

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 374**

51 Int. Cl.:

C07B 37/12 (2006.01)
C07C 2/52 (2006.01)
C07C 61/22 (2006.01)
C07C 67/347 (2006.01)
C07C 69/608 (2006.01)
C07B 31/00 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01)
C07C 213/02 (2006.01)
C07C 209/88 (2006.01)
C07C 215/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2016** **PCT/US2016/043511**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2017** **WO17019487**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2016** **E 16831114 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2020** **EP 3325432**

54 Título: **Métodos de síntesis del hidrocloreuro de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol e intermedios útiles en los mismos**

30 Prioridad:

24.07.2015 US 201562196363 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.04.2021

73 Titular/es:

CELGENE CORPORATION (100.0%)
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901, US

72 Inventor/es:

CONNOLLY, TERRENCE JOSEPH;
MAN, HON-WAH;
NAGARAJAN, PERIYANDI;
RAJENDIRAN, CHINNAPILLAI y
VENKATESWARLU, JASTI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 819 374 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

Métodos de síntesis del hidrocloreto de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol e intermedios útiles en los mismos

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos con No de Serie 62/196.363, presentada el 24 de julio de 2015.

5 **Campo**

En la presente memoria se proporcionan métodos e intermedios para preparar el hidrocloreto de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol, que son útiles para la preparación de compuestos útiles para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la ruta de JNK.

Antecedentes

- 10 La conexión entre la fosforilación anormal de proteínas y la causa o consecuencia de enfermedades se conoce desde hace más de 20 años. Por consiguiente, las proteínas quinasas se han convertido en un grupo muy importante de dianas farmacológicas. [Véase, Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002), Gaestel et al. *Curr. Med. Chem.* 14: 2214-2223 (2007); Grimminger et al. *Nat. Rev. Drug Disc.* 9(12):956-970 (2010)]. Se han utilizado diversos inhibidores de proteínas quinasas a nivel clínico en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, tales como cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo artritis reumatoide y psoriasis (Véase Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001); Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems, *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)).

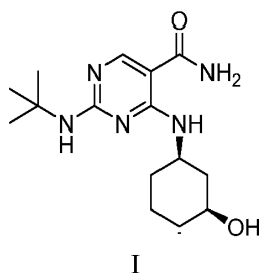
- 20 JNK es una serina/treonina quinasa expresada de forma ubicua perteneciente, junto con ERK (quinasa regulada extracelular) y p38, a la familia de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK). (Kyriakis JM, *Sci. STKE* (48):pe1 (2000); Whitmarsh AJ, et al. *Sci. STKE* (1):pe1 (1999); Schramek H, *News Physiol. Sci.* 17:62-7 (2002); Ichijo H, *Oncogene* 18(45):6087-93 (1999)). Las MAPK son mediadores importantes de la transducción de señales desde la superficie celular al núcleo, que usan cascadas de fosforilación para generar una respuesta coordinada de una célula a un estímulo externo mediante la fosforilación de proteínas intracelulares seleccionadas, incluyendo factores de transcripción. Además, JNK también fosforila proteínas no nucleares, por ejemplo, IRS-1 y miembros de la familia Bcl-2. (Davis RJ, *Trends Biochem. Sci.* 9(11):470-473 (1994); Seger R et al., *FASEB J.*, 9(9):726-35 (1995); Fanger GR et al., *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 7(1):67-74 (1997)).

- 30 La elucidación de la complejidad de las rutas de las proteínas quinasas y la complejidad de la relación e interacción entre las diversas proteínas quinasas y las rutas de las quinasas resalta la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos que puedan actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de proteínas quinasas que tengan actividad beneficiosa sobre múltiples quinasas o múltiples rutas de quinasas. El compuesto denominado químicamente 2-(*tert*-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida (denominado alternativamente 2-[(1,1-dimetiletil)amino]-4-[(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino]-5-pirimidinacarboxamida; y referido en la presente memoria como "Compuesto I"), un inhibidor de la ruta de JNK, se describe en la Publicación de la Solicitud de Patente de EE. UU. No. 2013/0029987, publicada el 31 de enero de 2013, Pub. Internacional No. WO 2012/145569 y Solicitud de Patente de EE. UU. No. 14/608.314, presentada el 29 de enero de 2015. WO 2010/027500 describe la preparación de metilamino ciclohexanoles ópticamente resueltos. Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de nuevos procesos para la preparación del Compuesto I.

La mención o identificación de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no debe interpretarse como una admisión de que la referencia sea la técnica anterior a la presente solicitud.

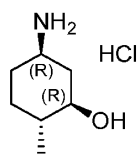
40 **Resumen**

En la presente memoria se proporcionan procesos e intermedios útiles para la preparación del Compuesto I:



que tiene el nombre 2-(*tert*-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida, que es útil para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la ruta de JNK.

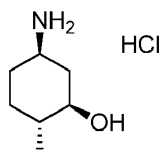
- 45 En particular, en la presente memoria se proporcionan procesos para preparar un compuesto de fórmula (A):



(A)

que tiene el nombre hidrocloreto de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol.

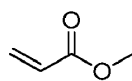
Se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (A),



(A)

comprende las etapas de:

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (1),



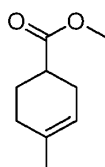
(1)

5 con un compuesto de fórmula (2),



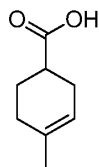
(2)

en presencia de un ácido de Lewis en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (3),



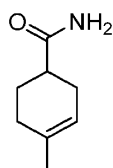
(3)

(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (3) de la etapa (a) con una base acuosa para proporcionar un compuesto de fórmula (4),



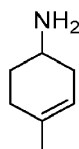
(4)

10 (c) poner en contacto el compuesto de fórmula (4) de la etapa (b) con DMF y un agente clorante en un disolvente orgánico, seguido del tratamiento del derivado de cloruro de ácido resultante con amoníaco acuoso para proporcionar un compuesto de fórmula (5),



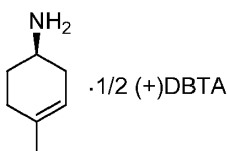
(5) ;

(d) poner en contacto el compuesto de fórmula (5) de la etapa (c) con una disolución acuosa de NaOH y NaOCl para proporcionar un compuesto de fórmula (6),



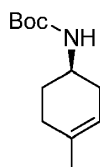
(6) ;

(e) poner en contacto el compuesto de fórmula (6) de la etapa (d) con monohidrato del ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (7),



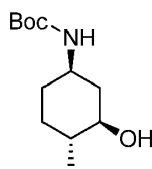
(7) ;

5 (f) poner en contacto el compuesto de fórmula (7) de la etapa (e) con una base acuosa, seguido del tratamiento de la base libre resultante con Boc₂O en un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula (8),



(8) ;

(g) poner en contacto el compuesto de fórmula (8) de la etapa (f) con una mezcla de un agente reductor, un auxiliar quiral y un ácido de Lewis en un disolvente, seguido de un tratamiento con un oxidante en presencia de una base para proporcionar un compuesto de fórmula (9),



(9) ; y

10 (h) poner en contacto el compuesto de fórmula (9) de la etapa (g) con una disolución de ácido clorhídrico en un disolvente para proporcionar el compuesto de fórmula (A). En una realización, el ácido de Lewis de la etapa (a) es AlCl₃. En una realización adicional, el disolvente de la etapa (a) es DCM. En una realización, la base de la etapa (b) es NaOH. En una realización, el agente clorante de la etapa (c) es SOCl₂. En una realización adicional, el disolvente orgánico de la etapa (c) es DCM. En una realización, el disolvente de la etapa (e) es MeOH. En una realización, la base de la etapa (f) es NaOH. En una realización adicional, el disolvente orgánico de la etapa (f) es DCM. En una realización, el agente reductor de la etapa (g) es NaBH₄. En una realización adicional, el auxiliar quiral de la etapa (g) es α-pineno. En realizaciones particulares, el ácido de Lewis de la etapa (g) es BF₃•Et₂O. En otra realización particular, el disolvente de la etapa (g) es THF. En todavía otra realización, el oxidante de la etapa (g) es H₂O₂. En una realización específica, la base de la etapa (g) es NaOH. En una realización, el disolvente de la etapa (h) es IPA.

En ciertos aspectos, el Compuesto I es útil para inhibir una quinasa en una célula que expresa dicha quinasa, por ejemplo, JNK1 o JNK2. En otros aspectos, el Compuesto I es útil para tratar o prevenir una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de una ruta de JNK, como se describe en la presente memoria. En otro aspecto, el Compuesto I es útil para tratar o prevenir uno o más trastornos seleccionados entre fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, esclerodermia, nefropatía crónica por aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos o lupus. En otro aspecto más, el Compuesto I es útil para tratar o prevenir trastornos fibróticos hepáticos, o diabetes y/o síndrome metabólico que conduce a trastornos fibróticos hepáticos, como se describe en la presente memoria.

Las presentes realizaciones pueden comprenderse de manera más completa por referencia a la descripción detallada y los ejemplos, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitativas.

10 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 representa un espectro de ^1H RMN del Compuesto (A) en D_2O .

La FIG. 2 representa un espectro expandido ($\sim 0,2\text{-}3,6$ ppm) de ^1H RMN del Compuesto (A) en D_2O .

La FIG. 3 representa un cromatograma de HPLC del Compuesto (A).

La FIG. 4 representa un cromatograma de GC quiral del Compuesto (A).

15 Descripción detallada

Definiciones

Tal como se usa en la presente memoria, y en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos indefinidos "un", "una" y el artículo definido "el/la" incluyen referentes en plural, así como en singular, a no ser que el contexto indique claramente otra cosa.

Tal como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "aproximadamente" y "alrededor de", cuando se usan en relación con cantidades o porcentajes en peso de ingredientes de un proceso, significan una cantidad o porcentaje en peso que es reconocido por un experto en la técnica para proporcionar un efecto equivalente al obtenido a partir de la cantidad especificada, o porcentaje en peso. En ciertas realizaciones, los términos "aproximadamente" y "alrededor de", cuando se usan en este contexto, contemplan una cantidad o porcentaje en peso dentro del 30 %, dentro del 20 %, dentro del 15 %, dentro del 10 %, o dentro del 5 %, de la cantidad o porcentaje en peso especificado.

"JNK" significa una proteína o una isoforma de la misma expresada por un gen JNK1, JNK2 o JNK3 (Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, AJ, Cavanagh, J., Sluss, HK, Derijard, B. y Davis, RJ *The EMBO J.* 15:2760-2770 (1996)).

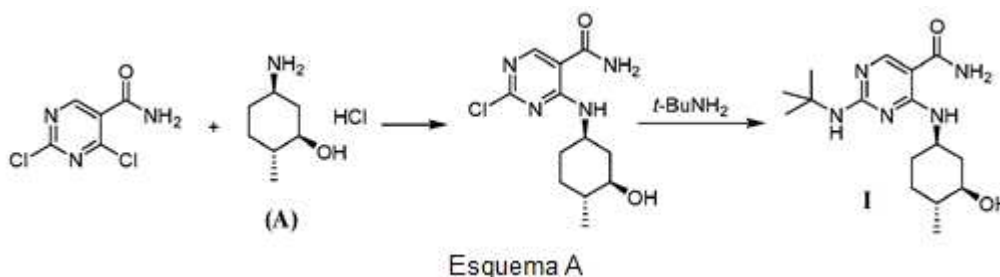
"Tratar", tal y como se usa en la presente memoria, significa un alivio, total o parcial, de un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o afección, o ralentización o parada de una mayor progresión o empeoramiento de esos síntomas, o un alivio o erradicación de la o las causas del trastorno, enfermedad o afección en sí mismo. En una realización, el trastorno es una afección que se puede tratar o prevenir mediante la inhibición de una ruta de JNK, como se describe en la presente memoria. En otra realización, el trastorno se selecciona de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, esclerodermia, nefropatía crónica por aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos o lupus. En otra realización más, el trastorno es un trastorno fibrótico hepático, o diabetes y/o síndrome metabólico que conduce a trastornos fibróticos hepáticos, como se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno fibrótico hepático, tal como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir, hígado graso), cirrosis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis, carcinoma hepatocelular o fibrosis hepática coincidente con la ingesta de alcohol crónica o repetida (hepatitis alcohólica), con infección (p. ej., infección viral tal como VHC), con trasplante de hígado o con lesión hepática inducida por fármacos (p. ej., toxicidad por acetaminofén). En algunas realizaciones, "tratar" significa un alivio, total o parcial, de un trastorno, enfermedad o afección, o síntomas asociados con la diabetes o el síndrome metabólico que conduce a trastornos fibróticos hepáticos, tales como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir, hígado graso), hepatitis o cirrosis, o una ralentización o parada de una mayor progresión o empeoramiento de esos síntomas. En una realización, el síntoma es ictericia.

"Prevenir", tal y como se usa en la presente memoria, significa un método para retrasar y/o impedir el inicio, recurrencia o diseminación, total o parcial, de un trastorno, enfermedad o afección; impedir que un sujeto adquiera un trastorno, enfermedad o afección; o reducir el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o afección. En una realización, el trastorno es una afección que se puede tratar o prevenir mediante la inhibición de una ruta de JNK, como se describe en la presente memoria. En otra realización, el trastorno se selecciona de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, esclerodermia, nefropatía crónica por aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos o lupus. En una realización, el trastorno es un trastorno fibrótico hepático, o diabetes o síndrome metabólico que conduce a trastornos fibróticos hepáticos, como se describe en la presente memoria, o síntomas de los mismos.

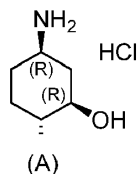
- 5 "Paciente" o "sujeto" se define en la presente memoria para incluir animales, tales como mamíferos, que incluyen, pero no están limitados a, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, monos, pollos, pavos, perdices, o cobayas y similares, en una realización un mamífero, en otra realización un ser humano. En una realización, un sujeto es un ser humano que tiene o está en riesgo de tener fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, esclerodermia, nefropatía crónica por aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos o lupus. En otra, un sujeto es un ser humano que tiene o está en riesgo de tener trastornos fibróticos hepáticos o diabetes o síndrome metabólico que conduce a trastornos fibróticos hepáticos, o una afección, tratable o prevenible mediante la inhibición de una ruta de JNK, o un síntoma de los mismos.

Compuesto (A)

- 10 Como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de EE. UU. No. 2013/0029987, publicada el 31 de enero de 2013, Pub. Internacional No. WO 2012/145569 y Solicitud de Patente de EE. UU. No. 14/608.314, presentada el 29 de enero de 2015, los compuestos de fórmula I se pueden preparar como se muestra en el Esquema A.



Los procesos proporcionados en la presente memoria se refieren a métodos para preparar un compuesto de fórmula (A):

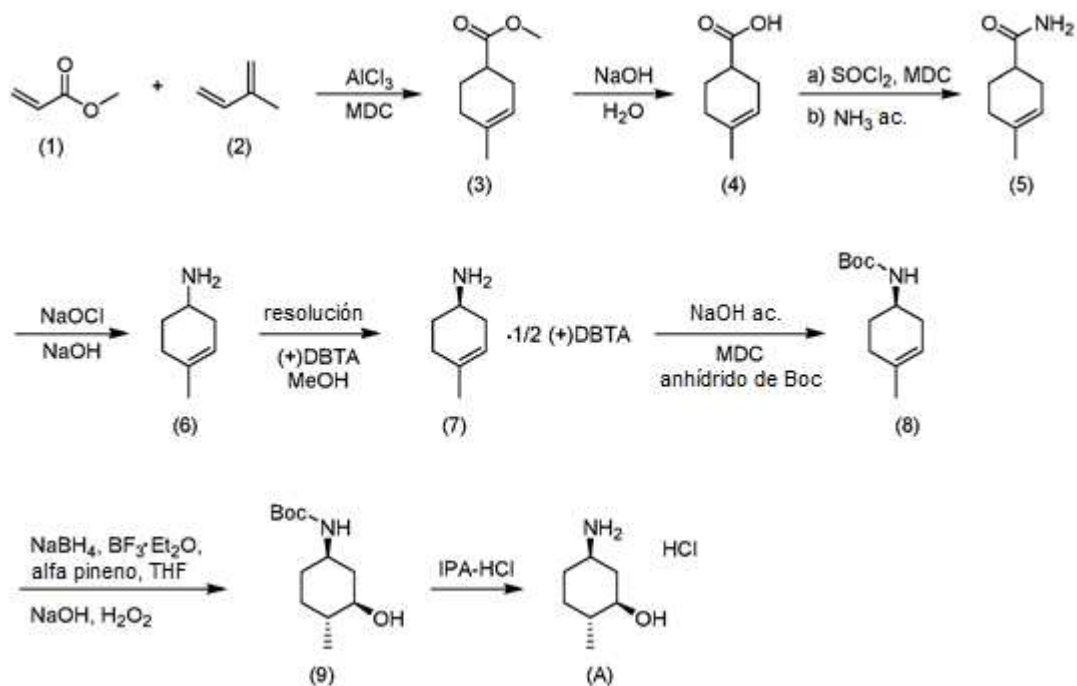


- 15 que tiene el nombre hidrocloreuro de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol, e intermedios útiles en dichos procesos.

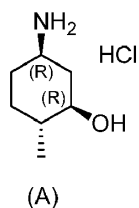
Debe indicarse que, de haber una discrepancia entre una estructura representada y un nombre otorgado a esa estructura, prevalecerá la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o porción de una estructura no se indica, por ejemplo, en negrita o con líneas punteadas, se interpretará que la estructura o porción de la estructura engloba todos los estereoisómeros de la misma.

- 20 Métodos para preparar el compuesto (A)

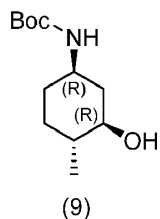
A modo de ejemplo y no de limitación, el compuesto de fórmula (A) se puede preparar como se describe en el Esquema 1 mostrado a continuación, así como en los ejemplos mostrados en la presente memoria.



En un aspecto, en la presente memoria se proporcionan métodos para preparar un compuesto de fórmula (A):



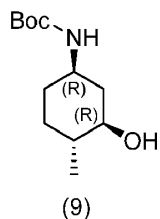
comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (9):



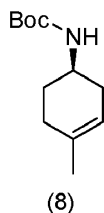
con ácido clorhídrico en un disolvente.

5 En algunas realizaciones, el disolvente es metanol, 2-propanol (IPA), éter o dioxano. En una realización, el disolvente es 2-propanol (IPA).

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (9):



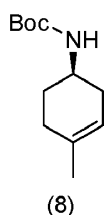
comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (8):



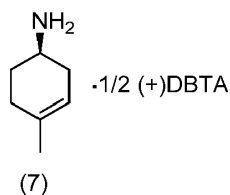
con una mezcla de un agente reductor, un auxiliar quiral y un ácido de Lewis en un disolvente, seguido de tratamiento con un oxidante en presencia de una base.

- 5 En una realización, el agente reductor es NaBH_4 . En otra realización, el auxiliar quiral es α -pineno. En otra realización, el ácido de Lewis es $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. En una realización, el disolvente es THF o EtOH. En otra realización, el disolvente es THF. En una realización, el oxidante es H_2O_2 u oxona. En otra, el oxidante es H_2O_2 . En una realización, la base es NaOH.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (8):



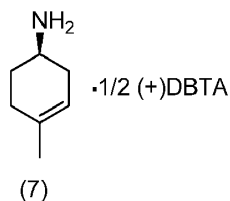
comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (7):



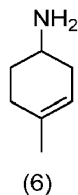
- 10 con una base acuosa, seguido de tratamiento de la base libre resultante con Boc_2O en un disolvente orgánico, opcionalmente en presencia de una segunda base.

En una realización, la base acuosa es NaOH acuoso. En una realización, el disolvente orgánico es DCM o éter. En otra realización, el disolvente orgánico es DCM. En una realización, la segunda base es trietilamina.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (7):



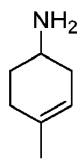
comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (6):



- 15 con monohidrato del ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico en un disolvente.

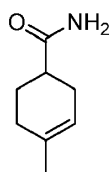
En una realización, el disolvente es metanol.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (6):



(6)

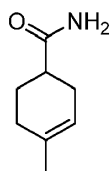
comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (5):



(5)

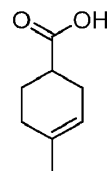
con una disolución acuosa de NaOH y NaOCl.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (5):



(5)

5 comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (4):

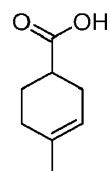


(4)

con DMF y un agente clorante en un disolvente orgánico, seguido del tratamiento del derivado de cloruro de ácido resultante con amoníaco acuoso.

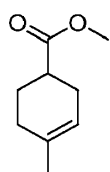
En una realización, el agente clorante es cloruro de oxalilo o SOCl_2 . En una realización, el agente clorante es SOCl_2 . En una realización, el disolvente orgánico es DCM.

10 En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (4):



(4)

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (3)

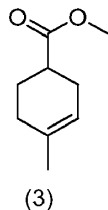


(3)

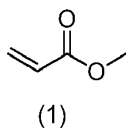
con una base acuosa.

En una realización, la base es LiOH o NaOH. En otra realización, la base es NaOH.

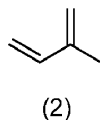
En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (3):



comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (1):



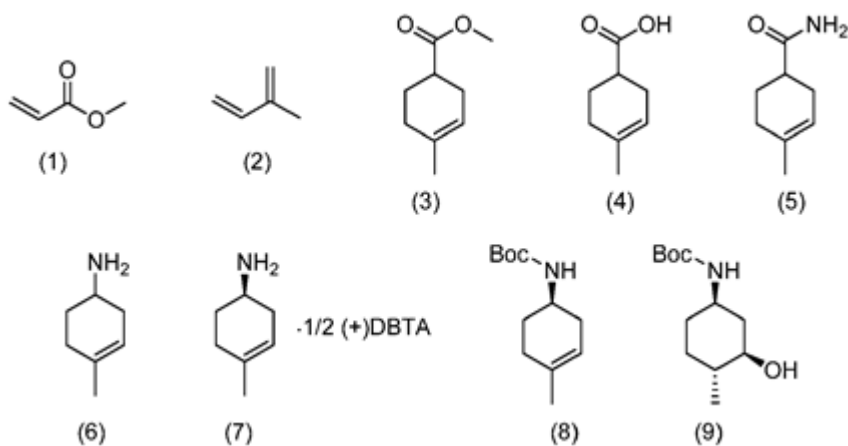
5 con un compuesto de fórmula (2):



en un disolvente, en presencia de un ácido de Lewis.

En una realización, el ácido de Lewis es $AlCl_3$. En una realización, el disolvente es DCM.

Los intermedios útiles en los procesos proporcionados en la presente memoria incluyen:



Utilidad del Compuesto I

- 10 El Compuesto I tiene utilidad como un producto farmacéutico para tratar, prevenir o mejorar afecciones en animales o seres humanos. En particular, el Compuesto I es activo frente a proteínas quinasas, particularmente JNK1 y/o JNK2. Los usos del Compuesto I se describen en la Publicación de Patente de EE.UU. 2013/0029987, publicada el 31 de enero de 2013.

Abreviaturas

- 15 Las siguientes abreviaturas se usan en las descripciones y en los ejemplos:

ACN: Acetonitrilo

Boc: terc-Butoxicarbonilo

n-BuOH: n-Butanol

DBTA: Ácido dibenzoil-D-tartárico

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCM: Diclorometano

DIPEA: *N,N*-Diisopropiletilamina

5 DMAc: *N,N*-Dimetilacetamida

DMF: *N,N*-Dimetilformida

DMSO: Dimetilsulfóxido

EtOAc: Acetato de etilo

EtOH: Etanol

10 GC: Cromatografía de gases

IPA: 2-propanol

IPAc: Acetato de isopropilo

LC: Cromatografía líquida

MeOH: Metanol

15 2-MeTHF: 2-Metil tetrahidrofurano

MS: Espectrometría de masas

MTBE: terc-Butil metil éter

NMP: *N*-Metil-2-pirrolidona

RMN: Resonancia magnética nuclear

20 OR: Rotación óptica

SFC: Cromatografía de fluidos supercríticos

Tf: Triflato o trifluorometanosulfonilo

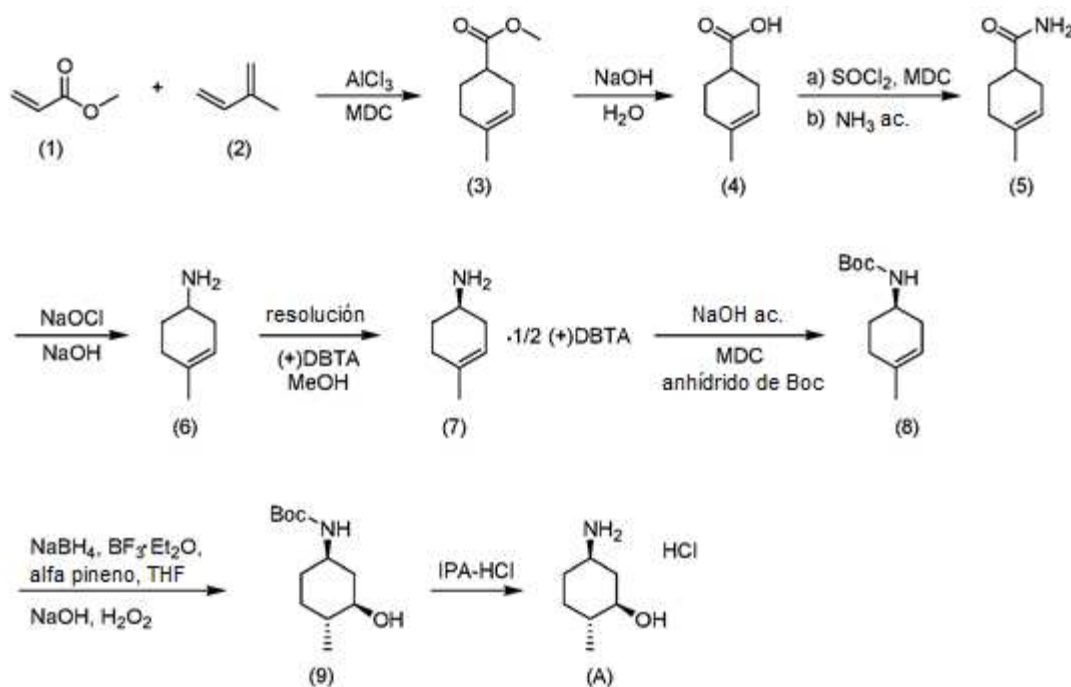
TFE: 2,2,2-Trifluoroetanol

THF: Tetrahidrofurano

25 **Ejemplos sintéticos**

Los siguientes ejemplos sintéticos, presentados a modo de ilustración y no de limitación, muestran métodos para la preparación del Compuesto (A). Se usó ACD/NAME (Advanced Chemistry Development, Inc., Ontario, Canadá) para generar nombres para las estructuras químicas y Chemdraw (Cambridgesoft, Perkin Elmer, Waltham, MA) para dibujar las estructuras químicas. En ciertos casos, se usó Chemdraw para generar nombres para estructuras químicas.

30 Ejemplo 1: Síntesis de hidrocloreto de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol



4-Metilciclohex-3-enocarboxilato de metilo (3): A un reactor se añadió DCM (2,5 L) y acrilato de metilo (1) (500,0 g) a 20-25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 5 min., el lote se enfrió hasta 0 °C, y se añadió isopreno (2) (593,4 g) durante 5-10 min. Después de agitar durante 5 min. a 25 °C, se añadió AlCl_3 anhidro (116,2 g) durante 60-90 min. mientras se mantenía la temperatura entre 0-10 °C. Después de agitar a 0-10 °C durante 30 min., el lote se calentó gradualmente hasta 25 °C y se agitó (≥ 3 h) a esa temperatura hasta que la HPLC indicó < 1 % de acrilato de metilo sin reaccionar (1). Una vez completada la reacción, según lo indicado por HPLC, el lote se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con una disolución de HCl (250 mL HCl conc. y 1.750 ml de agua) durante un período de 30-60 min. mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C durante el período de inactivación. Se dejó que el lote se calentara hasta 25 °C y se filtró a través de Hyflo para eliminar el sólido no disuelto mientras se enjuagaba el residuo con DCM (500 mL). El filtrado se extrajo con DCM (1 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con disolución acuosa al 5 % de NaHCO_3 (1 L) y salmuera (1 L). El DCM se eliminó por destilación de la fracción orgánica a 40-50 °C bajo condiciones atmosféricas para suministrar 4-metilciclohex-3-enocarboxilato de metilo crudo (3) como un líquido marrón (~1.200 g, rendimiento cuantitativo, 85,54 % de pureza por HPLC), que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Ácido 4-metilciclohex-3-enocarboxílico (4): A una disolución de NaOH (290,4 g de NaOH en 1.800 mL de agua) en un reactor a 15-20 °C se añadió lentamente 4-metilciclohex-3-enocarboxilato (3) (1.200 g de material crudo de anteriormente; 895,63 g considerando un rendimiento del 100 %), mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25 °C. El lote se calentó gradualmente hasta 35-40 °C y la disolución transparente resultante se agitó (≥ 2 h) a esa temperatura hasta que la HPLC indicó < 1 % de intermedio sin reaccionar (3). Una vez completada la reacción, como se indica por HPLC, el lote se llevó hasta 25 °C y se inactivó con agua (900 mL). La mezcla acuosa que contenía el producto se lavó con DCM (2 x 900 mL). La capa acuosa se enfrió hasta 0-10 °C y se acidificó con HCl conc. (630 mL) hasta pH 1-2 mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. Después de agitar la mezcla durante 10 min. a 20-25 °C, el producto se extrajo de la capa acuosa con DCM (2 x 900 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (900 mL). El DCM se eliminó por destilación de la fracción orgánica a 40-45 °C y la masa sólida resultante se secó en vacío durante 1 h a 40-45 °C para suministrar, después de enfriar hasta temperatura ambiente, ácido 4-metilciclohex-3-enocarboxílico (4) (707,51 g, 86,90 % de rendimiento basado en HPLC, 85,28 % de pureza por HPLC). El producto así obtenido se disolvió en DCM (750 mL) y se usó para la siguiente etapa sin purificación.

4-Metilciclohex-3-enocarboxamida (5): A un reactor que contenía una disolución de ácido 4-metilciclohex-3-enocarboxílico (4) en DCM de anteriormente (~1.614 g, que contenían ~690 g de intermedio (4)) se añadió DMF (6,9 mL) a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la reacción durante 5 min., se añadió cloruro de tionilo (673,44 g) durante un periodo de 30-60 min. mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. Después de agitar durante 10 min. a 15-20 °C, la reacción se calentó hasta 25-30 °C y se agitó (≥ 2 h) a esa temperatura hasta que la TLC indicó < 2 % de intermedio sin reaccionar (4). Una vez completada la reacción, según lo indicado por TLC, los disolventes se eliminaron completamente por destilación en vacío. La mezcla resultante se secó en vacío durante 30 min. a 35-40 °C y luego se llevó a temperatura ambiente. La masa así obtenida se añadió lentamente durante un periodo de 30-60 min. a una disolución enfriada en hielo (0-5 °C) de amoníaco acuoso (2,76 L) en un reactor separado manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 min. a 0-10 °C, el residuo resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó en vacío sobre aire. El producto se secó

adicionalmente en un horno de aire a 45-50 °C y se llevó hasta temperatura ambiente para suministrar 4-metilciclohex-3-enocarboxamida (5) como un sólido blanquecino (604 g, 88,15 % de rendimiento basado en HPLC, 86,55 % de pureza por HPLC), que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

4-Metilciclohex-3-enamina (6): A una disolución de NaOH (481,68 g) y agua (2,16 L) en un reactor a -5 °C a 5 °C se añadió lentamente una disolución de hipoclorito de sodio al 10,5 % p/p (4.587,4 g) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 min., se añadió gradualmente en porciones 4-metilciclohex-3-enocarboxamida (5) (600 g) a una temperatura de -5 °C a 5 °C. La reacción se agitó durante 6 h a una temperatura por debajo de 10 °C, se calentó gradualmente hasta 25 °C y se agitó (≥ 5 h) a esa temperatura hasta que la HPLC indicó < 5 % de intermedio sin reaccionar (5). Después de la compleción de la reacción, según se indica por HPLC, se añadió tolueno (1,2 L). La mezcla se enfrió hasta 0-5 °C y se acidificó con HCl conc. (1,5 L) hasta pH 1-1,5 mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. Después de agitar durante 5 min., la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se lavó con tolueno (1,2 L). La capa acuosa se enfrió entonces hasta 0-5 °C, y se basificó con disolución acuosa de NaOH (2,0 kg de NaOH y 1.340 mL de H₂O) hasta pH > 13 mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. El producto se extrajo con DCM (2 x 1,5 L), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El DCM se eliminó por destilación del filtrado a 40-60 °C bajo condiciones atmosféricas. El residuo resultante se enfrió hasta temperatura ambiente para suministrar 4-metilciclohex-3-enamina (6) (377,4 g, 78,74 % de rendimiento basado en HPLC, 85,74 % de pureza por HPLC), que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Hemi-dibenzoil-D(+)-tartarato de (R)-4-metilciclohex-3-enamina (7): Una disolución de monohidrato del ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico (1.015,3 g) en metanol (3 L) se llevó gradualmente a reflujo. A esta disolución a reflujo se le añadió lentamente una disolución de 4-metilciclohex-3-enamina (6) (300 g) en metanol (300 mL) durante un período de 60-75 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h y luego se enfrió gradualmente hasta 25 °C durante 4-5 h. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h adicional a 25 °C, el residuo resultante se filtró, se lavó con metanol, y se secó en vacío durante 30 min. La HPLC quiral del producto protegido con Boc (preparado convirtiendo una parte alícuota en el derivado Boc) indicó un 71,22 % del hemi-dibenzoil-D(+)-tartarato de (R)-4-metilciclohex-3-enamina deseado (7), y un 28,72 % del S-isómero correspondiente.

El producto crudo obtenido anteriormente (~645 g) se trató con monohidrato del ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico (123,1 g) y metanol (3,8 L), y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 2 h, y se enfrió entonces gradualmente hasta 25 °C durante 4-5 h. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h adicional a 25 °C, el residuo resultante se filtró, se lavó con metanol, y se secó en vacío durante 30 min. La HPLC quiral de una parte alícuota del producto que se convirtió en el derivado BOC indicó un 82,11 % del hemi-dibenzoil-D(+)-tartarato de (R)-4-metilciclohex-3-enamina deseado (7), y un 17,82 % del S-isómero correspondiente.

El producto crudo obtenido anteriormente (~480 g) se trató con monohidrato del ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico (93,3 g) y metanol (2,9 L), y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 2 h, y se enfrió entonces gradualmente hasta 25 °C durante 4-5 h. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h adicional a 25 °C, el residuo resultante se filtró, se lavó con metanol, y se secó en vacío durante 30 min. El producto así obtenido se secó adicionalmente en un horno de aire a 45-50 °C para suministrar hemi-dibenzoil-D(+)-tartarato de (R)-4-metilciclohex-3-enamina (7) (220,5 g, 28,5 % de rendimiento, 97,81 % de pureza por GC, rango de punto de fusión: 205,2-206,3 °C, OR: +110,0 ° (C=1 % en ácido acético a 25 °C)); la HPLC quiral indicó un 86,88 % del R-isómero deseado y un 13,12 % del S-isómero correspondiente.

(R)-(4-Metilciclohex-3-en-1-il) carbamato de terc-butilo (8): A una disolución de NaOH (124 g) y agua (1.200 mL) a 10-20 °C se añadió lentamente hemi-dibenzoil-D(+)-tartarato de (R)-4-metilciclohex-3-enamina (7) (300 g) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 15 min, la base libre resultante se extrajo de la capa acuosa usando DCM (2 x 300 mL, 1 x 150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, y la disolución resultante (~850 mL) se trató con anhídrido de Boc (236,8 g) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó

(≥ 2 h) a esa temperatura hasta que la HPLC indicó < 1 % de intermedio sin reaccionar (7). Después de la compleción de la reacción, según lo indicado por HPLC, se añadió agua (230 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min. La capa orgánica se separó y se lavó con disolución acuosa al 2 % de ácido cítrico (230 mL) seguida de agua (230 mL). El DCM se eliminó por destilación a 30-40 °C en vacío, y la masa amarilla clara resultante se secó en vacío durante 30 min. a 40-45 °C para suministrar (R)-(4-metilciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (8) (216 g, 98,91 % de rendimiento basado en HPLC,

98,36 % de pureza por HPLC), que contenía un 14,85 % del S-isómero correspondiente según lo indicado por HPLC quiral. El producto así obtenido se recogió en THF (437 mL), se agitó durante 10 min. para obtener una disolución transparente y se almacenó en una atmósfera de nitrógeno para usarlo en la siguiente etapa.

((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil)carbamato de terc-butilo (9): A una suspensión de borohidruro de sodio (76,97 g) en THF (1.290 mL) a 25 °C se añadió lentamente (-)- α -pineno (582,07 g) durante un período de 15 min. bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta 0-5 °C, se añadió lentamente éterato de trifluoruro de boro (57 %, 531,95 g) durante un período de 30-60 min. Se dejó que la reacción se calentara hasta 25 °C,

se agitó durante 8 h, y después se trató con la disolución de (R)-(4-metilciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (8) en THF preparado anteriormente

(623 g, que contenía 215 g de (8)). La mezcla de reacción resultante se agitó (≥ 3 h) a 25 °C hasta que el HPLC indicó < 1 % de intermedio sin reaccionar (8). Después de enfriar hasta 0-5 °C, la reacción se inactivó lentamente por la adición de agua durante un periodo de 30-60 min., seguido de la adición posterior de NaOH acuoso (244,15 g de NaOH y 716 mL de agua) y una disolución de peróxido de hidrógeno al 48 % (432,36 g). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 25 °C y se agitó durante 3 h, después de lo cual se añadió una disolución de tiosulfato de sodio (75 g de tiosulfato de sodio y 75 mL de agua). Después de agitar durante 30 min., se añadió una disolución de ácido cítrico (254 g de ácido cítrico y 860 mL de agua) y la mezcla se agitó durante 30 min. adicionales, después de lo cual se añadió acetato de etilo (1.290 mL). Después de agitar durante 10 min., la capa orgánica se separó y la fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 430 mL). Las capas orgánicas se combinaron y el disolvente se eliminó por destilación a 40-50 °C en vacío. La masa resultante se secó en vacío durante 1 h para rendir un rendimiento cuantitativo de ((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil)carbamato de terc-butilo (9)

(858 g crudo), que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Hidrocloreto de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (A): Una mezcla de ((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil)carbamato de terc-butilo (9) de anteriormente (853 g, que contenían 233 g de (9)) e IPA-HCl (disolución al 14 % p/p; 699 mL) se agitó (≥ 2 h) a 25 °C hasta que el HPLC indicó < 1 % de intermedio sin reaccionar (9). El disolvente se eliminó por destilación a 40-60 °C en vacío. Se añadió IPA reciente (233 mL) a 40-45 °C y el disolvente se eliminó de nuevo por destilación a 40-60 °C en vacío. Después de desgasificar durante 30 min. a 40-60 °C, la masa resultante se trató con IPA reciente (699 mL) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 30-35 °C durante 30 min. y luego a 0-5 °C durante 30 min adicionales. El producto sólido se filtró a 0-5 °C y se lavó con IPA enfriado. El producto resultante se secó en vacío a 40-60 °C para rendir ~70 g de producto crudo, que contenía ~96,49 % del RRR-isómero deseado según lo indicado por GC quiral (estaban presentes otros isómeros como impurezas en la cantidad del 2,06 % (isómero SSS), 0,18 % (isómero SRR), y 1,26 % (isómero RSS)). Se añadió IPA (3 L) y la suspensión de sólidos resultante se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió gradualmente hasta 70-75 °C, y la impureza no disuelta se retiró por filtración y se lavó con IPA (140 mL). El disolvente se eliminó por destilación a 40-60 °C para rendir una masa blanca que se enfrió gradualmente hasta 25 °C y después se trató con agua (31,5 mL) y acetonitrilo (31,5 mL). La mezcla resultante se calentó a 75-80 °C durante 10 min. para obtener una disolución transparente, que se trató entonces lentamente con acetonitrilo (574 mL) a 75-80 °C durante un periodo de 1 h. Después de agitar durante 15 min. a 75-80 °C, la masa resultante se enfrió hasta 0-5 °C durante 2-3 h y se agitó a esa temperatura durante 30 min. El producto se filtró bajo nitrógeno a 0-5 °C y la torta sólida se lavó con acetonitrilo enfriado

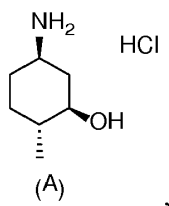
(70 mL) y se secó en vacío para producir el isómero RRR deseado. El proceso anterior de precipitar el producto deseado fuera de una mezcla de agua y acetonitrilo por la adición de acetonitrilo a 75-80 °C se repitió hasta que la GC quiral indicó la presencia de no más del 0,5 % de cualquier otro isómero único (isómero SSS, SRR y RSS). El producto así obtenido se secó más en vacío a 40-60 °C para rendir hidrocloreto de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (A) como un sólido blanco

(63 g, 37,4 % de rendimiento, 100 % de pureza por HPLC, rango de punto de fusión: 244,0-245,5 °C, SOR: -31,2 ° (C=1 % en MeOH a 25 °C)); la GC quiral indicó el 99,83 % del RRR-isómero deseado y el 0,17 % del SSS-isómero correspondiente.

^1H -RMN (D_2O) (400 MHz): δ 3,18-3,08 (m, 2H), 2,15-2,12 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,32-1,16 (m, 3H), 1,02-0,91 (m, 1H), 0,86-0,85 (d, 3H, J = 6,4Hz).

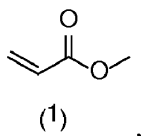
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de fórmula (A),

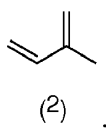


comprendiendo método comprende las etapas de:

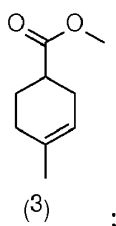
(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (1),



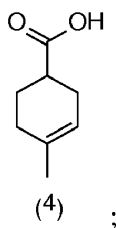
5 con un compuesto de fórmula (2),



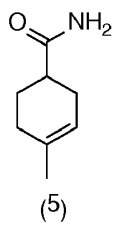
en presencia de un ácido de Lewis en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (3),



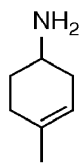
(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (3) de la etapa (a) con una base acuosa para proporcionar un compuesto de fórmula (4),



10 (c) poner en contacto el compuesto de fórmula (4) de la etapa (b) con DMF y un agente clorante en un disolvente orgánico, seguido del tratamiento del derivado de cloruro de ácido resultante con amoníaco acuoso para proporcionar un compuesto de fórmula (5),

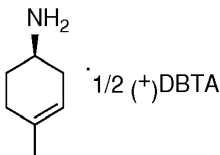


(d) poner en contacto el compuesto de fórmula (5) de la etapa (c) con una disolución acuosa de NaOH y NaOCl para proporcionar un compuesto de fórmula (6),



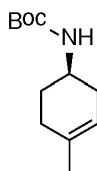
(6) ;

(e) poner en contacto el compuesto de fórmula (6) de la etapa (d) con monohidrato del ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (7),



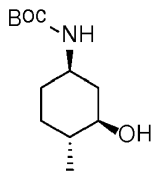
(7) ;

(f) poner en contacto el compuesto de fórmula (7) de la etapa (e) con una base acuosa, seguido del tratamiento de la base libre resultante con BoC_2O en un disolvente orgánico para proporcionar un compuesto de fórmula (8),



(8) ;

- 5 (g) poner en contacto el compuesto de fórmula (8) de la etapa (f) con una mezcla de un agente reductor, un auxiliar quiral y un ácido de Lewis en un disolvente, seguido de un tratamiento con un oxidante en presencia de una base para proporcionar un compuesto de fórmula (9),

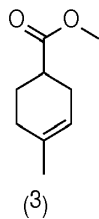


(9) ; y

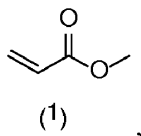
(h) poner en contacto el compuesto de fórmula (9) de la etapa (g) con una disolución de ácido clorhídrico en un disolvente para proporcionar el compuesto de fórmula (A).

- 10 2. El método de la reivindicación 1, en donde el ácido de Lewis de la etapa (a) es AlCl_3 y/o en donde el disolvente de la etapa (a) es DCM.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde la base de la etapa (b) es NaOH.
4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente clorante de la etapa (c) es SOCl_2 y/o en donde el disolvente orgánico de la etapa (c) es DCM.
- 15 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el disolvente de la etapa (e) es MeOH.
6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la base de la etapa (f) es NaOH y/o en donde el disolvente orgánico de la etapa (f) es DCM.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el agente reductor de la etapa (g) es NaBH_4 , y/o en donde el auxiliar quiral de la etapa (g) es α -pineno, y/o en donde el ácido de Lewis de la etapa (g) es $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, y/o en donde el disolvente de la etapa (g) es THF, y/o en donde el oxidante de la etapa (g) es H_2O_2 , y/o en donde la base de la etapa (g) es NaOH.
- 20 8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el disolvente de la etapa (h) es IPA.

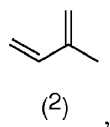
9. Un método para preparar un compuesto de fórmula (3),



comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de fórmula (1),



con un compuesto de fórmula (2),

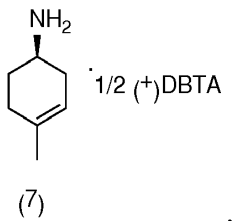


5 en presencia de un ácido de Lewis en un disolvente.

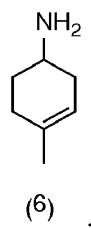
10. El método de la reivindicación 9, en donde el ácido de Lewis es AlCl_3 .

11. El método de la reivindicación 9 o 10, en donde el disolvente es DCM.

12. Un método para preparar un compuesto de fórmula (7),



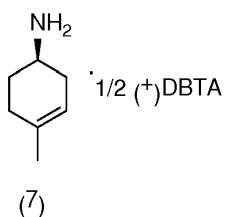
comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de fórmula (6),

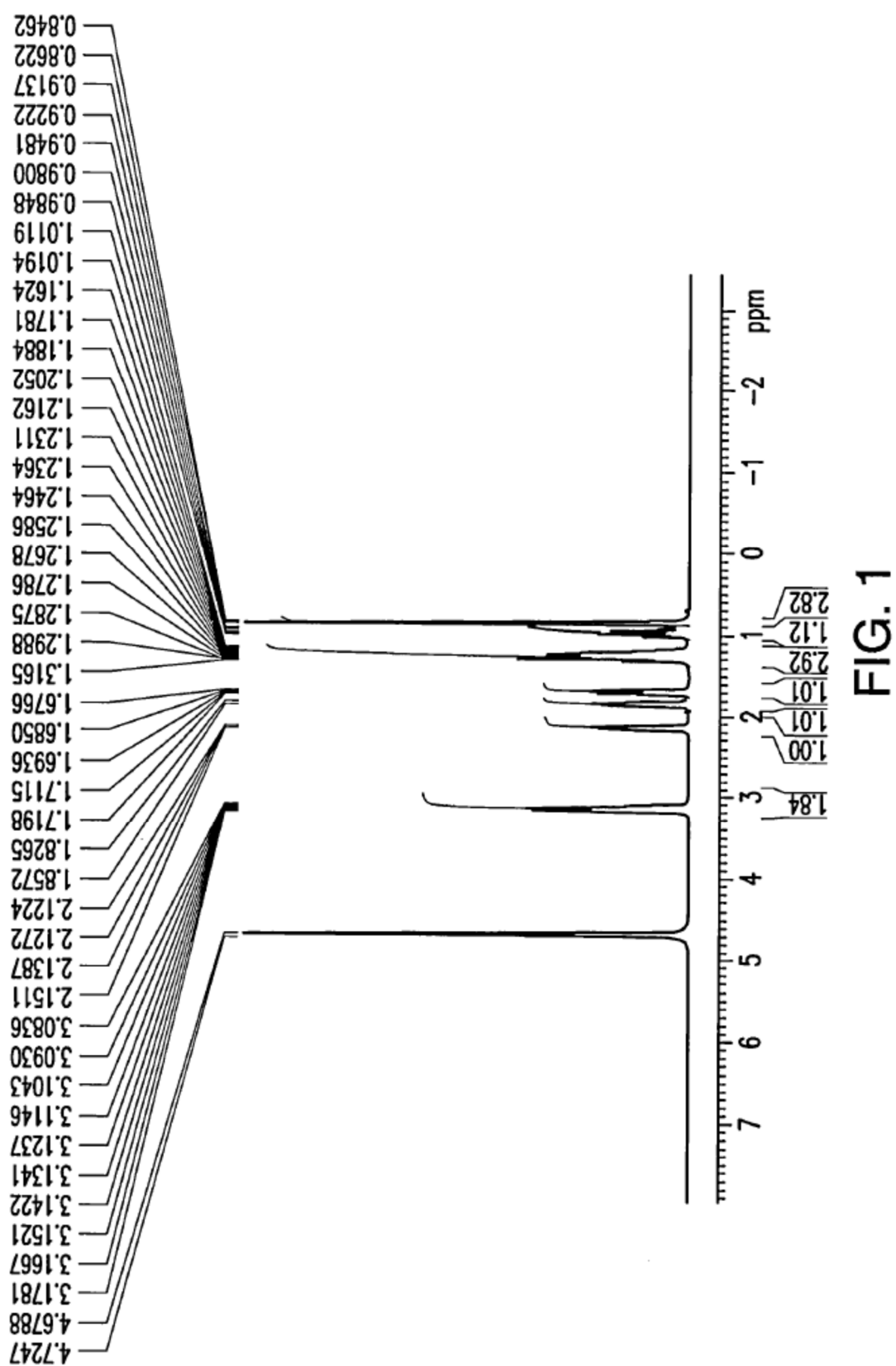


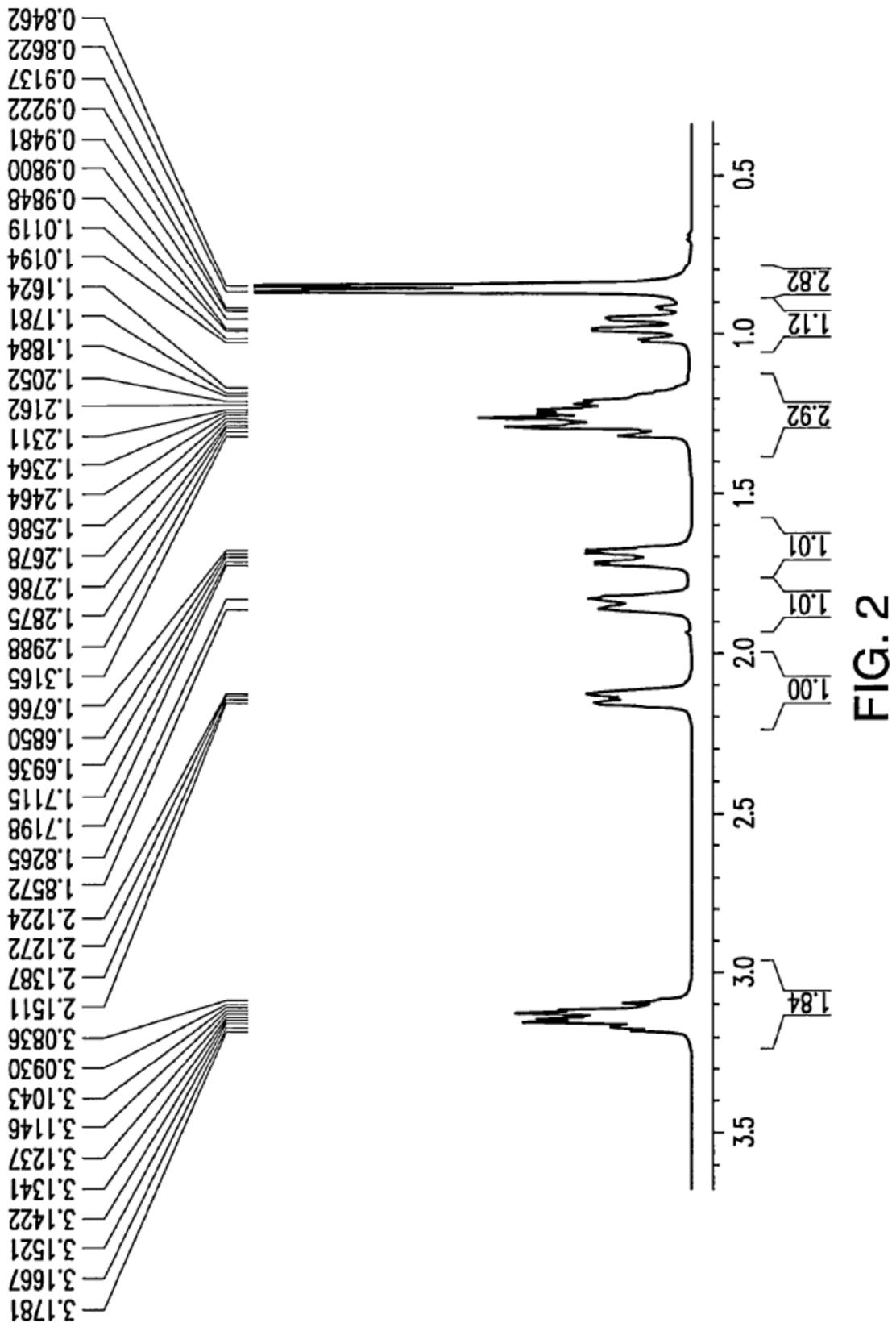
10 con monohidrato del ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico en un disolvente.

13. El método de la reivindicación 12, en donde el disolvente es MeOH.

14. Un compuesto de fórmula (7),







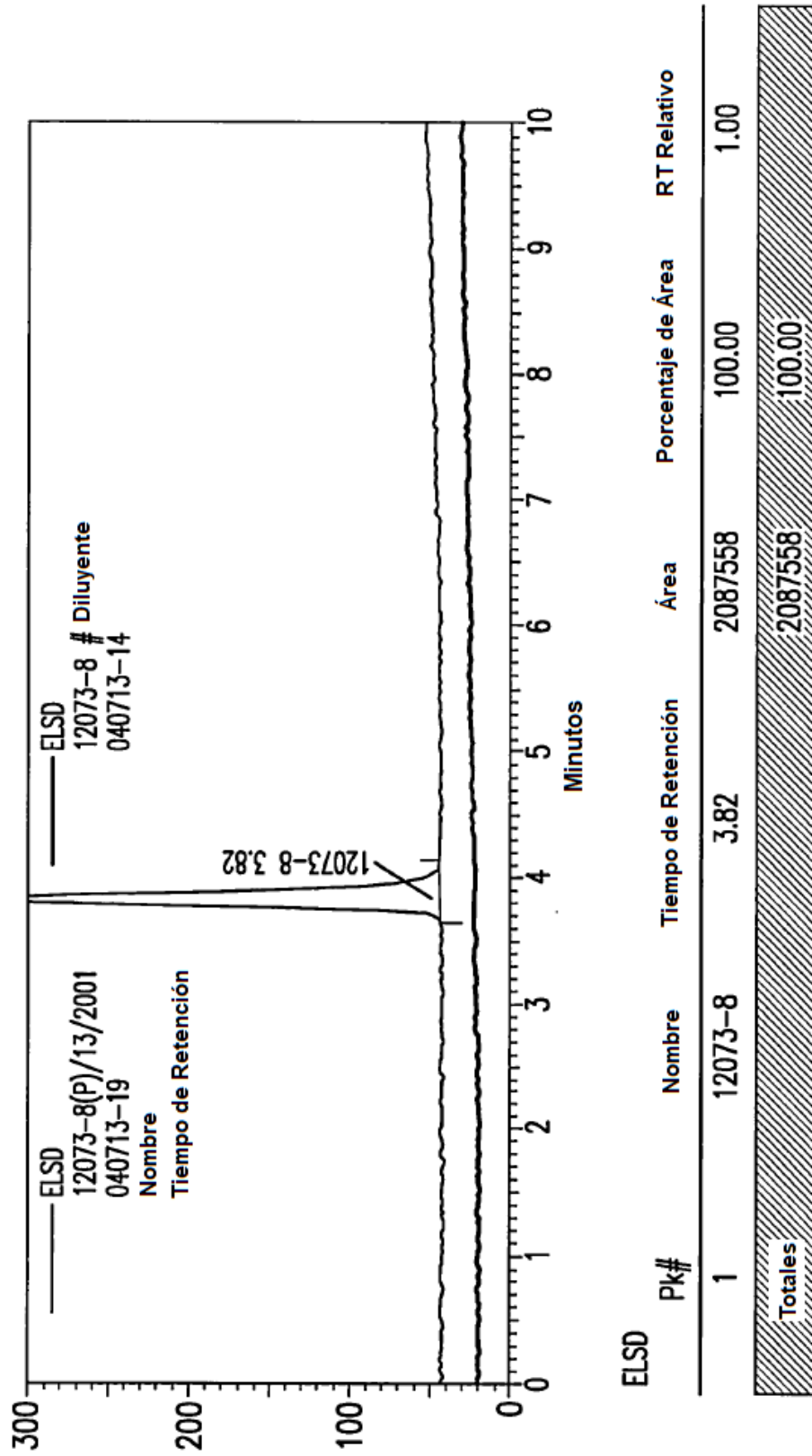


FIG. 3

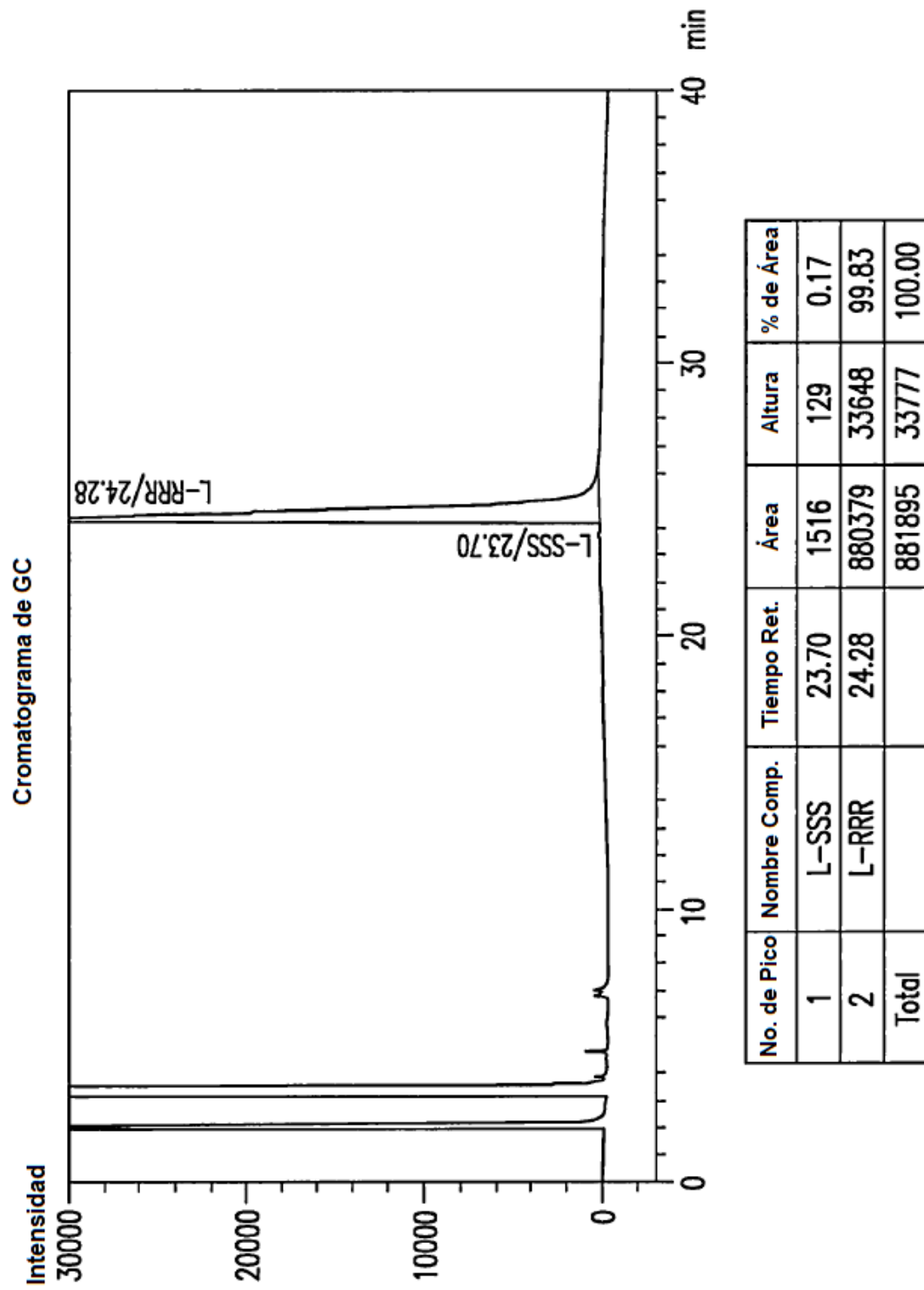


FIG. 4