el Esquema 1.

45 El intermedio clave asimétrico de la fórmula general (II) definido anteriormente se prepara mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas.

Etapa 4

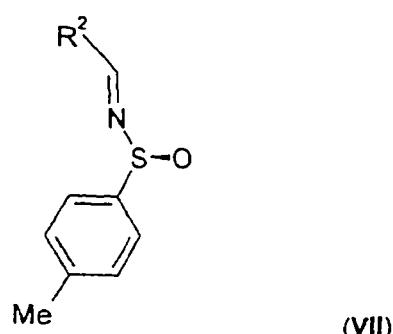
⁵⁰ El (S) é tal como 16 entre 1 (1R-2S-5R) (o) que é de 16 em 1 (VII).



ES 2 311 050 T3

se hace reaccionar con hexametildisilazano de litio y un compuesto de la fórmula general $R^2\text{-CHO}$, en la que R^2 es como se definió anteriormente, para dar una sulfimina de la fórmula general (VII)

5



10

15

(VII)

en la que R^2 es como se definió anteriormente. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, tal como THF, a alrededor de -78°C en atmósfera de nitrógeno y durante algunas horas. Se añade primero un exceso molar, tal como 1,5 a 2 eq., de hexametildisilazano de litio y después se incrementa la temperatura hasta aproximadamente la temperatura ambiente durante algunas horas, p.ej. 1-4 horas. Después de esto, la reacción se enfriá de nuevo a alrededor de -78°C y se añade un exceso molar del aldehído, p.ej. 1 a 1,5 eq., y se deja durante algunas horas, p.ej. de 1 a 4 horas.

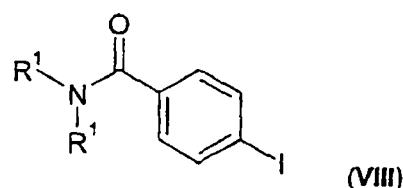
20

Etapa 5

30

Se hace, reaccionar derivados de p-yodo-benzamida de la fórmula general (VIII)

35



40

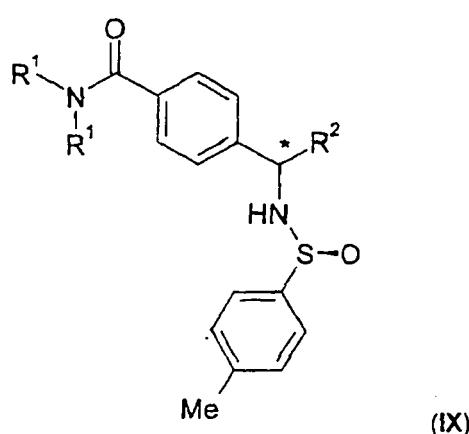
en la que R^1 es como se definió anteriormente, con un reactivo de alquil-litio, tal como butil-litio, en un disolvente inerte, tal como THF, y baja temperatura, tal como -78°C, y se añade la sulfinimida preparada en la etapa 4 anterior y se deja reaccionar durante algunos minutos, tal como 5 a 15 minutos, para dar una mezcla diastereomérica de los compuestos de la fórmula general (IX)

45

50

55

60



en la que R^1 y R^2 son como se definió anteriormente.

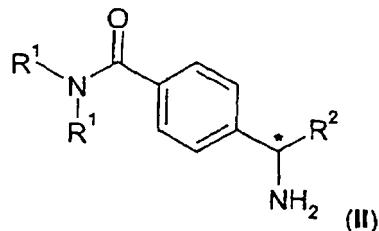
65

La relación diastereomérica de los productos de la etapa 5 es 70/30, preferiblemente 80/20 y más preferiblemente 90/10. Despues de esto, los dos diastereómeros se pueden purificar (del otro diastereómero) por técnicas estándar como cristalización o cromatografía.

ES 2 311 050 T3

Etapa 6

El diastereómero purificado de la fórmula general (IX), preparado en la etapa 5 anterior, es solvolizado después, p.ej. por metanolisis, mediante un breve tratamiento con ácido para dar el compuesto intermedio de la fórmula general (II)



en la que R^1 y R^2 son como se definió anteriormente.

20 El exceso enantiomérico (ee) de los compuestos de la fórmula general (II) preparados según las etapas 4 a 6 de la presente invención es >90%, preferiblemente >95% y más preferiblemente >98%.

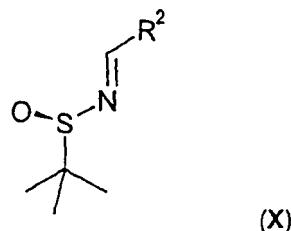
Si se usa (R)-p-toluenosulfonato de (1R,2S,5R)-(+)-mentilo en la etapa 4 anterior y las posteriores etapas 5 y 6 se realizan según lo descrito, se obtendrá el otro isómero óptico (enantiómero) del compuesto de la fórmula general (II).

Se muestran a continuación ejemplos no limitantes de las etapas 4 a 6 en el Esquema 1.

En otra realización de la presente invención, se preparan compuestos intermedios asimétricos clave de la fórmula general (II) mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas.

Etapa 7

35 Un aldehido de la estructura $R^2\text{-CHO}$, en la que R^2 es como se definió anteriormente, se hace reaccionar con $(R)\text{-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida}$ para dar un compuesto de la fórmula general (X)

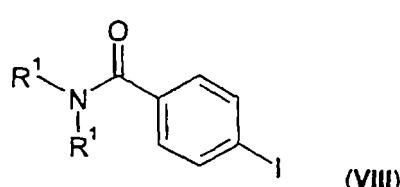


en la que R^2 es como se definió anteriormente.

La reacción se lleva a cabo usando un exceso de tetraetóxido de titanio, p.ej. 1,1 a 2 eq., en un disolvente, tal como THF, a temperatura elevada, tal como 40-80°C, durante varias horas, tal como 2-18 horas.

55 Etapa 8

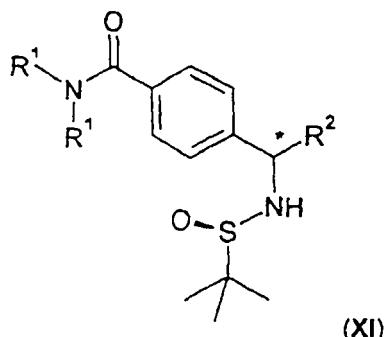
Se hacen reaccionar derivados de p-yodo-benzamida de la fórmula general (VIII)



ES 2 311 050 T3

en la que R¹ es como se definió anteriormente, con un reactivo de alquil-litio, tal como butil-litio, en un disolvente inerte, tal como THF, y baja temperatura, tal como -78°C, y se añade la sulfinimida preparada en la etapa 7 anterior y se deja reaccionar durante algunos minutos, tal como 5 a 15 minutos, para dar una mezcla a diastereomérica de los compuestos de la fórmula general (XI)

5



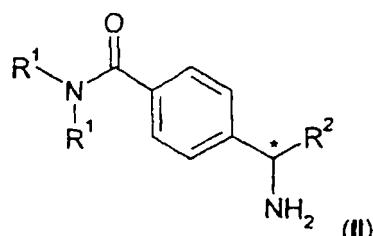
25 en la que R¹ y R² son como se definió anteriormente.

La relación diastereomérica de los productos de la etapa 8 es 70/30, preferiblemente 80/20 y más preferiblemente 90/10. Despues de esto, los dos diastereómeros se pueden purificar (del otro diastereómero) por técnicas estándar como cristalización o cromatografía.

Etapa 9

35 El diastereómero purificado de la fórmula general (XI), preparado en la etapa 8 anterior, es solvolizado después de la misma, p.ej. metanolisis, mediante un breve tratamiento con ácido para dar el compuesto intermedio de la fórmula general (II)

40



55 en la que R¹ y R² son como se definió anteriormente.

El exceso enantiomérico (ee) de los compuestos de la fórmula general (II) preparados según las etapas 7 a 9 de la presente invención es >90%, preferiblemente >95% y más preferiblemente >98%.

60

Si se usa (R)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida en la etapa 7 anterior y las posteriores etapas 8 y 9 se realizan según lo descrito, se obtendrá el otro isómero óptico (enantiómero) del compuesto de la fórmula general (II).

65

Se muestran a continuación ejemplos no limitantes de las etapas 7 a 9 en el Esquema 2.

En otra realización de la presente invención, se preparan compuestos intermedios asimétricos clave de la fórmula general (II) mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas.

ES 2 311 050 T3

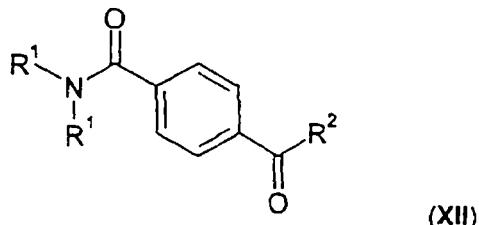
Etapa 10

Una cetona de la fórmula general (XII)

5

10

15

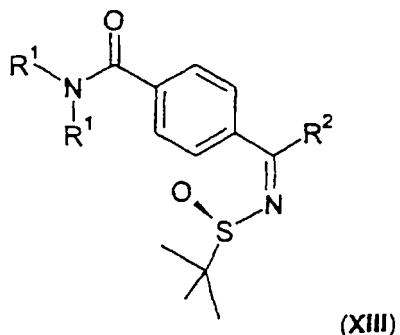


20

25

30

35



en la que R¹ y R² son como se definió anteriormente.

40

Etapa 11

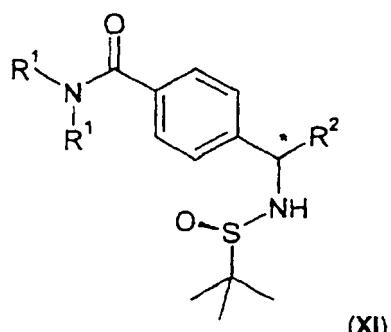
45

Los compuestos de la fórmula general (XIII) se reducen después usando un reactivo donador de hidruro, tal como borohidruro de sodio, bajo condiciones estándar, para dar una mezcla diastereomérica de los compuestos de la fórmula general (XI)

50

55

60



en la que R¹ y R² son como se definió anteriormente.

65

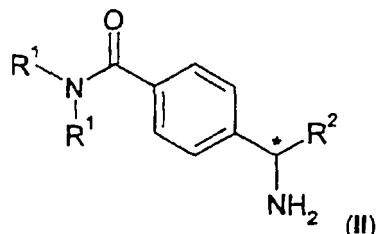
La relación diastereomérica de los productos de la etapa 11 es 70/30, preferiblemente 80/20 y más preferiblemente 90/10. Después de esto, los dos diastereómeros se pueden purificar (del otro diastereómero) por técnicas estándar como cristalización o cromatografía.

ES 2 311 050 T3

Etapa 12

El diastereómero purificado de la fórmula general (XI), preparado en la etapa 11 anterior, se trata después como se describe en la etapa 9 anterior para dar el compuesto intermedio clave de la fórmula general (II)

5



en la que R¹ y R² son como se definió anteriormente.

20

El exceso enantiomérico (ee) de los compuestos de la fórmula general (II) preparados según las etapas 10 a 12 de la presente invención es >90%, preferiblemente >95% y más preferiblemente >98%.

25

Si se usa (R)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida en la etapa 10 anterior y las posteriores etapas 11 y 12 se realizan según lo descrito, se obtendrá el otro isómero óptico (enantiómero) del compuesto de la fórmula general (II).

Se muestran a continuación ejemplos no limitantes de las etapas 10 a 12 en el Esquema 3.

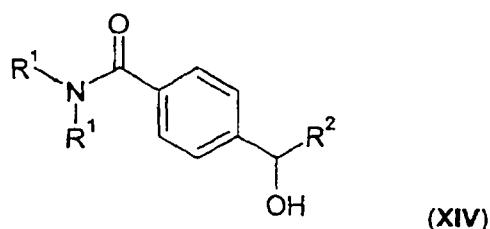
30

Etapa 13

35

La cetona de la fórmula general (XII) anterior se prepara tratando un compuesto de la fórmula general (VIII) anterior con un reactivo de alquil-litio, tal como butil-litio, en un disolvente inerte, tal como THF, y baja temperatura, tal como -78°C, y añadiendo después de eso un compuesto de la fórmula general R²-CHO, en la que R² es como se definió anteriormente, y dejarlos reaccionar durante algunos minutos, tal como 5 a 15 minutos, para dar un compuesto de la fórmula general (XIV)

40



50

en la que R¹ y R² son como se definió anteriormente, que es oxidado después bajo condiciones estándar, p.ej: usando dicromato de piridinio, a la correspondiente cetona de la fórmula general (XII), como se definió anteriormente.

55

Los expertos en la técnica apreciarán que en el procedimiento descrito anteriormente los grupos funcionales de los materiales de partida o compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos mediante grupos protectores.

60

Los grupos funcionales que es deseable proteger incluyen grupos hidroxi y amino. Los grupos protectores se pueden añadir y retirar de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica. El uso de grupos protectores se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", 2^a edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1991). El grupo protector también puede ser una resina polimérica tal como resina Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

65

La presente invención es por tanto más práctica, más fácil de realizar bajo condiciones controladas, menos sensible a las condiciones de reacción, más general, da un rendimiento más alto que cualquier otro procedimiento asimétrico para preparar diarylmethylpiperazinas y diarylmethylaminas.

ES 2 311 050 T3

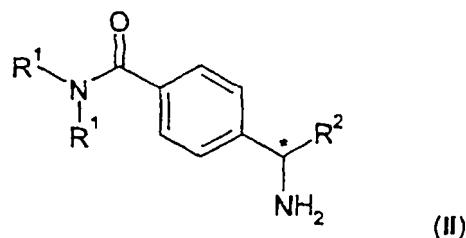
Compuestos intermedios

Otro objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos intermedios para el uso en el procedimiento descrito.

5

Por tanto, un aspecto de la presente invención es un compuesto de la fórmula general (II)

10



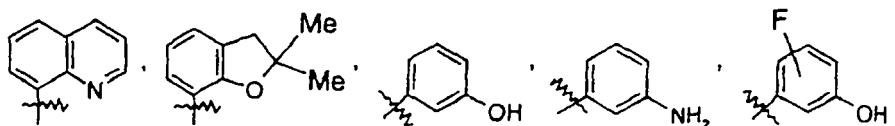
15

20 en la que:

R¹ es alquilo C₁-C₆, y

25 R² es

30

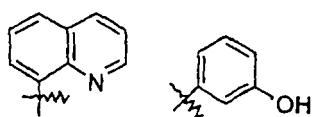


como un compuesto intermedio útil en el procedimiento descrito.

35

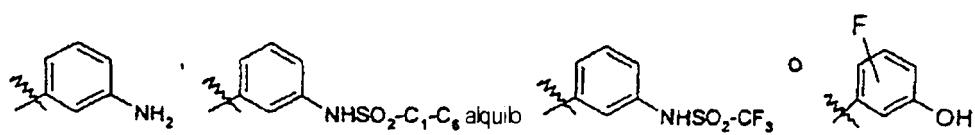
Un compuesto intermedio preferido de la presente invención es un compuesto de la fórmula general (II), en la que R¹ es metilo o isopropilo, y R² es

40



45

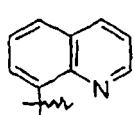
50



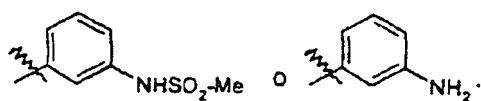
55

Un compuesto intermedio más preferido de la presente invención es un compuesto de la fórmula general (II), en la que R¹ es metilo o isopropilo, y R² es

60



65



Cada anillo R² puede estar opcional e independientemente sustituido además por hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados entre alquilo C₁-C₆, NO₂, CF₃, alcoxi C₁-C₆, cloro, fluoro, bromo y yodo. Las sustituciones pueden estar en cualquier posición de dichos sistemas de anillos.

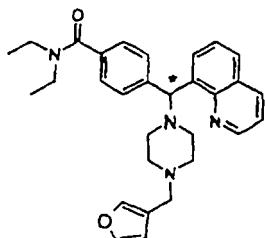
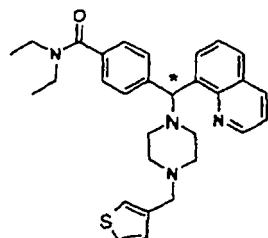
5

Compuestos nuevos

Los siguientes compuestos nuevos han sido preparados por la presente invención.

10

15



20

(+) -19

25

(+) -20

La invención es ilustrada, pero no está limitada de manera alguna, por los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Etapa 1

35

(-) -N,N-dietil-4-[{4-[(2-nitrofenil)sulfonil]-1-piperazinil}(8-quinolinil)metil]-benzamida (8)

Se disolvió (-)-6 (0,14 g, 0,42 mmol) en tolueno (2 ml) con Et3N (1 ml). Se añadió N,N-bis(2-cloroethyl)-2-nitrobencenosulfonamida (0,20 g, 0,61 mmol) y se agitó la reacción a 110°C. Se hicieron dos adiciones más de N,N-bis(2-cloroethyl)-2-nitrobencenosulfonamida durante 36 h antes de completarse la reacción. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio (-)-8 (90 mg, 36%). RMN 1H (CDCl₃): δ 1,2, 1,1 (m, 6 H), 2,60 (m, 4 H), 3,1-3,6 (m, 8 H), 6,10 (s, 1 H), 7,20-8,15 (m, 13 H), 8,92 (m, 1 H).

45 Etapa 2

(-) -N,N-dietil-4-[1-piperazinil(8-quinolinil)metil]benzamida (9)

Se disolvió (-)-8 (90 mg, 0,15 mmol) en DMF (6 ml) y K₂CO₃ (0,25 g, 1,8 mmol) y se añadió tiofenol (66 μl, 0,6 mmol). Se continuó la agitación durante 2 h a 25°C. La purificación por cromatografía de fase inversa (LiChroprep RP-18). La extracción (CH₂Cl₂/K₂CO₃ (ac.)) y evaporación dio (-)-9 (40 mg, 66%). IR (KBr, v_{max}) 3297, 2982, 2716, 2474, 1611, 1434, 1380, 1288, 1098 cm⁻¹. MS (amina): 402, 318, 246, 217, 109. ¹H NMR (amina, CDCl₃): δ 1,2, 1,1 (2 s, 6 H), 2,94, 2,51 (2 m, 8 H), 3,5-3,1 (m, 5 H), 6,05 (s, 1 H), 8,94-7,20 (m, 10 H).

55

Etapa 3

(+) -4-[{(4-bencil-1-piperazinil)(8-quinolinil)metil]-N,N-dietilbenzamida (10)}

Se disolvió una muestra de (+)-9 (0,40 g, 1,0 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) en MeCN (5 ml). Se añadió bromuro de bencilo (0,24 ml, 2,0 mmol) con agitación a 25°C. Despues de 12 h, se concentró la disolución y se purificó por cromatografía de fase inversa (LiChroprep RP-18). Despues de una extracción (CH₂Cl₂/K₂CO₃ (ac.)) se obtuvo la base libre (+)-10 (0,47 g, 95%) IR (2X HCl, KBr): 2388, 1606, 1434, 1356, 1287 (cm⁻¹). ¹H NMR (amina libre, CDCl₃) δ = 1,05 (m, 6 H), 2,5 (m, 8 H), 3,1-3,6 (m, 6 H), 6,04 (s, 1 H), 7,18 -8,98 (m, 15 H). Anal. (C₃₂H₃₈Cl₂N₄O) C, H, N.

ES 2 311 050 T3

Etapa 4

(+)-(S)-4-metil-N-[*(E)*-8-quinolinilmetiliden]bencenosulfinamida (3)

5 Se disolvió (S)-p-toluenosulfinato de (1R,2S,5R)-(-)-mentilo (6,0 g, 20 mmol) en THF (100 ml) y se enfrió hasta -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota hexametildisilazano de litio (1,0 M, 26 ml, 26 mmol) y se agitó la disolución a 25°C durante 2 h. La disolución se enfrió de nuevo hasta -78°C y se añadió 8-quinolilaldehído (3,5 g, 22 mmol) disuelto en THF (2 ml). Después de agitar 2 h a -78°C, se añadió agua y se extrajo la mezcla con éteragua. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se evaporó a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en sílice para dar 3
10 (4,1 g, 67%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 2,40 (s, 3 H), 7,32 (m, 2 H), 7,48 (m, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,99 (m, 1 H), 8,19 (m, 1 H), 8,45 (m, 1 H), 9,01 (m, 1 H), 10,27 (s, 1 H).

Etapa 5

(+)-*N,N*-dietil-4-[{(S)-(4-metilfenil)sulfinil]amino}(8-quinolinil)metil]-benzamida (5)

15 Se disolvió *N,N*-dietil 4-yodo-benzamida (3,1 g, 10 mmol) en tolueno/THF secos (9:1, 200 ml) y se enfrió hasta -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota n-BuLi (7,8 ml, 1,3 M en hexano, 10 mmol) durante 5 a 10 min. Despues de 5 min adicionales, se añadió 3 (1,0 g, 3,4 mmol) disuelto en tolueno (1 ml). Se agitó la disolución durante 10 min, después se añadió NH_4Cl (ac.). La concentración, tratamiento acuoso final y cromatografía en sílice dieron un total de 0,70 g (44%) de una mezcla 70:30 de diastereómeros. El isómero principal 5 (0,37 g) puro se obtuvo mediante una cromatografía más. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,2 (m, 6 H), 2,4 (s, 3 H), 3,4 (m, 4 H), 6,35 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,15-7,55 (m, 11 H), 7,75 (m, 1 H), 8,12 (m, 1 H), 8,75 (m, 1 H).

25

Etapa 6

(-)-4-[amino(8-quinolinil)metil]-*N,N*-dietilbenzamida[(-)-6]

30 Tratamiento de 5 (0,37 g, 0,79 mmol) con ácido trifluoroacético (123 μl , 1,6 mmol) en MeOH (5 ml) a 25°C, durante 12 h. La concentración a vacío y cromatografía de fase inversa dieron 6 (0,15 g, 53%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,2 (m, 6 H), 2,2 (s, 2 H), 3,4 (m, 4 H), 6,40 (s, 1 H), 7,30-7,58 (m, 7 H), 7,71 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 8,92 (m, 1 H).

35

Etapa 7

(R)-(+)-2-metil-N-[*(E)*-8-quinolinilmetiliden]-2-propanosulfinamida (14)

40 Se disolvieron (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (0,14 g, 1,2 mmol) y 8-quinolilaldehído (0,19 g, 1,2 mmol) en THF (5 ml) y se añadió tetraetóxido de titanio (1 ml, -2,4 mmol). Se calentó la disolución a 65°C durante 12 h, después se concentró a vacío. Purificación por cromatografía en sílice para dar 14 (0,29 g, 93%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,31 (s, 9 H), 7,49 (m, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 8,21 (m, 1 H), 8,49 (m, 1 H), 9,02 (m, 1 H), 10,09 (s, 1 H).

45

Etapa 8

4-[(terc-butylsulfinil)imino](8-quinolinil)metil]-*N,N*-dietilbenzamida (15)

50 Se disolvió *N,N*-dietil-4-yodo-benzamida (0,18 g, 0,6 mmol) en THF seco (4 ml) y se enfrió hasta -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota n-BuLi (0,46 ml, 1,3 M en hexano, 0,6 mmol) durante 5 a 10 min. Despues de 5 min adicionales, se añadió con una cánula la disolución a 14 (78 mg, 0,30 mmol) disuelto en THF (2 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se agitó la disolución 10 min, después se añadió NH_4Cl (ac.). La concentración, tratamiento acuoso final y cromatografía en sílice dio un producto (135 mg) que contenía 15 como una mezcla 80:20 de diastereómeros y algo de *N,N*-dietil 4-yodo-benzamida sin reaccionar.

60 Etapa 9

(+)-4-[amino(8-quinolinil)metil]-*N,N*-dietilbenzamida ((+)-6)

65 Tratamiento de 15 (135 mg, -0,30 mmol) con HCl en éter (0,3 ml, 0,6 mmol) en MeOH (2 ml) a 25°C, durante 5 min. Concentración a vacío, dilución con agua, lavado con EtOAc. Despues, se hizo básica la disolución con K_2CO_3 (ac), se extrajo y se evaporó para dar (+)-6 (53 mg, 53% de 14). ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,2 (m, 6 H), 2,2 (s, 2 H), 3,4 (m, 4 H), 6,40 (s, 1 H), 7,30-7,58 (m, 7 H), 7,71 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 8,92 (m, 1 H).

ES 2 311 050 T3

El tratamiento de (+)-6 con cloruro de (*R*)-(-)- α -metoxi- α -(trifluorometil)fenil- acetilo dio el derivado diastereomérico. ^1H NMR (diastereómero principal) (CDCl_3): δ 1,0-1,2 (2 m, 6 H), 3,1, 3,5 (2 m, 4 H), 3,43 (s, 3 H), 6,82 (d, J = 9,0, 1 H), 7,10-7,40 (m, 9 H), 7,52 (m, 1 H), 7,71 (m, 1 H), 7,79 (m, 1 H), 8,14 (m, 1 H), 8,68 (m, 1 H), 9,83 (d, J = 9,0, 1 H).

5

Etapa 10

(-)-4-[(*terc*-butilsulfinil)imino](8-quinolinil)metil]-*N,N*-dietilbenzamida (18)

10

Se disolvió 13 (0,25 g, 2,0 mmol) y 17 (0,66 g, 2,0 mmol) en THF (20 ml) y se añadió tetraetóxido de titanio (2,5 ml, 4 mmol). Se calentó la disolución a 65°C durante 3 días, después se concentró a vacío. Purificación por cromatografía en sílice para dar 18 (0,44 g, 50%). $[\alpha]_D^{20} = -144^\circ$ (c 1,32, CH_2Cl_2). ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,10, 1,25 (2 m, 6 H), 1,31 (s, 9 H), 3,20, 3,55 (2 m, 4 H), 7,30-7,80 (m, 7 H), 7,97 (m, 1 H), 8,24 (m, 1 H), 8,86 (m, 1 H).

15

Etapa 11

4-[(*terc*-butilsulfinil)imino](8-quinolinil)metil]-*N,N*-dietilbenzamida (15)

20

Se disolvió 18 (25 mg, 0,06 mmol) en THF seco (1 ml) junto con tetraetóxido de titanio (18 μl , 0,12 mmol) y se añadió a una suspensión de borohidruro de sodio (9 mg, 0,23 mmol) en THF (1 ml) a -50°C en atmósfera de nitrógeno. Se elevó lentamente la temperatura hasta 0°C, 4 h y después se trató finalmente la disolución por adición de NH_4Cl (ac.). La concentración dio un producto en bruto que se purificó por cromatografía en sílice para dar 15 (10 mg, 40%) como una mezcla de diastereómeros. ^1H NMR (diastereómero principal) (CDCl_3): δ 1,0-1,2 (2 m, 6 H), 1,23 (s, 9 H), 3,1, 3,5 (2 m, 4 H), 6,30 (m, 1 H), 7,20-7,50 (m, 9 H), 7,58 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 8,10 (m, 1 H), 8,79 (m, 1 H).

25

Etapa 12

30

(-)-4-[*amino*(8-quinolinil)metil]-*N,N*-dietilbenzamida [(-)-6]

El tratamiento de 15 con HCl en MeOH durante 10 min y un tratamiento extractivo final dieron (-)-6. Datos de NMR idénticos a 6 preparado previamente. El tratamiento de (-)-6 con cloruro de (*R*)-(-)- α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacetilo dio el derivado diastereomérico en una relación 9:1, como se determinó por NMR. ^1H NMR (diastereómero principal) (CDCl_3): δ 1,0-1,2 (2 m, 6 H), 3,1, 3,5 (2 m, 4 H), 3,42 (s, 3 H), 6,82 (d, J = 9,0, 1 H), 7,10-7,50 (m, 9 H), 7,55 (m, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,79 (m, 1 H), 8,19 (m, 1 H), 8,78 (m, 1 H), 9,90 (d, J = 9,0, 1 H).

40

Etapa 13

N,N-dietil-4-(8-quinolinilcarbonil)benzamida (17)

Se disolvió *N,N*-dietil-4-yodobenzamida (4) (0,67 g, 2,2 mmol) en THF seco (25 ml) y se enfrió hasta -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota n-BuLi (1,3 ml, 1,6 M en hexano, 2,2 mmol) durante 5 min. Después de 10 min adicionales, se añadió 8-formilquinolina (0,17 g, 1,1 mmol) disuelta en THF (1 ml). Se agitó la disolución 1 h, después se añadió NH_4Cl (ac.). Después de una concentración, tratamiento acuoso final y cromatografía en sílice se obtuvo un total de 0,29 g (78%) de *N,N*-dietil-4-[hidroxi(8-quinolinil)metil]benzamida (16). MS: 334, 262, 234, 215, 204, 178, 156, 129.

50

Se disolvió 16 (3,0 g, 9,0 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) y se añadió en porciones dicromato de piridinio (PDC) en polvo (5,0 g, 13 mmol) a 25°C. Se añadieron dos porciones más de PDC (0,5 g) después de 3 h y 12 h. Después de 24 h, la disolución se diluyó con heptano y se filtró a través de gel de sílice. La elución con EtOAc y evaporación a vacío dio 17 (1,8 g, 60%). MS: 332, 303, 275, 260, 232, 204, 176, 156, 128, 115. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,1, 1,3 (2 m, 6 H), 3,22, 3,55 (2 m, 4 H), 7,39 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,43 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,86 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,98 (m, 1 H), 8,23 (m, 1 H), 8,83 (m, 2 H).

55

(+)-*N,N*-dietil-4-[8-quinolinil[4-(3-tienilmetil)-1-piperazinil]metil]benzamida ((+)-19)

60

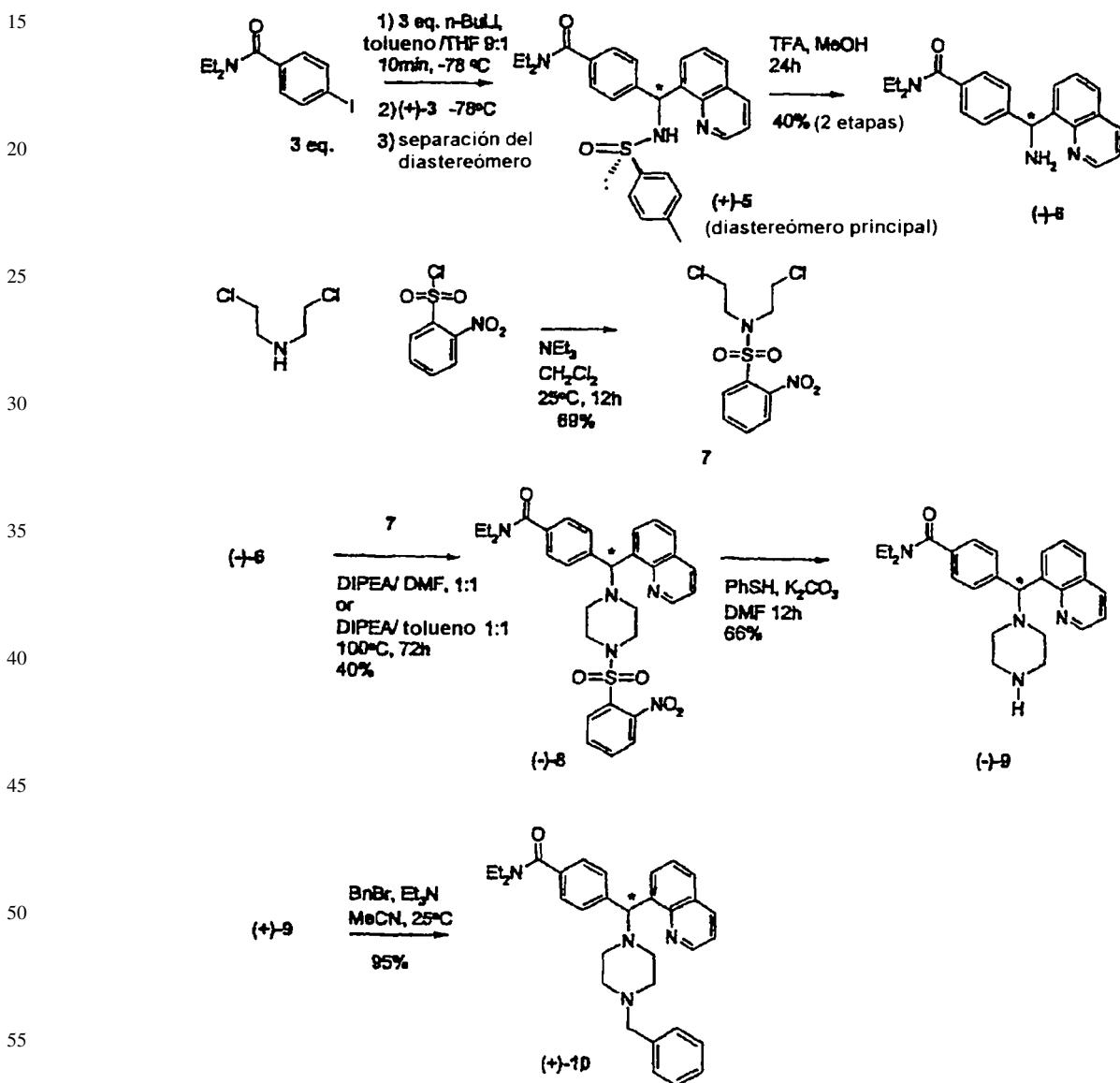
Se disolvió el compuesto (+)-9 (0,60 mg, 1,5 mmol) y 3-tiofenocarboxaldehído (0,28 ml, 3,0 mmol) en MeOH (5 ml) y se añadió AcOH (43 μl , 0,75 mmol). Después de agitar 1 h, se añadió en porciones NaBH_3CN (94 mg, 1,5 mmol) a lo largo de 6 h. Después de agitar durante una noche, se concentró la disolución y el producto se purificó por cromatografía de fase inversa (LiChroprep RP-18, 10-80% de MeCN en agua, 0,1% de TFA) para dar (+)-19 como bis-trifluoroacetato (0,57 g, 77%). $[\alpha]_D^{20} = +84,5^\circ$ (c 0,87, MeOH). ^1H NMR (CD_3OD) δ = 1,1, 1,2 (2 m, 6 H), 3,2-3,5 (m, 12 H), 4,35 (s, 2 H), 6,19 (s, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,50 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,58-7,66 (m, 2 H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,83 (m, 1 H), 8,07 (m, 1 H), 8,28 (m, 1 H), 8,94 (m, 1 H).

(+)-N,N-dietil-4-[[4-(3-furilmetil)-1-piperazinil](8-quinolinil)metil]benzamida ((+)-20)

Procedimiento como (+)-19. La reacción de (+)-9 (50 mg, 0,12 mmol) con 3-furancarboxaldehído (21 μ l, 0,24 mmol) dio (+)-20 como bis-trifluoroacetato (58 mg, 68%). $[\alpha]_D^{20} = +78,2^\circ$ (c 0,60, MeOH). ^1H NMR (CD_3OD) $\delta =$ 1,1, 1,2 (2 m, 6 H), 3,1-3,6 (m, 12 H), 4,21 (s, 2 H), 6,19 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 7,28 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7,50 (m, 1 H), 7,61 (m, 2 H), 7,70 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 8,07 (m, 1 H), 8,28 (m, 1 H), 8,94 (m, 1 H).

10

Esquema 1

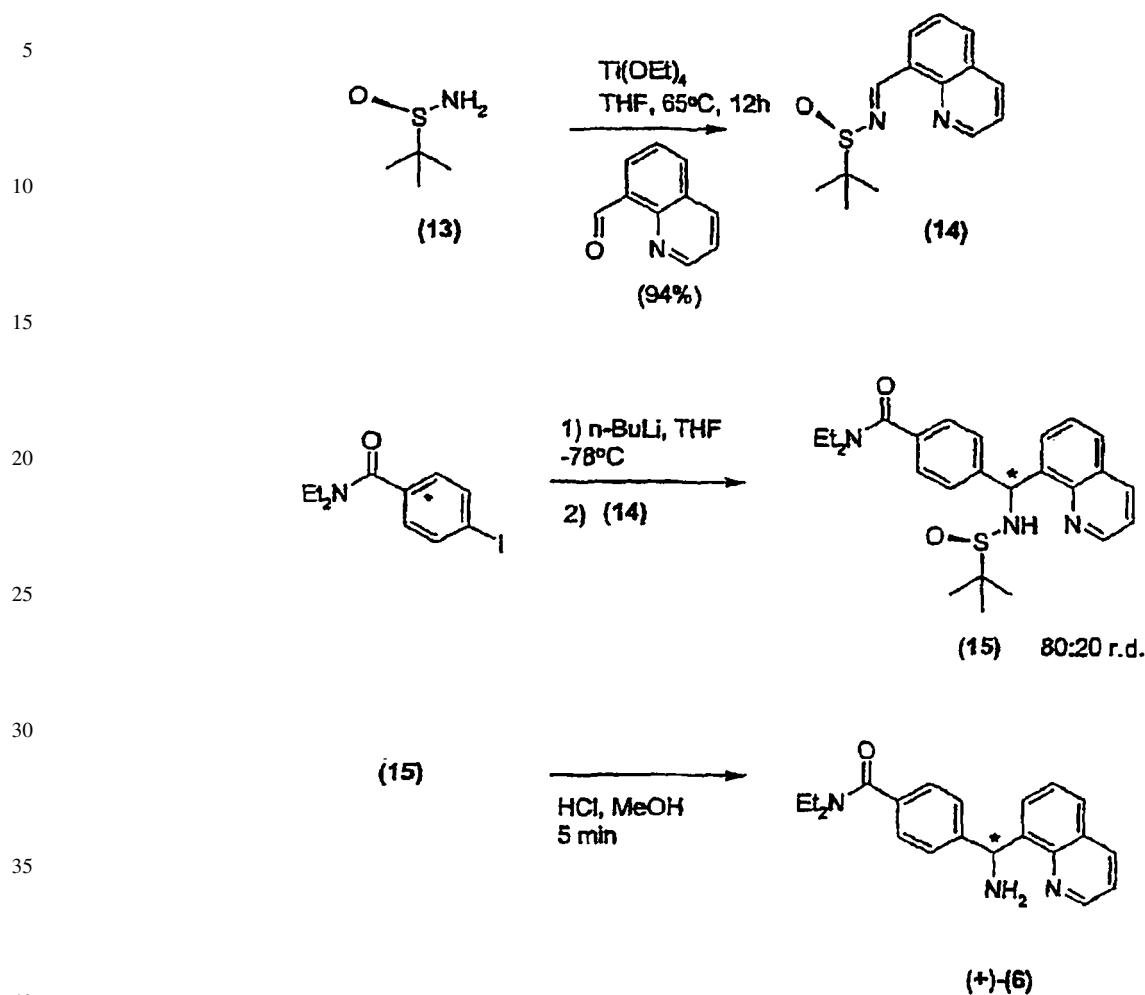


60

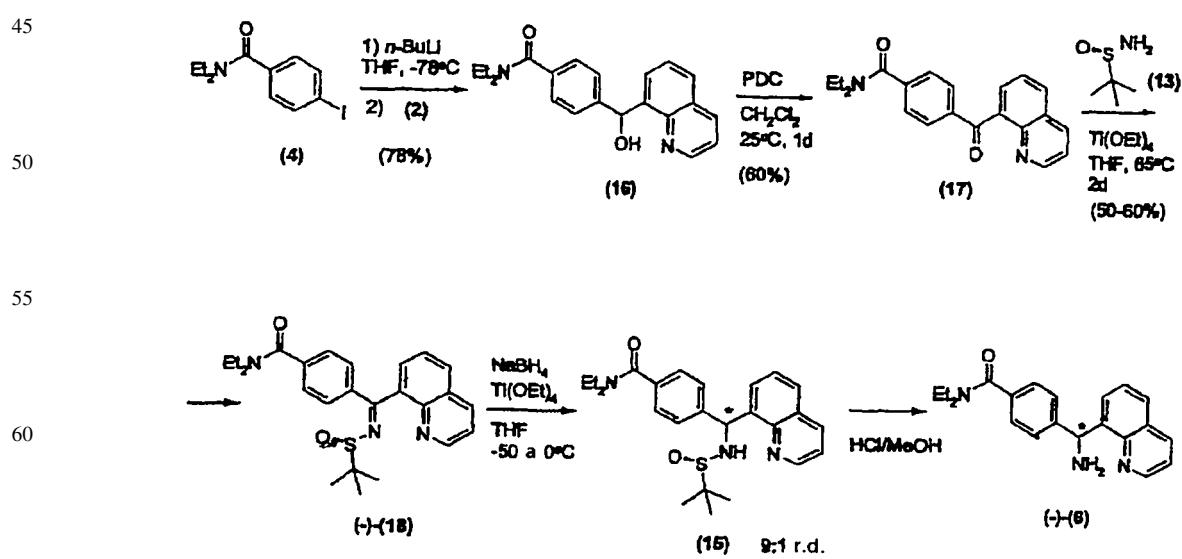
65

ES 2 311 050 T3

Esquema 2



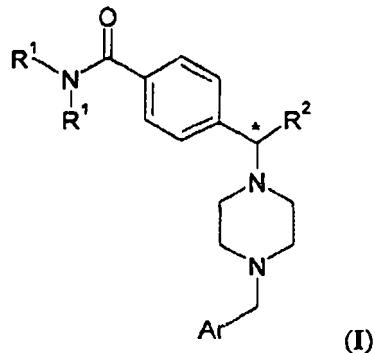
Esquema 3



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula general (I)

5



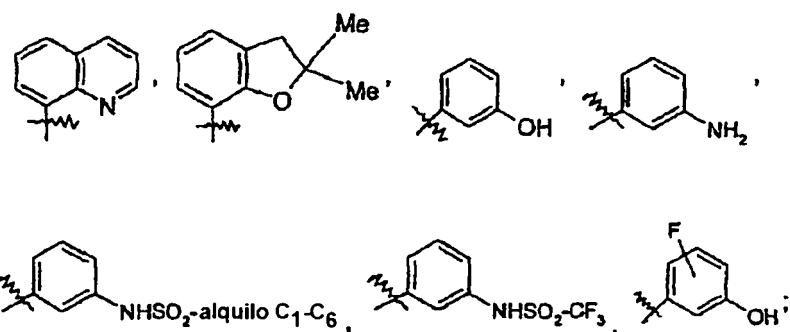
en la que:

25

R¹ es alquilo C₁-C₆,

R² es

30

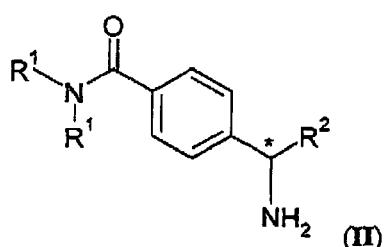


y

50 Ar se selecciona entre uno cualquiera de fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo o triazolilo, que comprende las etapas de;

A) hacer reaccionar un compuesto enantioméricamente puro de la fórmula general (II)

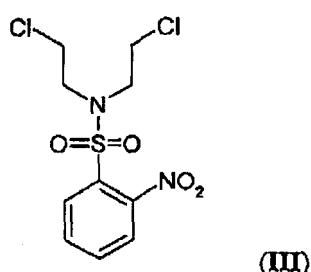
55



ES 2 311 050 T3

en la que R¹ y R² son como se definió anteriormente, con N,N-bis(2-cloroethyl)-2-nitrobencenoamida de la fórmula (III)

5

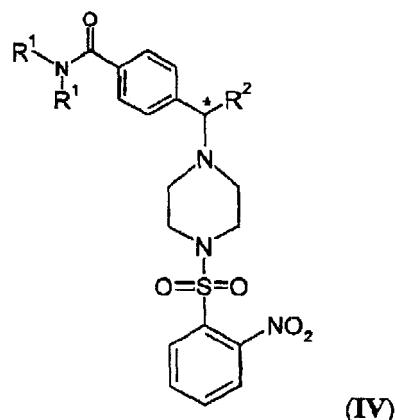


10

15

para dar compuestos de la fórmula general (IV)

20



25

30

35

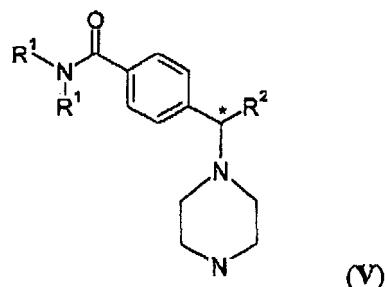
(IV)

en la que R¹ y R² son como se definió anteriormente.

40

- B) escindir el grupo 2-nitrobencenosulfonilo de los compuestos de la fórmula general (IV) por condiciones estándar para dar compuestos de la fórmula general (V)

45



50

55

(V)

en la que R¹ y R² son como se definió anteriormente, y

60

- C) alquilar un compuesto de fórmula general (V) bajo condiciones estándar usando bien;

65

- i) un compuesto de la fórmula general Ar-CH₂-X, en la que Ar es como se definió anteriormente y X es halógeno, y una base adecuada, o bien
- ii) un compuesto de la fórmula general Ar-CHO, en la que Ar es como se definió anteriormente, y un agente reductor adecuado

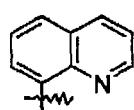
65

para dar compuestos de la fórmula general (I), como se definió anteriormente.

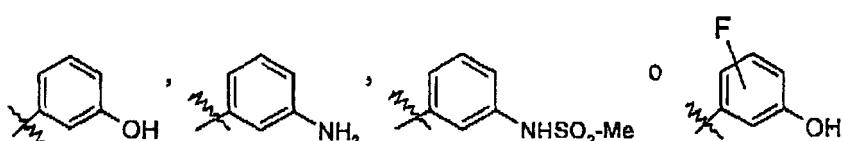
ES 2 311 050 T3

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R¹ es metilo o isopropilo, R² es

5



10

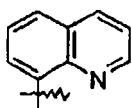


y Ar es fenilo, piridilo, tienilo o furanilo.

20

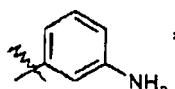
3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R¹ es metilo o isopropilo, R² es

25



30

o



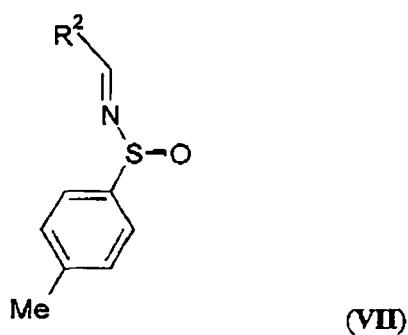
40 y Ar es fenilo o tienilo.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de la fórmula general (II)

45

A) haciendo reaccionar (S)-p-toluenosulfinato de (1R,2S,5R)-(-)-mentilo o (R)-p-toluenosulfinato de (1R,2S,5R)-(+)-mentilo con hexametildisilazano de litio y un compuesto de la fórmula general R²-CHO, en la que R² es como se definió en la reivindicación 1, para dar una sulfimina de la fórmula general (VII)

50



55

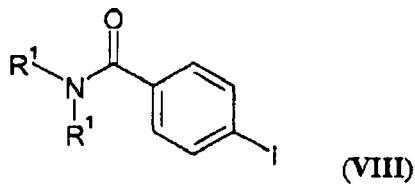
60

65

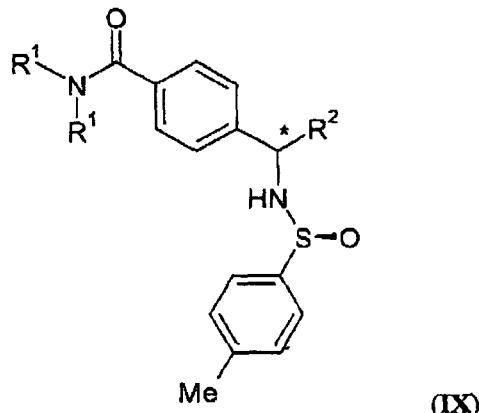
o su enantiómero, en donde R² es como se definió en la reivindicación 1,

ES 2 311 050 T3

- B) haciendo reaccionar un derivado de p-yodo-benzamida de la fórmula general (VIII)

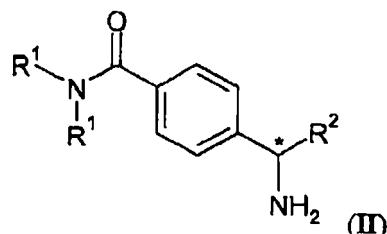


10 en la que R¹ es como se definió en la reivindicación 1, con un reactivo de alquil-litio, y después se añade una sulfinimida preparada en la etapa A anterior para dar un compuesto de la fórmula general (IX)



30 en la que R¹ y R² es como se definió en la reivindicación 1,

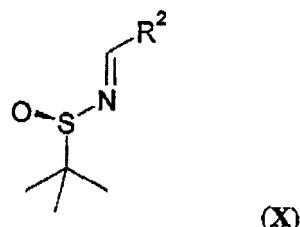
- 35 C) metanolizando por un breve tratamiento con ácido un compuesto de la fórmula general (IX) para dar un compuesto de la fórmula general (II)



50 en la que R¹ y R² son como se definió en la reivindicación 1.

- 55 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de la fórmula general (II)

- A) haciendo reaccionar un aldehído de la estructura R²-CHO, en la que R² es como se definió en la reivindicación 1, con (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida o (S)-(−)-2-metil-2-propanosulfinamida para dar un compuesto de la fórmula general (X)

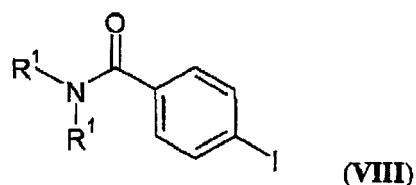


65 o su enantiómero, en donde R² es como se definió en la reivindicación 1,

ES 2 311 050 T3

- B) haciendo reaccionar un derivado de p-yodo-benzamida de la fórmula general (VIII)

5

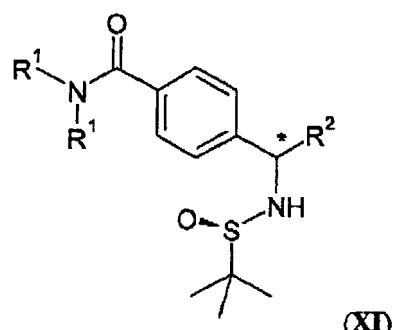


10

en la que R¹ es como se definió en la reivindicación 1, con un reactivo de alquil-litio, y después se añade una sulfinimida preparada en la etapa A anterior para dar un compuesto de la fórmula general (XI)

15

20



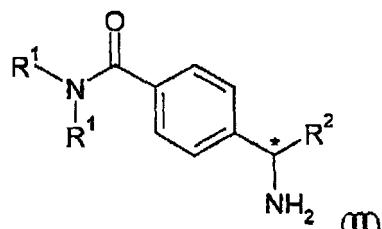
25

30

en la que R¹ y R² es como se definió en la reivindicación 1,

- 35 C) metanolizando por un breve tratamiento con ácido un compuesto de la fórmula general (XI) para dar un compuesto de la fórmula general (II)

40



45

50

en la que R¹ y R² son como se definió en la reivindicación 1.

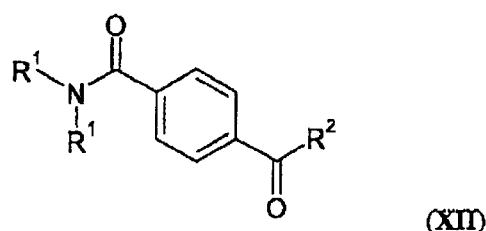
55

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de la fórmula general (II)

- A) haciendo reaccionar una cetona de la fórmula general (XII)

55

60

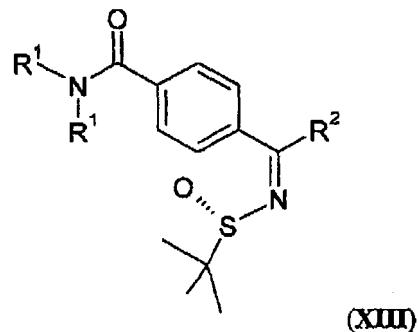


65

ES 2 311 050 T3

en la que R¹ y R² son como se definió en la reivindicación 1, con (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida o (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida para dar un compuesto de la fórmula general (XIII)

5



10

15

o su enantiómero, en donde R¹ y R² son como se definió en la reivindicación 1,

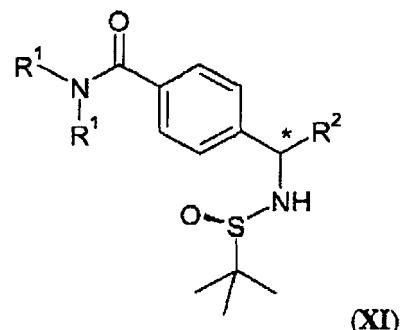
20

- B) reduciendo un compuesto de la fórmula general (XIII) usando un reactivo donador de hidruro, para dar un compuesto de la fórmula general (XI)

25

30

35



40

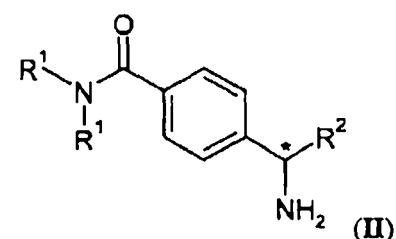
en la que R¹ y R² es como se definió en la reivindicación 1,

45

- C) metanolizando por un breve tratamiento con ácido un compuesto de la fórmula general (XI) para dar un compuesto de la fórmula general (II)

50

55



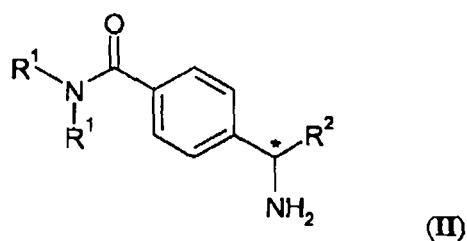
60

en la que R¹ y R² son como se definió en la reivindicación 1.

7. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula general (II)

65

65

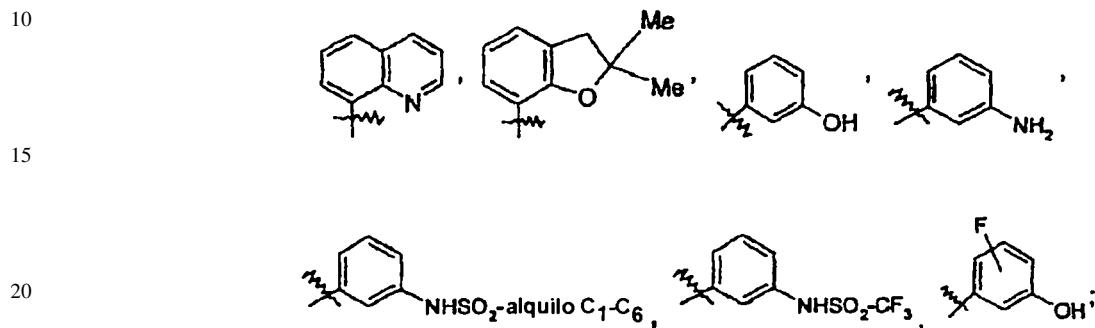


ES 2 311 050 T3

en la que

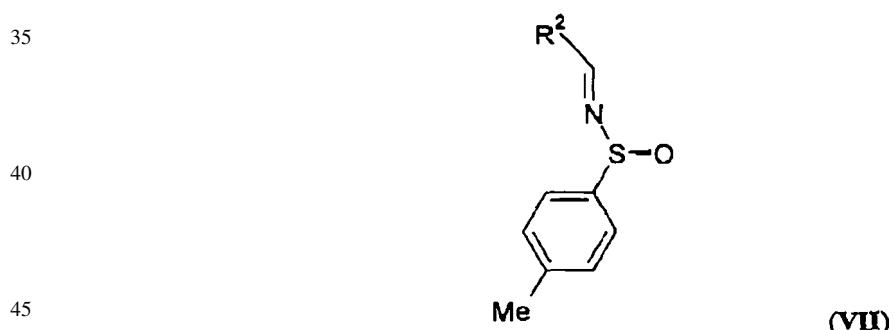
R¹ es alquilo C₁-C₆ y

5 R² es



25 y que comprende las etapas de,

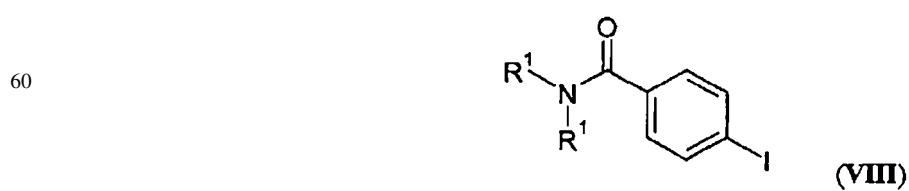
- A) hacer reaccionar (S)-p-toluenosulfonato de (1R,2S,5R)-(-)-mentilo o (R)-p-toluenosulfonato de (1R,2S,5R)-(+)-mentilo con hexametildisilazano de litio y un compuesto de la fórmula general R²-CHO, en la que R² es como se definió anteriormente, para dar una sulfimina de la fórmula general (VII)



50 o su enantiómero, en donde R² es como se definió anteriormente,

- B) hacer reaccionar un derivado de p-yodo-benzamida de la fórmula general (VIII)

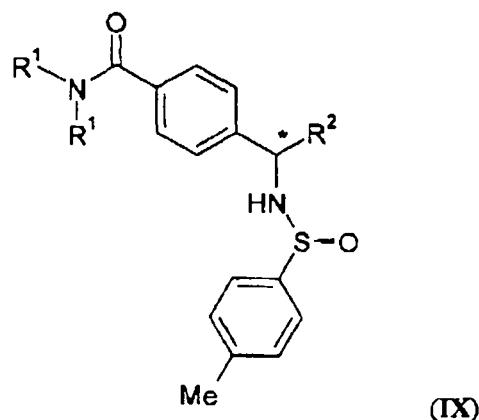
55



ES 2 311 050 T3

en la que R¹ es como se definió anteriormente, con un reactivo de alquil-litio, y después se añade una sulfinito-mida preparada en la etapa A anterior para dar un compuesto de la fórmula general (IX)

5

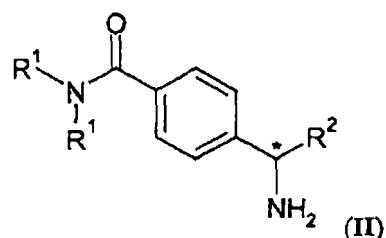


25

en la que R¹ y R² son como se definió anteriormente.

- C) metanolizar por un breve tratamiento con ácido un compuesto de la fórmula general (IX) para dar un compuesto de la fórmula general (II)

30



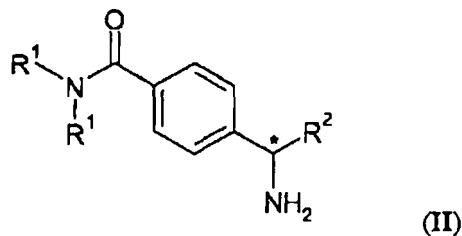
45

en la que R¹ y R² son como se definió anteriormente.

50

8. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula general (II)

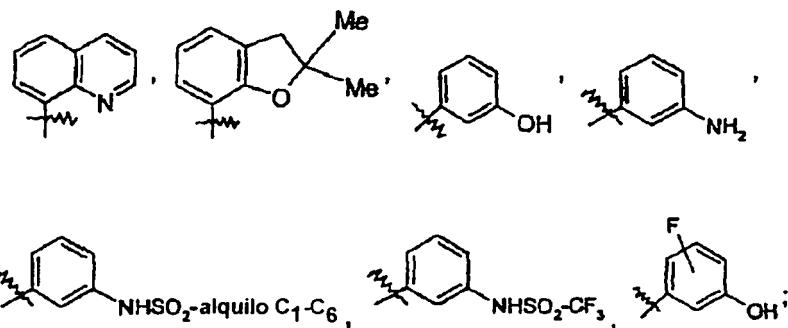
55



65 en la que

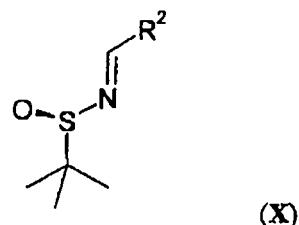
R¹ es alquilo C₁-C₆ y

R² es



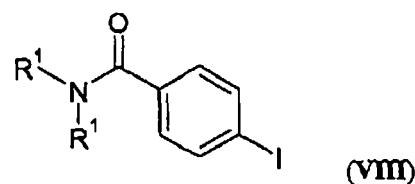
que comprende las etapas de,

- 20 A) hacer reaccionar un aldehido de la estructura $R^2\text{-CHO}$, en la que R^2 es como se definió anteriormente, con $(R)\text{-(+)-}2\text{-metil-2-propanosulfonamida}$ o $(S)\text{(-)-}2\text{-metil-2-propanosulfonamida}$ para dar un compuesto de la fórmula general (X)

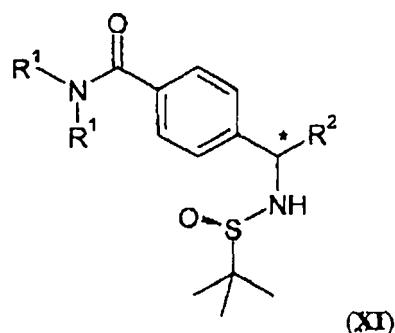


o su enantiómero, en donde R² es como se definió anteriormente,

- B) hacer reaccionar un derivado de p-yodo-benzamida de la fórmula general (VIII)



en la que R¹ es como se definió anteriormente, con un reactivo de alquil-litio, y después se añade una sulfinimida preparada en la etapa A anterior para dar un compuesto de la fórmula general (XI)



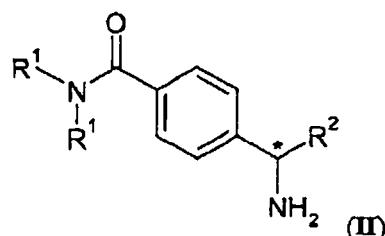
65

en la que R^1 y R^2 son como se definió anteriormente.

ES 2 311 050 T3

- C) metanolizar por un breve tratamiento con ácido un compuesto de la fórmula general (XI) para dar un compuesto de la fórmula general (II)

5

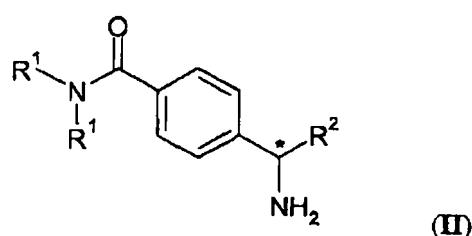


10

15 en la que R^1 y R^2 son como se definió anteriormente.

9. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula general (II)

20



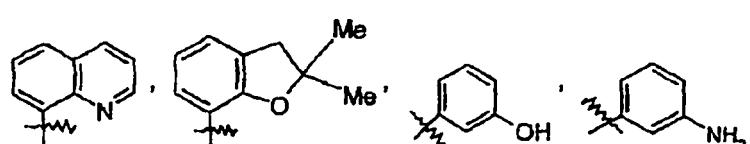
25

30 en la que

R^1 es alquilo C₁-C₆ y

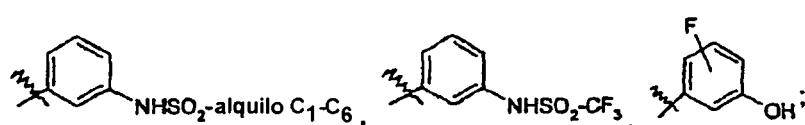
35 R^2 es

40



45

50

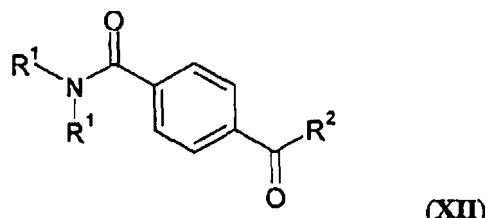


55

que comprende las etapas de,

- A) hacer reaccionar una cetona de la fórmula general (XII)

60

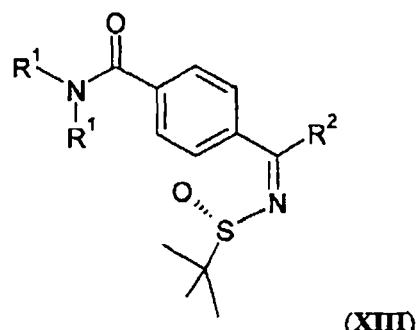


65

ES 2 311 050 T3

en la que R¹ y R² son como se definió anteriormente, con (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida o (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida para dar un compuesto de la fórmula general (XIII)

5



10

15

o su enantiómero, en donde R¹ y R² son como se definió anteriormente,

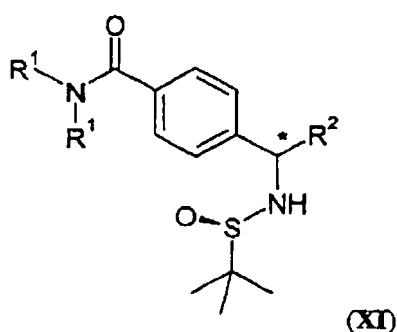
20

- B) reducir un compuesto de la fórmula general (XIII) usando un reactivo donador de hidruro, para dar un compuesto de la fórmula general (XI)

25

30

35



40

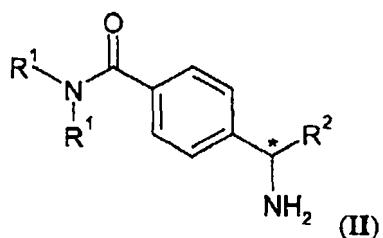
en la que R¹ y R² son como se definió anteriormente.

45

- C) metanolizar por un breve tratamiento con ácido un compuesto de la fórmula general (XI) para dar un compuesto de la fórmula general (II)

50

55

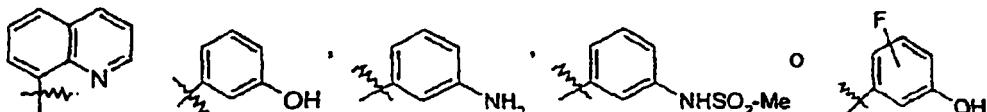


60

en la que R¹ y R² son como se definió anteriormente.

10. Un procedimiento según las reivindicaciones 7 a 9, en el que R¹ es metilo o isopropilo, y R² es

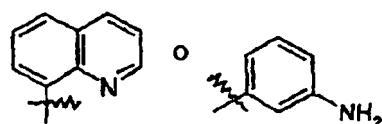
65



ES 2 311 050 T3

11. Un procedimiento según las reivindicaciones 7 a 9, en el que R¹ es metilo o isopropilo, y R² es

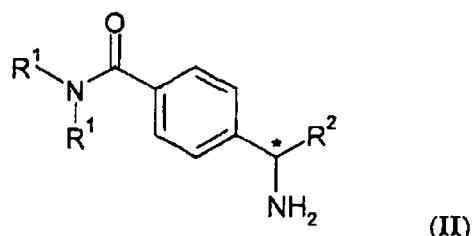
5



10

12. Un compuesto de la fórmula general (II)

15



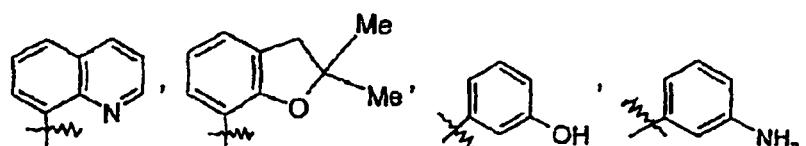
20

25 en la que:

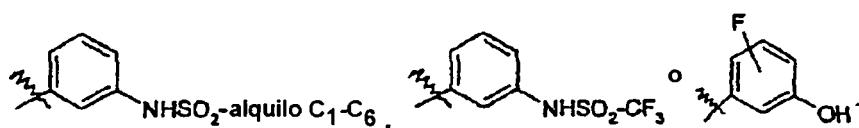
R^1 es alquilo C₁-C₆, y

30 R^2 es

35



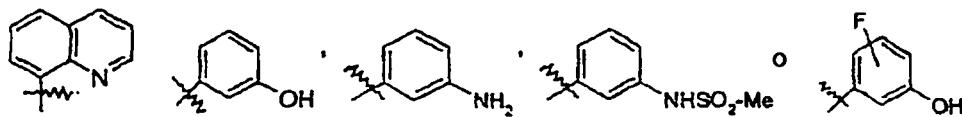
40



45

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que R¹ es metilo o isopropilo, y R² es

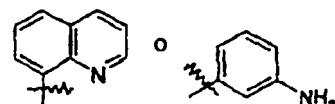
50



55

14. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que R¹ es metilo o isopropilo, y R² es

60



65