

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 369**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07803228 .1**
96 Fecha de presentación: **05.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2066667**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.06.2009**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS PIRIDO[2,1-A]ISOQUINOLINA, QUE COMPRENDE LA RESOLUCIÓN ÓPTICA DE UNA ENAMINA.**

30 Prioridad:
15.09.2006 EP 06120722

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.12.2011

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**ABRECHT, Stefan;
ADAM, Jean-Michel;
FETTES, Alec y
HILDBRAND, Stefan**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

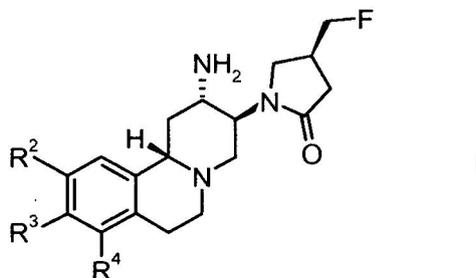
ES 2 371 369 T3

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

Procedimiento para la preparación de derivados pirido[2,1-a]isoquinolina, que comprende la resolución óptica de una enamina

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados pirido[2,1-a]isoquinolina de fórmula:



10 en la que R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior y alqueno inferior, en el que alquilo inferior, alcoxi inferior y alqueno inferior pueden sustituirse opcionalmente con un grupo que consiste de alcocarbonilo inferior, arilo y heterociclilo, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, resultan útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas a DPP IV.

15 Los derivados pirido[2,1-a]isoquinolina de fórmula I se dan a conocer en la solicitud de patente internacional PCT nº WO 2005/000848.

20 Una tarea importante en la síntesis de los compuestos de fórmula I es la introducción del centro quiral en la fracción pirido[2,1-a]isoquinolina, que en la síntesis actual según la solicitud de patente PCT nº WO 2005/000848 implica la separación en un estadio tardío del racemato mediante HPLC quiral. Sin embargo, dicho procedimiento resulta difícil de controlar a escala técnica. Por lo tanto, el problema que debe resolverse es encontrar un procedimiento adecuado alternativo que permita obtener el isómero óptico deseado en una etapa temprana del procedimiento, lo que proporciona un rendimiento más alto y que pueda llevarse a cabo a escala técnica.

25 Se ha encontrado que, mediante el procedimiento de la presente invención, tal como se indica de manera general posteriormente, podía resolverse el problema.

A menos que se indique lo contrario, se proporcionan las definiciones siguientes para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos utilizados para describir la presente invención.

30 El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferentes flúor, bromo y cloro.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente ramificado o de cadena lineal que presenta entre uno y veinte átomos de carbono, preferentemente entre uno y dieciséis átomos de carbono, más preferentemente entre uno y diez átomos de carbono.

En la presente memoria, el término "inferior" se utiliza para referirse a un grupo que consiste de uno a seis, preferentemente uno a cuatro átomos de carbono.

40 De esta manera, la expresión "alquilo inferior", solo en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a seis átomos de carbono, preferentemente de uno a cuatro átomos de carbono. La expresión se ejemplifica adicionalmente mediante radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo y similares. Preferentemente los residuos alquilo inferior son metilo y etilo, siendo metilo especialmente preferente.

45 El término "alqueno" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical cadena hidrocarburo no sustituido o sustituido que presenta entre dos y seis átomos de carbono, preferentemente entre dos y cuatro átomos de carbono, y que presenta uno o dos dobles enlaces olefínicos, preferentemente un doble enlace olefínico. Son ejemplos, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo) ó 2-butenilo (crotilo).

50 El término "alcoxi" se refiere al grupo $R'-O-$, en el que R' es alquilo. La expresión "alcoxi inferior" se refiere al grupo $R'-O-$, en el que R' es un grupo alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de grupos alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y hexiloxi, siendo metoxi especialmente preferente.

55

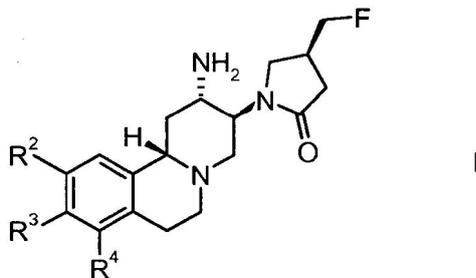
La expresión "alcoxicarbonilo inferior" se refiere al grupo R'-O-C(O)-, en el que R' es un grupo alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente.

5 El término "arilo" se refiere a un radical monocarbocíclico o policarbocíclico monovalente aromático, tal como fenilo o naftilo, preferentemente fenilo, que opcionalmente puede encontrarse monosustituido, disustituido o trisustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, ciano, azido, amino, dialquilamino inferior o hidroxilo.

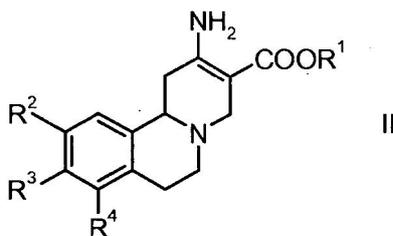
10 El término "heterociclilo" se refiere a un residuo N-heterocíclico aromático o saturado de 5 ó 6 elementos, que opcionalmente puede contener un átomo adicional de nitrógeno u oxígeno, tal como asimidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidilo, morfolino, piperazino, piperidino o pirrolidino, preferentemente piridilo, tiazolilo o morfolino. Dichos anillos heterocíclicos opcionalmente pueden encontrarse monosustituidos, disustituidos o trisustituidos con alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, ciano, azido, amino, dialquilamino inferior o hidroxilo. El sustituyente preferente es alquilo inferior, siendo preferente el metilo.

15 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" comprende sales de los compuestos de fórmula I con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido salicílico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que son no tóxicos para los organismos vivos. Las sales preferentes con ácidos son los formatos, maleatos, citratos, hidroclouros, hidrobromuros y sales de
20 ácido metanosulfónico, siendo los hidroclouros especialmente preferentes.

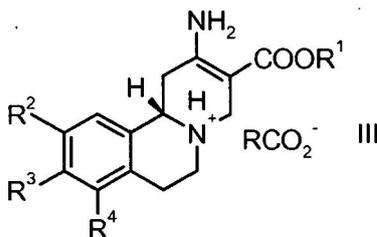
En mayor detalle, el procedimiento para la preparación de los derivados pirido[2,1-a]isoquinolina de fórmula:



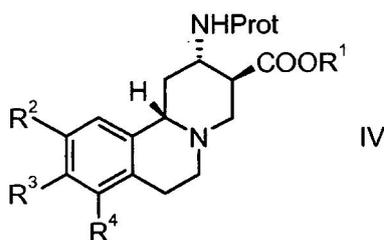
25 en la que R², R³ y R⁴ se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior y alqueno inferior, en el que alquilo inferior, alcoxi inferior y alqueno inferior pueden sustituirse opcionalmente con un grupo seleccionado de entre alcoxicarbonilo inferior, arilo y heterociclilo, comprende una o más de las etapas a), b), c) o d), en el que a) comprende la resolución óptica de una enamina de fórmula:



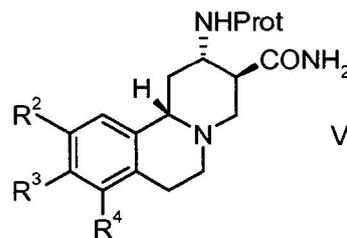
30 en la que R², R³ y R⁴ son tal como se ha definido anteriormente, y R¹ es alquilo inferior o bencilo, en presencia de un agente ópticamente activo de resolución óptica, formando la sal (S)-enammina de fórmula:



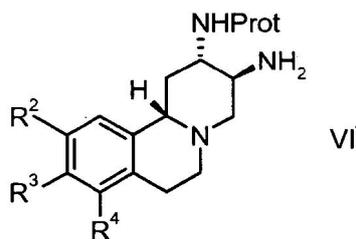
en la que R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se ha definido anteriormente, y RCO₂ es la base conjugada del agente de
35 resolución; la etapa b) comprende la transformación de la sal (S)-enammina de fórmula III en el éster de fórmula:



en la que R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se ha indicado anteriormente y "Prot" se refiere a un grupo protector de amino; la etapa c) comprende la amidación del éster de fórmula IV para formar la amida de fórmula:



- 5 en la que R², R³, R⁴ y Prot son tal como se ha definido anteriormente, y la etapa d) comprende la degradación de la amida de fórmula V para formar la amina de fórmula:



- 10 en la que R², R³, R⁴ y Prot son tal como se ha definido anteriormente, en el que el procedimiento de la presente invención comprende la etapa a) tal como se ha definido anteriormente, y en el que la resolución óptica en la etapa a) es una resolución dinámica inducida por cristalización.

En otra realización, el procedimiento de la presente invención comprende la etapa a) seguido de la etapa b), tal como se ha definido anteriormente.

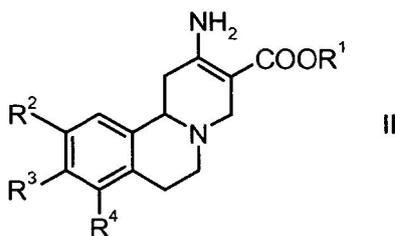
- 15 En todavía otra realización de la presente invención, el procedimiento comprende las etapas a) a d) conjuntamente.

En una realización adicional, la presente invención se refiere al procedimiento para la preparación de derivados pirido[2,1-a]isoquinolina de fórmula I, en el que las etapas b) y c) se llevan a cabo sin aislamiento del intermediario IV.

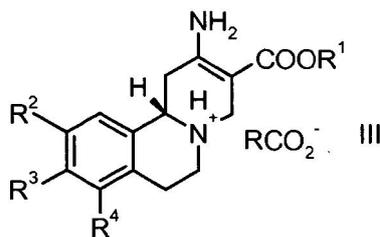
- 20 Preferentemente, R¹ es alquilo inferior. Más preferentemente, R¹ es metilo, etilo o isopropilo. Todavía más preferentemente, R¹ es etilo.

- 25 Preferentemente, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior. Resultan especialmente preferentes aquellos compuestos en los que R² y R³ son alcoxi inferior y R⁴ es hidrógeno.

La etapa a) comprende la resolución óptica de una enamina de fórmula:



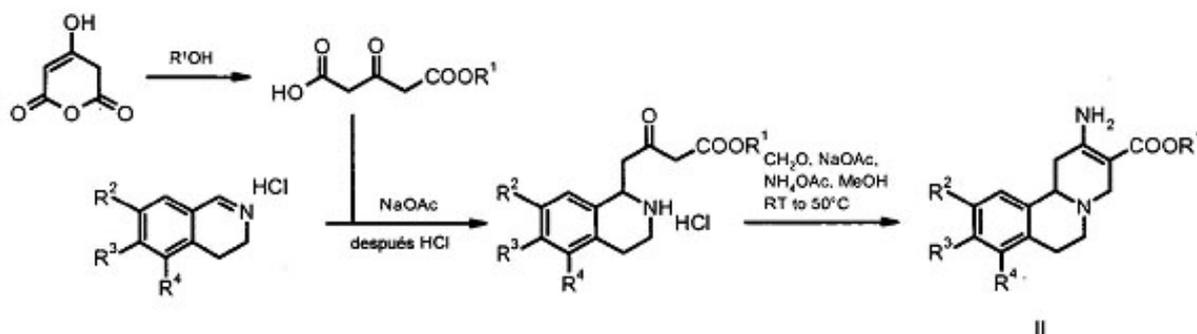
- 30 en la que R², R³ y R⁴ son tal como se ha definido anteriormente, y R¹ es alquilo inferior o bencilo, en presencia de un agente ópticamente activo de resolución óptica, formando la sal (S)-enammina de fórmula:



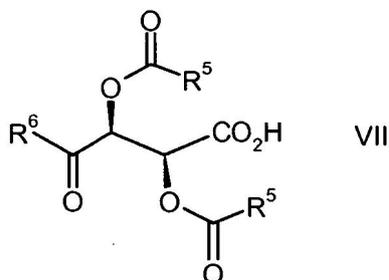
en la que R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se ha definido anteriormente y RCO₂ es la base conjugada del agente de resolución.

- 5 La enamina de fórmula II puede sintetizarse a partir de precursores disponibles comercialmente, según el Esquema 1, a continuación.

Esquema 1



Son agentes de resolución adecuados de fórmula R-CO₂H los derivados del ácido tartárico de fórmula:



10 en la que

R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste de fenilo no sustituido, fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno, alquilo inferior, bencilo, en el que el anillo fenilo se encuentra no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno, y -NH-fenilo, en el que el anillo fenilo se encuentra no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno; y

15
20 R⁶ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi inferior y -NR⁷R⁸, en el que R⁷ y R⁸, independientemente son alquilos inferiores.

25 Preferentemente, R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste de fenilo no sustituido, fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno, y -NH-fenilo, en el que el anillo fenilo se encuentra no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

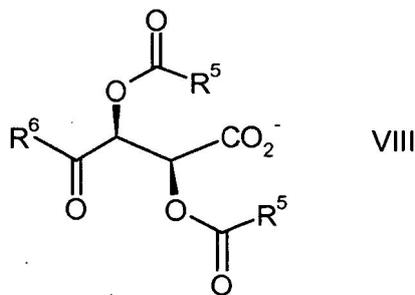
Más preferentemente, R⁵ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

30 Preferentemente, R⁶ es hidroxilo o -N(CH₃)₂. Más preferentemente, R⁶ es hidroxilo.

Los ejemplos de compuestos preferentes de fórmula VII se seleccionan de entre el grupo que consiste de ácido (+)-O,O'-dibenzoil-D-tartárico, monodimetilamida de ácido (+)-O,O'-dibenzoil-D-tartárico, ácido (+)-O,O'-Di-p-toluoil-D-tartárico y ácido [S-(R*,R*)]-2,3-bis[[[(fenilamino)carbonil]oxi]-butanodioico.

- 5 El agente de resolución preferente es el ácido (+)-O,O'-dibenzoil-D-tartárico.

La expresión "base conjugada del agente de resolución" se refiere a los aniones correspondientes seleccionadas de entre los ácidos anteriormente indicados de fórmula VII, presentando de esta manera los aniones la fórmula VIII:



- 10 en la que R⁵ y R⁶ son tal como se ha definido anteriormente.

La resolución óptica según la etapa a) sigue el principio de una resolución óptica dinámica inducida por cristalización (CIDR). En la resolución óptica clásica, el isómero deseado cristaliza y el isómero no deseado sigue en solución. El rendimiento del isómero deseado sólo puede alcanzar un máximo de 50%. El concepto de resolución dinámica se basa en la racemización continua del isómero no deseado resuelto y la cristalización continua del isómero deseado. De esta manera, el rendimiento del isómero deseado puede alcanzar un máximo de 100%.

- 15

La resolución óptica o la resolución óptica dinámica inducida por cristalización habitualmente se llevan a cabo en un solvente seleccionado de entre agua, metanol, etanol, isopropanol, acetona, tetrahidrofurano, acetato de etilo, tolueno o mezclas de los mismos. La selección depende del agente de resolución.

- 20

Para la resolución óptica dinámica resulta necesario por lo menos 1 equivalente del agente de resolución para completar la conversión.

- 25 La temperatura del procedimiento se mantiene, como regla general, dentro del intervalo de entre 40°C y la temperatura de reflujo, preferentemente dentro del intervalo de entre 55°C y 65°C.

Los cristales de la sal (S)-enamina pueden separarse de la mezcla de reacción mediante filtración y secado.

- 30 En una realización preferente, la resolución óptica en la etapa a) se lleva a cabo con la enamina de fórmula II, en la que R¹ es metilo, etilo, isopropilo o bencilo, preferentemente R¹ es etilo.

Las sales (S)-enamina de fórmula III son compuestos nuevos y, por consiguiente, constituyen una realización adicional de la presente invención.

- 35

Las sales (S)-enamina preferentes de fórmula III son:

etil-éster de ácido (S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-4H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-carboxílico, sal de ácido (2S, 3S)-bis-benzoiloxi-succínico,

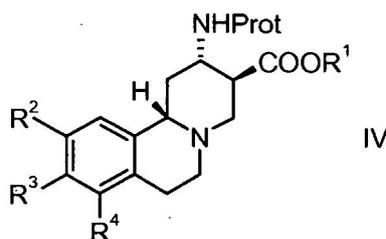
- 40

metil-éster de ácido (S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-4H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-carboxílico, sal de ácido (2S, 3S)-bisbenzoiloxi-succínico,

- 45 isopropil-éster de ácido (S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-4H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-carboxílico, sal de ácido (2S,3S)-bisbenzoiloxi-succínico, y

etil-éster de ácido (S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-4H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-carboxílico, sal de ácido (2S,3S)-bis-benciloxi-N,N-dimetil-succinámico.

- 50 La etapa b) comprende la transformación de la sal (S)-enamina de fórmula III mediante una reducción de hidruro bajo condiciones ácidas, seguido de la introducción de un grupo protector de amina en el éster de fórmula:



en la que R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se ha indicado anteriormente y "Prot" se refiere a un grupo protector de amino.

5 Esta transformación produce el estereoisómero de fórmula IV con elevada selectividad.

La reducción de hidruro se lleva a cabo con un agente reductor seleccionado de entre borohidruro sódico, borohidruro de litio y cianoborohidruro sódico, preferentemente el agente reductor es borohidruro sódico.

10 A modo de regla general, la sal (S)-enamina de fórmula III, suspendida en un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético, ácido monocloroacético, ácido dicloroacético o ácido tricloroacético, o ácido acético, y un solvente orgánico tal como tetrahidrofurano (THF) o metiltetrahidrofurano (MeTHF), se añade a una mezcla del agente reductor y un solvente adecuado.

15 La (S)-enamina también puede añadirse a una mezcla de borohidruro sódico y ácido trifluoroacético en el solvente orgánico.

La temperatura del procedimiento se mantiene, como regla general, en del intervalo de entre 40°C y la temperatura de reflujo, preferentemente en el intervalo de entre 55°C y 65°C.

20 La amina libre puede separarse mediante un procedimiento de tratamiento final conocido por el experto en la materia, por ejemplo mediante la extracción de la mezcla de reacción basificada con un solvente orgánico adecuado, procedimientos de lavado comunes y finalmente eliminando el solvente.

25 La introducción del grupo protector de amino puede llevarse a cabo siguiendo procedimientos bien conocidos por el experto en la materia.

La expresión "grupo protector de amino" o "Prot" se refiere a cualquier sustituyente utilizado convencionalmente para reducir la reactividad del grupo amino. Los grupos protectores de amino adecuados y su introducción se describen en Green T., "Protective Groups in Organic Synthesis", capítulo 7, John Wiley and Sons, Inc., páginas 309 a 385, 1991. Los grupos protectores de amino adecuados son tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo (Cbz), cloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, terc-butoxicarbonilo (BOC), para-metoxibenciloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, ftaloilo, succinilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo (tritilo), metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, pivaloilo, trimetilsililo, trietilsililo, trifenilsililo y similares, en donde el terc-butoxicarbonil (Boc) resulta preferente.

En una realización preferente, la etapa b) comprende la preparación de éster IV, en el que R² y R³ son metoxi, R⁴ es hidrógeno y R¹ y Prot son tal como se ha definido anteriormente.

40 Más preferentemente, la etapa b) comprende la preparación del éster IV, en el que R¹ es etilo, R² y R³ son metoxi, R⁴ es hidrógeno y Prot es Boc.

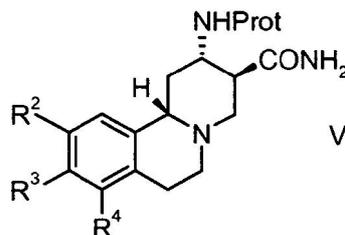
Los ésteres de fórmula IV son compuestos nuevos y, por consiguiente, constituyen una realización adicional de la presente invención.

45 Los ésteres preferentes de fórmula IV son:

etil-éster de ácido (2S,3S,11bS)- 2-terc-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín]-3-carboxílico, y

50 metil-éster de ácido (2S,3S,11bS)-2-terc-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín]-3-carboxílico.

La etapa c) comprende la amidación del éster de fórmula IV, formando la amida de fórmula:



en la que R², R³, R⁴ y Prot son tal como se ha definido anteriormente.

5 La amidación habitualmente se lleva a cabo con un agente amidante adecuado, tal como formamida/metóxido sódico (NaOMe), formamida/etóxido sódico (NaOEt), acetamida/metóxido sódico o acetamida/etóxido sódico.

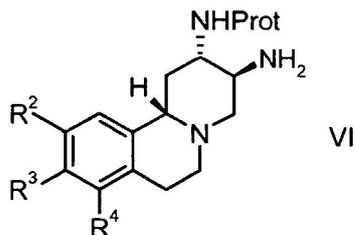
La reacción puede llevarse a cabo en un solvente orgánico, tal como THF, MeTHF, metanol, DMF, dioxano, a temperaturas de entre 10°C y 70°C, preferentemente de entre 20°C y 45°C.

10 En una realización preferente, la etapa c) comprende la preparación de amida V, en la que R² y R³ son metoxi, R⁴ es hidrógeno y Prot es un grupo protector de amino tal como se ha definido anteriormente.

En una realización preferente, la etapa c) comprende la preparación de amida V, en la que R² y R³ son metoxi, R⁴ es hidrógeno y Prot es Boc.

15

La etapa d) comprende la degradación de la amida de fórmula V, formando la amina de fórmula:



en la que R², R³, R⁴ y Prot son tal como se ha indicado anteriormente.

20 La degradación de la amida de fórmula V en la etapa d) se lleva a cabo según los principios de la degradación Hofmann, utilizando agentes oxidantes seleccionados de entre PIDA (diacetato de yodosobenceno), PIFA (bistrifluoroacetato de yodosobenceno) o bistricloroacetato de yodosobenceno. Los agentes oxidantes preferentes son PIDA (diacetato de yodosobenceno) y PIFA (bistrifluoroacetato de yodosobenceno).

25 Habitualmente la reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado, tal como THF, acetonitrilo, agua o mezclas de los mismos y en presencia de un exceso de base, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico o hidróxido potásico y a una temperatura de reacción comprendida en el intervalo de entre 0°C y 70°C, preferentemente a una temperatura de entre 10°C y 30°C.

30 El tratamiento final y aislamiento de la amida de fórmula V pueden llevarse a cabo según métodos conocidos por el experto en la materia.

En una realización preferente, la etapa d) comprende la preparación de amina VI, en la que R² y R³ son metoxi, R⁴ es hidrógeno y Prot es un grupo protector de amino tal como se ha definido anteriormente.

35

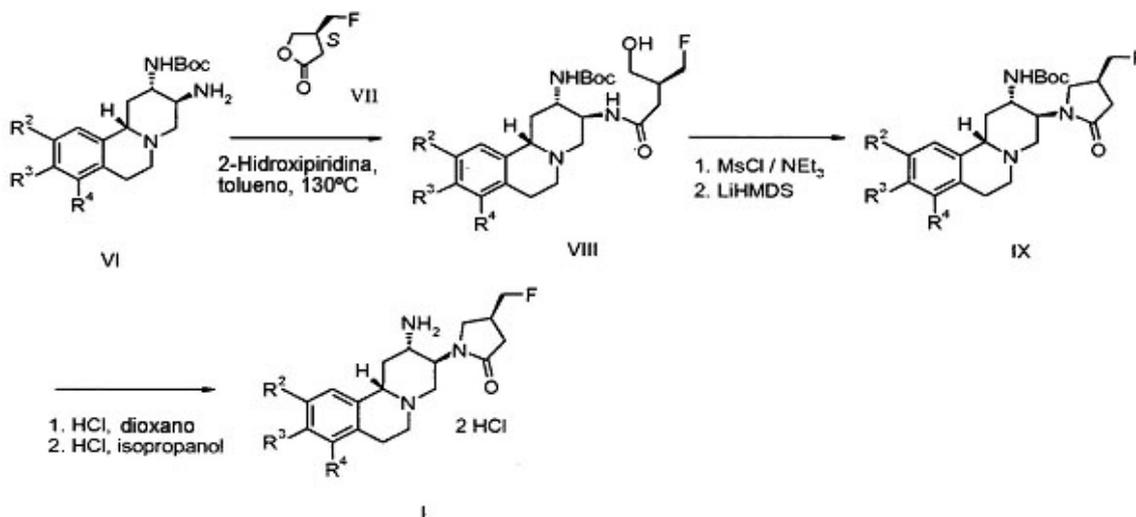
Más preferentemente, la etapa d) comprende la preparación de amina VI, en la que R² y R³ son metoxi, R⁴ es hidrógeno y Prot es Boc.

40 En una realización adicional, la invención se refiere a la preparación de aminas de fórmula VI. Estos compuestos son intermediarios útiles para la preparación de inhibidores de DPP-IV, tal como se da a conocer en la solicitud de patente internacional PCT nº WO 2005/000848. Más preferentemente, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de terc-butil-éster de ácido (2S,3S,11bS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il)]-carbámico. Etapas adicionales:

45 Según todavía otra realización (Esquema 2, a continuación), la (S)-4-fluorometil-dihidro-furán-2-ona (VII) se acopla directamente con el derivado aminopirido[2,1-a]isoquinolina (VI), formando el derivado hidroximetilo de la pirido[2,1-a]isoquinolina (VIII), que seguidamente se cicliza formando el derivado fluorometil-pirrolidín-2-ona (IX). Ésta última

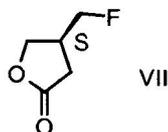
puede desprotegerse para rendir el derivado pirido[2,1-a]isoquinolina (I) deseado.

Esquema 2



En una realización preferente adicional, el procedimiento para la preparación de (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-il)-4-fluorometil-pirrolidín-2-ona o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma comprende las etapas siguientes:

e) acoplamiento de terc-butil-éster de ácido (2S,3S,11bS)-3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il)-carbámico (amina de fórmula VI, en la que R² y R³ son metoxi, R⁴ es hidrógeno y Prot es Boc) con la (S)-4-fluorometil-dihidrofuran-2-ona de fórmula:



f) ciclización del terc-butil-éster de ácido (2S,3S,11bS)-3-(3-fluorometil-4-hidroxi-butirilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il)-carbámico obtenido, en presencia de una base, y

g) desprotección del terc-butil-éster de ácido (2S,3S,11bS)-3-((4S)-fluorometil-2-oxo-pirrolidín-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il)-carbámico obtenido.

Los derivados pirido[2,1-a]isoquinolina de fórmula (II) tal como se dan a conocer en la solicitud de patente internacional PCT n° WO 2005/000848 resultan útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas a DPP IV, tales como la diabetes, particularmente la diabetes mellitus no insulino-dependiente y/o la tolerancia a la glucosa alterada, así como otras condiciones en las que la amplificación de la acción de un péptido normalmente inactivado por DPP-VI proporciona un beneficio terapéutico. Inesperadamente, también pueden utilizarse los compuestos de la presente invención en el tratamiento y/o profilaxis de la obesidad, la enfermedad intestinal inflamatoria, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Cröhn y/o el síndrome metabólico o la protección de las células β. Además, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como agentes diuréticos y para el tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión. Inesperadamente, los compuestos de la presente invención muestran propiedades terapéuticas y farmacológicas mejoradas en comparación con otros inhibidores de DPP-IV conocidos de la técnica, tales como, por ejemplo, en el contexto de la farmacocinética y la biodisponibilidad.

Los ejemplos siguientes son ilustrativos, aunque a título no limitativo, de la presente invención. Los ejemplos no comprendidos dentro del alcance de las reivindicaciones, representan ejemplos de referencia.

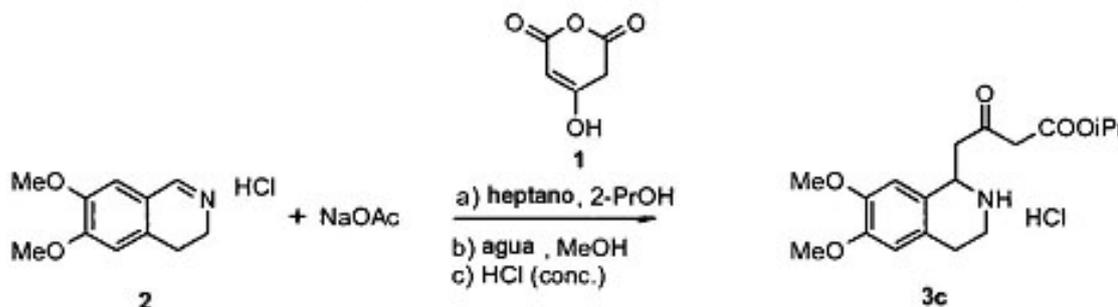
Ejemplos

Abreviaturas

DMF	N,N-Dimetilformamida
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
TBME	éter terc-butilmetílico
THF	Tetrahidrofurano
MeTHF	Metiltetrahidrofurano
RT	Temperatura ambiente
((R)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)	(6,6'-Dimetoxi[1,1'-bifenil]-2,2'-diil)bis(bis(3,5-di-terc-butilfenil)fosfina

5 Síntesis de compuestos precursores

A1) Síntesis de cloruro de (±)-1-(3-isopropoxycarbonil-2-oxo-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinio (**3c**)

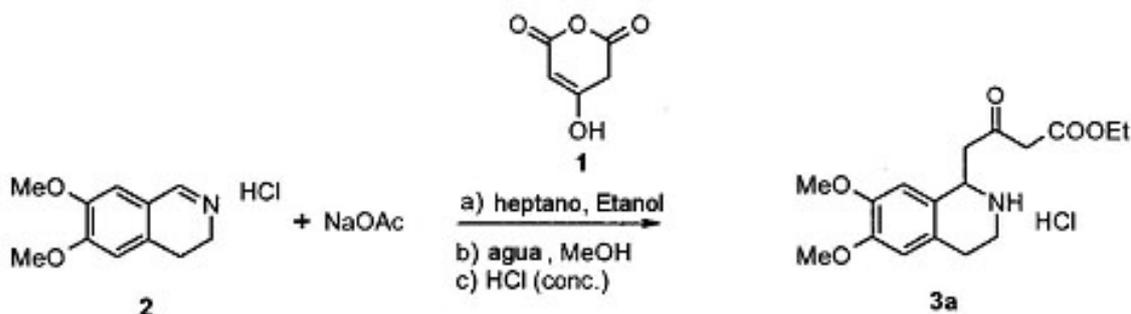


10 En un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 100 ml dotado de un agitador mecánico, un embudo de adición y una entrada/salida de argón, se suspendieron 5,0 g de **1** en 19 ml de heptano a temperatura ambiente. Se añadieron 19 ml de 2-PrOH durante 15 minutos y se continuó la agitación durante 1 hora. Un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 200 ml dotado de un agitador mecánico, un embudo de adición y una entrada/salida de argón, se cargó con 7,4 gramos de **2**, 268,0 mg de NaOAc y 1,9 ml de H₂O en 56 ml de 2-PrOH. A dicha mezcla se añadió durante 1,5 horas la emulsión previamente preparada y, tras 1 hora, se añadieron 333 µl de HCl acuoso concentrado. Se añadieron 55 ml de heptano durante 30 minutos. La suspensión amarilla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se filtró y se lavó por partes con 12 ml de 2-PrOH y 24 ml de heptano (enfriado a 0°C). La evaporación del solvente y el secado bajo alto vacío proporcionaron 10,23 g (84%) de **3c** en forma de un sólido blanquecino.

20 El anhídrido cíclico de fórmula **1** utilizado como reactivo se preparó de la manera siguiente:

25 Se cargaron 2,13 litros de anhídrido acético y 3 litros de ácido acético a temperatura ambiente en el reactor. Se enfrió la solución a una temperatura de entre 8°C y 10°C y se añadieron 2 kg de ácido 1,3-acetona-dicarboxílico. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a una temperatura de entre 8°C y 10°C. Tras un tiempo de reacción de aproximadamente 1,5 horas, se obtuvo prácticamente una solución, después de lo cual se inició la cristalización del producto. Tras un tiempo de reacción de 3 horas a una temperatura de entre 8°C y 10°C, se filtró la suspensión. Se lavaron los cristales con 4 litros de tolueno y se secaron a 45°C/10 a 20 mbar hasta peso constante, rindiendo 1,33 kg de anhídrido cíclico **1** (rendimiento de 80%).

30 A2) Síntesis de cloruro de (±)-1-(3-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinio (**3a**)

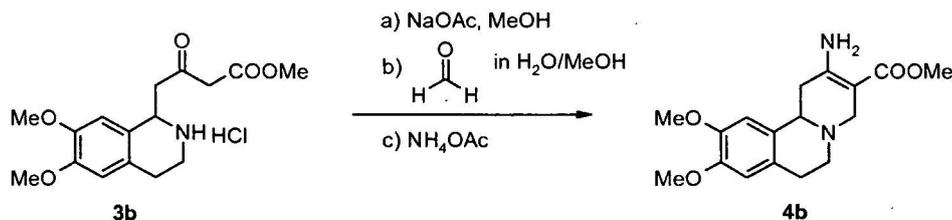


Se cargaron 250 gramos de anhídrido cíclico 1 en el reactor, seguido de 925 ml de heptano. Se añadieron 925 ml de etanol durante 15 minutos a la suspensión, manteniendo la temperatura entre 20°C y 25°C. Tras 1 hora de reacción, la solución resultante se añadió durante 1,5 horas a una solución consistente de 370 gramos de hidrocloreto de imina 2, 13,33 gramos de acetato sódico, 2,77 litros de etanol y 93 ml de agua, manteniendo la temperatura entre 20°C y 25°C. El producto inició la cristalización durante el curso de la reacción. Tras 1,5 horas de reacción, se añadieron 16,48 ml de HCl_{aq} al 37%, seguido de la adición de 2,75 litros de heptano durante 30 minutos. La suspensión amarilla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la torta de filtración con una mezcla fría (0°C) de 599 ml de etanol y 1,2 litros de heptano. Se secaron los cristales a 50°C bajo 10 mbar hasta peso constante, rindiendo 534 gramos de hidrocloreto de amina 3a (rendimiento de 88%, corregido para pureza de HPLC y contenido residual de solvente).

A3) Síntesis de cloruro de (±)-1-(3-metoxicarbonil-2-oxo-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinio

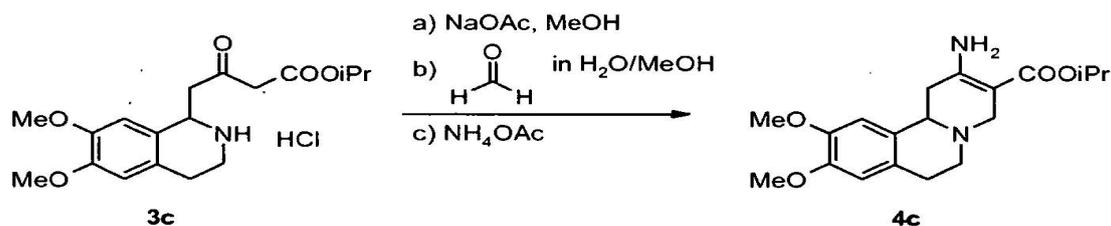
En un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 100 ml dotado de un agitador mecánico, un embudo de adición y una entrada/salida de argón, se suspendieron 5,0 g de 1 en 19 ml de heptano a temperatura ambiente. Se añadieron 19 ml de MeOH durante 15 minutos y se continuó la agitación durante 1 hora. Un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 200 ml dotado de un agitador mecánico, un embudo de adición y una entrada/salida de argón, se cargó con 7,4 gramos de 2, 268,0 mg de NaOAc y 1,9 ml de H₂O en 56 ml de MeOH. A dicha mezcla se añadió durante 1,5 horas la emulsión previamente preparada y, tras 1 hora, se añadieron 333 µl de HCl acuoso concentrado. Se añadieron 55 ml de heptano durante 30 minutos. La suspensión amarilla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se filtró y se lavó por partes con 12 ml de MeOH y 24 ml de heptano (enfriado a 0°C). La evaporación del solvente y el secado bajo alto vacío proporcionaron 9,37 g (84%) de 3b en forma de un sólido blanquecino.

B1) Síntesis de metil-éster de ácido (±)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-4H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-carboxílico (4b)



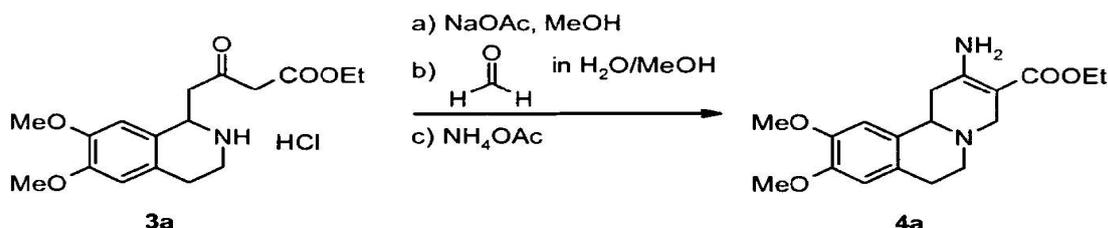
En un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 100 ml dotado de un agitador mecánico, un embudo de adición y una entrada/salida de argón, se suspendieron 6,0 g de 3b en 90 ml de MeOH a temperatura ambiente y 1,44 gramos de NaOAc. La suspensión se calentó hasta disolverlo todo, y después se añadió durante 30 minutos a temperatura ambiente a un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 200 ml dotado de un agitador mecánico, un termómetro, un embudo de adición, un condensador de reflujo y una entrada/salida de argón, que contenía 30 ml de MeOH y 1,4 ml de solución de formaldehído (13,3 M en MeOH/H₂O). Tres horas después, se añadieron 4,04 gramos de NH₄OAc y después se calentó la solución a 47°C. Tras 3 horas, se eliminaron los volátiles y se disolvió el residuo en 50 ml de CH₂Cl₂ y 25 ml de H₂O, seguido de la adición lenta de 40 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. Se separó la fase orgánica y se lavó dos veces con solución hipersalina. La fase acuosa agrupada se extrajo cuatro veces con 20 ml de CH₂Cl₂, se recogieron las fases orgánicas y se secaron sobre MgSO₄. La filtración y evaporación del solvente proporcionaron 5,6 gramos de crudo 4b en forma de espuma roja.

B2) Síntesis de isopropil-éster de ácido (±)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-4H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-carboxílico (4c)



En un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 100 ml dotado de un agitador mecánico, un embudo de adición y una entrada/salida de argón, se suspendieron 6,0 g de 3c en 90 ml de MeOH a temperatura ambiente y se añadieron 1,44 gramos de NaOAc. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de adición y se añadió durante 0,5 horas a temperatura ambiente a un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 200 ml dotado de un agitador mecánico, un termómetro, un embudo de adición, un condensador de reflujo y una entrada/salida de argón, que contenía 30 ml de MeOH y 1,3 ml de solución de formaldehído (13,3 M en MeOH/H₂O). Tres horas después, se añadieron 3,73 gramos de NH₄OAc y después se calentó la solución a 47°C. Tras 3 horas, se eliminaron los volátiles y se disolvió el residuo en 50 ml de CH₂Cl₂ y 25 ml de H₂O, seguido de la adición lenta de 38 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. Se separó la fase orgánica y se lavó dos veces con solución hipersalina. Las fases acuosas agrupadas se extrajeron cuatro veces con 20 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO₄. La eliminación del solvente y el secado bajo alto vacío proporcionaron 4,98 gramos de 4c en forma de espuma roja, que se utilizó sin purificación adicional.

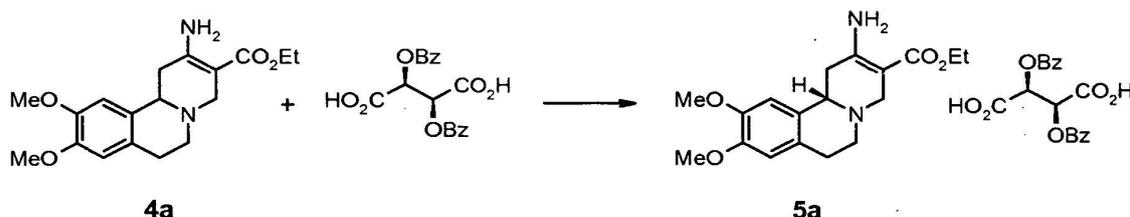
B3) Síntesis de etil-éster de ácido (±)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-4H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-carboxílico (**4a**)



Se cargaron 480 gramos de hidrocloreto de amina 3a en el reactor seguido de 7,2 litros de metanol y 108,9 gramos de acetato sódico. La solución obtenida se añadió durante 25 minutos, manteniendo la temperatura entre 20°C y 22°C, a una solución de 106,6 ml de solución acuosa de formaldehído al 36% en 2,4 litros de metanol. Tras 2,5 horas de reacción, se añadieron 306,9 gramos de acetato amónico y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de entre 45°C y 50°C. Tras agitar durante la noche, la solución se concentró hasta formar un aceite espeso. Se añadieron 4,0 litros de diclorometano seguido de 2,0 litros de agua. Se añadieron lentamente 3,0 litros de solución acuosa de NaHCO₃ al 10%. Se separó la fase orgánica y se lavó con 3,0 litros de solución acuosa de NaCl al 10%. Las fases acuosas se reextrajeron secuencialmente con 3,6 litros de diclorometano. Las fases orgánicas agrupadas se concentraron y se redisolviéron bajo reflujo en 1,32 litros de metanol. Se enfrió la solución a 0°C durante 8 horas, se agitó durante 8 horas a 0°C y durante 5 horas a -25°C, después de lo cual se filtró la suspensión. La torta de filtración se lavó por partes con un total de 800 ml de metanol frío (-25°C) y 300 ml de heptano frío (-25°C). Los cristales se secaron a 45°C bajo 3 mbar, proporcionando 365 gramos de éster de enamino **4a** (rendimiento de 73%, corregido para pureza de HPLC y solvente residual).

Ejemplo 1a

Procedimiento para la resolución óptica de (±)-enamino 1 utilizando ácido (+)-O,O'-dibenzoil-D-tartárico: etil-éster de ácido (S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-4H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-carboxílico, sal con ácido (2S,3S)-bis-benciloxi-succínico (**5a**)



Resolución clásica: Se cargó un matraz de cuatro cuellos de 500 ml dotado de un agitador mecánico, condensador de reflujo, termómetro y una entrada/salida de argón, con enamino racémica **4a** (10,0 g, 30,1 mmoles) y se añadió EtOH/H₂O 9:1 (125 ml). Se calentó la mezcla a 50°C, obteniéndose una solución amarillenta transparente. Se añadió

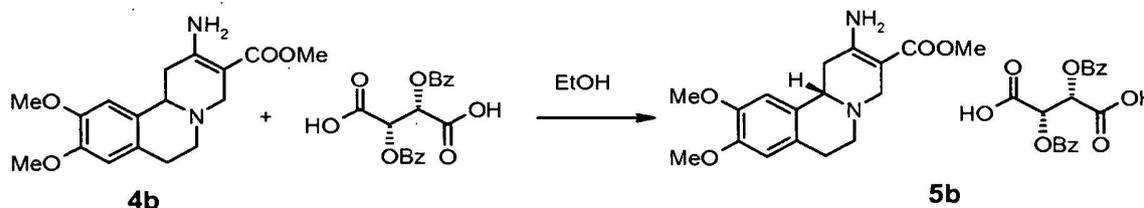
ácido (+)-O,O'-dibenzoil-D-tartárico (10,8 g, 30,1 mmoles) en una porción, proporcionando una solución transparente. Tras un par de minutos, se inició la cristalización. Se dejó que la mezcla se enfriase lentamente hasta la temperatura ambiente durante 2,5 horas y después se agitó durante 14 horas adicionales. Se filtró la suspensión y la torta de filtración se lavó con EtOH/H₂O (15 ml) a 0°C. Tras secar bajo vacío, se obtuvo la sal (S)-enamina **5a** (9,37 g, rendimiento de 45,1%, 98,0% ee) en forma de cristales blancos. Se determinó el exceso enantiomérico mediante HPLC en la fase estacionaria quiral utilizando una columna Chiralcel OD-H; p.f.=161°C.

Ejemplo 1b

Se cargó un matraz de cuatro cuellos de 1,5 litros dotado de un agitador mecánico, condensador de reflujo, un termómetro Pt-100 y una entrada de nitrógeno, con 85,0 gramos (249 mmoles) de enamina **4a** y 300 ml de metanol. Bajo agitación, se añadieron 95,7 gramos de ácido (+)-O,O'-dibenzoil-D-tartárico (262 mmoles) en forma de sólido, y se enjuagó el embudo de adición con 125 ml de etanol absoluto. Se agitó la suspensión blanca durante 24 horas a 60°C, y después se dejó enfriar lentamente hasta la temperatura ambiente. Se filtró la suspensión ligeramente naranja, se lavó con su licor madre para completar la transferencia de material y después se lavó en varias partes con 250 ml de etanol. Se secaron los cristales a 45°C/10 mbar durante 48 horas, proporcionando 154,6 gramos de producto (rendimiento de 90%; ensayo: 97%; e.r.>99:1) en forma de unos polvos blancos. p.f.=161°C.

Ejemplo 1c

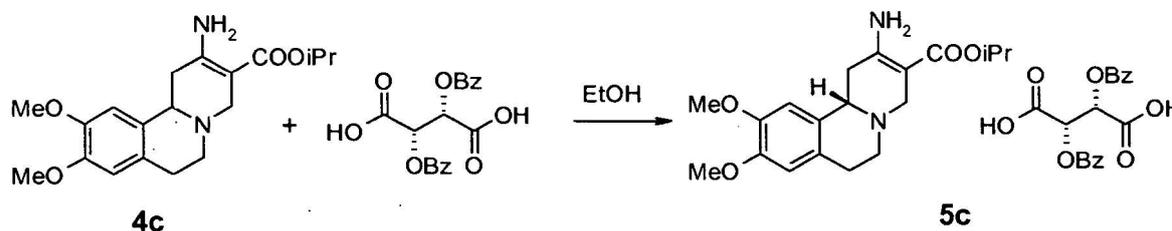
Síntesis de metil-éster de ácido (S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-4H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-carboxílico, ácido (S),(S)-2,3-bisbenzoiloxi-succínico (**5b**)



En un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 10 ml dotado de un condensador de reflujo y una entrada/salida de argón, se disolvieron 500 mg de metil-éster **4b** y 597 mg de ácido (+)-O,O'-dibenzoil-D-tartárico en 3 ml de EtOH a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en un baño de aceite a 65°C durante 20 horas. La suspensión amarilla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con 5 ml de EtOH y se filtró. Los cristales se lavaron dos veces con 5 ml de EtOH, y se secaron bajo alto vacío, proporcionando 643 mg (91,6% ee) de **5b** en forma de un sólido blanquecino. RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,00-7,95 (m, 4H); 7,70-7,66 (m, 2H); 7,57-7,53 (m, 4H), 6,81 (s, 1H); 6,62 (s, 1H); 5,73 (s, 2H); 3,91-3,65 (m, 8H); 3,60 (s, 3H); 3,35-3,20 (m, 2H); 3,15-3,03 (m, 1H); 3,00-2,89 (m, 1H), 2,80-2,60 (m, 2H); 2,40-2,28(m, 1H);

Ejemplo 1d

Síntesis de isopropil-éster de ácido (S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-4H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-carboxílico, ácido (S),(S)-2,3-bisbenzoiloxi-succínico (**5c**)

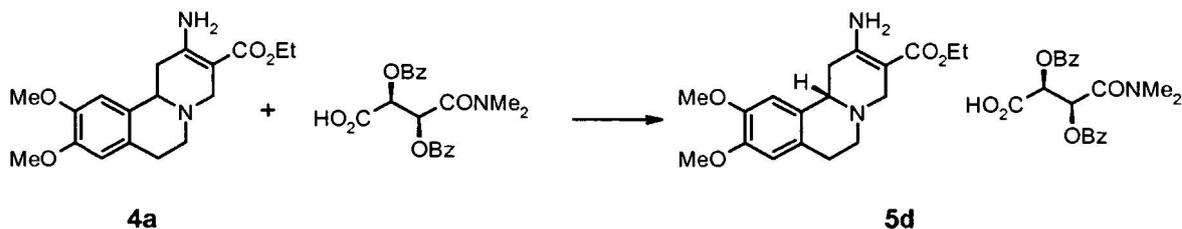


En un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 10 ml dotado de un condensador de reflujo y una entrada/salida de argón, se suspendieron 500 mg de isopropil-éster **4c** y 549 mg de ácido (+)-O,O'-dibenzoil-D-tartárico en 3 ml de EtOH a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en un baño de aceite a 65°C durante 20 horas. La suspensión resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente durante 2 hora, se diluyó con 5 ml de EtOH y se filtró. Se lavó el sólido dos veces con 5 ml de EtOH, se secó bajo alto vacío, proporcionando 643 mg (>99,5% ee) de **5c** en forma de un sólido blanquecino. p.f.=156°C

Ejemplo 2

Procedimiento para la resolución óptica de (±)-enamina **1** utilizando monodimetilamida de ácido dibenzoil-D-tartárico: etil-éster de ácido (S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-4H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-carboxílico, sal con

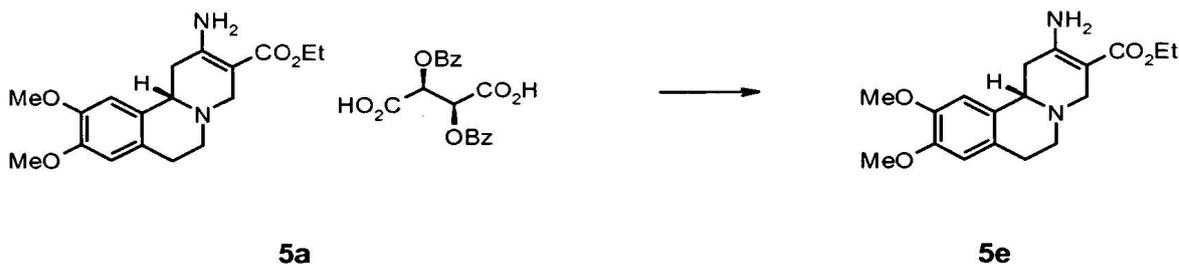
ácido (2S,3S)-bis-benciloxi-N,N-dimetilsuccinámico (**5d**)



Se cargó un matraz de cuatro cuellos de 100 ml dotado de un agitador mecánico, condensador de reflujo, termómetro y una entrada/salida de argón, con enamina racémica **1** (10,0 g, 30,1 mmoles) y se añadió EtOH (60 ml).
 5 Se calentó la mezcla a 50°C, obteniéndose una solución transparente. Se añadió monodimetilamida de ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico (11,5 g, 30,0 mmoles) en una porción, proporcionando una solución amarillenta transparente. Cinco minutos después de la adición del agente de resolución, se inició la cristalización a 50°C. Se dejó que la mezcla se enfriase lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó a dicha temperatura durante 12 horas adicionales. Se filtró la suspensión y la torta de filtración se lavó con EtOH (15 ml) a 0°C. Tras secar bajo vacío, se obtuvo la sal (S)-enamina **3** (9,09 g, rendimiento de 42,1, 99,3% ee) en forma de cristales blancos. Se determinó el exceso enantiomérico mediante HPLC en la fase estacionaria quiral utilizando una columna Chiralcel OD-H; p.f.=161°C.

Ejemplo 3

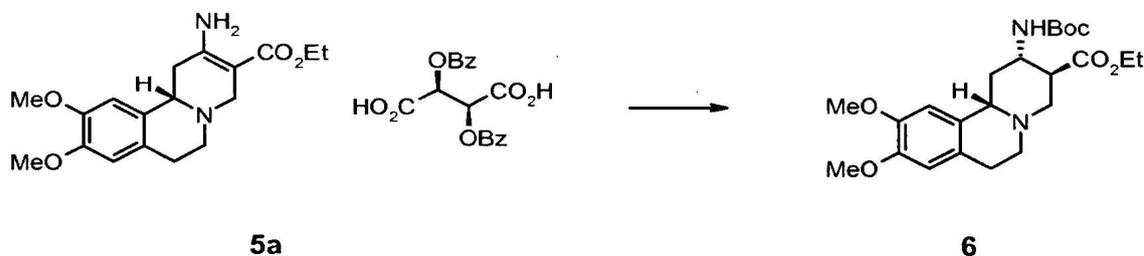
15 Procedimiento para la preparación de (S)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahydro-4H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-carboxílico (**5e**)



20 Se cargó un matraz de fondo redondo de un cuello de 500 ml con sal de ácido (S)-enamino-tartárico **5a** (18,6 g, 29,9 mmoles, 99,0% ee) y CH₂Cl₂ (180 ml). Se añadió solución de hidróxido sódico (1,0 N, 180 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se transfirió la mezcla a un embudo de separación y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (180 ml). El secado sobre Na₂SO₄, la filtración y la evaporación del solvente proporcionaron la (S)-enamino **5e** deseada (8,77 g, rendimiento de 98%, 99,0% ee) en forma de una espuma amarilla. Se determinó el exceso enantiomérico mediante HPLC en la fase estacionaria quiral utilizando una columna Chiralcel OD-H.

Ejemplo 4

Preparación de etil-éster de ácido (2S,3S,11bS)-2-terc-butoxicarbonilamino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-carboxílico (**6**)



30 Se cargó un matraz de cuatro cuellos de 1,5 litros dotado de un agitador mecánico, un termómetro Pt-100 y una entrada de nitrógeno, con 250 gramos (362 mmoles) de la sal de ácido tartárico **5a** y 625 ml de THF seco. A la suspensión preenfriada a 10°C enfriada a una temperatura de entre 0°C y 5°C se añadieron lentamente 156 ml (1,99 moles) de ácido trifluoroacético durante 30 minutos, manteniendo la temperatura entre 0°C y 5°C. Se obtuvo una solución amarilla que se mantuvo a la temperatura de entre 0°C y 5°C.

En un segundo matraz de cuatro cuellos de 1,5 litros dotado de un agitador mecánico, un termómetro Pt-100, un

condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno, se cargaron 14,27 gramos (362 mmoles) de borohidruro sódico y 375 ml de THF seco. La suspensión resultante se enfrió a una temperatura de entre -10°C y -20°C. A esta suspensión se añadió lentamente la mezcla de reacción del primer matraz durante 30 minutos, manteniendo la temperatura entre -10°C y -20°C. La adición inicialmente era fuertemente exotérmica y tuvo lugar una vigorosa producción de hidrógeno.

Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de entre -5°C y 0°C durante 24 horas. Tras completar la reducción, seguidamente se añadieron cuidadosamente 1,25 litros de agua, seguido de 1,25 litros de diclorometano. La mezcla de reacción ácida seguidamente se basificó lentamente utilizando 325 ml de solución de hidróxido sódico al 32% durante aproximadamente 40 minutos, hasta alcanzar un pH de entre 13 y 14, manteniendo la temperatura entre -5°C y 0°C.

Se separó la fase orgánica, se lavó con 1,25 litros de solución hipersalina al 10%, seguido de 1,25 litros de agua. Se recogieron las fases acuosas y se extrajeron con 1,25 litros de diclorometano. Se recogieron las fases orgánicas y se evaporaron a sequedad bajo presión reducida a 45°C.

A continuación, se introdujo el residuo rojo-naranja en 800 ml de diclorometano y se transfirió a un matraz de cuatro cuellos de 1,5 litros dotado de un agitador mecánico, un termómetro Pt-100, un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y un embudo de decantación.

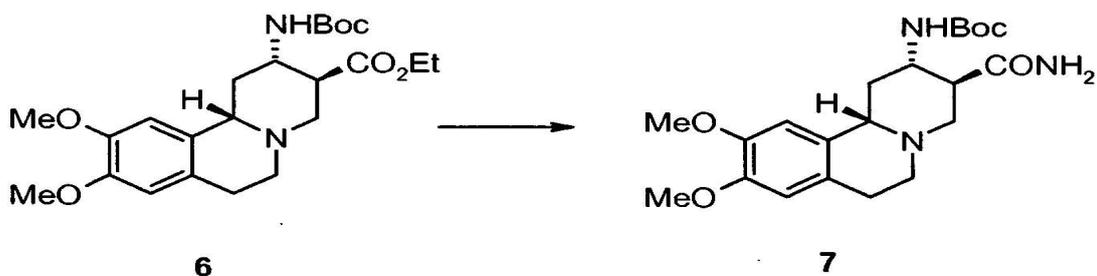
A la mezcla de reacción cruda se añadió una solución de 88,68 gramos de dicarbonato de di-terc-butilo en 200 ml de diclorometano a temperatura ambiente. La reacción era ligeramente exotérmica.

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras completar la reacción, se evaporó la mezcla cruda bajo presión reducida a 45°C hasta un volumen de 400 ml. Se evaporó el diclorometano residual mediante intercambio de solventes bajo volumen constante con 1,5 litros de heptano.

Los cristales obtenidos se suspendieron en 300 ml de heptano y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtraron los cristales, se lavaron por partes con un total de 625 ml de heptano y se secaron bajo presión reducida a 45°C durante 48 horas, proporcionando 101,6 gramos de producto (rendimiento de 64%; ensayo: 99%) en forma de unos polvos blancos. EM: m/e 435 (M+H)⁺, 380, 379, 318.

Ejemplo 5

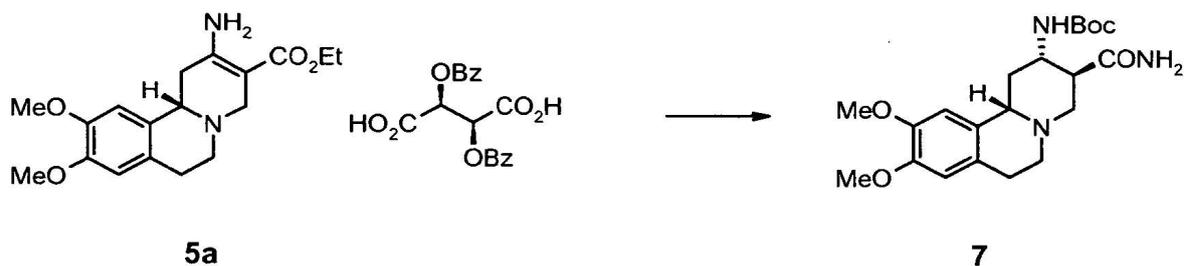
Preparación de terc-butil-éster de ácido [(2S,3S,11bS)-(3-carbamoil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il)]-carbámico (7)



Se cargó un matraz de cuatro cuellos de 1 litro dotado de un agitador mecánico, un termómetro Pt-100, un embudo de decantación y una entrada de nitrógeno, con 50,0 gramos (113 mmoles) de éster **6** y se disolvió en 488 ml de THF. A esta solución roja se añadieron 22,6 ml (566 mmoles) de formamida a temperatura ambiente, seguido de 44,0 ml de metóxido sódico (0,238 moles, 5,4 M) durante 15 5 minutos. Durante la adición, la suspensión se convirtió en una suspensión ligeramente rojiza. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se convirtió en una suspensión blanca espesa aunque agitable, que se diluyó con 240 ml de metanol y se agitó durante 20 minutos. Se eliminó la suspensión mediante filtración y se lavó por partes con una mezcla de 120 ml de THF y 60 ml de metanol. Se secaron los cristales a una temperatura de entre 40°C y 45°C durante 24 horas, proporcionando 43,0 g de amida **7** (rendimiento de 91,3%; ensayo: 97.5%). EM: m/e 406 (M+H)⁺, 388, 351, 332, 255.

Ejemplo 6

Preparación directa de terc-butil-éster de ácido [(2S,3S,11bS)-(3-carbamoil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il)]-carbámico a partir de la sal de ácido tartárico **5a** (sin aislamiento del éster **6**)

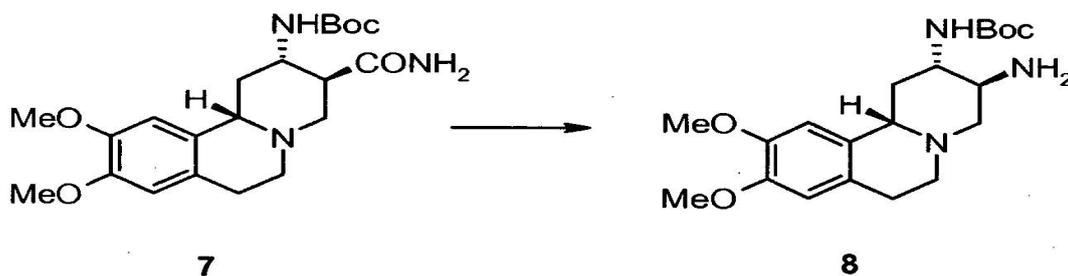


Se cargó un matraz de cuatro cuellos dotado de un agitador mecánico, un termómetro Pt-100, un embudo de decantación y una entrada de nitrógeno, con 4,05 gramos (103 mmoles) de borohidruro sódico y 165 ml de THF seco. Se enfrió la suspensión a una temperatura de entre -30°C y -20°C y se trató a esta temperatura durante como máximo una hora con 47,8 gramos (400 mmoles) de ácido trifluoroacético. A la solución resultante se añadió, a una temperatura de entre -30°C y -20°C, en una porción, 54,60 gramos (79 mmoles) de sal de ácido tartárico 5a. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 7 horas como máximo y después se agitó a dicha temperatura durante 5 horas adicionales. A continuación, se añadió la mezcla a una temperatura de entre 0°C y 100°C a 200 ml de agua y se ajustó el pH a entre 7,5 y 8,0 mediante la adición de 43 gramos de solución de hidróxido sódico (al 28% en agua). Seguidamente, se eliminaron mediante destilación bajo presión reducida aproximadamente 200 ml de THF y se sustituyeron por la misma cantidad de diclorometano. Se ajustó el pH a entre 11,0 y 11,5 mediante la adición de aproximadamente 36 gramos de solución de hidróxido sódico (al 28% en agua). Se desactivó el agitador y se dejó que se separasen las capas. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano (1x90 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (1x90 ml) y después se trataron a temperatura ambiente en 10 minutos como máximo con una solución de 22,0 gramos (99 mmoles) de dicarbonato de diterc-butilo en 44 ml de diclorometano. Tras 2 horas a temperatura ambiente, se eliminó mediante destilación el diclorometano y se sustituyó en continuo con 900 ml de THF. A continuación, la mezcla (aproximadamente 400 ml) se trató sucesivamente a una temperatura de entre 32°C y 38°C con 35,65 gramos (788 mmoles) de formamida y 42,7 gramos (237 mmoles) de solución de metóxido sódico (al 30% en metanol) y la suspensión resultante se agitó a una temperatura de entre 32°C y 38°C durante 10 horas. La mezcla se trató con 180 ml de agua y se calentó a una temperatura de entre 60°C y 65°C durante 4 horas. La suspensión se enfrió a la temperatura ambiente durante 1 a 2 horas y se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se separaron los cristales mediante filtración, se lavaron en dos partes con una mezcla de 90 ml de THF y 45 ml de agua y se secaron a una temperatura de entre 60°C y 70°C a 30 mbar durante 15 horas, proporcionando 25,40 gramos de amida 7 (rendimiento de 79,2%; ensayo: 98,7% (m/m)).

EM: m/e 406 (M+H)⁺, 388, 351, 332, 255. p.f.: 270°C (DSC; descomp. leve a >250°C)

Ejemplo 7a

Preparación de terc-Butil-éster de ácido (2S,3S,11bS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il)-carbámico (**8**)



Se cargó un matraz de cuatro cuellos de 6 litros dotado de un agitador mecánico, un termómetro Pt-100, un embudo de decantación y una entrada de nitrógeno, con 100 gramos (242 mmoles) de amida 7. Se añadieron 982 ml de solución de hidróxido sódico 2 N y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 1,75 litros de acetonitrilo y se continuó la agitación durante 30 minutos adicionales. A la suspensión resultante se añadió una solución de 95,5 gramos (291 mmoles) de diacetoxiyodosobenceno en 240 ml de agua y 500 ml de acetonitrilo durante 15 minutos, manteniendo la temperatura entre 18°C y 22°C. La mezcla de reacción ligeramente amarilla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Se formó una mezcla de dos fases ligeramente amarilla que contenía algunos cristales no disueltos, a la que se añadieron 400 gramos de cloruro sódico, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 20 minutos a la temperatura ambiente y después se enfrió a 5°C. Se añadieron lentamente una solución de 220 ml de ácido hidroclicórico al 25% y 220 ml de agua durante 30 minutos, para llevar el pH a aproximadamente 5,5. A pH 8 y superiores, se formó un precipitado. La suspensión se agitó adicionalmente durante 75 minutos a una temperatura de entre 5°C y 10°C y pH 5,5. Se separó la suspensión mediante filtración, se

transfirió nuevamente al reactor y se suspendió en 1,5 litros de diclorometano. Se añadió 1 litro de una solución de bicarbonato sódico al 10% a la suspensión y la mezcla se agitó durante 15 minutos, alcanzándose un pH de 8. Se separó la fase orgánica y se extrajo nuevamente la fase acuosa con 1 litro de diclorometano. Se recogieron las fases orgánicas y se concentraron a 45°C hasta inmediatamente antes del punto de cristalización. Se añadieron 275 ml de TBME y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después durante 1,5 horas a una temperatura de entre 0°C y 4°C. A continuación, se separaron los cristales mediante filtración y se lavaron por partes con un total de 150 ml de TBME frío.

Los cristales se secaron a una temperatura de entre 40°C y 45°C a 10 mbar durante 48 horas, después se suspendieron en una mezcla de 530 ml de etanol y 530 ml de metanol y se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente. Se separó el precipitado mediante filtración y se lavó por partes con un total de 100 ml de una mezcla 1:1 de metanol y etanol. El filtrado se evaporó a sequedad a 50°C y los cristales se secaron a 50°C/1 mbar. A continuación, se suspendieron en 400 ml de TBME, se agitaron durante 2 horas a 20°C y después durante 2 horas a 0°C. Los cristales se separaron mediante filtración y se lavaron por partes con un total de 200 ml de TBME frío. Se secaron los cristales a una temperatura de entre 40°C y 45°C a ≤ 20 mbar durante 24 horas, proporcionando 67,2 g de amida **8** (rendimiento de 73%; ensayo: 99%) EM. m/e 378 (M+H)⁺, 322, 306, 305.

Ejemplo 7b

Preparación de terc-butil-éster de ácido (2S,3S,11bS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il)-carbámico (**8**)

Se cargó un matraz de cuatro cuellos de 1 litro dotado de un agitador mecánico, un termómetro Pt-100, un embudo de decantación y una entrada de nitrógeno, con 20,00 gramos (49 mmoles) de amida 7, 85 ml de agua y 215 ml de acetonitrilo. La suspensión se trató a una temperatura de entre 5°C y 10°C en 30 minutos como máximo con 69,7 gramos de solución de hidróxido sódico (al 28% en agua). La mezcla se calentó a una temperatura de entre 15°C y 20°C y se trató a esta temperatura dentro de las 2 a 3 horas posteriores con una solución de 18,07 gramos (56 mmoles) de diacetato de yodosobenceno en 46 ml de agua y 97 ml de acetonitrilo. La mezcla se agitó a una temperatura de entre 15°C y 20°C durante 30 minutos, se concentró bajo presión reducida hasta un volumen residual de aproximadamente 250 ml y después se trató a temperatura ambiente con 30 gramos de ácido hidroclicórico (al 37% en agua) para ajustar el pH hasta un valor de entre 9,4 y 9,7. Se añadió diclorometano (200 ml) y se dejó que se separasen las capas. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano (1x80 ml). Para eliminar los productos secundarios insolubles de la urea se filtraron las capas orgánicas agrupadas. A partir del filtrado, se eliminó el diclorometano mediante destilación y se sustituyó en continuo por 220 ml de tolueno. Se calentó la suspensión a 70°C y la solución ligeramente turbia resultante se filtró, clarificándola. Se concentró el filtrado bajo presión reducida hasta un volumen residual de aproximadamente 150 ml. La suspensión resultante se calentó a una temperatura de entre 75°C y 85°C y se agitó a esta temperatura hasta obtener una solución transparente. A continuación, se dejó que la solución se enfriase hasta una temperatura de entre 0°C y 5°C durante 2 horas como máximo, produciéndose la cristalización a aproximadamente 60°C. Tras 2 horas a una temperatura de entre 0°C y 5°C, se separaron los cristales mediante filtración, se lavaron en dos partes con 50 ml de tolueno y se secaron a una temperatura de entre 45°C y 55°C ± 30 mbar durante 15 horas, proporcionando 14,70 gramos de amina **8** (rendimiento de 79,0%; ensayo: 99,6% (m/m)). EM: m/e 378 (M+H)⁺, 322, 306, 305. p.f.:170°C (DSC)

Ejemplo 8

Transformación de terc-butil-éster de ácido (2S,3S,11bS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il)-carbámico en (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-il)-4-fluorometil-pirrolidín-2-ona.

a) Preparación de 4-fluorometil-5H-furán-2-ona

Un reactor de 6 litros dotado de un agitador mecánico, un termómetro Pt-100, un embudo de decantación y una entrada de nitrógeno se cargó con 500 gramos (4,38 mmoles) de 4-hidroximetil-5H-furán-2-ona y 2,0 litros de diclorometano. La solución se enfrió a -10°C y se añadieron 1,12 kg (4,82 moles) de trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxo-Fluor) durante 50 minutos, manteniendo la temperatura entre -5°C y -10°C con un baño de enfriamiento. Durante la adición, se formó una emulsión amarillenta, que se disolvió formando una solución naranja-roja tras completar la adición. Esta solución se agitó durante 1,5 horas a una temperatura de entre 15°C y 20°C y después se enfrió a -10°C. Se añadió durante 30 minutos una solución de 250 ml de agua en 1,00 litros de etanol, manteniendo la temperatura entre -5°C y -10°C, antes de dejar que la mezcla alcanzase una temperatura de entre 15°C y 20°C. A continuación, se concentró en un evaporador giratorio hasta un volumen de aproximadamente 1,6 litros a 40°C/600-120 mbar. El residuo se disolvió en 2,0 litros de diclorometano y se lavó tres veces con 4,0 litros de ácido hidroclicórico 1 N. Las capas acuosas agrupadas se extrajeron tres veces con 1,4 litros de diclorometano. Las capas orgánicas agrupadas se evaporaron en un evaporador giratorio, proporcionando 681 gramos de producto

crudo en forma de un líquido marrón oscuro. Este material se destiló en una columna Vigreux a 0,1 mbar, recogiendo las fracciones de producto entre 71°C y 75°C (312 gramos). Este material se destiló nuevamente bajo las mismas condiciones, recogiendo las fracciones entre 65°C y 73°C, proporcionando 299 gramos de 4-fluorometil-5H-furán-2-ona (rendimiento de 58%; ensayo: 99%). EM: m/e 118 M⁺, 74, 59, 41.

5

b) Preparación de (S)-4-fluorometil-dihidro-furán-2-ona

Se cargó un autoclave de 2 litros dotado de un agitador mecánico, con una solución de 96,0 gramos de 4-fluorometil-5H-furán-2-ona ($8,27 \times 10^{-1}$ moles) en 284 ml de metanol. El autoclave se selló y se presurizó varias veces con argón (7 bar) con el fin de eliminar cualquier traza de oxígeno. A ~1 bar de argón, se añadió una solución de 82,74 mg de Ru(OAc)₂((R)-3,5-tBu-MeOBI-PHEP) ($6,62 \times 10^{-5}$ moles) (S/C 12500) en 100 ml de metanol bajo agitación desde un dispositivo de adición de catalizador previamente cargado en una cámara anaeróbica (contenido de O₂ <2 ppm) y presurizada con argón (7 bar). Se sustituyó la atmósfera de argón en el autoclave por hidrógeno (5 bar). A esta presión, se agitó la mezcla de reacción (~800 rpm) durante 20 horas a 30°C y después se eliminó del autoclave y se concentró al vacío. Se destiló el residuo, proporcionando 91,8 gramos (94%) de (S)-4-fluorometil-dihidro-furán-2-ona. La pureza química del producto era de 99,7% según el área del GC.

10

15

c) Preparación de terc-Butil-éster de ácido (2S,3S,11bS)-(3-fluorometil-4-hidroxi-butirilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il]-carbámico

20

Se cargó un reactor de 1,5 litros dotado de un agitador mecánico, un termómetro Pt-100, un embudo de decantación y una entrada de nitrógeno, con 50 gramos (128 mmoles) de terc-butil-éster de ácido (2S,3S,11bS)-3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il]-carbámico, 500 ml de tolueno y 2,51 gramos (25,6 mmoles) de 2-hidroxipiridina. A esta suspensión ligeramente parduzca, se añadieron 22,7 gramos (192 mmoles) de (S)-4-fluorometil-dihidro-furán-2-ona gota a gota a temperatura ambiente. No se observó exotermia durante la adición. Se enjuagó por partes el embudo de decantación con un total de 100 ml de tolueno. Se calentó la suspensión bajo reflujo, convirtiéndose en una solución transparente a partir de 60°C, y tras 40 minutos bajo reflujo se formó nuevamente una suspensión. Tras un total de 23 horas bajo reflujo, la suspensión espesa se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con 100 ml de diclorometano y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Tras la filtración, la torta de filtración se lavó por partes con un total de 200 ml de tolueno, y después por partes con un total de 100 ml de diclorometano. La torta de filtración se secó a 50°C/10 mbar durante 20 horas, proporcionando 60,0 gramos de producto (rendimiento de 94%; ensayo: 100%). EM: m/e 496 (M+H)⁺, 437.

25

30

d) Preparación de terc-Butil-éster de ácido (2S,3S,11bS)-3-((4S)-fluorometil-2-oxo-pirrolidín-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il]-carbámico

35

Se cargó un reactor de 1,5 litros dotado de un agitador mecánico, un termómetro Pt-100, un embudo de decantación, un baño de enfriamiento y una entrada de nitrógeno, con 28 gramos (56,5 mmoles) de terc-butil-éster de ácido (2S,3S,11bS)-(3-fluorometil-4-hidroxi-butirilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il]-carbámico y 750 ml de THF. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió una solución de 6,17 ml (79 mmoles) de ácido metanosulfónico en 42 ml de THF durante 10 minutos, manteniendo la temperatura entre 0°C y 5°C. A 0°C, se añadió durante 15 minutos una solución de 12,6 ml (90,2 mmoles) de trietilamina en 42 ml de THF. La suspensión resultante se agitó durante 80 minutos a una temperatura de entre 0°C y 5°C, espesando gradualmente. A continuación, se añadieron 141 ml (141 mmoles) de bis(trimetililil)amida de litio 1 M a la mezcla durante 15 minutos, disolviéndose la suspensión. Se dejó que la solución alcanzase la temperatura ambiente durante 60 minutos bajo agitación. Se añadieron 500 ml de agua sin enfriamiento, se extrajo la mezcla y la fase acuosa seguidamente se extrajo con 500 ml y 250 ml de diclorometano. Se lavó cada una de las capas orgánicas con 300 ml de solución hipersalina semisaturada, se agruparon y se evaporaron en un evaporador giratorio. La espuma resultante se disolvió en 155 ml de diclorometano, se filtró y nuevamente se evaporó, proporcionando 30,5 gramos de producto crudo en forma de una espuma ligeramente parduzca. Este material se disolvió en 122 ml de metanol, resultando en una suspensión espesa, que se disolvió al calentarla bajo reflujo. Tras 20 minutos de reflujo, se dejó que la solución se enfriase gradualmente hasta la temperatura ambiente durante 2 horas, iniciándose la cristalización tras 10 minutos. Tras 2 horas, la suspensión se enfrió a 0°C durante 1 hora, seguido de -25°C durante 1 hora. Se separaron los cristales mediante filtración mediante un embudo de vidrio sinterizado preenfriado, se lavaron por partes con 78 ml de TBME y se secaron durante 18 horas a 45°C/20 mbar, proporcionando 21,0 gramos del producto del título en forma de cristales blancos (rendimiento de 77%; ensayo: 99.5%). EM: m/e 478 (M+H)⁺, 437, 422.

40

45

50

55

e) Preparación de dihidrocloruro de (2S,3S,11bS)-1-(2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-il)-4(S)-fluorometil-pirrolidín-2-ona

60

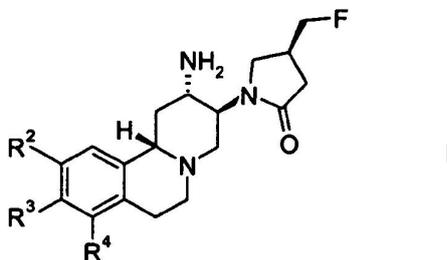
Se cargó un reactor de 2,5 litros dotado de un agitador mecánico, un termómetro Pt-100, un embudo de decantación y una entrada de nitrógeno, con 619 gramos (1,30 mmoles) de terc-butil-éster de ácido (2S,3S,11bS)-3-((4S)-fluorometil-2-oxo-pirrolidín-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il]-carbámico, 4,2

ES 2 371 369 T3

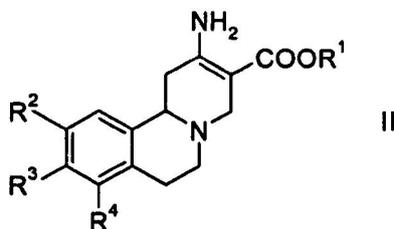
- litros de isopropanol y 62 ml de agua, y la suspensión se calentó a una temperatura de entre 40°C y 45°C. En un segundo recipiente, se enfriaron 1,98 litros de isopropanol a 0°C y se añadieron 461 ml (6,50 moles) de cloruro de acetilo durante 35 minutos, manteniendo la temperatura entre 0°C y 7°C. Tras completar la adición, se dejó que la mezcla alcanzase aproximadamente 15°C y después se añadió lentamente al primer recipiente, durante 1,5 horas.
- 5 Tras completar la adición, la mezcla se agitó durante 18 horas a una temperatura de entre 40°C y 45°C, iniciándose la cristalización tras 1 hora. La suspensión blanca se enfrió a 20°C durante 2 horas, se agitó a esta temperatura durante 1,5 horas y se filtró. Los cristales se lavaron por partes con 1,1 litros de isopropanol y se secaron durante 72 horas a 45°C/20 mbar, proporcionando 583 gramos del producto en forma de cristales blancos (rendimiento de 100%; ensayo: 99,0%).

REIVINDICACIONES

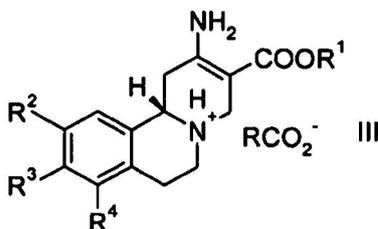
1. Procedimiento para la preparación de derivados pirido[2,1-a]isoquinolina de fórmula:



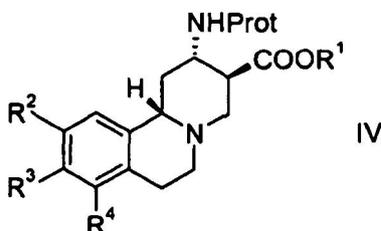
5 en la que R², R³ y R⁴ se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y alqueno C₁-C₆, en el que alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y alqueno C₁-C₆ pueden sustituirse opcionalmente con un grupo seleccionado de entre alcóxycarbonilo C₁-C₆, arilo y heterociclilo, comprendiendo una o más de las etapas a), b), c) o d), en el que a) comprende la resolución óptica de una enamina de fórmula:



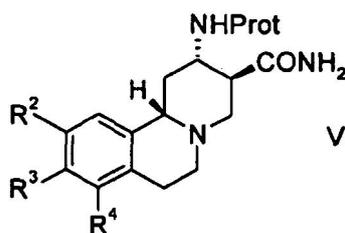
10 en la que R², R³ y R⁴ son tal como se ha definido anteriormente, y R¹ es alquilo C₁-C₆ o bencilo, en presencia de un agente ópticamente activo de resolución óptica, formando la sal (S)-enammina de fórmula:



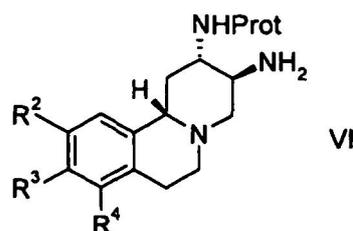
15 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se ha definido anteriormente, y RCO₂ es la base conjugada del agente de resolución; la etapa b) comprende la transformación de la sal (S)-enammina de fórmula III en el éster de fórmula:



en la que R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se ha indicado anteriormente y "Prot" se refiere a un grupo protector de amino; la etapa c) comprende la amidación del éster de fórmula IV para formar la amida de fórmula:



en la que R^2 , R^3 , R^4 y Prot son tal como se ha definido anteriormente, y la etapa d) comprende la degradación de la amida de fórmula V para formar la amina de fórmula:



5 en la que R^2 , R^3 , R^4 y Prot son tal como se ha definido anteriormente, en el que el procedimiento comprende la etapa a), y en el que el procedimiento se caracteriza porque la resolución óptica en la etapa a) es una resolución dinámica inducida por cristalización.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende las etapas a) y b).

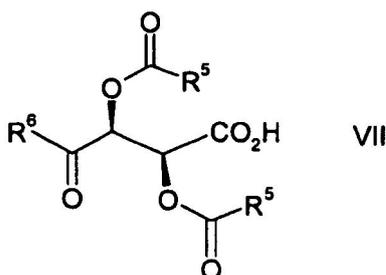
10

3. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende las etapas a) a d).

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que las etapas b) y c) se llevan a cabo sin aislamiento del intermediario IV.

15

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la resolución óptica en la etapa a) se lleva a cabo con un agente de resolución de fórmula:

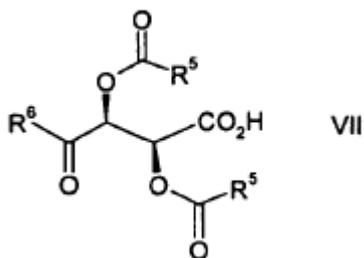


en la que:

20 R^5 se selecciona de entre el grupo que consiste de fenilo no sustituido, fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y halógeno, alquilo C_1-C_6 , bencilo, en el que el anillo fenilo se encuentra no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y halógeno, y

25 -NH-fenilo, en el que el anillo fenilo se encuentra no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y halógeno; y R^6 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 y $-NR^7R^8$, en el que R^7 y R^8 , independientemente, son alquilos C_1-C_6 .

6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la resolución óptica en la etapa a) se lleva a cabo con un agente de resolución de fórmula:



- 5 en la que R^5 se selecciona de entre el grupo que consiste de fenilo no sustituido, fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y halógeno, y -NH-fenilo, en el que el anillo fenilo se encuentra no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y halógeno, y R^6 es hidroxilo o $-NR^7R^8$, en el que R^7 y R^8 son, independientemente, alquilo C_1-C_6 .
- 10 **7.** Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la resolución óptica en la etapa a) se lleva a cabo con un agente de resolución seleccionado de entre ácido (+)-O,O'-dibenzoil-D-tartárico y monodimetilamida de ácido (+)-O,O'-dibenzoil-D-tartárico.
- 15 **8.** Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la resolución óptica en la etapa a) se lleva a cabo en un solvente seleccionado de entre el grupo que consiste de agua, metanol, etanol, isopropanol, acetona, tetrahidrofurano, acetato de etilo, tolueno y mezclas de los mismos.
- 9.** Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la resolución óptica en la etapa a) se lleva a cabo con la enamina de fórmula II, en la que R^1 es metilo, etilo o isopropilo.
- 20 **10.** Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación de la sal (S)-enammina de fórmula III en la etapa b) se lleva a cabo mediante una reducción bajo condiciones ácidas seguido de la introducción de un grupo protector de amino.
- 11.** Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con agentes reductores seleccionados de entre borohidruro sódico, borohidruro de litio y cianoborohidruro sódico.
- 25 **12.** Procedimiento según las reivindicaciones 1, 10 ó 11, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo en un solvente orgánico a una temperatura de entre -40°C y 30°C .
- 30 **13.** Procedimiento según las reivindicaciones 1, 10, 11 ó 12, caracterizado porque se introduce un grupo protector de amino se selecciona de entre el grupo que consiste de tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, terc-butoxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, ftaloilo, succinilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, pivaloilo, trimetilsililo, trietilsililo y trifenilsililo.
- 35 **14.** Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la amidación en la etapa c) se lleva a cabo con formamida/metóxido sódico, formamida/etóxido sódico, acetamida/metóxido sódico o acetamida/etóxido sódico.
- 40 **15.** Procedimiento según la reivindicación 1 ó 14, caracterizado porque la amidación en la etapa c) se lleva a cabo en un solvente orgánico a temperaturas comprendidas en el intervalo de entre 10°C y 70°C .
- 16.** Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la degradación de la amida de fórmula V en la etapa d) se lleva a cabo según el principio de degradación de Hofmann.
- 17.** Procedimiento según la reivindicación 1 ó 16, caracterizado porque la degradación de la amida de fórmula V en

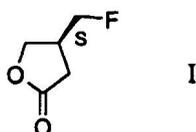
la etapa d) se lleva a cabo con un agente oxidante seleccionado de entre diacetato de yodosobenceno, bistrifluoroacetato de yodosobenceno y bistricloroacetato de yodosobenceno.

5 **18.** Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 17 para la preparación de **terc-butil-éster** de **ácido** (2S,3S,11bS)-(3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il)-carbámico.

19. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 17 para la preparación de (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-il)-4-fluorometil-pirrolidín-2-ona

10 **20.** Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 17 para la preparación de (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-3-il)-4-fluorometil-pirrolidín-2-ona, comprendiendo el procedimiento según las reivindicaciones 1 a 17, seguido de:

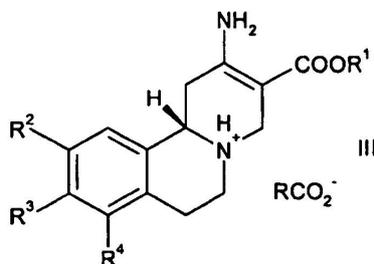
15 e) el acoplamiento de **terc-butil-éster** de **ácido** (2S,3S,11bS)-3-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il)-carbámico con la (S)-4-fluorometildihidro-furán-2-ona de fórmula:



f) ciclización del **terc-butil-éster** de **ácido** (2S,3S,11bS)-3-(3-fluorometil-4-hidroxi-butilamino)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il)-carbámico en presencia de una base, y

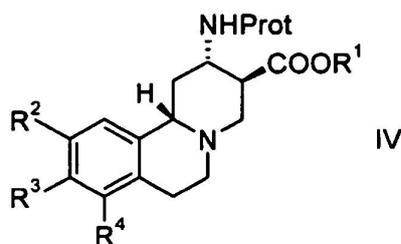
20 g) la desprotección del **terc-butil-éster** de **ácido** (2S,3S,11bS)-3-(4S)-fluorometil-2-oxo pirrolidín-1-il)-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolín-2-il)-carbámico obtenido.

21. Sal (S)-enamina de fórmula:



25 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se define en la reivindicación 1 y RCO₂ es la base conjugada del agente de resolución.

22. Éster de fórmula:



30 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se define en la reivindicación 1 y Prot se refiere a un grupo protector de amino.