



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 994 877**

⑫ 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

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2016 E 20193348 (8)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024 EP 3795553**

⑭ Título: **Métodos de síntesis de clorhidrato de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol e intermedios útiles en los mismos**

⑬ Prioridad:

24.07.2015 US 201562196363 P

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.02.2025

⑬ Titular/es:

CELGENE CORPORATION (100.00%)
Route 206 & Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

⑬ Inventor/es:

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

⑬ Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 994 877 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 de clorhidrato de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol e intermedios útiles en los mismos

5 **Campo**

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

10

Antecedentes

Desde hace más de 20 años se conoce la conexión entre la fosforilación anómala de proteínas y la causa o consecuencia de enfermedades. Por consiguiente, las proteína cinasas han pasado a ser un grupo muy importante de dianas farmacológico. (Véase Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002), Gaestel *et al.* *Curr.Med.Chem.* 14: 2214-223 (2007); Grimminger *et al.* *Nat. Rev. Drug Disc.* 9(12):956-970 (2010)). Se han usado clínicamente diversos inhibidores de proteína cinasa en el tratamiento de una amplia diversidad 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)).

JNK es una serina/treonina cinasa expresada de forma ubicua que pertenece, junto con ERK (cinasa regulada extracelularmente) y p38, a la familia de proteína cinasas 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, usando 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 de 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)).

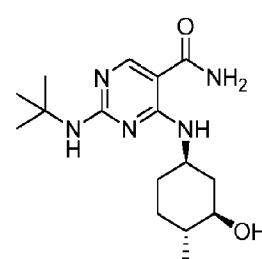
El esclarecimiento de lo intrincado de las rutas de proteína cinasa y la complejidad de la relación e interacción en y entre las diversas proteína cinasas y rutas de cinasa resalta la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos que puedan actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de proteína cinasa que tengan actividad beneficiosa sobre múltiples cinasas o múltiples rutas de cinasa. El compuesto denominado químicamente 2-(terc-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida (como alternativa denominado 2-[(1,1-dimetiletil)amino]-4-[(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino]-5-pirimidincarboxamida; y mencionado en este documento como "compuesto I"), un inhibidor de la ruta de JNK, se divulga en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2013/0029987, publicada el 31 de enero de 2013, la publicación internacional n.º WO 2012/145569 y la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 14/608.314, presentada el 29 de enero de 2015, el documento WO 2010/027500 A1 se refiere a determinados compuestos de heteroarilo, a composiciones que comprenden una cantidad eficaz de uno o más de dichos compuestos y a métodos para tratar o prevenir determinadas enfermedades usando dichos compuestos. Además, la estereoquímica de hidrogenación de una serie de ácidos ciclohexanocarboxílicos insaturados y sus ésteres se ha investigado (Brown *et al.*, *Journal of Organometallic Chemistry*, 285 (1985) 333-341). Por consiguiente, sigue habiendo una necesidad de nuevos procesos para la preparación de 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 es técnica anterior a la presente solicitud.

50

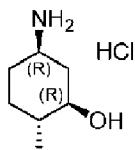
Sumario

En este documento se describen como referencia procesos e intermedios útiles para la preparación de compuesto I:



que tiene la denominación 2-(*terc*-butilamino)-4-((1*R*,3*R*,4*R*)-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.

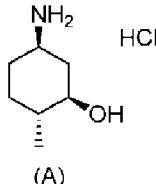
- 5 En este documento se proporcionan procesos, como se reivindica, para preparar un compuesto de fórmula (A):



(A)

que tiene la denominación clorhidrato de (1*R*,2*R*,3*R*)-5-amino-2-metilciclohexanol.

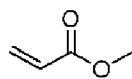
- 10 Se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (A),



(A)

- 15 que comprende las etapas de:

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



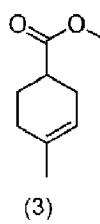
(1)

- 20 con un compuesto de fórmula (2),



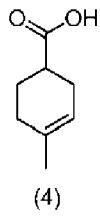
(2)

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



(3)

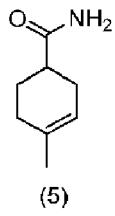
- 30 (b) poner en contacto el compuesto de fórmula (3) de la etapa (a) con LiOH para proporcionar un compuesto de fórmula (4),



(4)

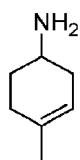
(c) poner en contacto el compuesto de fórmula (4) de la etapa (b) con DMF y cloruro de oxalilo o con DMF y cloruro de tionilo en un disolvente orgánico, seguido de tratamiento del derivado de cloruro de ácido resultante con amoniaco acuoso para proporcionar un compuesto de fórmula (5),

5



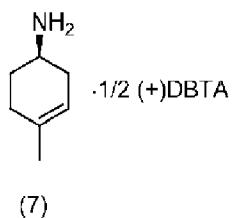
(d) poner en contacto el compuesto de fórmula (5) de la etapa (c) con una solución acuosa de NaOH y NaOCl para proporcionar un compuesto de fórmula (6),

10



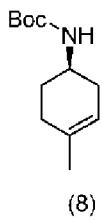
(e) poner en contacto el compuesto de fórmula (6) de la etapa (d) con ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico monohidratado en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (7),

15



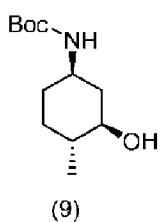
20

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



25

(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 tratamiento con un oxidante en presencia de una base para proporcionar un compuesto de fórmula (9),



30

y

5 (h) poner en contacto el compuesto de fórmula (9) de la etapa (g) con una solución 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 AlCl_3 . En una realización adicional, el disolvente de la etapa (a) es DCM. En un ejemplo, la base de la etapa (b) es NaOH. En una realización, el agente clorante de la etapa (c) es SOCl_2 . 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, al agente reductor de la etapa (g) es NaBH_4 . 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 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. En otra realización particular, el disolvente de la etapa (g) es THF. En otra realización más, el oxidante de la etapa (g) es H_2O_2 . En una realización específica, la base de la etapa (g) es NaOH. En una realización, el disolvente de la etapa (h) es IPA.

10 15 En determinados ejemplos, el compuesto I es útil para inhibir una cinasa en una célula que expresa dicha cinasa, por ejemplo, JNK1 o JNK2. En otros ejemplos, el compuesto I es útil para tratar o prevenir una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de una ruta de JNK, como ejemplo descrito en este documento. En otro aspecto, el compuesto I es útil para tratar o prevenir uno o más trastornos seleccionados de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, esclerodermia, nefropatía crónica por aloinjerto de ejemplo, 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 dan lugar a trastornos fibróticos hepáticos, como se describe en este documento.

20 25 Las presentes realizaciones pueden entenderse más completamente por referencia a la descripción detallada y los ejemplos, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitantes.

25 Breve descripción de los dibujos

30 35 La figura 1 representa un espectro de RMN de ^1H de compuesto (A) en D_2O .

30 La figura 2 representa un espectro expandido (-0,2-3,6 ppm) de RMN de ^1H de compuesto (A) en D_2O .

35 La figura 3 representa un cromatograma de HPLC de compuesto (A).

40 La figura 4 representa un cromatograma de CG quiral de compuesto (A).

35 Descripción detallada

Definiciones

40 Como se usa en este documento, y en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, los artículos indefinidos "un/o" y "una" y los artículos definidos "el" y "la" incluyen referentes en plural, así como en singular, salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

45 Como se usa en este documento, y salvo que se indique otra cosa, el término "aproximadamente", cuando se usa en relación con cantidades o porcentajes en peso de ingredientes de un proceso, significa una cantidad o porcentaje en peso que reconoce un experto en la materia para proporcionar un efecto equivalente al obtenido de la cantidad o porcentaje en peso especificado. En determinados ejemplos, el término "aproximadamente", cuando se usa en este contexto, contempla una cantidad o porcentaje en peso dentro de un 30 %, dentro de un 20 %, dentro de un 15 %, dentro de un 10 % o dentro de un 5 % de la cantidad o porcentaje en peso especificado.

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

55 "Tratar", como se usa en este documento, significa aliviar, total o parcialmente, un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o afección, o ralentizar o detener la progresión adicional o el empeoramiento de esos síntomas, o aliviar o erradicar la causa o causas del propio trastorno, enfermedad o afección. En un ejemplo, el trastorno es una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de una ruta de JNK, como se describe en este documento. En otro ejemplo, el trastorno se selecciona de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, esclerodermia, nefropatía crónica por aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos o lupus. En otro ejemplo más, el trastorno es un trastorno fibrótico hepático, o diabetes y/o síndrome metabólico que dan lugar a trastornos fibróticos hepáticos, como se describe en este documento. En algunos ejemplos, 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 ingesta crónica o repetida de alcohol (hepatitis alcohólica), con infección (por ejemplo, infección vírica tal como VHC), con trasplante de hígado o con lesión hepática inducida por fármacos (por ejemplo, toxicidad por acetaminofeno). En algunos ejemplos, "tratar" significa aliviar, total o parcialmente, un trastorno, enfermedad o afección, o los síntomas asociados con diabetes o síndrome metabólico

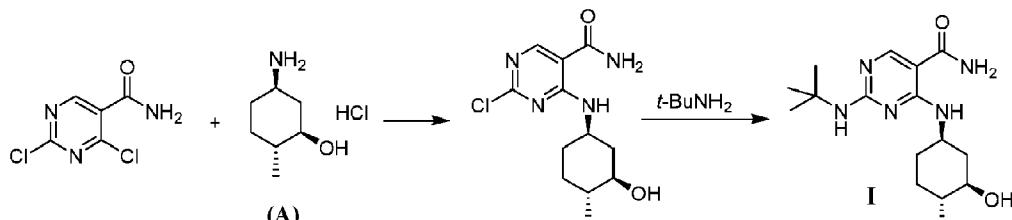
que dan lugar a trastornos fibróticos hepáticos, tal como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir, hígado graso), hepatitis o cirrosis, o ralentizar o detener la progresión adicional o el empeoramiento de esos síntomas. En un ejemplo, el síntoma es ictericia.

5 "Prevenir", como se usa en este documento, significa un método para retardar y/o impedir la aparición, reaparición o propagación, total o parcialmente, de un trastorno, enfermedad o afección; excluir a un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o afección; o reducir el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o afección. En un ejemplo, el trastorno es una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de una ruta de JNK, como se describe en este documento. En otro ejemplo, el trastorno se selecciona de fibrosis pulmonar intersticial, 10 esclerosis sistémica, esclerodermia, nefropatía crónica por aloinjerto de ejemplo, 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 aquí, o síntomas de los mismos.

15 "Paciente" o "sujeto" se define en este documento incluyendo animales, tales como mamíferos, incluyendo, aunque sin limitación, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, monos, pollos, pavos, codornices o cobayas y similares, en un ejemplo un mamífero, en otro ejemplo un ser humano. En un ejemplo, un sujeto es un ser humano que tiene o está en riesgo de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, esclerodermia, nefropatía crónica por aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos o lupus. En otro ejemplo, un sujeto es un ser humano que tiene o está en riesgo de tener trastornos fibróticos hepáticos o 20 diabetes o síndrome metabólico que da lugar a trastornos fibróticos hepáticos, o una afección, tratable o prevenible mediante inhibición de una ruta de JNK, o un síntoma del mismo.

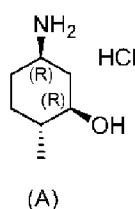
Compuesto (A)

25 Como se describe en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2013/0029987, publicada el 31 de enero de 2013, la publicación internacional n.º WO 2012/145569 y la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 14/608.314, presentada el 29 de enero de 2015, los compuestos de fórmula I pueden prepararse como se muestra en el esquema A.



30 Esquema A

35 Los procesos proporcionados en este documento se refieren a métodos para preparar un compuesto de fórmula (A):



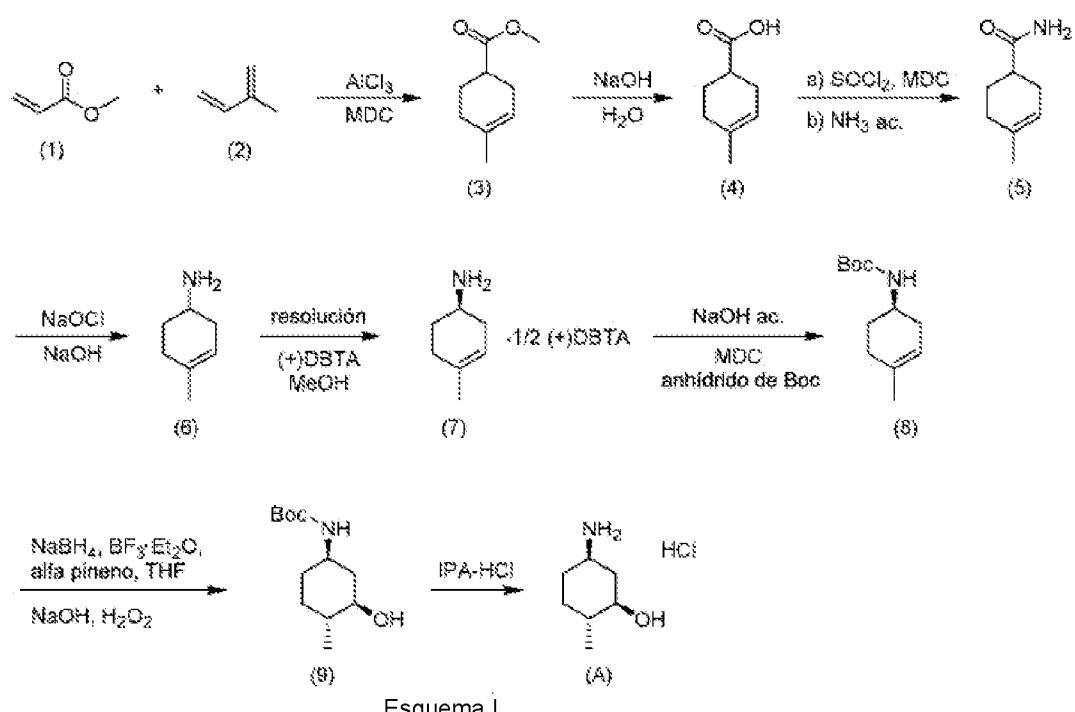
(A)

40 que tiene la denominación clorhidrato de (1R,2R,SR)-5-amino-2-metilciclohexanol, e intermedios útiles en dichos procesos.

45 Debe apreciarse que, si hay discrepancia entre una estructura representada y una denominación dada a esa estructura, a la estructura representada se le concederá más importancia. Además, si la estereoquímica de una estructura o porción de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, se debe interpretar que la estructura o porción de la estructura engloba todos sus estereoisómeros.

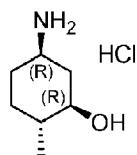
Métodos para preparar compuesto (A)

50 A modo de ejemplo y sin limitación, el compuesto de fórmula (A) puede prepararse como se resumen en el esquema 1 mostrado a continuación, así como en los ejemplos expuestos en este documento.



Esquema I

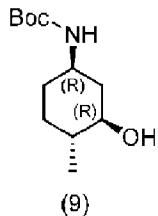
5 La presente invención proporciona métodos, como se revindica, para preparar un compuesto de fórmula (A):



(A)

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

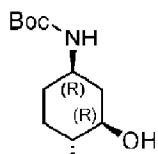
10



con ácido clorhídrico en un disolvente.

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

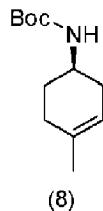
Como se reivindica, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (9):



20

(9)

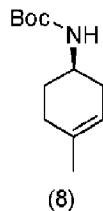
comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (8):



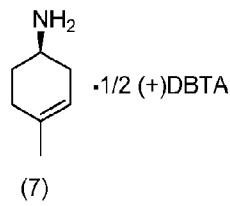
- 5 con una mezcla de un agente reductor, un auxiliar quiral y un ácido de Lewis en un disolvente, seguido de tratamiento con un oxidante en presencia de una base.

10 En una realización, el agente reductor es NaBH₄. En otra realización, el auxiliar quiral es α -pineno. En otra realización, el ácido de Lewis es BF₃·Et₂O. En una realización, el disolvente es THF o EtOH. En otra realización, el disolvente es THF. En una realización, el oxidante es H₂O₂ u oxona. En otra realización, el oxidante es H₂O₂. En una realización, la base es NaOH.

Como se reivindica, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (8):



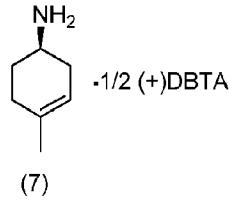
comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (7):



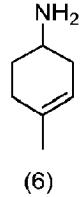
- 20 con una base acuosa, seguido de tratamiento de la base libre resultante con Boc₂O en un disolvente orgánico, opcionalmente en presencia de una segunda base.

25 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.

Como se reivindica, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (7):



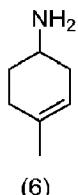
comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (6):



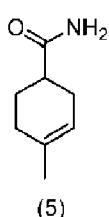
con ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico monohidrato en un disolvente.

En una realización, el disolvente es metanol.

- 5 Como se reivindica, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (6):

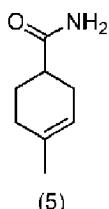


comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (5):

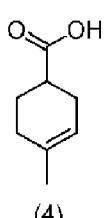


con una solución acuosa de NaOH y NaOCl.

- 15 Como se reivindica, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (5):



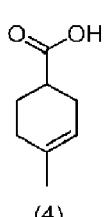
comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (4):



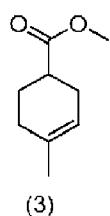
con DMF y cloruro de oxalilo o con DMF y cloruro de tionilo en un disolvente orgánico, seguido de tratamiento del derivado de cloruro de ácido resultante con amoniaco acuoso.

- 25 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.

Como se reivindica, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (4):

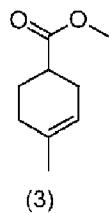


comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (3):



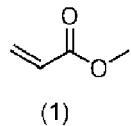
con LiOH.

- 5 Como se reivindica, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (3):



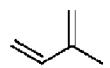
comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (1):

10



con un compuesto de fórmula (2):

15

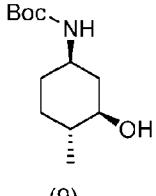
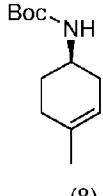
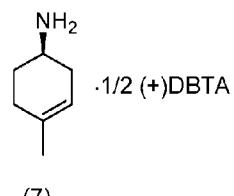
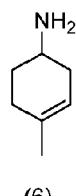
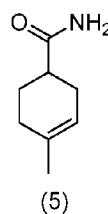
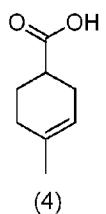
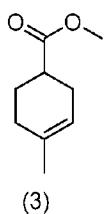
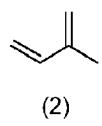
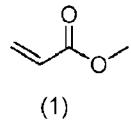


en un disolvente, en presencia de un ácido de Lewis.

20

En una realización, el ácido de Lewis es AlCl₃. En una realización, el disolvente es DCM.

Intermedios útiles en los procesos proporcionados en este documento incluyen:



25 Utilidad del compuesto I

El compuesto I tiene utilidad como agente farmacéutico para tratar, prevenir o mejorar afecciones en animales o seres humanos. En particular, el compuesto I es activo contra proteína cinasas, particularmente JNK1 y/o JNK2. Se divultan usos del compuesto I en la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2013/0029987, publicada el 31 de enero de 2013.

5

Abreviaturas

En las descripciones y ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas:

10 ACN:

Acetonitrilo

15 Boc:

terc-Butoxicarbonilo

n-BuOH:

20 n-Butanol

DBTA:

Ácido dibenzoil-D-tartárico

25 DBU:

1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

30 DCM:

Diclorometano

35 DIPEA:

N,N-Diisopropiletilamina

DMAc:

40 *N,N*-Dimetilacetamida

DMF:

N,N-Dimetilformamida

45 DMSO:

Dimetilsulfóxido

50 EtOAc:

Acetato de etilo

EtOH:

Etanol

CG:

60 Cromatografía de gases

IPA:

2-Propanol

65 IP Ac:

Acetato de isopropilo

CL:

5 Cromatografía de líquidos

MeOH:

10 Metanol

2-MeTHF:

15 2-Metil tetrahidrofurano

EM:

Espectrometría de masas

20 MTBE:

Éster *terc*-butil metílico

NMP:

25 *N*-Metil-2-pirrolidona

RMN:

30 Resonancia magnética nuclear

RO:

35 Rotación óptica

CFS:

35 Cromatografía de fluidos supercríticos

40 Tf:

Triflato o trifluorometanosulfonilo

TFE:

45 2,2,2-Trifluoroetanol

THF:

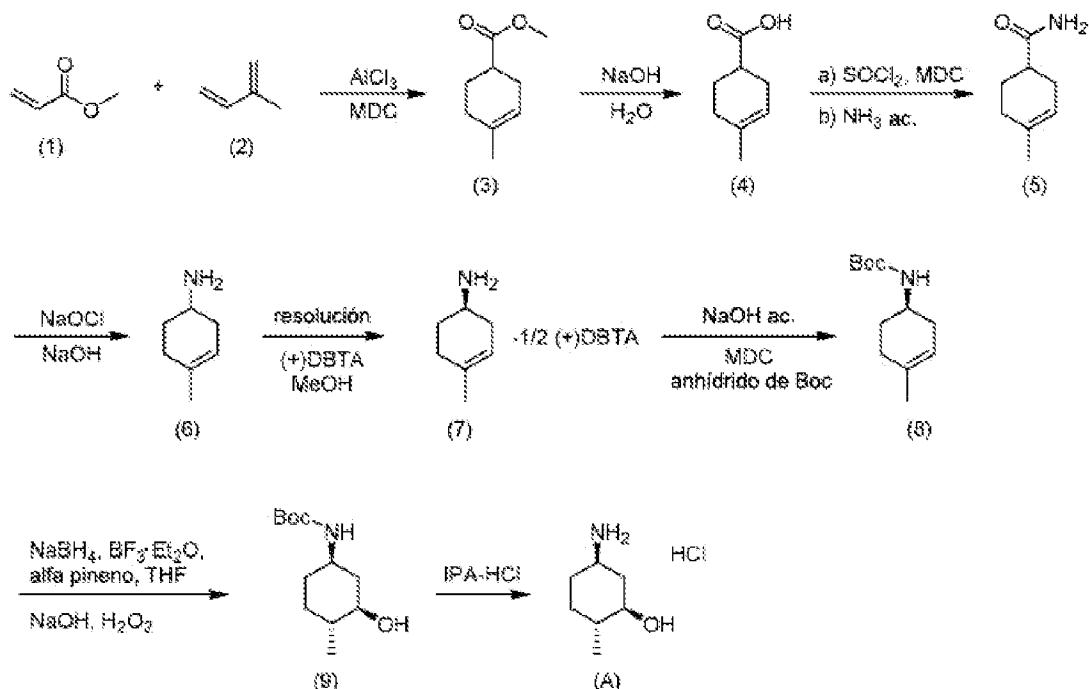
50 Tetrahidrofurano

Ejemplos sintéticos

55 Los siguientes ejemplos sintéticos, presentados a modo de ilustración y sin limitación, muestran métodos para la preparación de compuesto (A). Se usó ACD/NAME (Advanced Chemistry Development, Inc., Ontario, Canadá) para generar las denominaciones para estructuras químicas y Chemdraw (CambridgeSoft, Perkin Elmer, Waltham, MA) para dibujar las estructuras químicas. En determinados casos, se usó Chemdraw para generar denominaciones para estructuras químicas.

60

Ejemplo 1: Síntesis de clorhidrato de (1R,2R,SR)-5-amino-2-metilciclohexanol



- 5 **4-Metilciclohex-3-enocarboxilato de metilo (3):** A un reactor se le añadió DCM (2,5 l) y acrilato de metilo (1) (500,0 g) a 20-25 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 5 min, el lote se enfrió hasta 0 °C, y se le añadió isopreno (2) (593,4 g) durante 5-10 min. Después de agitar durante 5 min a 25 °C, se le añadió AlCl₃ anhídrido (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 (1) sin reaccionar. Tras completarse la reacción, como se indica por HPLC, el lote se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con solución de HCl (250 ml de HCl conc. y 1750 ml de agua) durante un periodo de 30-60 min mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C durante el periodo de inactivación. El lote se dejó calentar hasta 25 °C, y se filtró a través de Hyflo para retirar el sólido sin disolver mientras se aclaraba el residuo con DCM (500 ml). El filtrado se extrajo con DCM (1 l), y las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % (1 l) y salmuera (1 l). Se destiló el DCM de la fracción orgánica a 40-50 °C en condiciones atmosféricas para formar 4-metilciclohex-3-enocarboxilato de metilo (3) en bruto como un líquido pardo (-1200 g, rendimiento cuantitativo, 85,54 % de pureza por HPLC), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.
- 10 **Ácido 4-metilciclohex-3-enocarboxílico (4):** A una solución de NaOH (290,4 g de NaOH en 1800 ml de agua) en un reactor a 15-20 °C se le añadió lentamente 4-metilciclohex-3-enocarboxilato (3) (1200 g de material en bruto de lo anterior; 895,63 g considerando un 100 % de rendimiento), mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25 °C. El lote se calentó gradualmente hasta 35-40 °C y la solución transparente resultante se agitó (≥2 h) a esa temperatura hasta que la HPLC indicó <1 % de intermedio (3) sin reaccionar. Tras completarse la reacción, que se indicó 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). Se destiló el DCM de la fracción orgánica a 40-45 °C y la masa sólida resultante se secó al vacío durante 1 h a 40-45 °C para formar, tras 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 obtenido de este modo se disolvió en DCM (750 ml) y se usó en la siguiente etapa sin purificación.
- 15 **4-Metilciclohex-3-enocarboxamida (5):** A un reactor que contenía una solución de ácido 4-metilciclohex-3-enocarboxílico (4) en DCM de lo anterior (-1614 g, que contenía -690 g de intermedio (4)) se le añadió DMF (6,9 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la reacción durante 5 min, se le 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 CCF indicó <2 % de intermedio (4) sin reaccionar. Tras completarse la reacción, que se indicó por CCF, los disolventes se destilaron completamente al vacío. La mezcla resultante se secó al vacío durante

30 min a 35-40 °C y después se llevó hasta temperatura ambiente. La masa obtenida de este modo se añadió lentamente durante un periodo de 30-60 min a una solución enfriada en hielo (0-5 °C) de amoniaco acuoso (2,76 l) en un reactor separado mientras se mantenía 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 al vacío sobre aire. El producto se secó adicionalmente en un horno de aire a 45-50 °C y se llevó hasta temperatura ambiente para formar 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 en la siguiente etapa sin purificación.

4-Metilciclohex-3-enamina (6): A una solución de NaOH (481,68 g) y agua (2,16 l) en un reactor a -5 °C hasta 5 °C se le añadió lentamente una solución de hipoclorito de sodio al 10,5 % p/p (4587,4 g) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 min, se le añadió gradualmente 4-metilciclohex-3-enocarboxamida (5) (600 g) en porciones a -5 °C hasta 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 (5) sin reaccionar. Tras completarse la reacción, que se indica por HPLC, se le 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 entonces se enfrió hasta 0-5 °C, y se basificó con solución acuosa de NaOH (2,0 kg de NaOH y 1340 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. Se destiló el DCM del filtrado a 40-60 °C en condiciones atmosféricas. El residuo resultante se enfrió hasta temperatura ambiente para formar 4-metilciclohex-3-enamina (6) (377,4 g, 78,74 % de rendimiento basado en HPLC, 85,74 % de pureza por HPLC), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Hemi-dibenzoil-D(+)-tartarato de (R)-4-metilciclohex-3-enamina (7): Una solución de ácido (+)-dibenzoil-D-tártárico monohidrato (1015,3 g) en metanol (3 l) se llevó gradualmente hasta reflujo. A esta solución en reflujo se le añadió lentamente una solución de 4-metilciclohex-3-enamina (6) (300 g) en metanol (300 ml) durante un periodo de 60-75 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h y después 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 al vacío durante 30 min. La HPLC quiral del producto protegido con Boc (preparado al convertir una alícuota en el derivado de Boc) indicó un 71,22 % del hemi-dibenzoil-D(+)-tartarato de (R)-4-metilciclohex-3-enamina (7) deseado y un 28,72 % del isómero S correspondiente.

El producto en bruto obtenido anteriormente (-645 g) se trató con ácido (+)-dibenzoil-D-tártárico monohidrato (123,1 g) y metanol (3,8 l), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h y después 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 al vacío durante 30 min. La HPLC quiral de una alícuota del producto que se convirtió en el derivado de BOC indicó un 82,11 % del hemi-dibenzoil-D(+)-tartarato de (R)-4-metilciclohex-3-enamina (7) deseado y un 17,82 % del isómero S correspondiente.

El producto en bruto obtenido anteriormente (-480 g) se trató con ácido (+)-dibenzoil-D-tártárico monohidrato (93,3 g) y metanol (2,9 l), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h y después 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 al vacío durante 30 min. El producto obtenido de este modo se secó adicionalmente en horno de aire a 45-50 °C para formar hemi-dibenzoil-D(+)-tartarato de (R)-4-metilciclohex-3-enamina (7) (220,5 g, 28,5 % de rendimiento, 97,81 % de pureza por CG, intervalo de punto de fusión: 205,2-206,3 °C, RO: +110,0° (C = 1 % en ácido acético a 25 °C)); la HPLC quiral indicó un 86,88 % del isómero R deseado y un 13,12 % del isómero S correspondiente.

(4-Metilciclohex-3-en-1-il)carbamato de (R)-terc-butilo (8): A una solución de NaOH (124 g) y agua (1200 ml) a 10-20 °C se le 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 solución 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 (7) sin reaccionar. Tras completarse la reacción, que se indica por HPLC, se le añadió agua (230 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. La capa orgánica se separó y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 2 % (230 ml) seguida de agua (230 ml). Se destiló el DCM a 30-40 °C al vacío y la masa amarilla pálida resultante se secó al vacío durante 30 min a 40-45 °C para formar (4-metilciclohex-3-en-1-il)carbamato de (R)-terc-butilo (8) (216 g, 98,91 % de rendimiento basado en HPLC, 98,36 % de pureza por HPLC), que contenía un 14,85 % del isómero S correspondiente como se indica por HPLC quiral. El producto obtenido de este modo se recogió en THF (437 ml), se agitó durante 10 min para obtener una solución transparente y se almacenó en una atmósfera de nitrógeno para su uso en la siguiente etapa.

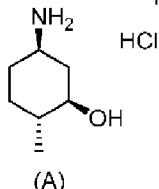
((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexil)carbamato de terc-butilo (9): A una suspensión de borohidruro de sodio (76,97 g) en THF (1290 ml) a 25 °C se le añadió lentamente (-)- α -pineno (582,07 g) durante un periodo de 15 min en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta 0-5 °C, se le añadió lentamente

eterato de trifluoruro de boro (57 %, 531,95 g) durante un periodo de 30-60 min. La reacción se dejó calentar hasta 25 °C, se agitó 8 h y después se trató con la solución de (4-metilciclohex-3-en-1-il)carbamato de (R)-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 la HPLC indicó <1 % de intermedio (8) sin reaccionar. Después de enfriar hasta 0-5 °C, la reacción se interrumpió lentamente añadiendo agua durante un periodo de 30-60 min, seguido de posterior adición de NaOH acuoso (244,15 g de NaOH y 716 ml de agua) y una solución 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, tras lo que se le añadió una solución de tiosulfato de sodio (75 g tiosulfato de sodio y 75 ml de agua). Después de agitar durante 30 min, se le añadió una solución de ácido cítrico (254 g de ácido cítrico y 860 ml de agua) y la mezcla se agitó durante 30 min adicionales, tras lo que se le añadió acetato de etilo (1290 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 destiló a 40-50 °C al vacío. La masa resultante se secó al vacío durante 1 h para producir rendimiento cuantitativo de ((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (9) (858 g en bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

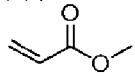
Clorhidrato de (1R,2R,SR)-5-amino-2-metilciclohexanol (A): Una mezcla de ((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (9) de lo anterior (853 g, que contenía 233 g de (9)) e IPA-HCl (solución al 14 % p/p; 699 ml) se agitó (≥ 2 h) a 25 °C hasta que la HPLC indicó <1 % de intermedio (9) sin reaccionar. El disolvente se destiló a 40-60 °C al vacío. Se añadió IPA nuevo (233 ml) a 40-45 °C y el disolvente se destiló de nuevo a 40-60 °C al vacío. Después de desgasificar durante 30 min a 40-60 °C, la masa resultante se trató con IPA nuevo (699 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 30-35 °C durante 30 min y después a 0-5 °C durante 30 min adicionales. El producto sólido se filtró a 0-5 °C y se lavó con IPA helado. El producto resultante se secó al vacío a 40-60 °C para producir ~70 g de producto en bruto, que contenía -96,49 % del isómero RRR deseado como se indica por CG quiral (otros isómero estaban presentes como impurezas en la cantidad de un 2,06 % (isómero SSS), 0,18 % (isómero SRR) y 1,26 % (isómero RSS)). Se añadió IPA (3 l) y la suspensión resultante se calentó a refluo durante 30 min. La mezcla se enfrió gradualmente hasta 70-75 °C y la impureza sin disolver se retiró por filtración y se lavó con IPA (140 ml). El disolvente se destiló a 40-60 °C para producir una basa 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 solución transparente, que después se trató 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 en atmósfera de nitrógeno a 0-5 °C y la torta sólida se lavó con acetonitrilo helado (70 ml) y se secó al vacío para producir el isómero RRR deseado. El proceso anterior de precipitación del producto deseado de una mezcla de agua y acetonitrilo mediante la adición de acetonitrilo a 75-80 °C se repitió hasta que la CG quiral indicó la presencia de no más de un 0,5 % de cualquier otro isómero individual (isómero SSS, SRR y RSS). El producto obtenido de este modo se secó adicionalmente al vacío a 40-60 °C para producir clorhidrato de (1R,2R,SR)-5-amino-2-metilciclohexanol (A) como un sólido blanco (63 g, 37,4 % de rendimiento, 100 % de pureza por HPLC, intervalo de punto de fusión: 244,0-245,5 °C, ROS: -31,2° (C = 1 % en MeOH a 25 °C)); la CG quiral indicó un 99,83 % del isómero RRR deseado y un 0,17 % del isómero SSS correspondiente. RMN de 1 H (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 = 6,4 Hz)

REIVINDICACIONES

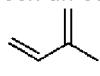
1. Un método para preparar un compuesto de fórmula (A),



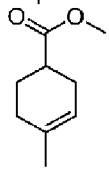
5 en donde el método comprende las etapas de:
 (a) poner en contacto un compuesto de fórmula (1),



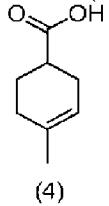
con un compuesto de fórmula (2),



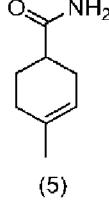
10 en presencia de un ácido de Lewis en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (3),



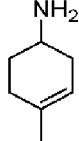
(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (3) de la etapa (a) con LiOH para proporcionar un compuesto de fórmula (4),



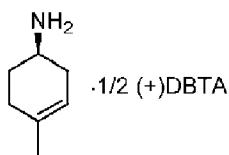
15 (c) poner en contacto el compuesto de fórmula (4) de la etapa (b) con DMF y cloruro de oxalilo o con DMF y SOCl2 en un disolvente orgánico, seguido de tratamiento del derivado de cloruro de ácido resultante con amoniaco acuoso para proporcionar un compuesto de fórmula (5),



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

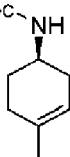


(e) poner en contacto el compuesto de fórmula (6) de la etapa (d) con ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico monohidrato en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (7),



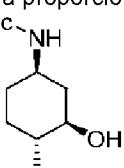
(7)

(f) poner en contacto el compuesto de fórmula (7) de la etapa (e) con una base acuosa, seguido de tratamiento de la base libre resultante con Boc₂O 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 tratamiento con un oxidante en presencia de una base para proporcionar un compuesto de fórmula (9),



(9)

10 y (h) poner en contacto el compuesto de fórmula (9) de la etapa (g) con una solución de ácido clorhídrico en un disolvente.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el ácido de Lewis de la etapa (a) es AlCl₃ y/o en donde el disolvente de la etapa (a) es DCM.

15 3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el agente clorante de la etapa (c) es SOCl₂ y/o en donde el disolvente orgánico de la etapa (c) es DCM.

4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el disolvente de la etapa (e) es MeOH.

20 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la base de la etapa (f) es NaOH y/o en donde el disolvente orgánico de la etapa (f) es DCM.

25 6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el agente reductor de la etapa (g) es NaBH₄ 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 BF₃·Et₂O y/o en donde el disolvente de la etapa (g) es THF y/o en donde el oxidante de la etapa (g) es H₂O₂ y/o en donde la base de la etapa (g) es NaOH.

7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el disolvente de la etapa (h) es IPA.

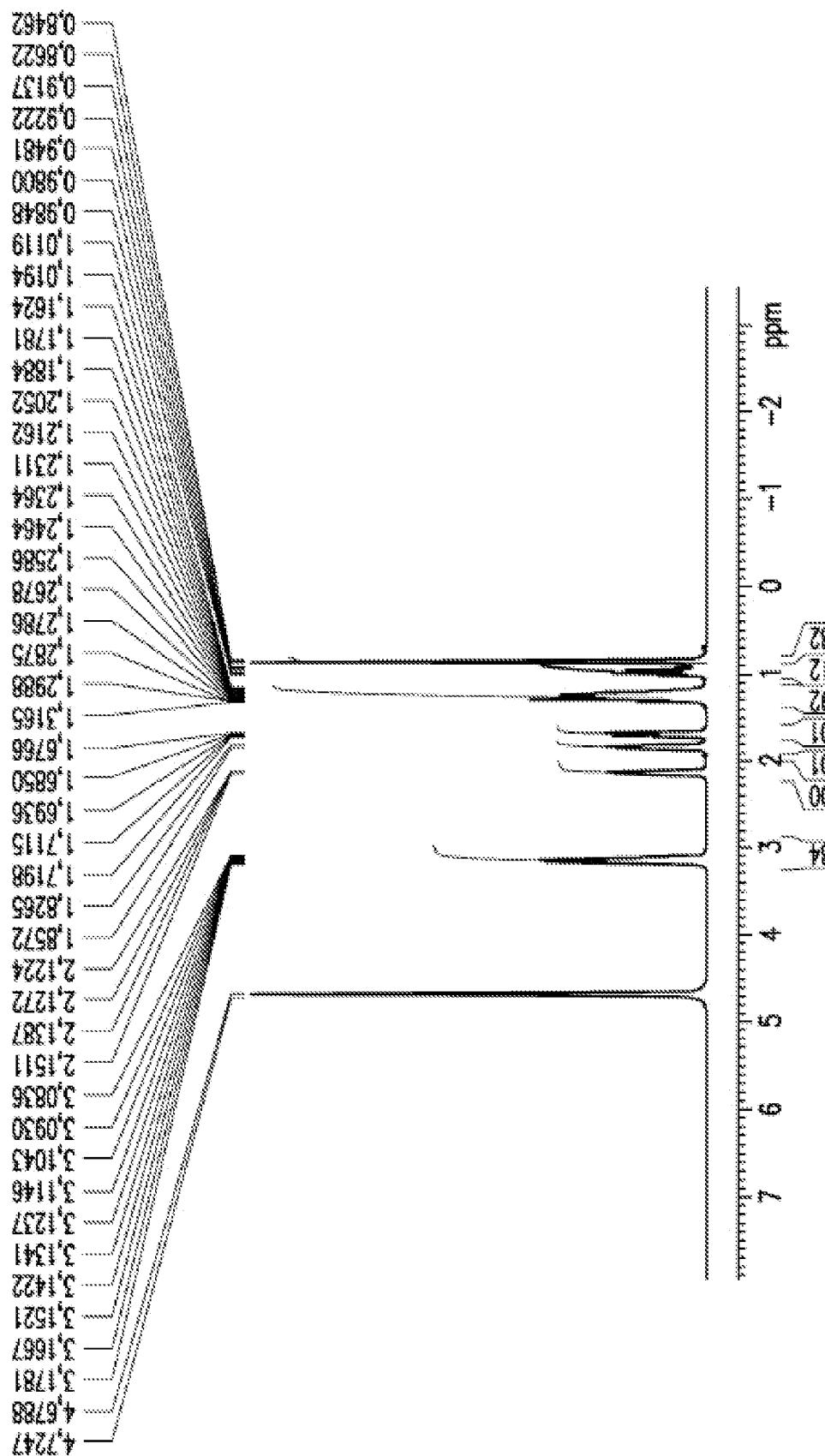


FIG. 1

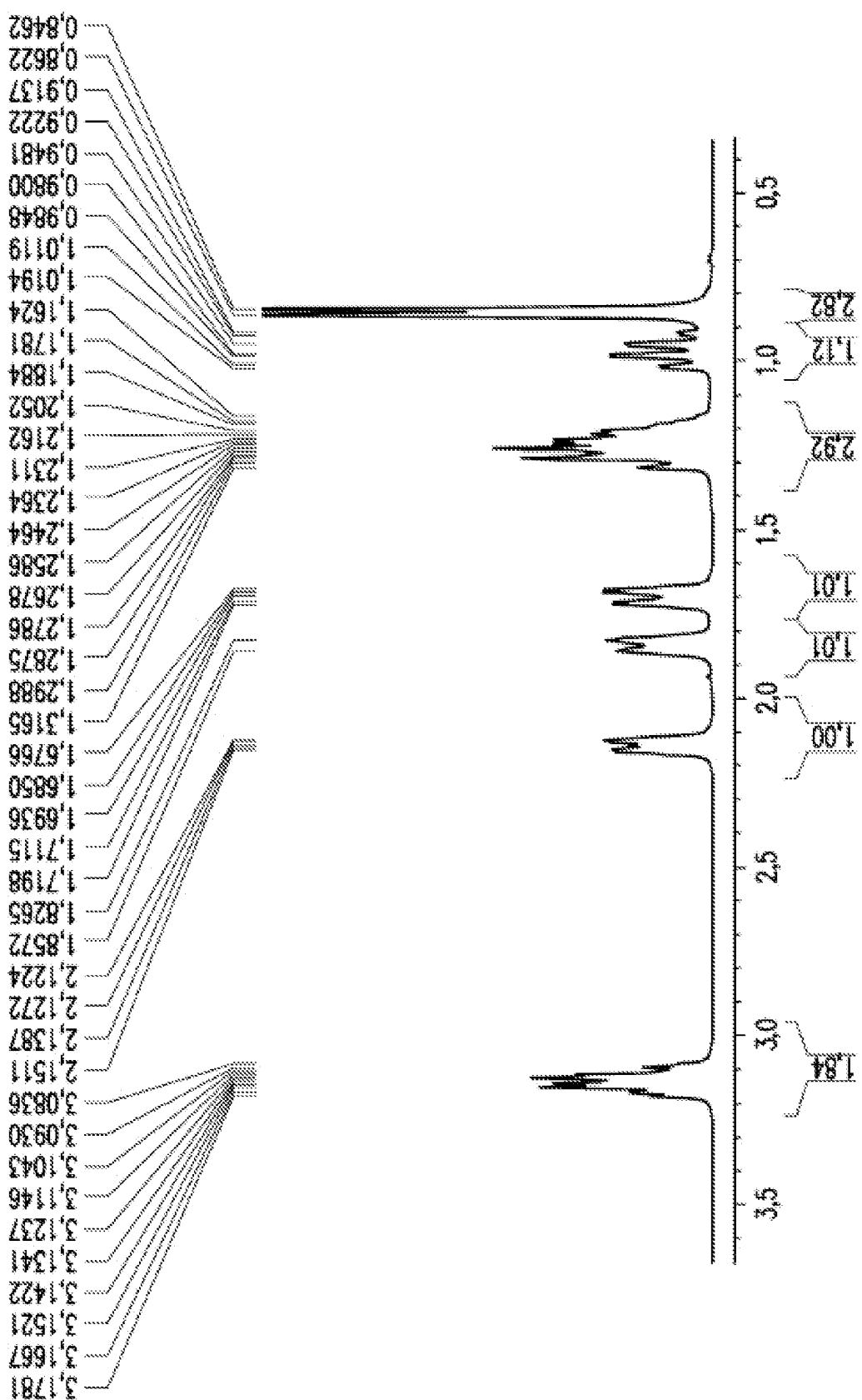


FIG. 2

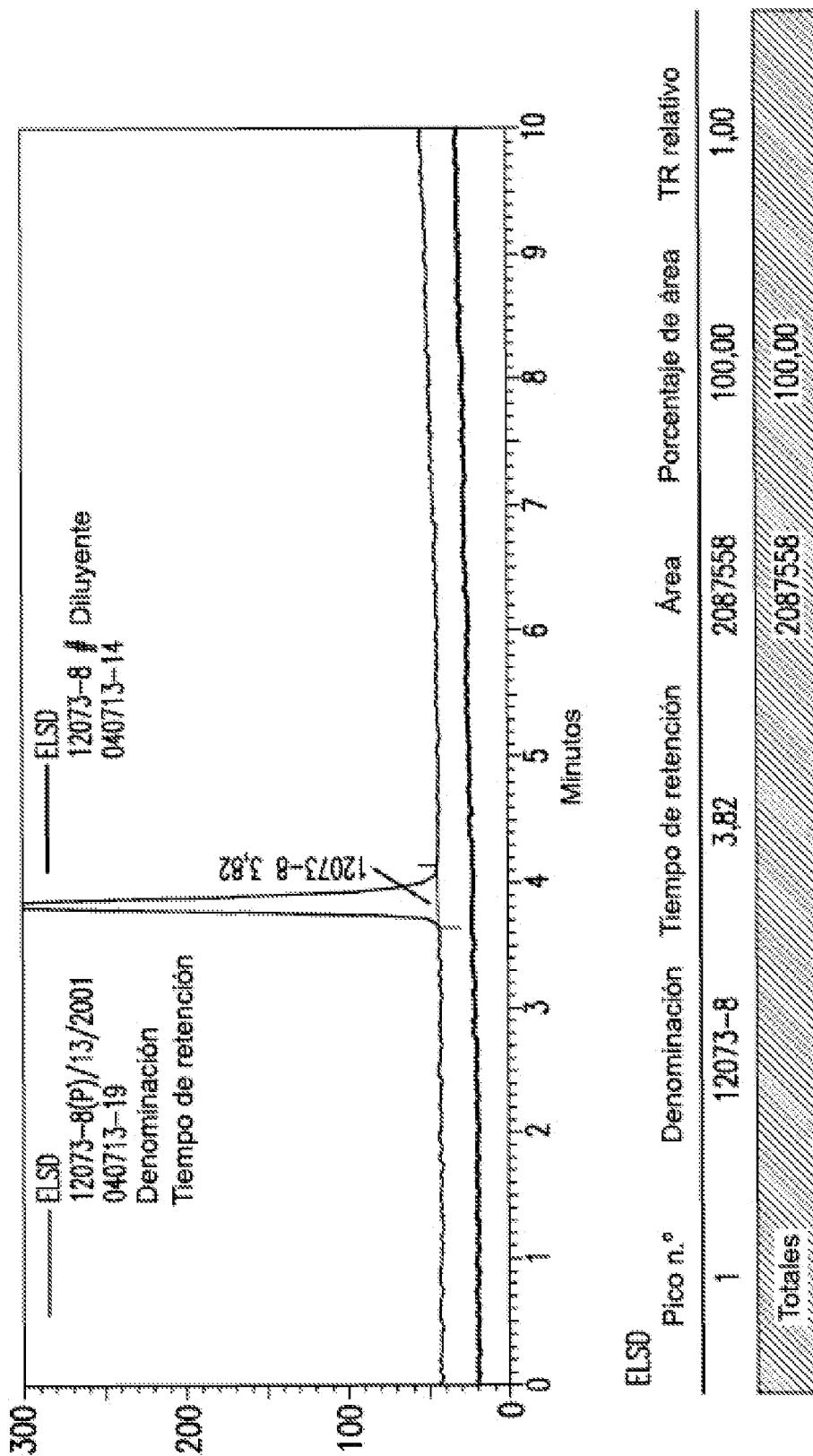


FIG. 3

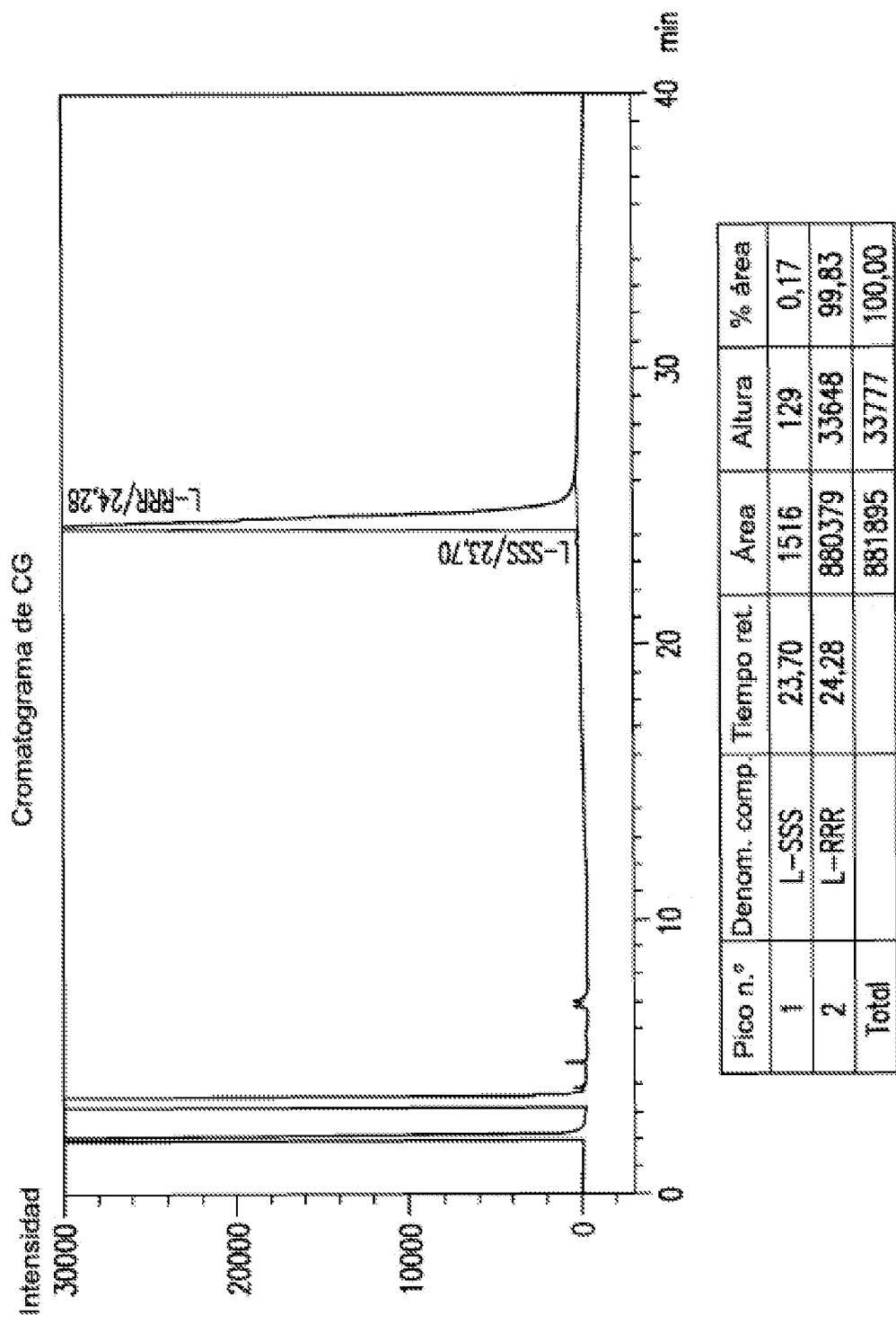


FIG. 4