



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 252**

51 Int. Cl.:  
**C07D 221/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03799375 .5**

86 Fecha de presentación : **01.10.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1556358**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2005**

54 Título: **Alquilación enantioselectiva de compuestos tricíclicos.**

30 Prioridad: **03.10.2002 US 415673 P**  
**15.10.2002 US 418806 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2007**

73 Titular/es: **SCHERING CORPORATION**  
**2000 Galloping Hill Road**  
**Kenilworth, New Jersey 07033-0530, US**

72 Inventor/es: **Chen, Frank, X.;**  
**Wong, Yee-Shing;**  
**Eckert, Jeffrey, M.;**  
**Zou, Nanfei;**  
**Liang, Feng;**  
**Kim-Meade, Agnes, S.;**  
**Poirier, Marc;**  
**Thiruvengadam, Tiruvettipuram, K. y**  
**Wu, George, G.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 285 252 T3

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

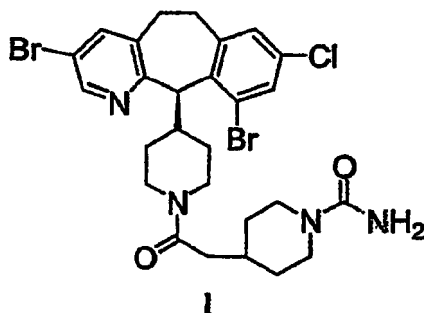
## DESCRIPCIÓN

Alquilación enantioselectiva de compuestos tricíclicos.

5 **Antecedentes de la invención**

Esta invención proporciona un procedimiento enantioselectivo para preparar intermedios útiles en la preparación del compuesto tricíclico quiral de fórmula

10



15

20

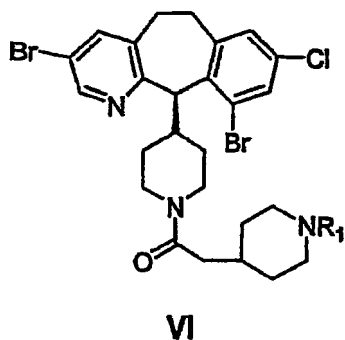
25 Las patentes de EE.UU. Nos. 5.760.232, 5.874.442, 5.719.148, 5.998.620, y 6.372.909 describen procedimientos para la preparación del compuesto tricíclico de fórmula I, y su uso como un inhibidor del inhibidor de la farnesil proteína transferasa. La patente de EE.UU. No. 6.307.048 describe un procedimiento multietapa para la preparación del compuesto de fórmula I. Se necesita un procedimiento más corto, más eficiente, para el compuesto tricíclico quiral de fórmula I.

30

**Sumario de la invención**

35 La presente invención proporciona también un procedimiento enantioselectivo para preparar un compuesto representado por la fórmula VI:

40



45

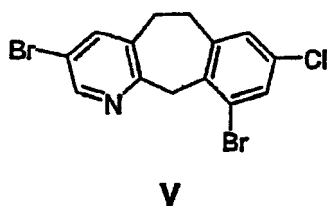
50

en la que R<sub>1</sub> es H o un grupo protector;

55

que comprende poner en contacto un compuesto representado por la fórmula V

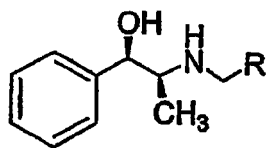
60



65

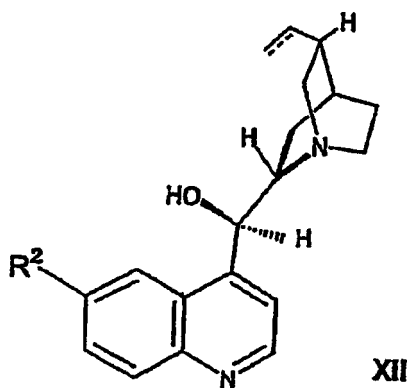
en un disolvente orgánico inerte con por lo menos alrededor de una cantidad equivalente de cada uno de:

(i) un aminoalcohol quiral representado por la fórmula XI



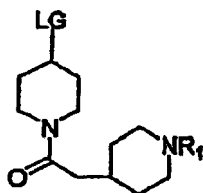
XI

10 en la que R es un arilo, alquilarilo, alcoxiarilo, arilarilo, heteroarilo o grupo arilo policíclico de fórmula XII



35 en la que en la fórmula XII, la línea discontinua representa un segundo enlace opcional y en la que R<sup>2</sup> se selecciona de alcoxi, alcoxilalquilo, arilo, arilalcoxi, y NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, en la que R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> es independientemente alquilo o arilo, y R<sup>2</sup> está opcionalmente substituido con uno o más grupos alcoxi;

(ii) un compuesto representado por la fórmula X



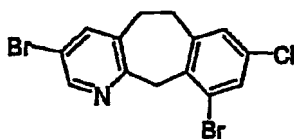
X

50 en la que LG es un grupo saliente y R<sub>1</sub> es H o un grupo protector;

(iii) un aditivo orgánico éter o amina o sus mezclas para formar una mezcla de reacción; en el que la amina es una alquilamina, arilamina, alquilarilamina, o arilalquilamina,

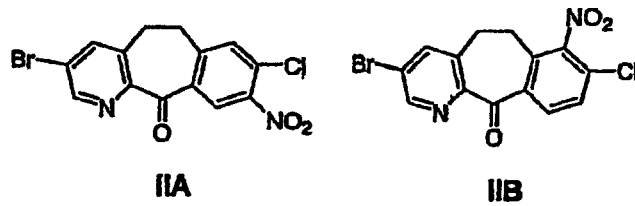
55 añadiendo a continuación a la mezcla de reacción por lo menos alrededor de una cantidad equivalente de una base fuerte no nucleófila en un disolvente orgánico, y añadiendo opcionalmente una cantidad efectiva de agua o un alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> para producir el compuesto representado por la fórmula VI.

A modo de ejemplo, un procedimiento para la preparación de un compuesto representado por la fórmula V

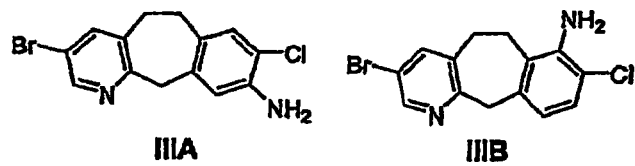


V

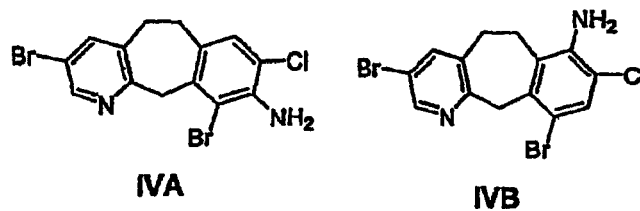
comprende (1) poner en contacto un compuesto representado por la fórmula IIA o IIB o una mezcla de IIA y IIB.



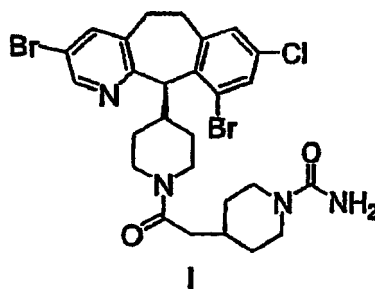
15 con por lo menos alrededor de una cantidad equivalente de ácido fosforoso en presencia de por lo menos cantidades equivalentes catalíticas de un yoduro alcalino o yodo y ácido bromhídrico en agua para formar una mezcla de reacción, y a continuación añadir a la mezcla de reacción resultante por lo menos alrededor de una cantidad equivalente de ácido hipofosforoso para formar un compuesto representado por la fórmula IIIA o IIIB o una mezcla de los compuestos representados por la fórmula IIIA y IIIB



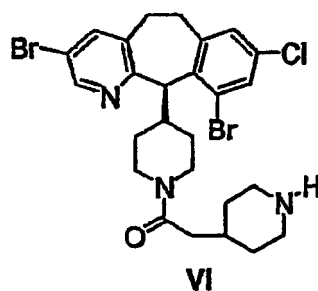
(2) poner en contacto los compuestos resultantes representados por la fórmula IIIA y IIIB o un único isómero con por lo menos alrededor de una cantidad equivalente de bromo en presencia de un ácido orgánico y un alcohol inferior para formar un compuesto representado por la fórmula IVA o IVB o una mezcla de compuestos representados por la fórmula IVA e IVB.



Un procedimiento ejemplar para la preparación de un compuesto representado por la fórmula I



comprende poner en contacto un compuesto de fórmula VI en la que R<sub>1</sub> es H



65 con una cantidad equivalente de cianato de sodio (NaOCN) en un disolvente orgánico miscible en agua que comprende una cantidad efectiva de agua para formar el compuesto de fórmula I.

**Descripción detallada de la invención**

Tal como se usa aquí, el término “alquilo” quiere decir grupos de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

Tal como se usa aquí, el término “halo” quiere decir fluoro, cloro, bromo o yodo.

Tal como se usa aquí, el término “alcoxi” quiere decir alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que incluye metoxi y etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-, iso- y terc-butoxi, n-, iso-, sec- y neo-pentoxi; son preferidos metoxi y etoxi.

Tal como se usa aquí, el término “arilo” se refiere a un grupo carbocíclico que tiene por lo menos un anillo aromático. Los grupos arilo típicos incluyen fenilo y 1-o 2-naftilo.

Tal como se usa aquí el término “ariloxi” se refiere a un grupo arilo que tiene la fórmula AR-O-, en la que AR es arilo y O es oxígeno divalente. Los grupos ariloxi típicos incluyen fenoxi, y 1- o 2-naftoxi.

Tal como se usa aquí el término “alquilarilo” se refiere a un grupo arilo que tiene de uno a cinco grupos alquilo. Los grupos alquilarilo típicos incluyen 2-, 3- o 4-metilfenilo, 2-, 3 o 4-etilfenilo, 2,3-, 3,5-, 2,6- y 3,6-dimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo.

Tal como se usa aquí, el término “arilarilo” se refiere a un grupo arilo que tiene por lo menos un grupo arilo. Los grupos arilarilo típicos incluyen bifenilo, y naftilo substituido con fenilo, tal como 3-fenil[1- o 2-naftilo].

Tal como se usa aquí, el término “heteroarilo” se refiere a un grupo arilo que tiene uno o más heteroátomos en los anillos aromáticos.

Heteroarilo representa grupos aromáticos cíclicos de 5 o 6 átomos o grupos bicíclicos de 11 a 12 átomos que tienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S o N, interrumpiendo dicho(s) heteroátomo(s) una estructura de anillo carbocíclico y teniendo un número suficiente de electrones pi deslocalizados para proporcionar carácter aromático, con tal de que los anillos no contengan átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes. Para los anillos de heteroarilo de 6 miembros, los átomos de carbono pueden estar substituidos con grupos R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> o R<sup>11</sup>. Los átomos de nitrógeno pueden formar un N-óxido. Se contemplan todos los regioisómeros, por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros típicos son piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y sus N-óxidos. Para los de 5 miembros están furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo e isoxazolilo. Los anillos heteroarilo de 5 miembros son furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo e isoxazolilo. Los anillos de 5 miembros que tienen un heteroátomo pueden estar unidos por la posición 2 o 3; los anillos de 5 miembros que tienen dos heteroátomos están unidos preferentemente por la posición 4. Los grupos bicíclicos típicamente son sistemas de anillo benzocondensado derivados de los grupos heteroarilo nombrados anteriormente, por ejemplo, quinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzofuranilo, benzotienilo e indolilo.

Tal como se usa aquí, la expresión “grupo arilo policíclico” se refiere a un grupo arilo que tiene más de dos anillos aromáticos tal como antraceno.

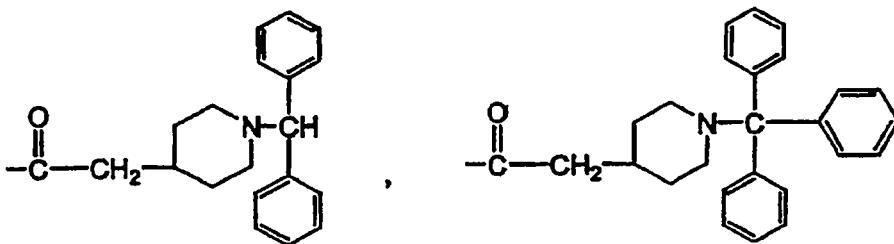
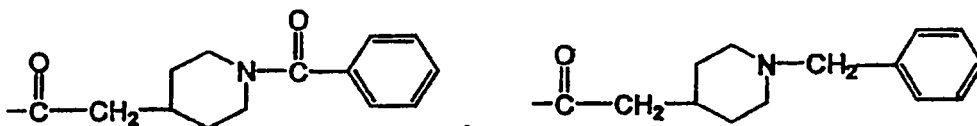
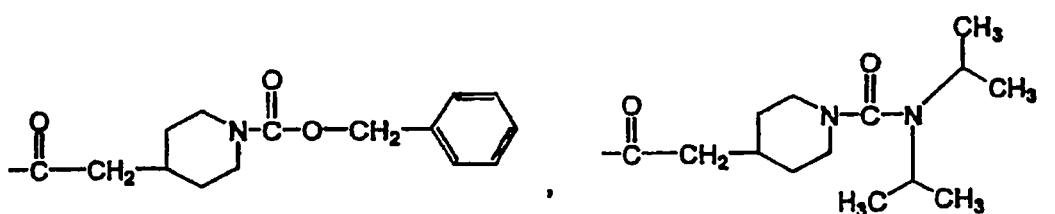
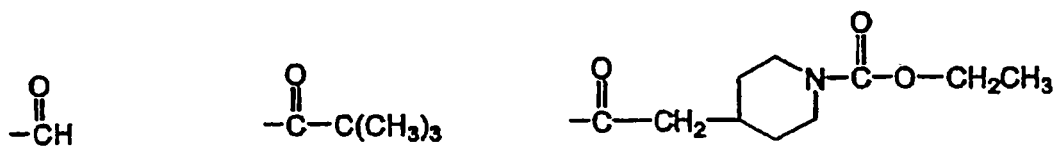
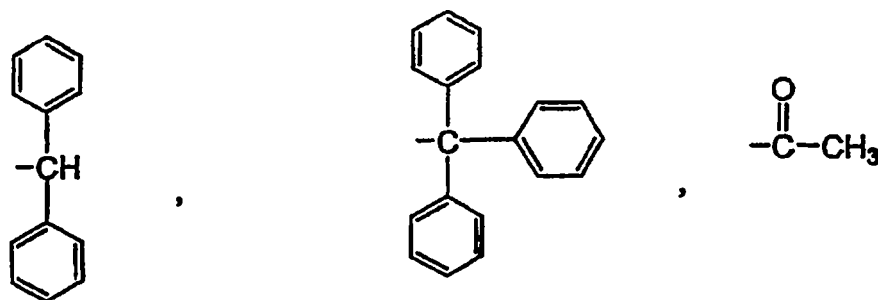
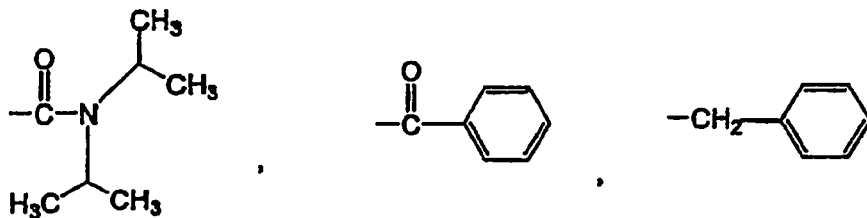
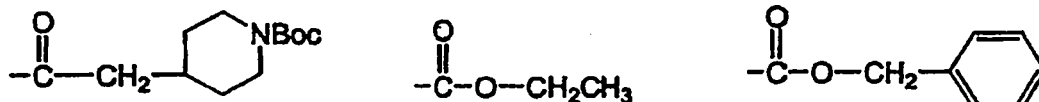
Tal como se usa aquí, el término “ee” como se usa aquí representa el porcentaje obtenido substrayendo la cantidad de enantiómero S de la de enantiómero R, y dividiendo entre la suma de la cantidad de enantiómero R y enantiómero S:

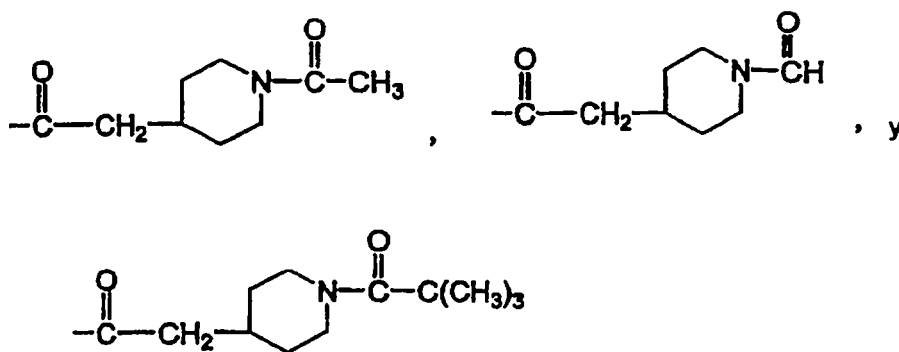
$$\% \text{ de ee} = 100 \times (\text{enantiómero R} - \text{enantiómero S}) / (\text{enantiómero R} + \text{enantiómero S}).$$

El compuesto de fórmula I producido según el procedimiento de la presente invención tiene un ee de >98%, es decir contiene menos del 1% de enantiómero S.

Los ejemplos no limitantes de grupos salientes (“LG”), incluyen sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato, clorosilato (para-clorotosalato), y brosilato (para-bromotosalato)), fosfatos (por ejemplo, fosfatos de alquilo, tales como fosfato de dietilo), benzoatos y haluros. Preferentemente, el grupo saliente, LG es un sulfonato, más preferentemente, mesilato o tosilato, y lo más preferentemente mesilato.

El grupo protector puede ser cualquier grupo apropiado para proteger el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina. Los ejemplos no limitantes de grupos protectores incluyen sulfonatos, y grupos acilo, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo (t-Boc),





preferentemente, el grupo protector es un grupo acilo, y más preferentemente es terc-butoxicarbonilo (t-Boc).

20 Los ejemplos de bases fuertes no nucleófilas apropiadas incluyen, pero no están limitados a, bases de litio, tal como diisopropilamida de litio (LDA), N-butil-N-fenil-amida de litio, N-etil-N-fenil-amida de litio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio, 1-litio-4-metilpiperazida, 1,4-dilitio-piperazida, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, cloruro de isopropilmagnesio, fenillitio, cloruro de fenilmagnesio, dietilamida de litio, y terc-butóxido de potasio. Preferentemente, la base fuerte no nucleófila es diisopropilamida de litio (LDA), N-butil-N-fenil-amida de litio, N-etil-N-fenil-amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio y más preferentemente la base fuerte no nucleófila es diisopropilamida de litio o N-etil-N-fenil-amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio y lo más preferentemente la base fuerte no nucleófila es bis(trimetilsilil)amida de litio y diisopropilamida de litio.

25

30 La expresión “aditivo orgánico éter o amina” tal como se usa aquí quiere decir un éter alquílico una alquilamina o una arilamina, y sus mezclas. Los ejemplos de ésteres alquílicos apropiados incluyen, pero no están limitados a, éteres alquílicos inferiores, por ejemplo éter diisopropílico, isopropil-metil-éter, isopropil-etil-éter, isobutil-metil-éter, isobutil-etil-éter, (terc-butil)-metil-éter y (terc-butil)-etil-éter. Los ejemplos de alquilaminas apropiadas incluyen, pero no están limitados a, mono-, di- y tri-alquilaminas, tales como, isopropilamina, isobutilamina, diisopropilamina, tetrametiletilendiamina (“TMEDA”), y terc-butilamina. Los ejemplos de arilaminas apropiadas incluyen, pero no están limitados a, anilina, 2,6-dimetilanilina, y 1- y 2-naftilamina, N-alquilanilinas, por ejemplo, N-etilanilina, N-isopropilanilina, N-butilanilina, N-arilanilinas, por ejemplo, N-fenil-N-bencil-amina, N-fenil(1-naftilamina), y N-fenil(2-naftilamina), N,N-dialquilanilinas, por ejemplo, metil-isopropilanilina, N,N-dimetilanilina, 2-isopropilanilina. Se prefiere el uso de 2-isopropilanilina o N,N-fenil(1- o, 2-naftil-amina); es más preferido el uso de 2-isopropilanilina.

35

40

La expresión “ácidos orgánicos quirales”, como se usa aquí incluye, pero no está limitada a, N-acetil-L-fenilalanina, N- $\alpha$ -(terc-butoxicarbonil)-L-asparagina, ácido di-p-toluoil-L-tartárico, N-(terc-butoxicarbonil)-L-prolina, ácido (S)-(-)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butírico, y ácido (1R)-(+)-canfánico. Se prefiere el uso de N-acetil-L-fenilalanina o N- $\alpha$ -(terc-butoxicarbonil)-L-asparagina; es más preferido el uso de N- $\alpha$ -(terc-butoxicarbonil)-L-asparagina.

45

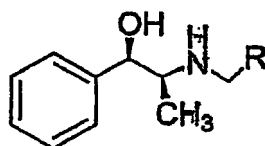
El ácido orgánico quiral se usa para formar una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula VI en la que  $R_1$  es H. La cristalización de la sal de adición de ácido formada de este modo en disolvente etanol-agua (Véase el Ejemplo 6 de la patente de EE.UU. No. 6.307048) mejora adicionalmente el exceso enantiomérico (“ee”) de VI en la que  $R_1$  es H a mayor de 98% de ee, preferentemente mayor de 99% de ee, más preferentemente mayor de 99,5% de ee.

50

La cantidad de ácido orgánico quiral de ácido usado para formar una sal de adición de ácido del compuesto VI es de alrededor de 0,0 a alrededor de 2,0 equivalentes, preferentemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 1,4 equivalentes, más preferentemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 1,2 equivalentes.

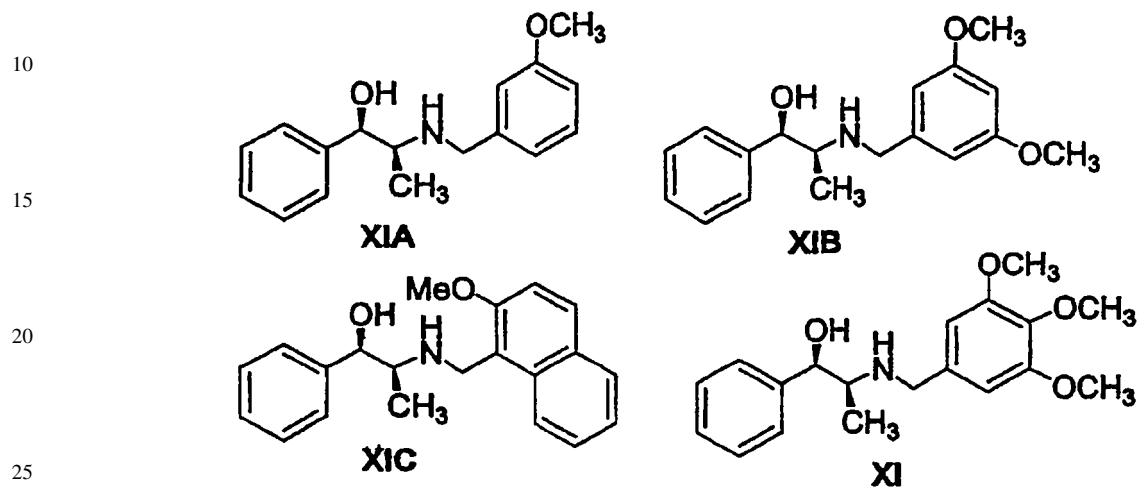
55

El aminoalcohol quiral es un derivado basado en norefedrina representado por la fórmula XI a continuación

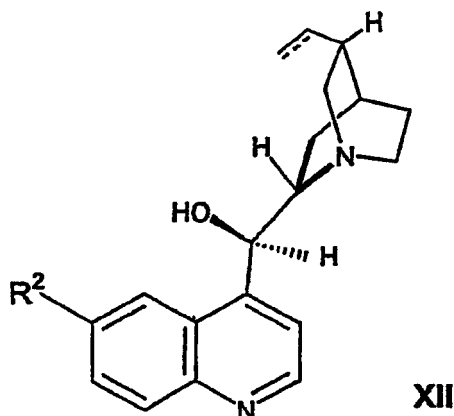


XI

El aminoalcohol quiral de fórmula XI se puede preparar por el procedimiento del Ejemplo Preparativo A en la patente de EE.UU. No. 6.307.048. Los ejemplos no limitantes de aminoalcoholes quirales de fórmula XI incluyen 3-metoxibencil-norefedrina, 3,5-dimetoxibencil-norefedrina, 3,4,5-dimetoxibencil-norefedrina, y 2-metoxi-1-naftaleno-norefedrina. Son preferidos 3,5-dimetoxibencil-norefedrina y 3,4,5-trimetoxibencil-norefedrina. Es más preferido 3,4,5-trimetoxibencil-norefedrina, XI.



o un compuesto representado por la fórmula XII



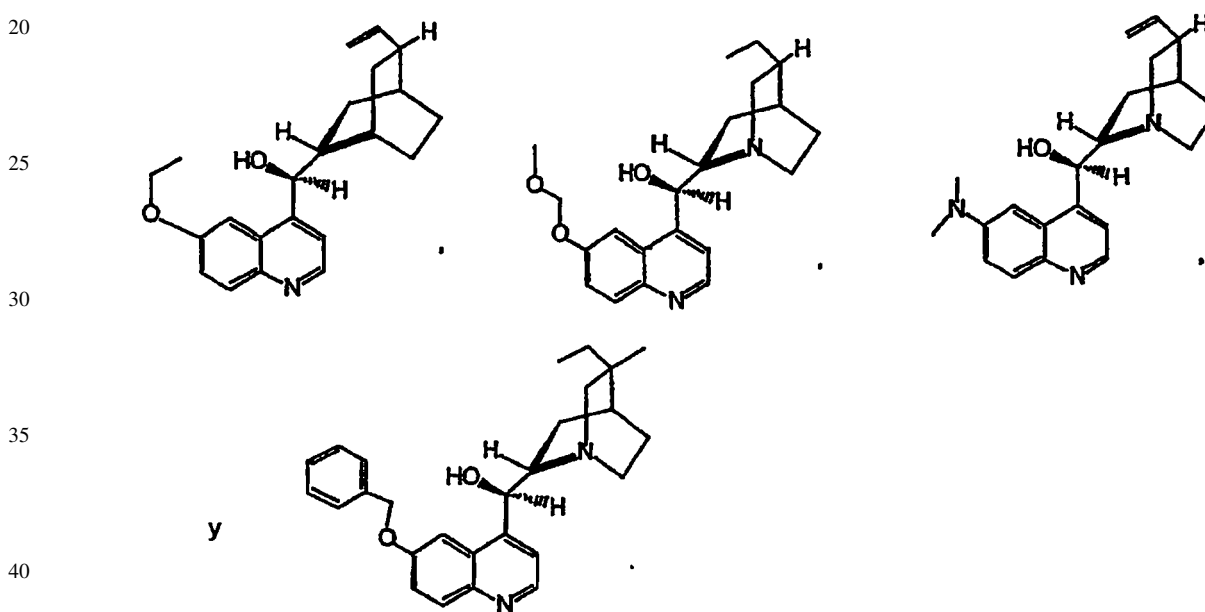
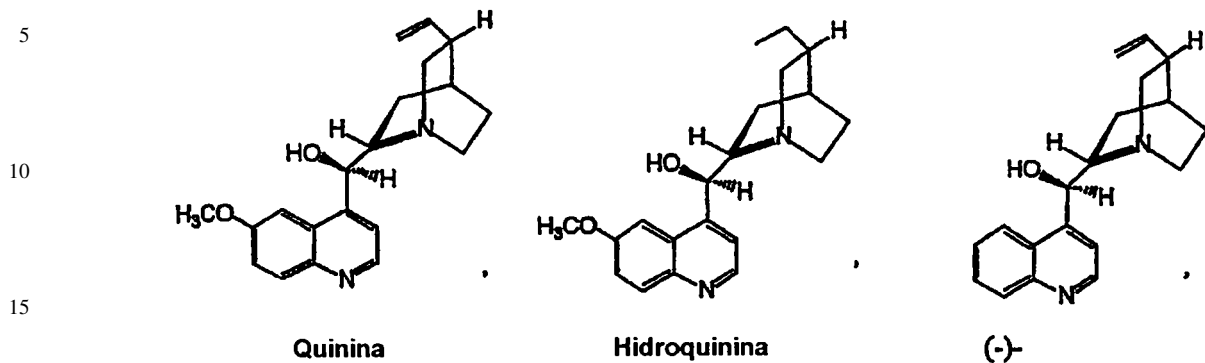
aquí la línea de puntos representa un segundo enlace opcional y en la que R<sup>2</sup> se selecciona de alcoxi, alcoxilalquilo, ariloxi, arilalcoxi o NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, en la que R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> es independientemente alquilo o arilo, y R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi.

El término "alcoxi" quiere decir alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que incluye metoxi y etoxi, propoxi, isopropoxi, n-, iso- y terc-butoxi, n-, iso-, sec- y neo-pentoxi; son preferidos metoxi y etoxi.

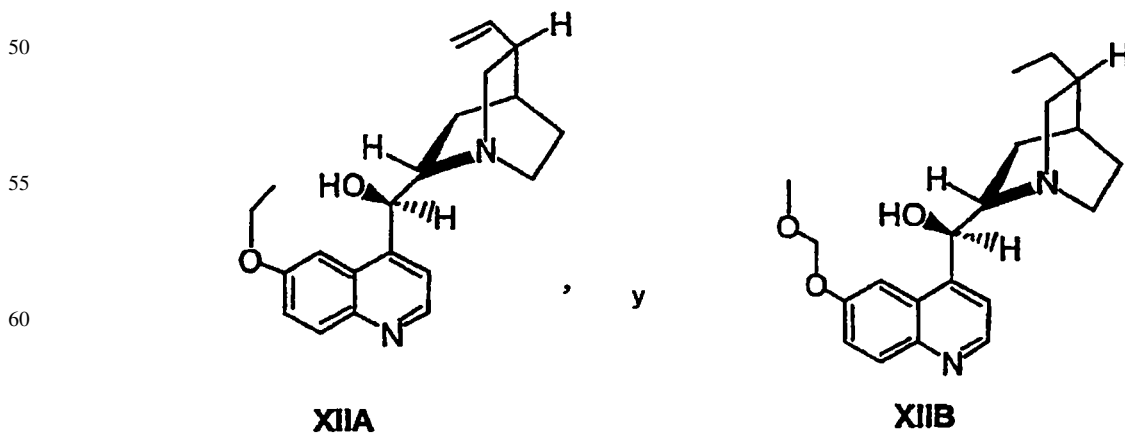
El término "alcoxilalquilo" quiere decir alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que incluye pero no está limitado a, etoximetiloxi y metoxietiloxi; metoximetiloxi, y etoxietiloxi; son preferidos metoximetiloxi y metoxietiloxi.

El término "arilalcoxi" quiere decir aril-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que incluye pero no está limitado a fenilmetoxi, es decir, bencilo, 1-, o 2-naftilmetoxi, 1- o 2-feniletoxi, 2-[1- o 2-naftil]etoxi, 1-[1-, o 2-naftil]etoxi, 3-, 2- o 1-fenilpropoxi, 3-, 2- o 1-[1- o 2-naftil]propoxi, 4-, 3-, 2-, o 1-fenilbutoxi, 4-, 3-, 2- o 1-[1- o 2-naftil]butoxi, 5-, 4-, 3-, 2-, o 1-[1- o 2-naftil]pentilo, 5-, 4-, 3-, 2- o 1-fenilpentilo; son preferidos bencilo, 2-feniletoxi.

Los ejemplos no limitantes de aminoalcoholes quirales de fórmula XII incluyen quinina, y los derivados de quinina:

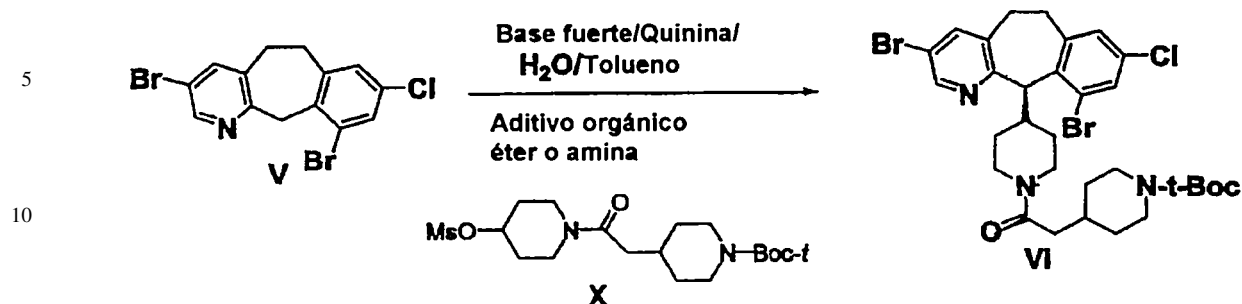


45 Preferentemente, R<sup>2</sup> en la fórmula XII es alcoxi. El aminoalcohol quiral se selecciona lo más preferentemente del compuesto de fórmula XI o quinina (XIIA), hidroxiquinina (XIIB),



es especialmente preferido quinina (XIIA).

## Etapa de alquilación enantioselectiva



La alquilación enantioselectiva de la doble posición bencílica del compuesto V con un mesilato X es un procedimiento mucho más eficiente que el descrito en la patente de EE.UU. No. 6.307.048. El procedimiento de alquilación de la presente invención se lleva a cabo preferentemente de tal modo que por lo menos uno de los tratamientos con la base fuerte no nucleófila, mezcla de reacción del aminoalcohol quirral, por ejemplo, XI o XII, el aditivo orgánico éter o amina o sus mezclas, y el compuesto de piperidina de fórmula X en un disolvente inerte que contiene preferentemente agua o un alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (por ejemplo, metanol), lo más preferentemente, agua. La cantidad equivalente de agua o alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cuando se usan, varía preferentemente de 0,1 a 3,0 equivalentes, más preferentemente de 0,5 a 1,2 equivalentes, lo más preferentemente de 0,5 a 1,0 equivalentes. El agua o el alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> se pueden añadir al compuesto tricíclico V previamente a, o simultáneamente a, la adición de la base, el aminoalcohol XI o XII, el aditivo orgánico éter o amina, y el compuesto de piperidina X, o se puede añadir después de que cualquiera o todos de estos compuestos se pongan en contacto con el compuesto de partida tricíclico V.

En una realización particularmente preferida, se usan las siguientes cantidades equivalentes:

(a) de alrededor de 1,2 a 1,4 equivalentes de la base fuerte no nucleófila, preferentemente alrededor de 1,3 equivalentes, se añaden a una disolución que contiene:

- (i) un equivalente del compuesto de fórmula V
- (ii) de alrededor de 1,0 a alrededor de 2,0 equivalentes, preferentemente de alrededor de 1,0 a alrededor de 1,5 equivalentes, más preferentemente de alrededor de 1,1 a alrededor de 1,3 equivalentes del compuesto de fórmula X, lo más preferentemente alrededor de 1,2 equivalentes, y
- (iii) de alrededor de 1,0 a alrededor de 4,0 equivalentes, preferentemente de alrededor de 1,2 a alrededor de 3,5 equivalentes, más preferentemente de alrededor de 1,3 a alrededor de 3,0 equivalentes del aminoalcohol quirral XI o XII, lo más preferentemente de alrededor de 1,5 a alrededor de 2,5 equivalentes del aminoalcohol quirral XI o XII, y
- (iv) por lo menos de alrededor de 1,0 equivalentes del aditivo orgánico éter o amina, preferentemente de alrededor de 1,0 a alrededor de 4,0 equivalentes, preferentemente de alrededor de 1,2 a alrededor de 3,0 equivalentes, más preferentemente de alrededor de 1,5 a alrededor de 2,5 equivalentes, lo más preferentemente de alrededor de 1,5 a alrededor de 2,0 equivalentes del aditivo orgánico éter o amina o sus mezclas,

manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción formada de este modo a de alrededor de 5°C a alrededor de 50°C, preferentemente de alrededor de 10°C a alrededor de 45°C, más preferentemente de alrededor de 15 a alrededor de 25°C.

(b) la mezcla de la etapa (a) se enfría a de alrededor de 0°C a alrededor de 10°C, preferentemente de alrededor de 0°C a alrededor de 5°C, y se añaden de alrededor de 0,1 a alrededor de 3,0 equivalentes de agua, preferentemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 1,2 equivalentes, lo más preferentemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 1,0 equivalentes;

(c) de alrededor de 0,9 a alrededor de 1,1 equivalentes adicionales de la base fuerte no nucleófila, preferentemente alrededor de 1,0 equivalentes se añaden a la mezcla de la etapa (b) mientras se mantiene la temperatura a de alrededor de 0°C a alrededor de 10°C, preferentemente de alrededor de 0°C a alrededor de 8°C; y

(d) la temperatura de la mezcla de la etapa (c) se eleva a de alrededor de 10°C a alrededor de 50°C, preferentemente de alrededor de 15 a alrededor de 45°C, más preferentemente de alrededor de 15 a alrededor de 40°C y se añade una cantidad adicional de alrededor de 1,0 a alrededor de 1,5 equivalentes de la base fuerte o nucleófila, preferentemente de alrededor de 1,1 a alrededor de 1,4 equivalentes manteniendo la temperatura a de alrededor de 10°C a alrededor de 50°C, preferentemente de alrededor de 15 a alrededor de 45°C, más preferentemente de alrededor de 15 a alrededor de 40°C.

El procedimiento de alquilación enantioselectiva de esta invención se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico inerte. Los disolventes orgánicos inertes apropiados, incluyen, pero no están limitados a disolventes orgánicos

no próticos, por ejemplo, tolueno, benceno, ciclohexano, tetrahidrofurano, anisol, clorobenceno, y sus mezclas. El tolueno y el etilbenceno o una mezcla de los dos son el disolvente preferido. En el caso de mezcla, la relación de v/v de tolueno a etilbenceno varía de 1:5 a 1:1, preferentemente 1:2.

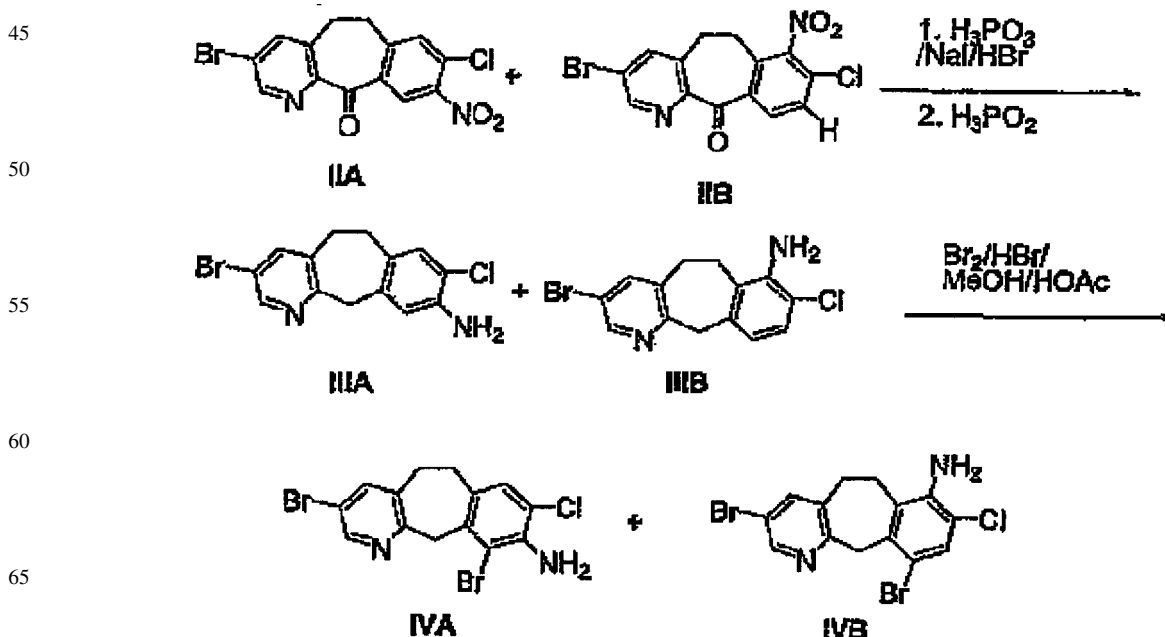
5 En una realización preferida de la etapa de alquilación enantioselectiva para la preparación del compuesto de fórmula VI, el aminoalcohol quiral es quinina, la base de litio no nucleófila es di-isopropilamida de litio (LDA), normalmente en forma de complejo de LDA-mono(tetrahidrofurano) en un disolvente hidrocarbonado, por ejemplo, ciclohexano o etilbenceno, el aditivo orgánico éter o amina es 2-isopropilanilina (alrededor de 2 equivalentes) o una  
10 mezcla 3:1 de N-fenil-N-bencil-amina y TMEDA, el disolvente es tolueno, y se añade agua después de la primera adición de LDA; se añaden de alrededor de 2,0 a alrededor de 3,0 equivalentes adicionales de LDA (en forma de LDA-THF) en dos porciones iguales. Véase Tabla en el Ejemplo Comparativo 8. Cuando se usa una mezcla de dos aditivos orgánicos éter o amina, o una mezcla de un aditivo orgánico éter o amina, la relación de los aditivos en la mezcla está en el intervalo de alrededor de 1:4 a alrededor de 4:1 equivalentes, preferentemente de alrededor de 1:3 a alrededor de  
15 3:1 equivalentes.

En una realización preferida de la etapa de alquilación enantioselectiva, a una mezcla de 1,0 equivalentes de compuesto V, 1,2 equivalentes de compuesto X, 2,1 equivalentes de quinina, y 2,0 equivalentes de 2-isopropilanilina, se añaden secuencialmente 2,1 equivalentes de LDA-THF (de 1 a 2 molar en etilbenceno), 0,7 equivalentes de agua, y 0,7 equivalentes de LDA-THF. La temperatura de la mezcla de reacción formada de este modo se ajusta a entre  
20 15°C y 40°C, y se añade una tercera porción de 1,3 equivalentes de LDA-THF durante un periodo de 4 a 10 horas. La enantioselectividad de la base libre del compuesto de fórmula VI obtenido del método preferido varía de 78 a 98% de ee. La enantioselectividad de la base libre VI se puede mejorar adicionalmente por cristalización de la sal de adición de ácido poniendo en contacto la base libre VI con por lo menos un equivalente de un ácido quiral, tal como N- $\alpha$ -t-Boc-L-asparagina o N-acetil-L-fenilalanina.

25 En una realización más preferida de la etapa de alquilación enantioselectiva, 1,0 equivalentes del LDA-TDF en etilbenceno se premezclan con 0,5 equivalentes de isopropilanilina. A una mezcla de 1,0 equivalentes de compuesto V, 1,1 equivalentes de compuesto X, y 1,5 equivalentes de quinina, se añade secuencialmente 2,1 equivalentes del complejo básico LDA-THF/2-isopropilanilina. La temperatura de la mezcla se ajusta a entre 5°C y 40°C, y se añade una  
30 tercera porción de 1,3 equivalentes del complejo básico LDA-THF/2-isopropilanilina de 3 a 10 horas. El % de ee de la base libre del compuesto de fórmula VI obtenido de este método más preferido varía de 88 a 92% de ee. La enantioselectividad de la base libre VI, se puede mejorar adicionalmente por cristalización de la sal de adición de ácido formada poniendo en contacto la base libre VI con por lo menos un equivalente de un ácido quiral tal como N- $\alpha$ -t-Boc-L-asparagina o N-acetil-L-fenilalanina. Este método más preferido que usa el complejo básico LDA-THF/isopropilanilina es  
35 un procedimiento más robusto, proporciona un mejor control para mantener más bajas impurezas, y emplea cantidades más bajas del compuesto X y del complejo básico LDA-THF/isopropilanilina en la tercera adición.

El procedimiento de nuestra invención es económico, porque al aminoalcohol quiral se puede recuperar y reciclar para uso adicional. Por ejemplo, después de que se juzga que la reacción es completa por HPLC, la mezcla de reacción  
40 se puede enfriar rápidamente añadiendo agua, y agitar a una temperatura de alrededor de 0°C a alrededor de 5°C para precipitar el aminoalcohol quiral, que se puede recuperar por filtración.

#### Etapas de bromación y reducción triple



Un nuevo procedimiento de reducción triple puede dar la conversión del compuesto II (normalmente en forma de mezcla de isómeros IIA y IIB) al compuesto III (normalmente en forma de una mezcla de isómeros IIIA y IIIB). La reducción triple se refiere a la reducción del grupo nitro de II al correspondiente grupo amino, la reducción del grupo cetona a un hidroxilo, y la reducción del hidroxilo al grupo metileno. No se ha publicado el uso de ácido fosforoso ( $H_3PO_3$ ), o ácido hipofosforoso ( $H_3PO_2$ ) o una combinación de los dos ácidos, y NaI para la reducción del grupo nitro a amino. Esta combinación para la reducción de cetona aromática es superior al método publicado (Tetrahedron Letters, 2000, 41, 7817; J. Org. Chem. 1993, 58, 7149) en el que el peligroso fósforo elemental se usa como reactivo.

Se desarrollaron dos procedimientos alternativos para la conversión del compuesto II al compuesto IV. El primero se denomina procedimiento de dos recipientes en el que el producto de reducción triple, compuesto III, se aísla como mezcla de isómeros IIIA y IIIB, y se lleva a cabo una reacción de bromación en una etapa separada para dar el compuesto IV que se aísla como mezcla de isómeros, el isómero 9-amino IVA y el isómero 7-amino IVB. El segundo procedimiento combinaba las dos etapas en una reacción de un recipiente para producir el compuesto IV (en forma de una mezcla de isómeros IVA y IVB) directamente de II (en forma de una mezcla de isómeros IIA y IIB), sin aislar III (en forma de una mezcla de isómeros IIIA y IIIB). El compuesto II se preparó por nitración del compuesto XIII preparado como se describe en la patente de EE.UU. No. 6.307.048.

En la etapa de reducción triple, la cantidad equivalente de ácido fosforoso variaba de alrededor de 2 a alrededor de 8 equivalentes, preferentemente, de alrededor de 3,5 a alrededor de 4,5 equivalentes.

La cantidad catalítica de yoduro alcalino, por ejemplo, NaI o KI, preferentemente NaI, o yodo variaba de alrededor de 0,01 a alrededor de 4 equivalentes, preferentemente, de alrededor de 0,05 a alrededor de 0,15 equivalentes. El uso de un yoduro alcalino es preferido; el uso de yoduro de sodio (NaI) es más preferido.

La cantidad equivalente de ácido bromhídrico variaba de alrededor de 6 a alrededor de 32 equivalentes, preferentemente, de alrededor de 13 a alrededor de 19 equivalentes.

La cantidad equivalente de ácido hipofosforoso variaba de alrededor de 1 a alrededor de 5 equivalentes, preferentemente, de alrededor de 2 a alrededor de 3 equivalentes.

La reducción triple se lleva a cabo a un intervalo de temperatura de alrededor de 50°C a 120°C; preferentemente a un intervalo de temperatura de alrededor de 100°C a 110°C.

La reducción triple se realiza en atmósfera inerte, preferentemente en nitrógeno en una mezcla en disolvente acuoso de los reactivos.

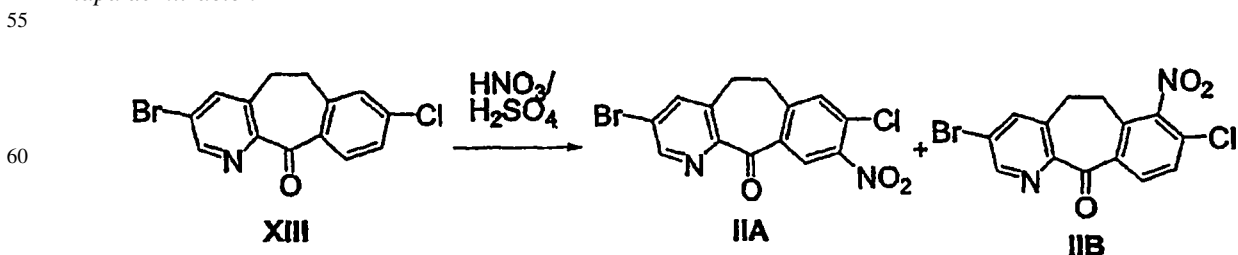
En la etapa de bromación, el disolvente es una mezcla de un alcohol de  $C_1$ - $C_3$  y un ácido alcanoico de  $C_1$ - $C_6$ ; preferentemente una mezcla de metanol y ácido acético, o de etanol y ácido acético.

En el procedimiento de dos recipientes, la cantidad equivalente de bromo variaba de alrededor de 1 a alrededor de 5 equivalentes, preferentemente de alrededor de 1,5 a alrededor de 2,5 equivalentes, lo más preferentemente de alrededor de 1,0 a alrededor de 1,05 equivalentes.

En el procedimiento de un recipiente, la cantidad equivalente de bromo variaba de alrededor de 1 a alrededor de 5 equivalentes, preferentemente de alrededor de 1,5 a alrededor de 2,0 equivalentes, lo más preferentemente de alrededor de 1,8 a alrededor de 2,5 equivalentes.

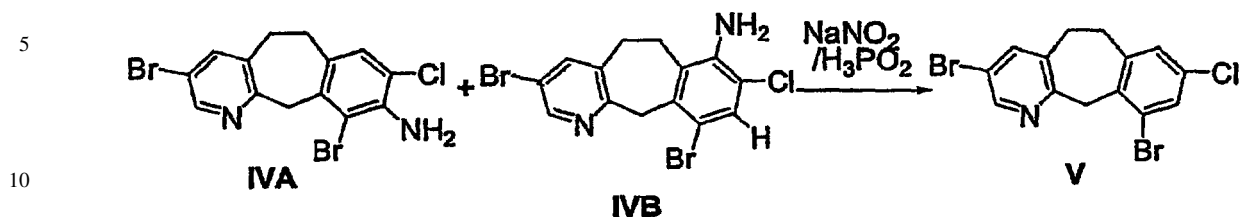
La bromación se realizó a un intervalo de temperatura de alrededor de 0°C a alrededor de 40°C, preferentemente de alrededor de 10°C a alrededor de 40°C.

#### Etapa de nitración



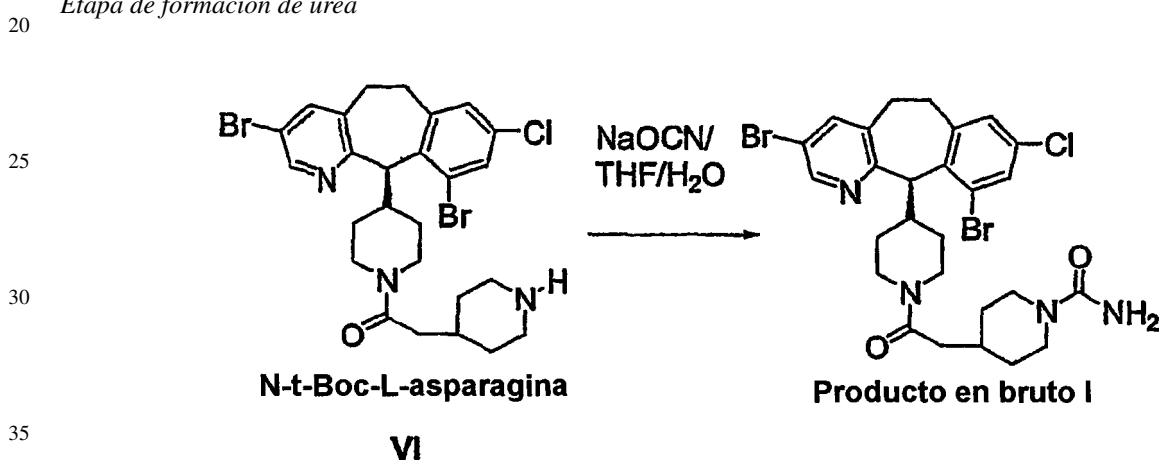
La nitración de XIII proporciona una mezcla del principal isómero, el isómero 9-nitro IIA y el secundario, el isómero 7-nitro IIB. La mezcla de IIA y IIB se usó en la etapa de reducción triple.

## Etapa de desaminación



Los grupos amino en el compuesto IV (en forma de una mezcla de isómeros IVA y IVB) se retiran con ácido nitroso formado por la reacción del nitrito de sodio ( $\text{NaNO}_2$ ), con ácido sulfúrico, para formar una sal de diazonio, y tratamiento de la sal de diazonio con ácido hipofosforoso ( $\text{H}_3\text{PO}_2$ ) para formar el compuesto V.

## Etapa de formación de urea



Se encontró que el isocianato de sodio era un reactivo mejor para la ureación del compuesto VI que el reactivo de urea comúnmente usado. Este reactivo requiere una temperatura de reacción más baja y da mejor perfil de impurezas que la urea usada en el procedimiento previo. La etapa de formación de urea se realizó a un intervalo de temperatura de alrededor de  $10^\circ\text{C}$  a alrededor de  $60^\circ\text{C}$  en presencia de un disolvente orgánico miscible con agua tal como acetonitrilo o tetrahidrofurano, preferentemente tetrahidrofurano que contiene de alrededor de 40 a 60% en volumen de agua.

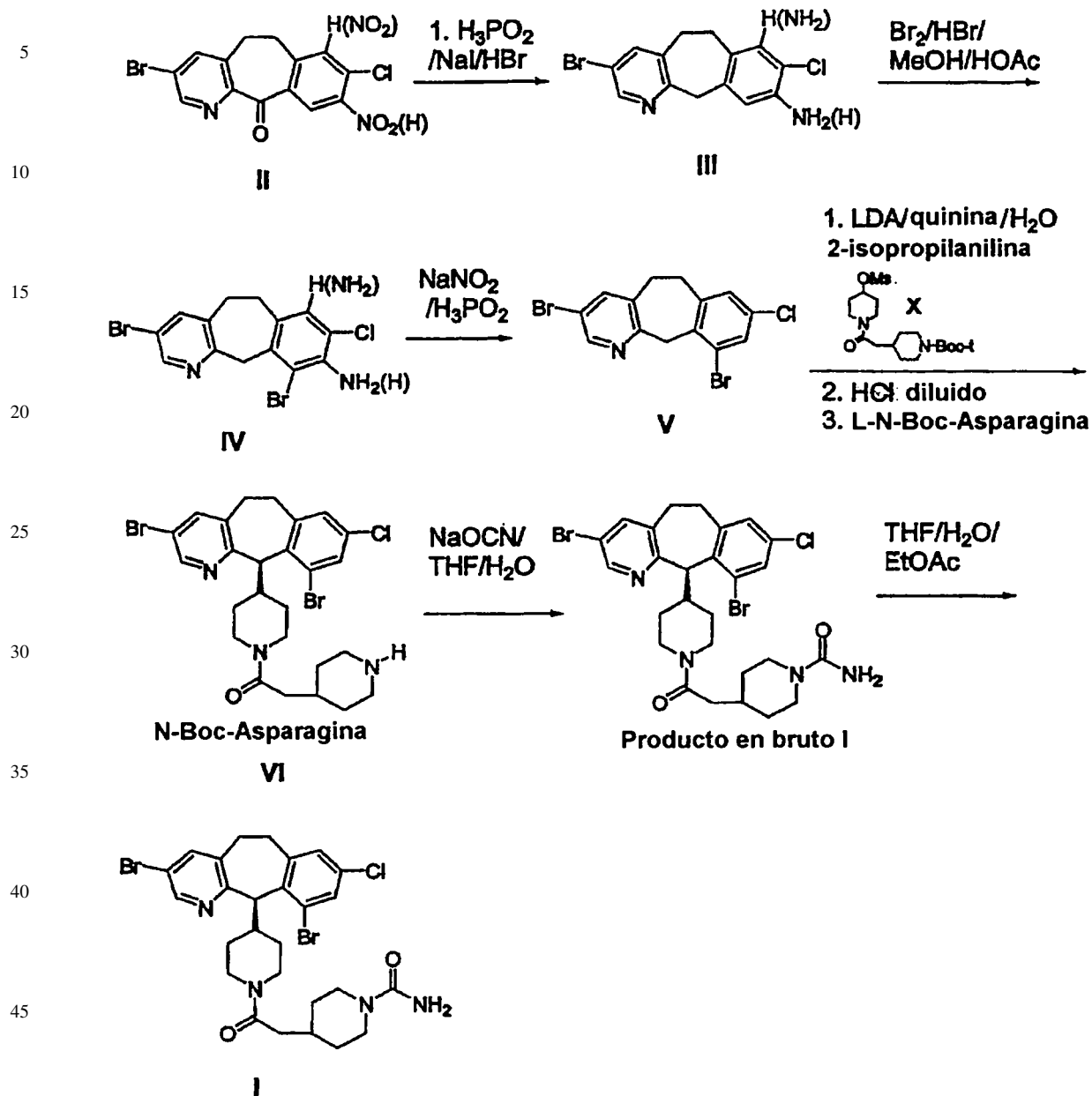
La cantidad equivalente de cianato de sodio ( $\text{NaOCN}$ ) era de alrededor 1 a alrededor de 6 equivalentes, preferentemente de alrededor de 2,2 a alrededor de 2,4 equivalentes.

La cantidad equivalente de carbonato de sodio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) era de alrededor de 0 a alrededor de 1 equivalente, preferentemente de alrededor de 0,1 a alrededor de 0,3 equivalentes.

El producto en bruto I se purificó añadiéndolo a una mezcla de tetrahidrofurano:agua (en una relación de alrededor de 6:1, v/v) para formar una suspensión que se calentó hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de  $60^\circ\text{C}$  a  $65^\circ\text{C}$  hasta que se formó una disolución de volumen A. La disolución formada de este modo se filtró, y se añadió un volumen aproximadamente igual de acetato de etilo. La disolución formada de este modo se concentró por destilación a presión atmosférica. Se añadió aproximadamente igual volumen de acetato de etilo a la disolución orgánica caliente, y la disolución formada de este modo se concentró hasta aproximadamente volumen A por destilación a presión atmosférica. La disolución resultante se enfrió a una temperatura de alrededor de  $20^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$  durante un periodo de alrededor de 1 hora, y la disolución fría se agitó a una temperatura de alrededor de  $20^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$  durante 1 hora adicional. El sólido resultante se recuperó por filtración, y se secó, preferentemente en un horno a vacío a de alrededor de  $55^\circ\text{C}$  a  $65^\circ\text{C}$  para producir el compuesto I en forma sustancialmente pura, es decir, que contiene menos de 3% de impurezas, preferentemente menos de 1% de impurezas.

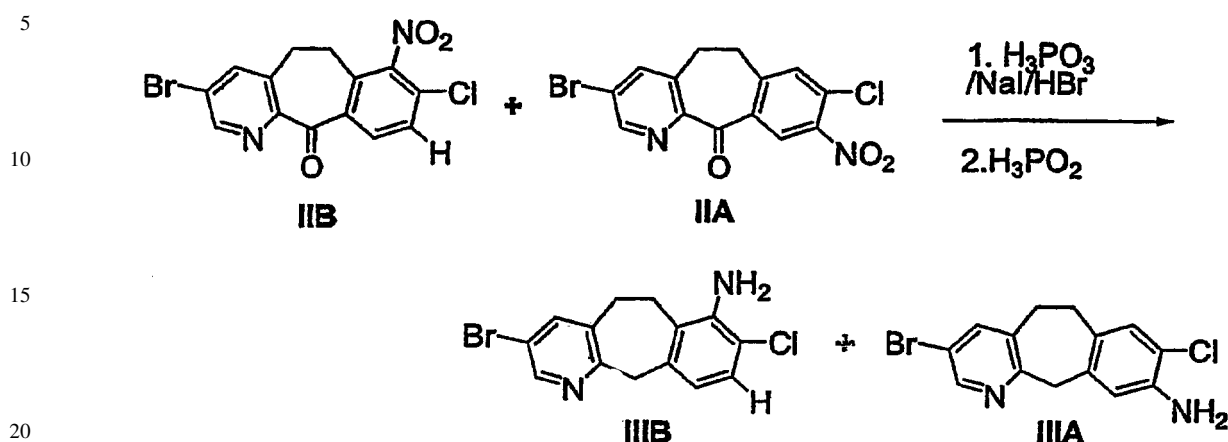
El esquema 1 muestra una realización preferida del procedimiento de la invención. Los compuestos II, III y IV están normalmente presentes en forma de mezcla de los isómeros 7 y 9 de cada compuesto.

Esquema 1



## Ejemplo 1

## Preparación del Compuesto III (Una mezcla de isómeros IIIA y IIIB)



25

30

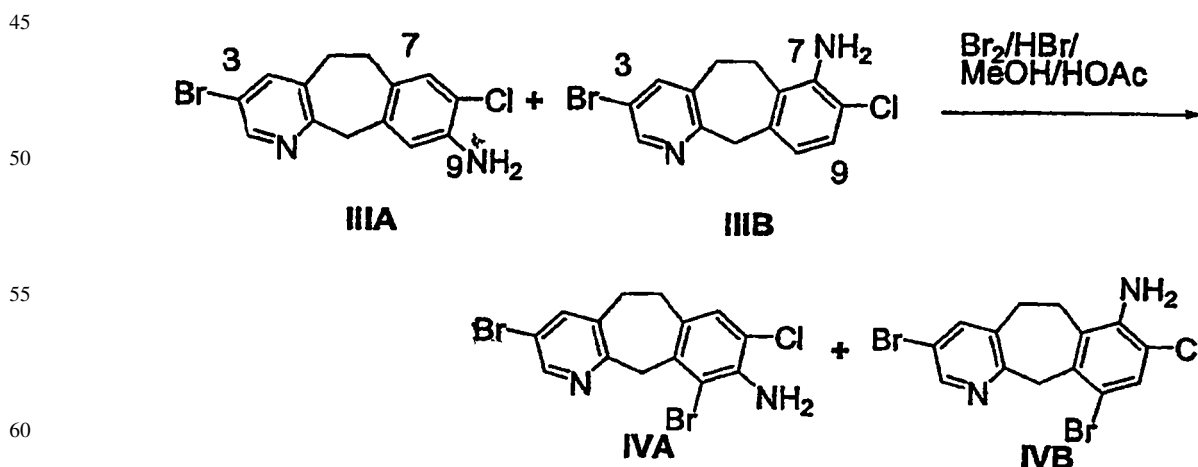
35

40

A un matraz de 3 bocas de 1l con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador, se cargaron, en nitrógeno, 50,0 g (0,14 mol) de compuesto II (preparado según el procedimiento descrito en la columna 12, línea 20 hasta la columna 3, línea 49 de la patente de EE.UU. No. 6.307.048), 2,0 g de yoduro de sodio (13,3 mmol), 45,0 g de ácido fosforoso,  $H_3PO_3$  (0,55 mol). A la mezcla se añadieron 250 ml de ácido bromhídrico (48%) y 50 ml de agua. La suspensión resultante se calentó a 107-111°C y se agitó a esta temperatura durante un periodo de 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 60°C y se añadieron 40 ml (0,30 mol) de ácido hipofosforoso,  $H_3PO_2$  (50%). La mezcla de reacción se calentó a 100-110°C y se agitó a esta temperatura durante un periodo de 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se transfirió lentamente a una disolución de 200 ml de hidróxido de amonio y 100 ml de metanol manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. El pH se ajustó a 5,0 con hidróxido de amonio y la suspensión se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El sólido se filtró y lavó con 50 ml de agua. El secado del sólido en un horno a vacío a 60°C durante 20 horas dio 46,9 g de III en forma de mezcla de un par de isómeros con una relación de alrededor de 70:30 de IIIA:IIIB, (isómero 9: isómero 7) con una pureza por HPLC del 94% y un rendimiento del 99%. Isómero 9-amino, IIIA, (principal):  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ) 8,34 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,05-3,02 (m, 2H), 2,97-2,93 (m, 2H).  $^{13}C$  RMN (DMSO- $d_6$ ) 156,5, 146,7, 143,0, 140,1, 136,9, 136,8, 129,6, 127,6, 118,2, 116,2, 115,7. Isómero 7-amino, IIIB:  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ) 8,35 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 6,49 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,15-3,12 (m, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H).  $^{13}C$  RMN (DMSO- $d_6$ ) 157,8, 146,9, 142,5, 139,0, 137,1, 135,9, 126,6, 123,3, 118,9, 118,4, 116,7, 42,4, 29,4, 26,7.

## Ejemplo 2

## Preparación del Compuesto IV (Una mezcla de isómeros IVA y IVB)



65

A una suspensión de 30,0 g de compuesto III (en forma de una mezcla de IIIA y IIIB del Ejemplo 1 (pureza por HPLC: 94%, 87,1 mmol) en 90 ml de metanol y 30 ml de ácido acético se añadieron 15 ml de una disolución de ácido bromhídrico (48%) manteniendo la temperatura entre 10 y 20°C. A la disolución resultante se añadió 4,5 ml de bromo (87,1 mmol) porción a porción a una temperatura entre 15 y 20°C. la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió a continuación en una disolución de 6,0 g de tiosulfato de sodio pentahidrato en

## ES 2 285 252 T3

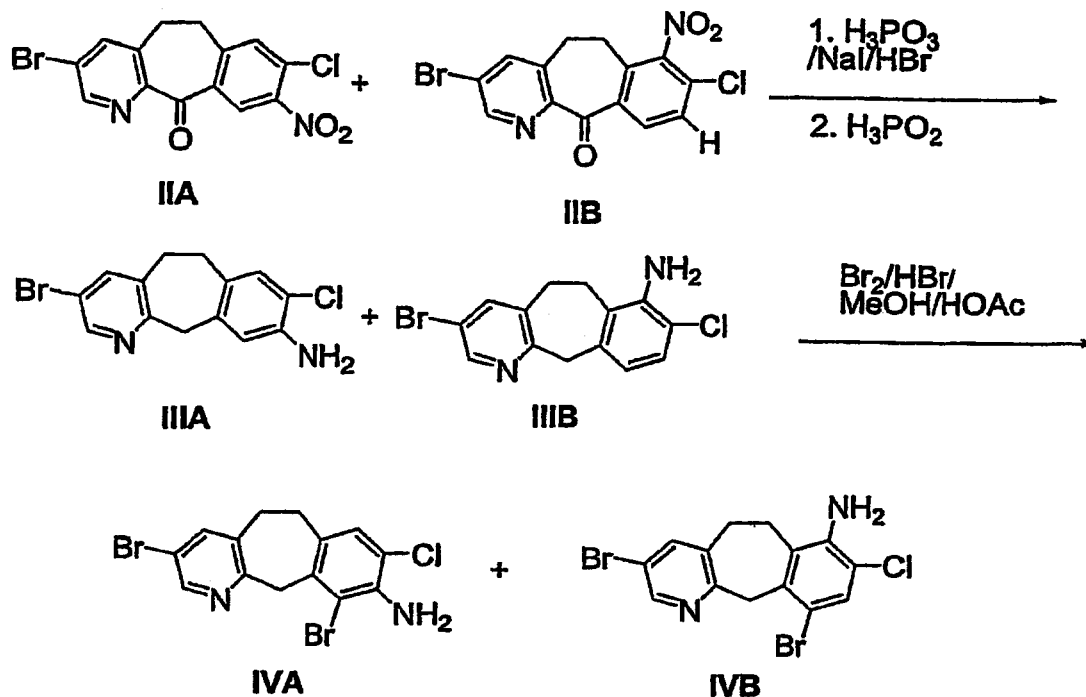
150 ml de agua y 60 ml de hidróxido de amonio a una temperatura entre 10 y 20°C. La suspensión resultante se calentó a 40°C y se agitó durante 1 h mientras se dejó que la temperatura volviera a 20°C. El sólido se filtró, se lavó con 30 ml de agua y se secó en un horno de vacío a 60°C para dar 33,3 g de compuesto IV (en forma de una mezcla de isómeros IVA y IVB) con una pureza por HPLC de 94% y un rendimiento de 89,0%). Para RMN véase el ejemplo 3.

5

### Ejemplo 3

Procedimiento de un recipiente para la preparación del compuesto IV (en forma de una mezcla de isómeros IVA y IVB)

10



35

Una mezcla de compuesto II (en forma de una mezcla de isómeros IIA y IIB del Ejemplo 1) (10 g, 27,2 mmol), ácido fosforoso,  $H_3PO_3$  (9 g, 109,8 mmol), yoduro de sodio (0,4 g, 2,7 mmol), ácido bromhídrico (48%) (50 ml) y agua (10 ml) se agitó y calentó a 105°C durante 6 horas y se enfrió hasta alrededor de 100°C. Se añadió ácido hipofosforoso,  $H_3PO_2$  (50%) (8 ml, 60,6 mmol) a la disolución, que se calentó a continuación a 110°C durante alrededor de 6 horas hasta que se juzgó que la reacción era completa por HPLC. La disolución se enfrió hasta alrededor de 90°C y se añadieron ácido acético (20 ml) y etanol (50 ml) y la disolución continuó enfriándose hasta 15°C. Se goteó bromo (3,3 ml, 63,9 mmol) en la mezcla a una temperatura entre 15 y 20°C y la mezcla se agitó durante otra hora. Se añadió lentamente hidróxido de amonio (25%) (60 ml) a la mezcla a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 50°C. Después de que se añadió el hidróxido de amonio, la mezcla se mantuvo a 50°C durante una hora. Después de enfriar a 25°C, se filtró la mezcla. El sólido se recogió y trató en forma de suspensión en agua (150 ml) a 50°C y se recogió de nuevo por filtración. El rendimiento de IV es 10,3 g (93% de rendimiento).  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ): producto principal (isómero 7-amino IVA) 8,55 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,10-3,30 (m, 4H). Producto secundario (isómero 7-amino, IVB) 8,85 (d,  $J=2,1$  Hz, 1H), 7,99 (d,  $J=2,1$  Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,10-3,30 (m, 4H).

50

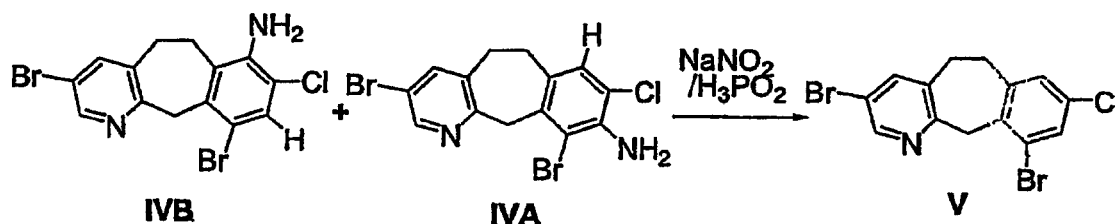
### Ejemplo 4

55

#### Etapa de desaminación

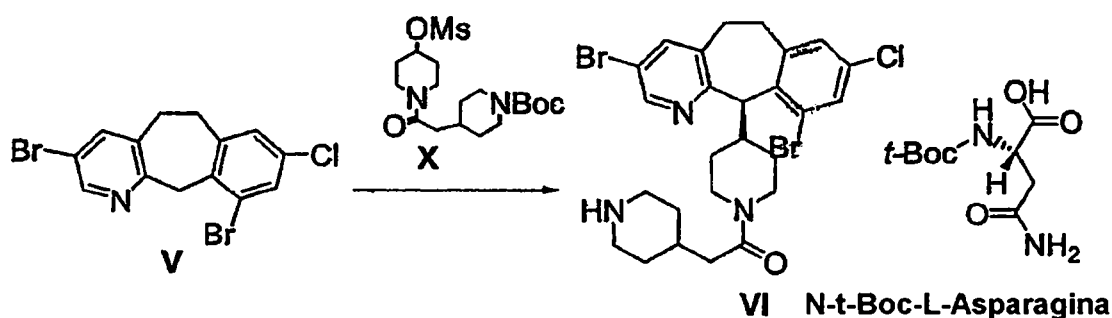
#### Preparación del compuesto V

60



A una suspensión vigorosamente agitada de 100,0 g de mezcla (93,0% de pureza, 0,231 mol) de compuesto IV en forma de una mezcla de isómeros IVA y IVB del Ejemplo 3 en 200 ml de agua a entre 5 y 10°C con barrido de nitrógeno se añadieron 300 ml de disolución de ácido sulfúrico al 98% permitiendo que la temperatura interna se elevara hasta entre 60 y 65°C. La disolución marrón espesa que dio como resultado se enfrió a entre 5 y 10°C. Se añadió ácido hipofosforoso (400 ml, H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> al 50% en agua, 3,85 mol) seguido de una disolución de nitrito de sodio (20,3 g, 0,286 mol) en 100 ml de agua manteniendo la temperatura entre 10 y 20°C. Después de la adición de nitrito de sodio, se añadieron 1,25 ml de emulsión de silicona Antifoam B (J.T. Baker). La mezcla de reacción se calentó a entre 20 y 25°C, se mantuvo durante 2 horas, se calentó adicionalmente a entre 40 y 45°C durante un periodo de 2 horas y se mantuvo durante 4 horas. Al completar la reacción, la suspensión resultante se enfrió hasta entre -5 y 5°C, se mantuvo durante 6 horas y se filtró. La torta se lavó con 200 ml de disolución acuosa de ácido sulfúrico al 30% y se disolvió en 1,5 l de una disolución de metanol desoxigenado que contiene 1% de agua, ácido sulfúrico al 1% y ácido hipofosforoso al 1,3% entre 50 y 60°C. A la disolución marrón resultante se añadieron 10 g de carbón activado (Nuchar SN). Después de 30 minutos, la mezcla se filtró a través de un filtro de 1,27 cm de Celite entre 50 y 60°C. El filtrado se calentó a entre 50 y 60°C y se neutralizó lentamente con 300 ml de una disolución 2:1 de trietilamina (1,42 mol) y metanol hasta un valor del pH de la disolución más alto de 9 (en un papel de pH humedecido con agua). La suspensión resultante se enfrió hasta entre 0 y 5°C en un periodo de 1 hora, se mantuvo durante 2 horas y se filtró. La torta se lavó con metanol, se secó a de 60 a 65°C a vacío y dio 73 g de compuesto V, 8-cloro-3,10-dibromo-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina, en forma de sólido amarillo claro con 82% de rendimiento; p.f. 163-164°C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,38 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,10-3,20 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 154,1, 148,5, 143,9, 141,7, 137,2, 135,8, 133,9, 131,6, 128,7, 125,5, 119,8, 41,7, 32,9, 32,7. Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>ClN: C, 43,37; H, 2,58; N, 3,61; Br, 41,31; Cl, 9,17; Encontrado: C, 43,33; H, 2,66; N, 3,69; Br, 41,06; Cl, 9,11.

## Ejemplo 5

*Etapas de alquilación quiral*

A una mezcla de quinina (175,0 g, 539,4 mmol, 2,1 equivalentes molares), 8-cloro-3,10-dibromo-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilo (compuesto V, 100,0 g, 258,1 mmol, 1,0 equivalentes molares obtenido del Ejemplo 4), y 1-(N-[(terc-butiloxi)carbonil]-4-piperidinil)acetil-4-mesiloxi-piperidina (X, 125,0 g, 309,0 mmol, 1,2 equivalentes molares) del Ejemplo 4 suspendida en una mezcla de etilbenceno (600 ml) y tolueno (400 ml) se añade 2-isopropilammina (73,1 ml, 70,8 g, 523,9 mmol, 2,0 equivalentes molares). La suspensión resultante se desgasificó y purgó con nitrógeno tres veces para retirar cualquier oxígeno disuelto. Manteniendo la temperatura de la mezcla entre 15°C y 25°C, se añade lentamente una disolución de complejo de diisopropilamida de litio-mono(tetrahidrofurano) en etilbenceno, ciclohexano, o tolueno a una concentración de 1,0 a 2,2 molar hasta que la mezcla de reacción se vuelve de un color rojo profundo (típicamente 539,4 mmol, 2,1 equivalentes molares). Se añade a continuación agua (3,43 ml, 3,3 g, 185,8 mmol, 0,7 equivalentes molares), y la mezcla de reacción cambia de color rojo profundo a un color amarillo anaranjado. De nuevo manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción entre 15°C y 25°C, se añade lentamente una segunda porción de la disolución del complejo de diisopropilamida de litio-mono(tetrahidrofurano) en etilbenceno, ciclohexano o tolueno a una concentración de 1,0 a 2,2 molar hasta que la mezcla de reacción se vuelve de color rojo profundo (típicamente 185,8 mmol, 0,7 equivalentes molares). La temperatura de la mezcla se ajusta a continuación a entre 15°C y 40°C, y durante un periodo de 4 a 10 horas, se añade una tercera porción de la disolución de complejo de diisopropilamida de litio-mono(tetrahidrofurano) en etilbenceno, ciclohexano, o tolueno a una concentración de 1,0 a 2,5 molar (335,5 mmol, 1,3 equivalentes molares). Después de agitar durante una hora adicional a entre 15 y 40°C, la mezcla se enfría a entre 0 y 10°C, se enfría rápidamente por adición de agua (300 ml), y se agita durante unas 4 a 6 horas adicionales para precipitar la quinina. Después de la filtración, se separan las capas, y la capa orgánica se lava con porciones de HCl 2N hasta que el pH está por debajo de 2.

## ES 2 285 252 T3

Manteniendo la temperatura entre 15°C y 25°C, se añade HCl 6N (400 ml) a la capa orgánica resultante. Después de agitar durante una a dos horas, la mezcla se diluye con agua (300 ml) y se enfría a entre 0°C y 10°C. Las capas se separan y la capa acuosa ácida que contiene el producto se mantiene entre 0°C y 10°C. La capa orgánica de desecho se neutraliza con bicarbonato de sodio acuoso y se desecha.

5

En un recipiente de reacción separado, se combinan tolueno de nueva aportación (1000 ml) e hidróxido de sodio acuoso (450 ml de 25% peso/v, o 270 ml de 40% peso/v). La capa de producto acuoso ácido se añade lentamente a continuación manteniendo la temperatura de la mezcla entre 0° y 30°C. Después de comprobar el pH de la mezcla final para asegurar que el pH está por encima de 13, la mezcla se mantiene entre 20° y 25°C durante una hora adicional. Las capas se separan, y la fase orgánica que ahora contiene el producto se lava con una disolución diluida de carbonato de potasio (500 ml de 5% peso/v) y se separan. La fase orgánica se concentra a vacío hasta aproximadamente 500 ml. En un recipiente de reacción separado se suspende N- $\alpha$ -t-Boc-L-asparagina (56,0 g, 241,2 mmol, 0,9 equivalentes molares) en una mezcla de tolueno (582 ml) y alcohol metílico (48 ml). La suspensión se calienta a entre 55 y 65°C. Se transfiere una porción de la disolución de producto concentrado (VI) (de 7 a 20%) durante 30 minutos a la suspensión caliente de N- $\alpha$ -t-Boc-asparagina. En un recipiente separado, se prepara una suspensión de un ejemplo previo del producto (VI, N- $\alpha$ -t-Boc-asparagina) (1,8 g, 2,17 mmol, 0,008 equivalentes molares en tolueno (20 ml), a continuación se transfiere a la suspensión caliente de N- $\alpha$ -t-Boc-asparagina. El resto de la disolución del producto concentrado (VI) (de 80 a 93%) se añade durante 2 horas a la mezcla de cristalización, manteniendo la temperatura entre 55 y 65°C, tiempo durante el cual el producto cristaliza en la disolución. Un lavado de tolueno (50 ml) sigue a la disolución de producto concentrado (VI). La mezcla se mantiene a de 55 a 65°C durante unos 30 minutos adicionales, a continuación se enfría a entre 20°C y 25°C durante una hora. El producto (VI, N- $\alpha$ -t-Boc-asparagina) se aísla por filtración y se lava con tolueno (600 ml). Después de secar, los rendimientos típicos son de 75 a 82% con valores de ee de 98,0 a 99,5%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 9,58 (s ancho, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,52 (t, J=2,8 Hz, 1H), 7,47 (t, J=2,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J=2,6 Hz, 1H), 6,81 (s ancho, 1H), 6,30 (s ancho, 1H), 5,92 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,86 (dd, J<sub>1</sub>=5,5 Hz, J<sub>2</sub>=10,3 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,18 (m 1H), 3,80 (t, J=13,8 Hz, 1H), 3,59 (tt, J<sub>1</sub>=4,6 Hz, J<sub>2</sub>=13,8 Hz, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,24 (dt, J<sub>1</sub>=4,2 Hz, J<sub>2</sub>=17,6 Hz, 1H), 2,95 (t, J=15,8 Hz, 1H), 2,79 (m, 5H), 2,66 (dd, J<sub>1</sub>=4,1 Hz, J<sub>2</sub>=14,7 Hz, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,25 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,07 (s ancho, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,39 (m, 16 H).

### 30 Ejemplo 6

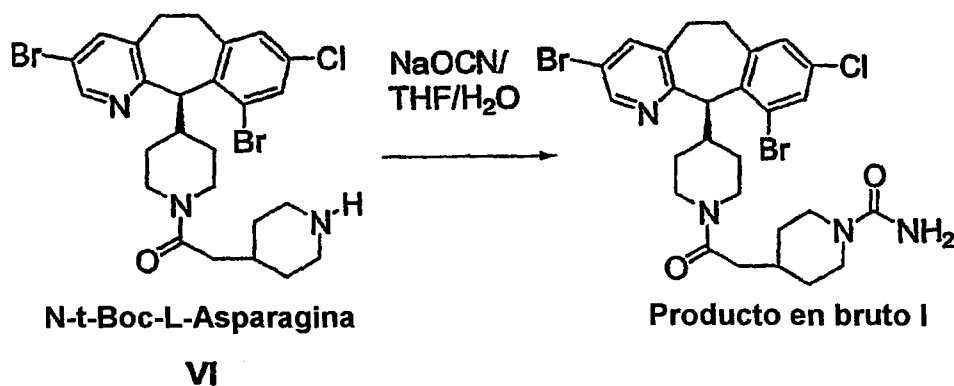
#### Preparación de I (en bruto)

35

40

45

50



A una mezcla de VI, sal de N-t-Boc-L-asparagina (10 g, 12,1 mmol) del Ejemplo 5, se añadió NaOCN (1,8 g, 27,7 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,3 g, 2,4 mmol), y tetrahydrofurano (THF) (40 ml) se añadió agua (20 ml) a de 20 a 25°C. La suspensión resultante se agitó durante 4 h a de 40 a 45°C hasta que la reacción es completa. Se añadieron n-butanol (n-BuOH) (50 ml) y agua (50 ml) a la disolución y la mezcla se enfrió a de 20 a 25°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa acuosa se separó y re-extrajo con n-BuOH (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua dos veces. La capa orgánica se trató con Darco a 40°C. Después de la filtración, la disolución orgánica se concentró a vacío hasta 30 ml y se añadió metil-(terc-butil)-éter (70 ml) y la mezcla se enfrió a de 0 a 5°C para cristalización. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar 7,3 g de I en bruto (rendimiento del 95%). P.f. 222-223°C.

65

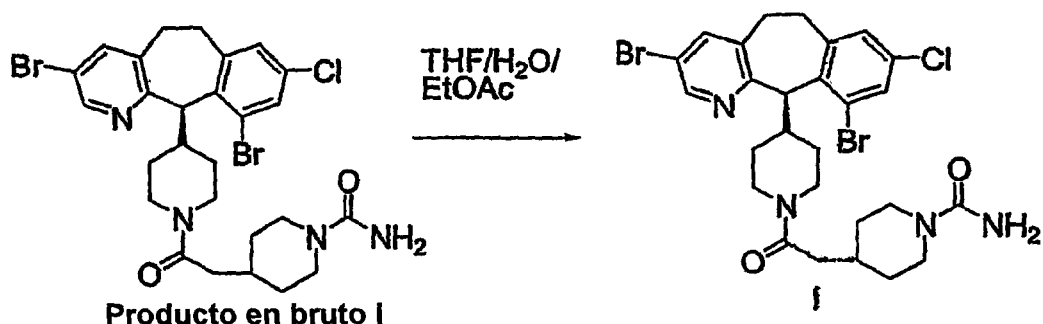
## Ejemplo 7

## Cristalización de I en bruto

5

10

15



20

25

30

35

A un matraz de 2 l equipado con agitador mecánico y un condensador se cargaron 50,0 g de I en bruto del Ejemplo 6 y 250 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 40 ml de agua con agitación. La suspensión se calentó a de 60 a 65°C hasta que se obtuvo una disolución completa. La disolución se filtró a de 50° a 60°C y se lavó con 25 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 250 ml de acetato de etilo y la disolución se concentró hasta un volumen de 250 ml por destilación atmosférica. Se añadieron 200 ml de acetato de etilo y la mezcla se concentró hasta un volumen de 250 ml a presión atmosférica. La mezcla se enfrió a de 20 a 25°C durante un periodo de 1 h, a continuación se agitó a de 20° a 25°C durante 1 h. El sólido resultante se filtró, se lavó con 25 ml de acetato de etilo y se secó en un horno a vacío a de 55°C a 65°C para dar 48,0 g (rendimiento del 96%, >99% químicamente puro y >98% de ee) de compuesto I. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,38 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J=2,2 Hz, 1H), 4,82 (dd, J=10,3 4,2 Hz, 1H), 4,53 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,90-3,70 (m, 3H), 3,55 (tt, J=13,8, 4,3 Hz, 1H), 3,20 (dt, J=17,6, 4,2 Hz, 1H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 4H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 2H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,70 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,48-1,00 (m, 6H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, dos rotámetros) 169,5, 158,3, 155,1, 155,0, 146,8, 144,1, 144,1, 137,8, 137,7, 136,3, 136,2, 132,4, 130,4, 129,8, 129,7, 126,7, 126,7, 118,8, 58,3, 58,2, 45,4, 45,3, 43,9, 41,4, 41,2, 40,8, 39,0, 38,9, 33,1, 32,7, 32,0, 31,8, 31,4, 31,3, 30,8, 30,6. Análisis Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 50,76; H, 4,89; N, 8,77. Encontrado C, 50,84; H, 4,77; N, 8,73.

## Ejemplo Comparativo 8

40

45

50

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 6 de la patente de EE.UU. No. 6.307.048 excepto que se varió la base y se añadió un aditivo orgánico éter o amina listado en la tabla a continuación durante la etapa de alquilación enantioselectiva. A una mezcla de 1,0 equivalentes de V, 1,2 equivalentes de X, 2,1 equivalentes de quinina y el aditivo orgánico éter o amina listado en la Tabla para el Ejemplo Comparativo 8, se añadió secuencialmente, 2,1 equivalentes del LDA-THF (1-2 molar en etilbenceno), 0,7 equivalentes de agua, y 0,7 equivalentes de LDA-THF (1-2 molar en etilbenceno). Se ajustó la temperatura a entre 15° y 40°C. El compuesto de t-Boc de fórmula VI se aisló y se midió el valor del % de ee. Se varió la cantidad de aditivo orgánico de 1 a 3 equivalentes. El grupo protector t-Boc se podría retirar por hidrólisis ácida, por ejemplo, con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 20% como se describe en el Ejemplo 6 de la patente de EE.UU. No. 6.307.048 para formar la base libre, es decir, el compuesto de fórmula VI en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno. La enantioselectividad de la base libre (dada en la Tabla a continuación) se puede mejorar adicionalmente por cristalización de la sal de adición de ácido formada poniendo en contacto la base libre del compuesto de fórmula VI con por lo menos un equivalente de un ácido orgánico quiral tal como N-α-t-Boc-asparagina o N-acetil-L-fenilalanina.

55

60

65

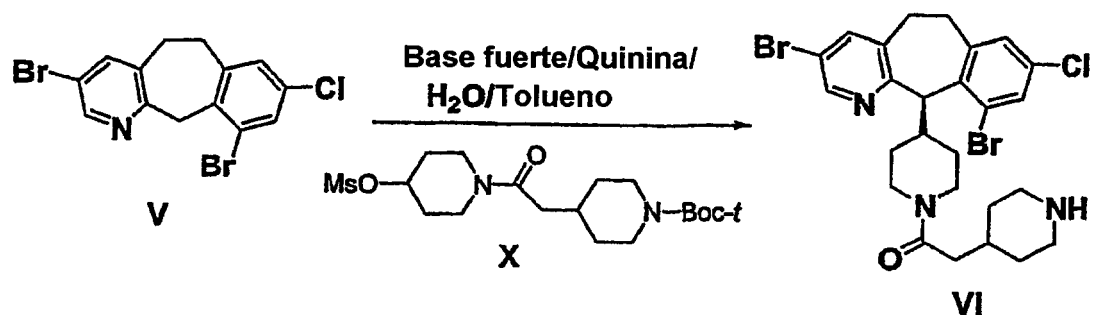


TABLA PARA EL EJEMPLO COMPARATIVO 8

Exp.	BASE	Aditivo orgánico éter o amina	Cantidad de aditivo (eq.)	% de ee <sup>3</sup>	Rendimiento
1	LDA <sup>1</sup>	Ninguno	0	60-83	90%
2	LDA	t-BuOMe	1	90	95%
3	N-butyl-N-fenilamida de Li	TMEDA <sup>2</sup>	1	90	88%
4	LDA	isopropilamina	3	89	98%
5	LDA	2-isopropilanilina	2	88	97%
6	LDA	N-etilanilina	1	88	98%
7	LDA	N-fenil-N-bencilamina/TMEDA	3:1	91	93%
8	N-etil-fenilamida de Li	N-fenil-N-naftil-amina	1	96	86%

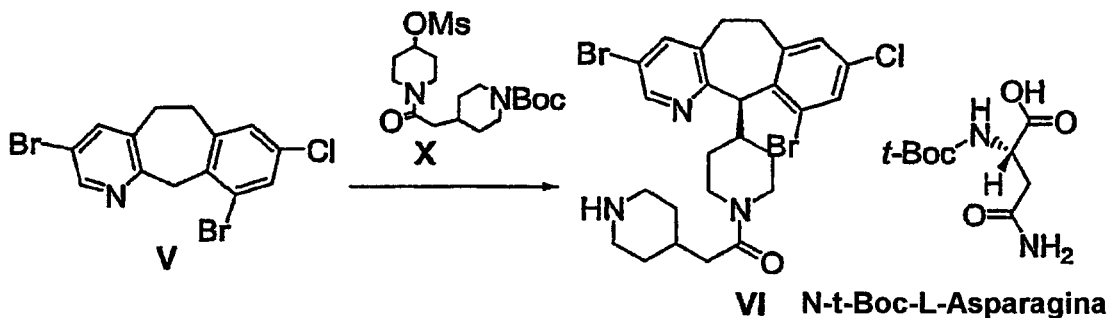
Nota: 1. LDA = diisopropilamida de litio

2. TMEDA = tetrametiletilendiamina.

3. % de ee medido en la base libre de fórmula VI en la que R<sub>1</sub> es H.

#### Ejemplo 9

Alquilación enantioselectiva con el complejo básico LDA-mono(tetrahidrofurano)-2-isopropilanilina



#### Preparación del complejo básico LDA-mono-THF/2-isopropilanilina

A una disolución de LDA (complejo de diisopropilamida de litio-mono(tetrahidrofurano) en tolueno o ciclohexano o etilbenceno a una concentración de 1,0 a 2,2 mol) (169 ml a concentración 2 M) a 0°-10°C se añadió gota a gota 2-isopropilanilina (23,4 ml, 180 mmol). La temperatura se controló a de 20 a 25°C durante la adición. Después de que se agita la mezcla durante 10 minutos, está lista para la siguiente reacción de alquilación.

#### Reacción de alquilación

A una mezcla de quinina (42,0 g, 129,5 mmol, 2,1 equivalentes molares), 8-cloro-3,10-dibromo-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilo (V, 24,0 g, 61,9 mmol, 1,0 equivalentes molares) (compuesto V), y 1-(N-terc-butiloxi)carbonil-4-piperidinil)acetil-4-mesiloxi-piperidina (X, 30,0 g, 74,2 mmol, 1,2 equivalentes molares) se añaden etilbenceno (144 ml) y tolueno (96 ml). La suspensión resultante se desgasifica y purga con nitrógeno tres veces para retirar cualquier oxígeno disuelto. Manteniendo la temperatura de la mezcla a entre 15° y 25°C, se añade lentamente una disolución de LDA preparada anteriormente hasta que la mezcla de reacción se vuelve de un color rojo profundo (74 ml, 2,1 equivalentes molares). Se añade a continuación agua (0,8 ml, 44,4 mmol, 0,7 equivalentes molares), y la mezcla de reacción cambia del color rojo profundo a un color amarillo anaranjado. Manteniendo de

## ES 2 285 252 T3

nuevo la temperatura de la mezcla de reacción a entre 15°C y 25°C, se añade lentamente otra porción de la disolución de LDA preparada anteriormente hasta que la reacción se vuelve de color rojo profundo (24 ml, 0,7 equivalentes molares). La temperatura de la mezcla se ajusta a continuación a entre 15°C y 40°C, y en un periodo de 2 a 10 horas, se añade una tercera porción de la disolución de LDA preparada anteriormente (46 ml, 1,3 equivalentes molares).

5 Después de agitar una hora adicional a entre 15 y 40°C, la mezcla se enfría a entre 0 y 10°C, se enfría rápidamente por la adición de agua (75 ml), y se agita durante unas 4 a 6 horas adicionales para precipitar la quinina. Después de la filtración, se separan las capas, y la capa orgánica se lava con porciones de HCl 2 N hasta que el pH está por debajo de 2.

10 Manteniendo la temperatura entre 15° y 25°C, se añade HCl 6 N (96 ml) a la capa orgánica resultante. Después de agitar durante una a dos horas, la mezcla se diluye con agua (72 ml) y se enfría a entre 0° y 10°C. Las capas se separan y la capa ácida que contiene el producto se mantiene a entre 0° y 10°C. La capa orgánica de desecho se neutraliza con bicarbonato de sodio acuoso y se desecha.

15 En un recipiente separado, se combinan tolueno de nueva aportación (240 ml) e hidróxido de sodio acuoso (108 ml, de 25% peso/v, o 65 ml de 40% peso/v). La capa de producto acuoso ácido se añade a continuación lentamente manteniendo la temperatura de la mezcla entre 0° y 30°C. Después de comprobar el pH de la mezcla final para asegurar que el pH está por encima de 13, la mezcla se mantiene entre 20° y 25°C durante una hora adicional. Las capas de separan, y la fase orgánica que ahora contiene el producto se lava con una disolución diluida de carbonato de potasio

20 (120 ml de 5% peso/v) y se separa. La fase orgánica se concentra a vacío hasta aproximadamente 120 ml de una disolución de producto concentrado (VI). Se aísla una muestra de la base libre (VI) de la disolución de producto concentrado, y se seca. La selectividad de la base libre (VI) antes de la formación de la sal varía de 84 a 87% de ee. En un recipiente de reacción separado, se suspende N- $\alpha$ -t-Boc-L-asparagina (13,2 g, 57,9 mmol, 0,9 equivalentes molares) en una mezcla de tolueno (155 ml) y alcohol metílico (8,7 ml). La suspensión se calienta a continuación a entre 55

25 y 65°C. Una porción de la disolución concentrada de producto (VI) (de 7 a 20%) se transfiere en 30 minutos a la suspensión caliente de N- $\alpha$ -t-Boc-L-asparagina. En un recipiente separado, se prepara una suspensión de una muestra previa del producto (VI N- $\alpha$ -t-Boc-L-asparagina) (0,4 g, 0,5 mmol, 0,008 equivalentes molares) en tolueno (5 ml), a continuación se transfiere a la suspensión de N- $\alpha$ -t-Boc-L-asparagina caliente. El resto de la disolución concentrada de producto (VI) (de 80 a 93%) se añade en 2 horas a la mezcla de cristalización, manteniendo la temperatura entre

30 55 y 65°C, tiempo durante el que el producto cristaliza en la mezcla. Sigue un lavado con tolueno (12 ml) de la disolución concentrada de producto (VI). La mezcla se mantiene a de 55 a 65°C durante unos 30 minutos adicionales, a continuación se enfría a entre 20°C y 25°C durante una hora. El producto (VI N- $\alpha$ -t-Boc-L-asparagina) se aísla por filtración y se lava con tolueno (144 ml). Después de secar, los rendimientos típicos son de 75 a 82%, y las selectividades varían de 98,0 a 99,5% de ee. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 9,58 (1H, s ancho); 8,41 (1H, s);

35 7,52 (1H, t, J=2,8 Hz); 7,47 (1H, t, J=2,0 Hz); 7,11 (1H, t, J=2,6 Hz); 6,81 (1H, s ancho); 6,30 (1H, s ancho); 5,92 (1H, d, J=6,4 Hz); 4,86 (1H, dd, J<sub>1</sub>=5,5 Hz, J<sub>2</sub>=10,3 Hz); 4,53 (1H, m); 4,18 (1H, m); 3,80 (1H, t, J=13,8 Hz); 3,59 (1H, tt, J<sub>1</sub>=4,6 Hz, J<sub>2</sub>=13,8 Hz); 3,37 (2H, m); 3,24 (1H, dt, J<sub>1</sub>=4,2 Hz, J<sub>2</sub>=17,6 Hz); 2,95 (1H, t, J=15,8 Hz); 2,79 (5H, m); 2,66 (1H, dd, J<sub>1</sub>=4,1 Hz, J<sub>2</sub>=14,7 Hz); 2,36 (2H, m); 2,25 (2H, t, J=6,2 Hz); 2,07 (1H, s ancho); 1,85 (2H, m); 1,39 (16H, m).

40

45

50

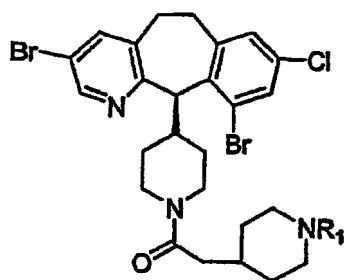
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento enantioselectivo para preparar un compuesto representado por la fórmula VI

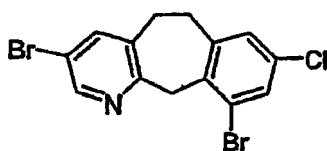


VI

en la que  $R_1$  es H o un grupo protector;

o una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula VI con un ácido orgánico quiral en la que  $R_1$  es H;

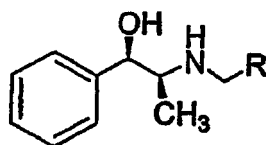
que comprende poner en contacto un compuesto representado por la fórmula V



V

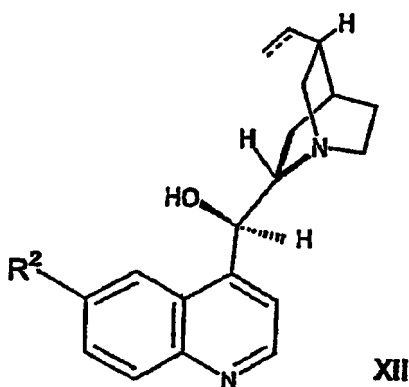
en un disolvente orgánico inerte con por lo menos alrededor de una cantidad equivalente de cada uno de:

(i) un aminoalcohol quiral representado por la fórmula XI



XI

en la que R es un arilo, alquilarilo, alcoxiarilo, arilarilo, heteroarilo o grupo arilo policíclico de fórmula XII



XII

en la que en la fórmula XII, la línea discontinua representa un segundo enlace opcional y en la que  $R^2$  se selecciona de alcoxi, alcoxiarilo, ariloxi, arilalcoxi, y  $NR^A R^B$ , en la que  $R^A$  y  $R^B$  son independientemente alquilo o arilo, y  $R^2$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi;

## ES 2 285 252 T3

(ii) un compuesto representado por la fórmula X



15 en la que LG es un grupo saliente y R<sub>1</sub> es H o un grupo protector; y

(iii) un aditivo orgánico éter o amina o sus mezclas para formar una mezcla de reacción;

20 añadiendo a continuación a la mezcla de reacción por lo menos una cantidad equivalente de una base fuerte no nucleófila en un disolvente orgánico y añadiendo opcionalmente una cantidad equivalente de agua o un alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> para producir el compuesto representado por la fórmula VI.

25 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la base fuerte no nucleófila es una base de litio seleccionada de diisopropilamida de litio, N-butil-N-fenil-amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, y N-etil-N-fenil-amida de litio.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el aditivo orgánico éter o amina es un éter alquílico, una alquilamina, una arilamina o una de sus mezclas.

30 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el aditivo orgánico éter o amina es 2-isopropilanilina, tetrametiletilendiamina ("TMEDA") o N-etilanilina, N-fenil-N-bencilamina o N-fenil-1 o 2-naftil-amina o sus mezclas.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reacción se realiza en atmósfera inerte.

35 6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que se añade agua a la mezcla de reacción que comprende el compuesto V, el aminoalcohol quiral, el compuesto X, el aditivo orgánico, y la base fuerte no nucleófila.

40 7. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente añadir de alrededor de 0,5 a alrededor de 1,2 equivalentes de agua a la mezcla de reacción que comprende de alrededor de 0,7 a alrededor de 1,2 equivalentes de compuesto V, de alrededor de 1,0 a alrededor de 0,5 equivalentes del aminoalcohol quiral, el compuesto X, de alrededor de 1,0 a alrededor de 3,0 equivalentes del aditivo orgánico, y de alrededor de 0,9 a alrededor de 1,1 equivalentes de la base fuerte no nucleófila.

45 8. El procedimiento de la reivindicación 7, que comprende adicionalmente añadir de alrededor de 1,8 a alrededor de 2,4 equivalentes adicionales de la base fuerte no nucleófila, en dos porciones aproximadamente iguales, a la mezcla de reacción resultante formada añadiendo agua.

50 9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el aminoalcohol quiral es quinina o un derivado de quinina de fórmula XII.

55 10. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente tratar el compuesto de fórmula VI en la que R<sub>1</sub> es un grupo protector con suficiente ácido acuoso para producir una mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula VI en la que R<sub>1</sub> es H, y añadiendo a la mezcla de reacción por lo menos alrededor de un equivalente de un ácido orgánico quiral para formar una sal de adición de ácido, y aislando a continuación la sal de adición de ácido y poniendo en contacto a continuación la sal de adición de ácido aislada resultante con suficiente base en un disolvente para formar el compuesto de fórmula VI en la que R<sub>1</sub> es H.

60 11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el ácido orgánico quiral es N- $\alpha$ -(terc-butoxicarbonil)-L-asparagina, ácido di-p-toluoil-L-tartárico, N-(terc-butoxi-carbonil)-L-prolina, ácido (S)-(-)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico, N-acetil-L-fenilalanina o ácido (1R)-(+)-canfánico.

12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el aminoalcohol quiral es quinina.

65 13. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que en el compuesto X, LG es mesilato, y R<sub>1</sub> es t-butoxicarbonilo.

14. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que:

## ES 2 285 252 T3

(a) se añaden de alrededor de 1,2 a 1,4 equivalentes de la base fuerte no nucleófila a una disolución que contiene:

(i) un equivalente del compuesto de fórmula V,

(ii) de alrededor de 1,0 a alrededor de 2,0 equivalentes del compuesto de fórmula X, y

(iii) de alrededor de 1,0 a alrededor de 4,0 equivalentes del aminoalcohol quiral XI o XII, y

(iv) por lo menos alrededor de 1,0 equivalentes del aditivo orgánico éter o amina,

manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción formada de este modo a de alrededor de 5°C a alrededor de 50°C;

(b) la mezcla de la etapa (a) se enfría hasta de alrededor de 0°C a alrededor de 10°C, y se añaden de alrededor de 0,1 a alrededor de 3,0 equivalentes de agua;

(c) se añaden de alrededor de 0,9 a alrededor de 1,1 equivalentes adicionales de la base fuerte no nucleófila a la mezcla de la etapa (b) manteniendo la temperatura a de alrededor de 0°C a alrededor de 10°C; y

(d) la temperatura de la mezcla de la etapa (c) se eleva a de alrededor de 10°C a alrededor de 50°C y se añaden de alrededor de 1,0 a alrededor de 1,5 equivalentes adicionales de la base fuerte no nucleófila manteniendo la temperatura a de alrededor de 10°C a alrededor de 50°C.

15. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que:

(a) se añaden alrededor de 1,3 equivalentes de la base fuerte no nucleófila a una disolución que contiene:

(i) un equivalente del compuesto de fórmula V,

(ii) de alrededor de 1,0 a alrededor de 1,5 equivalentes del compuesto de fórmula X, y

(iii) de alrededor de 1,2 a alrededor de 3,5 equivalentes del aminoalcohol quiral XI o XII, y

(iv) de alrededor de 1,0 a alrededor de 4,0 equivalentes del aditivo orgánico éter o amina,

manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción formada de este modo a de alrededor de 10°C a alrededor de 45°C;

(b) la mezcla de la etapa (a) se enfría hasta de alrededor de 0°C a alrededor de 5°C, y se añaden de alrededor de 0,5 a alrededor de 1,2 equivalentes de agua;

(c) se añaden alrededor de 1,0 equivalentes adicionales de la base fuerte no nucleófila a la mezcla de la etapa (b) manteniendo la temperatura a de alrededor de 0°C a alrededor de 8°C; y

(d) la temperatura de la mezcla de la etapa (c) se eleva a de alrededor de 15°C a alrededor de 45°C y se añaden de alrededor de 1,1 a alrededor de 1,4 equivalentes adicionales de la base fuerte no nucleófila manteniendo la temperatura a de alrededor de 15°C a alrededor de 45°C.

16. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que:

(a) se añaden alrededor de 1,3 equivalentes de la base fuerte no nucleófila a una disolución que contiene:

(i) un equivalente del compuesto de fórmula V,

(ii) de alrededor de 1,1 a alrededor de 1,3 equivalentes del compuesto de fórmula X, y

(iii) de alrededor de 1,3 a alrededor de 3,0 equivalentes del aminoalcohol quiral XI o XII, y

(iv) de alrededor de 1,2 a alrededor de 3,0 equivalentes del aditivo orgánico éter o amina,

manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción formada de este modo a de alrededor de 15°C a alrededor de 25°C;

(b) la mezcla de la etapa (a) se enfría hasta de alrededor de 0°C a alrededor de 5°C, y se añaden de alrededor de 0,5 a alrededor de 1,0 equivalentes de agua;

(c) se añaden alrededor de 1,0 equivalentes adicionales de la base fuerte no nucleófila a la mezcla de la etapa (b) manteniendo la temperatura a de alrededor de 0°C a alrededor de 8°C; y

## ES 2 285 252 T3

(d) la temperatura de la mezcla de la etapa (c) se eleva a de alrededor de 15°C a alrededor de 40°C y se añaden de alrededor de 1,1 a alrededor de 1,4 equivalentes adicionales de la base fuerte no nucleófila manteniendo la temperatura a de alrededor de 15°C a alrededor de 40°C.

5 17. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico inerte se selecciona del grupo que consiste en: tolueno, benceno, ciclohexano, tetrahidrofurano, anisol, clorobenceno, y sus mezclas.

18. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente inerte orgánico se selecciona del grupo que  
10 consiste en: tolueno, etilbenceno y una de sus mezclas.

19. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente inerte orgánico es una mezcla de tolueno y etilbenceno en la que la relación v/v de tolueno a etilbenceno varía de 1:5 a 1:1.

20. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el aminoalcohol quiral es quinina, la base no nucleófila de  
15 litio es diisopropilamida de litio, el aditivo orgánico éter o amina es 2-isopropilanilina o una mezcla 3:1 de N-fenil-N-bencil-amina y TMEDA, el disolvente es tolueno, y se añade agua después de la primera adición de diisopropilamida de litio; y se añaden en dos porciones iguales de alrededor de 2,0 a alrededor de 3,0 equivalentes adicionales de diisopropilamida de litio, en forma de diisopropilamida de litio-THF.

21. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que a una mezcla de 1,0 equivalentes del compuesto V, 1,2  
20 equivalentes del compuesto X, 2,1 equivalentes de quinina, y 2,0 equivalentes de 2-isopropilanilina, se añaden secuencialmente 2,1 equivalentes de diisopropilamida de litio-THF (de 1 a 2 molar en etilbenceno), 0,7 equivalentes de agua, y 0,7 equivalentes de diisopropilamida de litio-THF, en el que la temperatura de la mezcla de reacción formada de este modo se ajusta a entre 15° y 40°C, y se añade una tercera porción de 1,3 equivalentes de diisopropilamida de litio-THF  
25 durante un periodo de 4 a 10 horas.

22. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que se premezclan 1,0 equivalentes del diisopropilamida de litio-THF en etilbenceno con 0,5 equivalentes de isopropilanilina, y a continuación a una mezcla de 1,0 equivalentes de compuesto V, 1,1 equivalentes de compuesto X, y 1,5 equivalentes de quinina se añaden secuencialmente 2,1  
30 equivalentes del complejo básico de diisopropilamida de litio-THF/2-isopropilanilina, 0,7 equivalentes de agua, y 0,7 equivalentes de complejo básico de diisopropilamida de litio-THF/2-isopropilanilina, y la temperatura de la mezcla se ajusta a entre 15° y 40°C, y se añade una tercera porción de 1,3 equivalentes de complejo básico de diisopropilamida de litio-THF/2-isopropilanilina durante 3 a 10 horas.

23. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 21 y 22, que comprende adicionalmente la cristalización de la sal de adición de ácido formada poniendo en contacto la base libre VI con por lo menos un equivalente de un ácido quiral seleccionado del grupo que consiste en: N- $\alpha$ -t-Boc-L-asparagina y N-acetil-L-fenilalanina.

40

45

50

55

60

65