

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 517**

51 Int. Cl.:
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06766035 .7**
96 Fecha de presentación: **07.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **2041121**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54 Título: **UNA SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE FLAVONAS SUSTITUIDAS CON PIRROLIDINAS.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.12.2011

73 Titular/es:
**PIRAMAL LIFE SCIENCES LIMITED
PIRAMAL TOWER GANPATRAO KADAM MARG
LOWER PAREL
MUMBAI 400 013, MAHARASHTRA, IN**

72 Inventor/es:
**SIVAKUMAR, Meenakshi;
SHUKLA, Manoj;
JADHAV, Pramod Kumar y
BORHADE, Ajit**

74 Agente: **Ruo, Alessandro**

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).

ES 2 370 517 T3

DESCRIPCIÓN

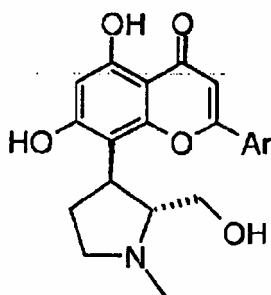
Una síntesis enantioselectiva de flavonas sustituidas con pirrolidinas

5 CAMPO DE LA INVENCION

10 [0001] La presente invención se refiere a una síntesis enantioselectiva de un intermedio usado en la síntesis del enantiómero (+)-*trans* de pirrolidinas sustituidas con flavonas, representadas por los compuestos de Fórmula 1 o sales de los mismos, que son inhibidores de cinasas dependientes de ciclina y pueden usarse para el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

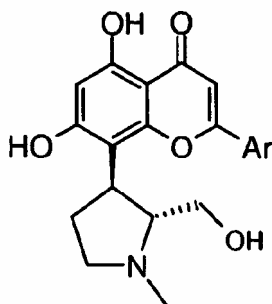
15 [0002] Las cinasas dependientes de la ciclina (Cdk) son enzimas esenciales para el control de la evolución del ciclo celular. Se considera que los inhibidores de cinasas dependientes de ciclina tienen utilidad terapéutica frente a una amplia variedad de enfermedades proliferativas, en especial el cáncer. En consecuencia, las CDK se han utilizado en el descubrimiento de fármacos y se han identificado y estudiado varios inhibidores de moléculas pequeñas de CDK. Se han descrito inhibidores de complejos de CDK/ciclina representados por la siguiente Fórmula general 1:



Fórmula 1

20 en la que Ar se define en la descripción detallada;
 en la solicitud de patente PCT N° PCT/IB2006/052002, que se incorpora en este documento por referencia. Estos compuestos muestran buena selectividad y citotoxicidad frente a diversas líneas celulares proliferativas. Los nuevos compuestos descritos en la solicitud de patente ya mencionada, tienen dos centros quirales y por lo tanto pueden
 25 existir como cuatro enantiómeros, es decir, (+)-*trans*, (-)-*trans*, (+)-*cis* y (-)-*cis*. La quiralidad ha adquirido importancia creciente en la industria farmacéutica, que evidencia por el hecho de que más del 80% de los fármacos desarrollados hasta la fecha tienen propiedades quirales. Los diversos enantiómeros pueden desarrollar completamente efectos diferentes en el organismo, de tal manera que sólo una de dos o más formas enantioméricas administradas puede ser eficaz. En el caso de los compuestos de Fórmula 1, se ha observado que únicamente los
 30 enantiómeros (+)-*trans* tienen actividad mientras que los enantiómeros (-)-*trans* son inactivos. Un estudio exhaustivo, realizado por los presentes inventores, sobre la eficacia de los compuestos racémicos de Fórmula 1 y sus enantiómeros por separado, dio como resultado la solicitud de patente PCT N° PCT/IB2006/052002 del solicitante. La administración del enantiómero (+)-*trans* activo de cualquiera de los compuestos representados por la Fórmula 1, prácticamente libres de sus otros isómeros, permitiría básicamente una reducción de la dosis del fármaco. Debido a
 35 la importancia de los enantiómeros (+)-*trans* de los compuestos representados por la Fórmula 1 como inhibidores de cinasas dependientes de ciclina, existe la necesidad de desarrollar un proceso de síntesis económico y eficaz para su producción.

40 [0003] La Solicitud de Patente PCT N° PCT/IB2006/052002 del solicitante describe un proceso para la preparación del enantiómero (+)-*trans* de una pirrolidina sustituida con una flavona representada por la siguiente Fórmula 1;



Fórmula 1

en el que Ar se define en la descripción detallada.

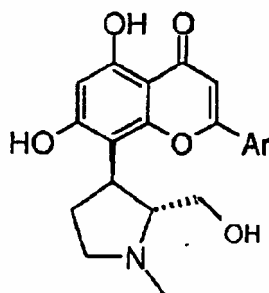
[0004] El proceso según se describe en la Solicitud de Patente PCT N° PCT/IB2006/052002, comprende la resolución de un compuesto intermedio y la conversión posterior del compuesto intermedio resuelto, para dar el compuesto representado por la Fórmula 1. Por ejemplo, la (+)-*trans*-2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona se preparó por resolución de un intermedio, concretamente, el (±)-*trans*-[1-metil-3-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-pirrolidin-2-il]-metanol y la posterior conversión del isómero (-)-*trans* del intermediario a (+)-*trans*-2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona. La preparación del isómero (-)-*trans* del intermedio comprende las etapas de tratar su racemato con un auxiliar quiral para obtener las correspondientes sales diastereoméricas (+)- y (-)-*trans* seguido de la separación de la sal diastereomérica deseada por cristalización, y tratarla con una base para obtener los enantiómeros (-)-*trans* deseados. Este método de resolución implica un procesamiento significativo y también el uso de agente de resolución que hace costoso al proceso. El reciclado parcial del agente de resolución es factible pero tal reciclado es costoso ya que requiere procesamiento adicional y también está asociado con la generación de desechos. El enantiómero no deseado no puede reciclarse y se desecha. El rendimiento teórico máximo del intermedio clave obtenido es solamente del 50% en la síntesis a escala de laboratorio, debido a la pérdida de la mitad del racemato. Este rendimiento puede reducirse adicionalmente debido a la necesidad de una pureza quiral elevada (>95% de exceso enantiomérico). Por lo tanto, existe la necesidad evidente de desarrollar una síntesis asimétrica alternativa que pueda proporcionar el enantiómero (+)-*trans* deseado de una manera eficiente y más específica.

[0005] La presente descripción proporciona un proceso para la preparación del enantiómero (+)-*trans* de los compuestos representados por la Fórmula 1, que es un proceso enantioselectivo. El proceso permite una síntesis eficaz a gran escala, superando las desventajas de la técnica de resolución convencional.

[0006] El documento WO2004/004632 describe un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula A a partir de (+/-)-*trans*-1-metil-4-(2,4,6-trimetoxifenil)-piperidina-3-ol. El proceso implica la conversión del grupo hidroxilo de dicho compuesto de partida en un buen grupo saliente en presencia de una base, seguido de contracción del anillo usando una base en un disolvente apropiado para obtener el compuesto racémico de fórmula A, que se resuelve adicionalmente usando un auxiliar quiral para obtener el compuesto de fórmula A.

[0007] También se describe un proceso para la preparación del compuesto de Fórmula A en NAIK et. al.: Tetrahedron, vol. 44, N° 7, 1998, páginas 2081-2086. Naik et al describen que la contracción del anillo de 1-metil-4-(2,4,6-trimetoxifenil)piperidin-3-il metanosulfona conduce a compuestos de Fórmula A.

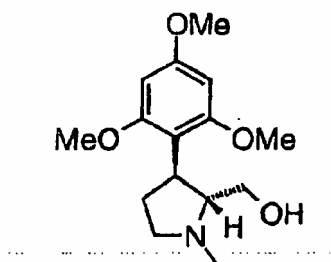
[0008] La presente descripción proporciona un proceso para la síntesis enantioselectiva del enantiómero (+)-*trans* de un compuesto representado por la Fórmula 1;



Fórmula 1

en la que Ar se define en la descripción detallada.

[0009] El proceso de la presente invención también comprende la síntesis enantioselectiva de un compuesto de la siguiente Fórmula A; que es el precursor quiral del compuesto de Fórmula 1;

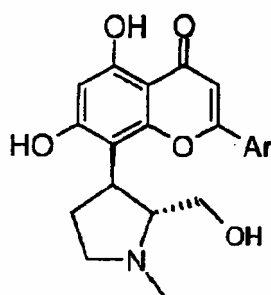


Fórmula A

5 **[0010]** El proceso de la presente descripción proporciona una síntesis enantioselectiva de los enantiómeros (+)-*trans* de los compuestos de Fórmula 1, que carece de las desventajas del proceso que se ha mencionado anteriormente.

10 **[0011]** El proceso tiene también otra ventaja más en cuanto a coste y tiempo ya que todos los intermedios en el proceso son cristalinos y no requieren purificación adicional.

[0012] La presente descripción se refiere a un proceso para la síntesis enantioselectiva del enantiómero (+)-*trans* de un compuesto representado por la Fórmula 1;



Fórmula 1

15 en la que Ar es fenilo, que está sin sustituir o sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre: halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilenhidroxilo C₁-C₄, CONH₂, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, cicloalquilo, NR₁R₂ y SR₃;

20 en la que cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄ y arilo, o R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros, que pueden contener opcionalmente al menos un heteroátomo adicional; y R₃ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo y SR₄, en el que R₄ es alquilo C₁-C₄ o arilo.

25 **[0013]** Para el fin de la descripción, a continuación se enumeran definiciones de diversos términos usados para describir los compuestos de la presente descripción. Estas definiciones se aplican a los términos como se usan a lo largo de la memoria descriptiva (a menos que se definan de algún otro modo en casos específicos) individualmente o como parte de un grupo más grande. No deben interpretarse en el sentido literal. Tampoco son definiciones generales y son pertinentes únicamente para esta solicitud.

30 **[0014]** El término "alquilo" se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquilo de cadena lineal y grupos alquilo de cadena ramificada. además, a menos que se indique otra cosa, el término "alquilo" incluye grupos alquilo sin sustituir, así como grupos alquilo, que están sustituidos con uno o más sustituyentes diferentes. Ejemplos de residuos alquilo que contienen de 1 a 20 átomos de carbono son: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo y eicosilo, los *n*-isómeros de todos estos residuos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, 2,3,4-trimetilhexilo, isodecilo, sec-butilo o t-butilo.

40 **[0015]** El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos mono o multicíclico no aromático con aproximadamente de 3 a 7 átomos de carbono que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes diferentes. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

[0016] El término "alcoxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un radical oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, t-butoxi y similares.

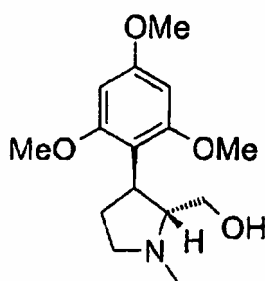
[0017] El término "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

[0018] El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.

[0019] El término "*exceso enantiomérico*" se refiere a una diferencia entre la cantidad de un enantiómero y la cantidad del otro enantiómero que está presente en la mezcla de productos. Así, por ejemplo, un exceso enantiomérico del 96% se refiere a una mezcla de productos que tiene el 98% de un enantiómero y el 2% del otro enantiómero.

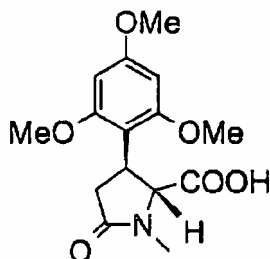
[0020] Cuando la estereoquímica se representa en las estructuras, representa una configuración relativa en lugar de una configuración absoluta.

[0021] De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación del compuesto (-)-*trans*-(1-metil-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-il)metanol representado por la Fórmula A;



Fórmula A

que comprende tratar el compuesto ácido (-)-*trans*-1-metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxílico de la siguiente Fórmula E;



Fórmula E

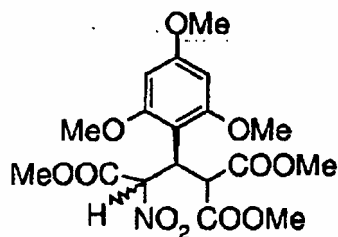
(en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto E), con un agente reductor en un disolvente.

[0022] Preferentemente, el agente reductor es un hidruro, y en particular un hidruro seleccionado entre hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutil aluminio y borohidruro sódico.

[0023] Preferentemente, el disolvente usado es un éter y en particular el éter se selecciona entre tetrahidrofurano, dioxano y éter dietílico.

[0024] En realizaciones preferidas, el compuesto E se preparó por un proceso que comprende las etapas de:

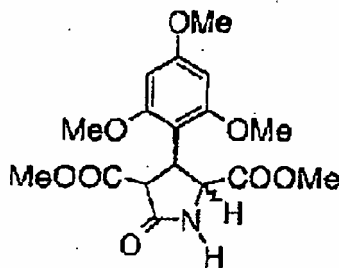
(a) realizar una adición estereoespecífica de Michael del malonato de dimetilo al (E)-2-nitro-3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato de metilo en un disolvente y en presencia de un complejo catalizador, una base y tamices moleculares, en la que el complejo catalizador comprende un ligando quiral de bis(oxazolina) y un complejo metálico, para obtener el (+)-3-nitro-2-(2,4,6-trimetoxifenil)propan-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo representado por la siguiente Fórmula B;



Fórmula B

(en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto B);

(b) tratar el compuesto B, como se ha obtenido en la etapa (a), con un agente reductor en un disolvente para obtener (+)-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-pirrolidin-2,4-dicarboxilato de dimetilo representado por la siguiente Fórmula C;

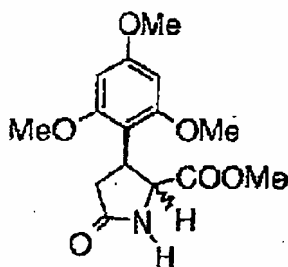


Fórmula C

5

(en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto C);

(c) tratar el compuesto C con cloruro sódico en un disolvente y calentar la mezcla de reacción resultante a una temperatura en el intervalo de 120-170 °C para obtener (+)-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo en forma de una mezcla de isómeros *cis* y *trans*, representado por la siguiente Fórmula D;



Fórmula D

10

(en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto D);

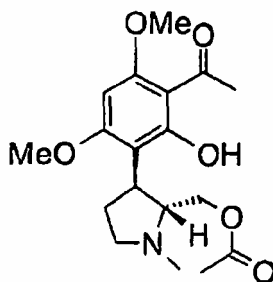
(d) hacer reaccionar el compuesto D con un agente de metilación en un disolvente y una base seleccionada entre: un hidruro de metal alcalino y un carbonato de metal alcalino, seguido del sometimiento de la mezcla resultante de compuestos *cis* y *trans* a hidrólisis alcalina con un hidróxido de metal alcalino en un alcohol, y calentar la mezcla de reacción resultante a una temperatura en el intervalo de 50-100 °C para obtener el compuesto E en forma de un isómero *trans* individual.

15

[0025] De acuerdo con una realización de la invención, el proceso comprende adicionalmente las etapas de:

20

(i) tratar el compuesto A con anhídrido acético en presencia de un catalizador para obtener (-)-trans-3-(3-acetil-2-hidroxi-4,6-dimetoxi-fenil)-1-metil-pirrolidin-2-il metil éster del ácido acético representado por la siguiente Fórmula F;

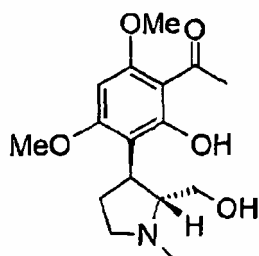


Fórmula F

(en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto F);

(ii) tratar el compuesto F con una solución acuosa de un álcali y aumentar la temperatura de la mezcla de reacción a aproximadamente 50 °C para obtener (-)-trans-1-[2-hidroxi-3-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4,6-dimetoxi-fenil]-etanona representada por la siguiente Fórmula G;

5

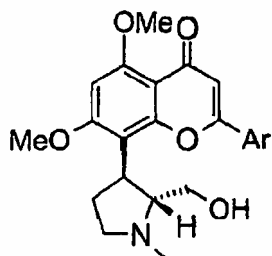


Fórmula G

(en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto G);

(iii) hacer reaccionar el compuesto G con un éster de fórmula ArCOOCH_3 (en la que Ar es como se ha definido anteriormente en presencia de una base y un disolvente adecuado en una atmósfera de nitrógeno seguido de ciclación catalizada con ácido para dar el compuesto dimetoxi representado por la siguiente Fórmula 2;

10

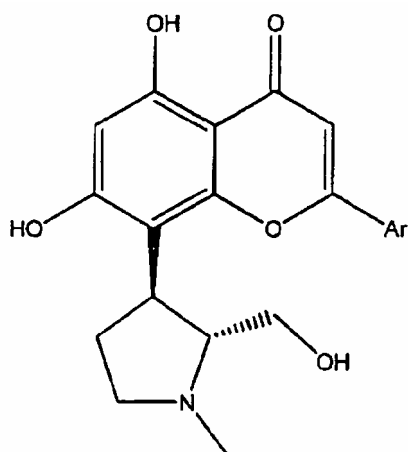


Fórmula 2

(en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto 2);

(iv) someter el compuesto 2 a desmetilación calentándolo con un agente de desmetilación a una temperatura en el intervalo de 120-180 °C para obtener el enantiómero (+)-trans deseado del compuesto representado por la Fórmula 1;

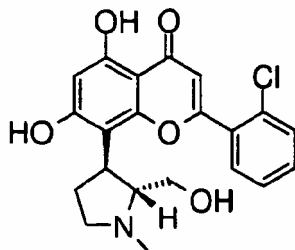
15



Fórmula 1

en la que Ar es fenilo, que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre: halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, carboxi, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilenohidroxilo C₁-C₄, CONH₂, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, cicloalquilo, NR₁R₂ y SR₃; en la que cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄ y arilo, o R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo adicional; y R₃ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo y SR₄, en la que R₄ es alquilo C₁-C₄ o arilo; y, (v) opcionalmente, convertir el compuesto resultante de Fórmula 1 en una sal farmacéuticamente aceptable.

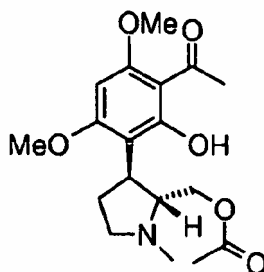
[0026] La presente descripción también describe un proceso para la síntesis enantioselectiva de (+)-*trans*-2-(2-cloro-fenil)-5,7-dihidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona, representada por la Fórmula 1A que se muestra a continuación, en la que en los compuestos de Fórmula general 1 del grupo Ar representa un fenilo sustituido con cloro;



Fórmula 1A

(en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto 1A), cuyo proceso comprende:

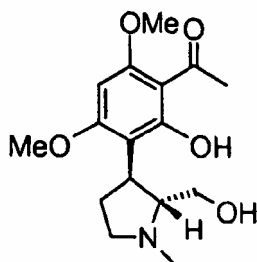
(i) tratar el compuesto A con anhídrido acético en presencia de un catalizador para obtener (-)-*trans*-3-(3-acetil-2-hidroxi-4,6-dimetoxi-fenil)-1-metil-pirrolidin-2-il metil éster del ácido acético representado por la siguiente Fórmula F;



Fórmula F

(en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto F);

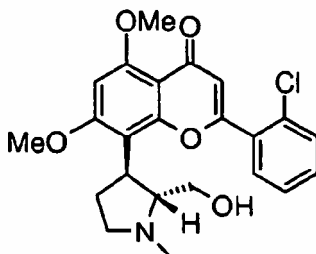
(ii) tratar el compuesto F con una solución acuosa de un álcali y aumentar la temperatura de la mezcla de reacción aproximadamente a 50 °C para obtener (-)-*trans*-1-[2-hidroxi-3-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4,6-dimetoxi-fenil]-etanona, representada por la siguiente Fórmula G;



Fórmula G

(en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto G);

(iii) hacer reaccionar el compuesto G con 2-clorobenzoato de metilo en presencia de una base y un disolvente adecuado en una atmósfera de nitrógeno, seguido de ciclación catalizada con ácido para obtener (+)-*trans*-2-(2-clorofenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona representada por la siguiente Fórmula 2A;



Fórmula 2A

(en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto 2A);

(iv) someter el compuesto 2A a desmetilación calentándolo con clorhidrato de piridina a una temperatura en el intervalo de 120-180 °C para obtener el compuesto 1A; y

(v) opcionalmente, convertir el compuesto 1A en su sal farmacéuticamente aceptable, tal como su sal clorhidrato, clorhidrato de (+)-*trans*-2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona, por medios convencionales.

[0027] El compuesto (E)-2-nitro-3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato de metilo usado en la etapa (a) puede prepararse mediante una reacción entre 2,4,6-trimetoxibenzaldehído y nitroacetato de metilo en presencia de acetato de amonio y sulfato de magnesio. El compuesto, 2,4,6-trimetoxibenzaldehído puede prepararse por métodos convencionales a partir de 2,4,6-trimetoxibenceno por reacción con cloruro de fosforilo y N,N-dimetilformamida. El compuesto nitroacetato de metilo puede prepararse a partir de nitrometano mediante los métodos convencionales, por ejemplo, calentando nitrometano con una base, por ejemplo, hidróxido potásico, a 160 °C seguido de tratamiento a 15 °C con ácido sulfúrico y metanol.

[0028] El complejo catalizador que se ha usado en la etapa (a) anterior comprende un ligando quiral de bis(oxazolina) y un complejo metálico. El uso de ligandos quirales de bis(oxazolina) en una síntesis asimétrica catalítica se ha indicado ampliamente (Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 1-45). De acuerdo con la presente invención, el ligando quiral de bis(oxazolina) preferido es (3aS, 3a'S, 8aR, 8a'R)-2,2'-(ciclopropan-1,1-diil)bis(8,8a-dihidro-3aH-indeno[1,2d]oxazol) que puede prepararse por el método indicado en la publicación J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(44), 13097-13105. La reacción puede realizarse usando únicamente ligando quiral de bis(oxazolina) del 4 al 6% moles.

[0029] Los complejos metálicos adecuados para proporcionar el complejo catalizador incluyen trifluorometansulfonato de magnesio, perclorato de magnesio, trifluorometansulfonato de cobre, trifluorometansulfonato de cinc, trifluorometansulfonato de lantano, trifluorometansulfonato de níquel, bromuro de magnesio, bromuro de cobre, bromuro de cinc, bromuro de níquel, yoduro de magnesio, yoduro de cobre, yoduro de cinc, yoduro de níquel, acetilacetato de magnesio, acetilacetato de cobre, acetilacetato de cinc y acetilacetato de níquel. El complejo metálico preferido es trifluorometansulfonato de magnesio.

[0030] La base usada en la etapa (a) puede seleccionarse entre: trietilamina, diisopropilamina, 2,6-lutidina, N-metilmorfolina, N-etilpiperidina, imidazol y 5,6-dimetilbenzimidazol. Preferentemente, se usa N-metilmorfolina como base.

[0031] El agente reductor que se usa en la etapa (b) puede ser cloruro estannoso o níquel Raney. Cuando se usa cloruro estannoso como agente reductor, el compuesto C se obtiene en forma de un isómero individual. Cuando se usa níquel Raney como agente reductor, el compuesto C se obtiene en forma de una mezcla de isómeros, como se indica por la ¹H RMN. Si se purifica una pequeña muestra de la mezcla de isómeros por cromatografía en columna para separar los isómeros, puede confirmarse que uno de los isómeros es idéntico al isómero individual obtenido usando cloruro estannoso como agente reductor. El disolvente usado en la etapa (b) es preferentemente un disolvente aprótico, tal como acetato de etilo, dioxano, N,N-dimetilformamida y tetrahidrofurano. Cuando la reducción se realiza con cloruro estannoso, el disolvente usado es preferentemente acetato de etilo, y cuando la reducción se realiza con níquel Raney, el disolvente usado se selecciona preferentemente entre tetrahidrofurano, dioxano y N,N-dimetilformamida.

[0032] El disolvente usado en la etapa de descarboxilación (c) es preferentemente un disolvente aprótico polar, tal como N-metilpirrolidona y sulfóxido de dimetilo.

[0033] El agente de metilación usado en la etapa (d) puede ser yoduro de metilo o sulfato de dimetilo. El disolvente usado en la etapa (d) es preferentemente un disolvente aprótico polar que puede seleccionarse entre: N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano y dioxano. El carbonato de metal alcalino puede ser carbonato sódico o carbonato potásico. El hidruro de metal alcalino puede ser hidruro sódico. El hidróxido de metal alcalino puede ser hidróxido sódico o hidróxido potásico. El alcohol que se usa es preferentemente un alcohol acíclico. Más preferentemente, el alcohol se selecciona entre: etanol, metanol e isopropanol.

[0034] El agente reductor usado de acuerdo con la invención para tratar el compuesto E es preferentemente un hidruro, más preferentemente un hidruro seleccionado entre: hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilo y aluminio y borohidruro sódico. El disolvente usado en la etapa de reducción es preferentemente un éter. Más preferentemente, el disolvente se selecciona entre: tetrahidrofurano, dioxano y éter dietílico.

[0035] En el proceso para la preparación de los compuestos de Fórmula 1 a partir de compuestos intermedios de Fórmula A, el catalizador usado en la etapa (i) puede seleccionarse entre un ácido de Lewis y ácido polifosfórico. El catalizador de ácido de Lewis puede seleccionarse entre cloruro de cinc, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y tribromuro de boro. El catalizador de ácido de Lewis más preferido es trifluoruro de boro.

[0036] El álcali usado en la etapa (ii) puede ser hidróxido sódico o hidróxido potásico.

[0037] La base usada en la etapa (iii) puede seleccionarse entre: hidruro sódico, n-butil litio, hexametildisilazida de litio y diisopropilamida de litio. La base usada es preferentemente hidruro sódico. El disolvente usado en la etapa (iii) puede seleccionarse entre: tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y dioxano. El disolvente usado es preferentemente N,N-dimetilformamida.

[0038] El agente de desmetilación que se usa en la etapa (iv) puede seleccionarse entre clorhidrato de piridina, tribromuro de boro, eterato de trifluoruro de boro y tricloruro de aluminio. El agente desmetilante preferido es clorhidrato de piridina.

[0039] Por lo tanto, de acuerdo con el proceso de la presente invención, el compuesto de Fórmula A se obtiene con una pureza quiral de más del 97% de e.e. (exceso enantiomérico) dando lugar a los compuestos de Fórmula 1 con una pureza quiral mayor del 99% de e.e.

[0040] Los compuestos de Fórmula 1 obtenidos mediante el nuevo proceso de la presente descripción pueden convertirse opcionalmente en sus sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables correspondientes, en particular en sus sales farmacéuticamente utilizables.

[0041] Los compuestos de Fórmula 1 que tienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden protonarse, pueden usarse en la invención a forma de sus sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen: ácido bórico, ácido perclórico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico y otros ácidos inorgánicos conocidos para el experto en la técnica. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen: ácido acético, ácido glucónico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido pamoico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido fenilacético, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido sulfanílico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido fumárico, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido oxálico, ácido isetiónico, ácido cetoglutárico, ácido bencenosulfónico, ácido glicerofosfórico y otros ácidos orgánicos conocidos para el experto en la técnica. Los compuestos de Fórmula 1, que contienen grupos ácidos pueden usarse, por ejemplo, en forma de sales de metales alcalinos tales como sales de Li, Na y K. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto objeto, que contiene restos básicos y ácidos, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, las sales se preparan poniendo en contacto la base o el ácido libres con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido o la base inorgánicos u orgánicos que forman las sales, en un disolvente o dispersante adecuado o por intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. Los disolventes

adecuados son, por ejemplo, acetato de etilo, éter, alcoholes, acetona, tetrahidrofurano, dioxano o mezclas de estos disolventes.

[0042] Ha de apreciarse que las modificaciones en las condiciones de reacción que no afecten a la quiralidad de las diversas realizaciones de la invención se incluyen en la invención descrita en este documento. Por consiguiente, los siguientes ejemplos pretenden ilustrar pero no limitar la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1:

(E)-2-Nitro-3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato de metilo

[0043] Se disolvió 2,4,6-trimetoxibenzaldehído (20,75 g, 0,105 moles) en diclorometano (300 ml) y a esta solución se le añadió sulfato de magnesio (15 g, 0,124 moles), acetato de amonio (10 g, 0,129 moles) y nitroacetato de metilo (12,60 g, 0,105 moles) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Al final de las dos horas, a la masa de reacción se le añadió agua (300 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida para dar un sólido, que se cristalizó en metanol (100 ml).

Rendimiento: 22 g (66,82 %)

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,37 (s, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 6H).

MS (ES⁺): 298 (M+1)

Ejemplo 2:

(+)-3-nitro-2-(2,4,6-trimetoxifenil)propan-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo

[0044] En un matraz de fondo redondo de dos bocas, de 500 ml, mantenido en una atmósfera de nitrógeno se añadieron cloroformo (10 ml), triflato de magnesio (0,161 g, 0,5 mmoles) y agua (0,036 ml, 2,0 mmoles). A esta solución agitada se le añadió (3aS, 3a'S, 8aR, 8a'R)-2,2'(ciclopropan-1,1-diil)bis(8,8a-dihidro-3aH-inden[1,2d]oxazol) (bis(oxazolina)) (0,196 g, 0,55 mmoles) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 1 hora. Al final de 1 hora, se añadieron cloroformo (30 ml) y tamices moleculares (2 g) y la mezcla se agitó durante 90 minutos más. Se añadieron (E)-2-nitro-3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato de metilo (3,1 g, 0,01 moles), malonato de dimetilo (1,92 g, 0,014 moles) y N-metilmorfolina (0,06 g, 0,6 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas seguido de calentamiento a 40 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió éter de petróleo (15 ml), se agitó durante 10 minutos y la mezcla se filtró. Los tamices moleculares se lavaron con metil-t-butil éter y la fase orgánica combinada se lavó con ácido fosfórico al 5% (10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se obtuvo un aceite. El aceite se disolvió en metanol (10 ml), se enfrió y se filtró para dar un sólido de color blanco cristalino.

Rendimiento: 2,9 g (67,82%)

¹H RMN (CDCl₃): δ (6,05 (s a, 1H), 6,03 (s a, 1H), 6,0 (d, 1H, 12,0 Hz), 5,24 (dd, 1H, 9,0 Hz, 12,0 Hz), 4,26 (d, 1H, 9,0 Hz), 3,83 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,4 (s, 3H).

MS (ES⁺): 430 (M+1)

Ejemplo 3:

(+)-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2,4-dicarboxilato de dimetilo

Método 1

[0045] Se disolvió (+)-3-nitro-2-(2,4,6-trimetoxifenil)propan-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo (7,8 g, 0,018 moles) en acetato de etilo (100 ml). A esta solución se le añadió en porciones cloruro estannoso dihidrato (25 g, 0,118 moles) durante un periodo de 10 minutos en agitación. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 10 °C, se basificó con una solución al 10% de hidróxido sódico a pH de 9, se filtró a través de un lecho corto de celite y el lecho corto se lavó con acetato de etilo (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 4,5 g (67,44 %)

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,06 (s a, 2H), 6,00 (s a, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 9H), 3,35 (s, 3H).

MS (ES⁺): 368 (M+1)

Método 2

[0046] A un reactor a presión de 1 l, se le añadieron tetrahidrofurano (100 ml) y níquel Raney (20 g) seguido de la adición de una solución de (+)-3-nitro-2-(2,4,6-trimetoxifenil)propan-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo (32 g, 0,074 moles) en tetrahidrofurano (300 ml). En agitación, el reactor se purgó tres veces con nitrógeno seguido de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a una presión de hidrógeno de 5,52 bar (80 psi). Al final de la reacción, se retiró por filtración el níquel Raney y se lavó con tetrahidrofurano (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La fase orgánica se concentró a presión reducida para producir un sólido de color blanco. La ¹H RMN reveló la presencia de una mezcla de isómeros. La mezcla de isómeros *cis* y *trans* se obtuvo con un rendimiento de 25 g (91,32 %). Se purificó una pequeña porción de la mezcla de reacción por cromatografía en columna usando metanol al 5% en cloroformo como agente de elución para separar los isómeros y se observó que uno de los isómeros separados era idéntico al isómero obtenido por reducción usando cloruro estannoso, confirmado por ¹H RMN, espectrometría de masas y HPLC.

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,06 (s a, 2H), 6,00 (s a, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 9H), 3,35 (s, 3H).
MS (ES⁺): 368 (M+1)

Ejemplo 4:

(+)-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

[0047] Se disolvió (+)-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2,4-dicarboxilato de dimetilo (4,0 g, 0,0109 moles) en N-metilpirrolidona (15 ml). Se añadieron cloruro sódico (0,631 g, 0,0109 moles) y agua (0,196 ml, 0,0109 moles) y la mezcla de reacción se calentó a 170 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo (50 g) y el sólido se filtró y se secó.

Rendimiento: 1,5 g (44,5 %)

El producto era una mezcla de isómeros *cis* y *trans* como se observa en la ¹H RMN. La mezcla de los isómeros se usó sin separación por una reacción adicional. Se purificó una pequeña cantidad de la mezcla por cromatografía en columna (metanol al 5% en cloroformo) para la caracterización espectroscópica de los isómeros *cis* y *trans*.

(+)-*cis*-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,08 (s, 2H), 5,89 (s a, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, 9,6 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 2,74 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H).

MS (ES⁺): 310 (M+1)

(+)-*trans*-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,15 (s, 2H), 5,87 (s a, 1H), 4,42 (d, 1H, 7,5 Hz), 4,26 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 2,76 (dd, 1H), 2,53 (dd, 1H).

MS (ES⁺): 310 (M+1)

Ejemplo 5:

(+)-1-metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

[0048] Se disolvió (+)-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (1,7 g, 0,0055 moles) en N,N-dimetilformamida (15 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones hidruro sódico (0,134 g, 0,0056 mmoles) durante un periodo de 10 minutos y se mantuvo en agitación 20 minutos más a 0 °C. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,514 ml, 0,0082 moles) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre una mezcla de hielo triturado (20 g) y una solución 1:1 de ácido clorhídrico (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para producir un aceite. El aceite se trituró con éter de petróleo y el sólido resultante se filtró.

Rendimiento: 1,7 g (96,04 %)

El producto era una mezcla de isómeros *cis* y *trans* como se observó en la ¹H RMN. La mezcla de los isómeros se usó sin separación para una reacción adicional. Se purificó una pequeña cantidad de la mezcla por cromatografía en columna (metanol al 5% en cloroformo) para la caracterización espectroscópica de los isómeros *cis* y *trans*.

(+)-*cis*-1-metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,07 (s, 2H), 4,44 (dd, 1H), 4,27 (d, 1H, 9,6 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,38 (s, 3H), 3,20 (dd, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,45 (dd, 1H)

MS (ES⁺): 324 (M+1)

[0049] (+)-*trans*-1-metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,12 (s, 2H), 4,13 (d, 1H, 6,3 Hz), 4,05 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,64 (m, 2H).

MS (ES+): 324 (M+1)

Ejemplo 6:

5 Ácido (-)-*trans*-1-metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxílico

10 **[0050]** La mezcla de isómeros *cis* y *trans* de 1-metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (1,6 g, 0,0049 moles) se disolvió en metanol (15 ml). A esta mezcla se le añadió una solución de hidróxido potásico (0,96 g, 0,017 moles) en agua (4 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3 horas. Se retiró el metanol a presión reducida, se añadieron 15 ml de agua y la mezcla se acidificó con una solución 1:1 de ácido clorhídrico a pH 2. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó.

Rendimiento: 0,94 g (61,44%)

15 ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,13 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 2,93 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,62 (m, 1H).

MS (ES+): 310 (M+1)

[α]_D²⁵: -37,83° (c = 0,518, Me OH)

Ejemplo 7:

20 (-)-*trans*-(1-metil-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-il)metanol

25 **[0051]** Se agitó hidruro de litio y aluminio (0,304 g, 0,008 moles) en tetrahidrofurano (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en porciones ácido (-)-*trans*-1-metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxílico (1,0 g, 0,0032 moles) y la mezcla de reacción se agitó con calentamiento a 50 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se diluyó con agua (2,5 ml) y una solución al 15% de hidróxido sódico (0,6 ml) en agitación. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color blanco.

Rendimiento: 0,91 g (100%)

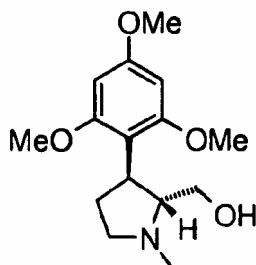
30 ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,16 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,64 (s, 9H), 3,62 (dd, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,04 (m, 2H)

MS (ES+): 282 (M+1)

[α]_D²⁵: -20° (c = 0,2, MeOH)

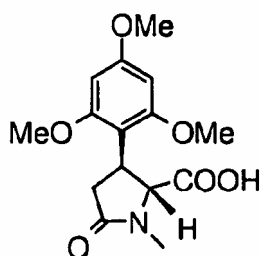
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación del compuesto (-)-*trans*-(1-metil-3-(2,4,6-trimetoxifenil) pirrolidin-2-il)-metanol representado por la Fórmula A;



Fórmula A

5 que comprende tratar el compuesto ácido (-)-*trans*-1-metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxílico de la siguiente Fórmula E;



Fórmula E

(en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto E), con un agente reductor en un disolvente.

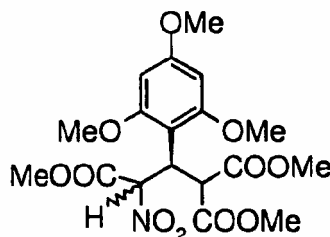
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente reductor es un hidruro.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el hidruro se selecciona entre hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilo y aluminio y borohidruro sódico.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente usado es un éter.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el éter se selecciona entre tetrahidrofurano, dioxano y éter dietílico.

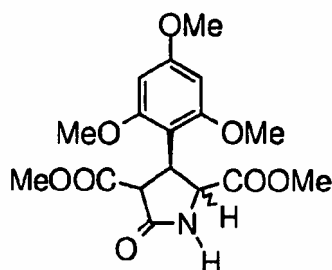
6. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto E se prepara:
(a) realizando una adición de Michael estereoespecífica de malonato de dimetilo a (E)-2-nitro-3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato de metilo en un disolvente en presencia de un complejo catalizador, una base y tamices moleculares, en el que el complejo catalizador comprende un ligando quiral de bis(oxazolina) y un complejo metálico, para obtener (+)-3-nitro-2-(2,4,6-trimetoxifenil)propan-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo representado por la siguiente Fórmula B;



Fórmula B

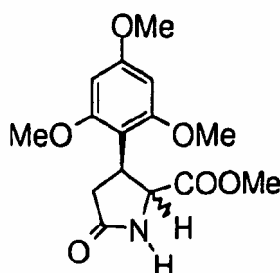
(en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto B);

(b) tratando el compuesto B como se obtuvo en la etapa (a) con un agente reductor en un disolvente para obtener (+)-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-pirrolidin-2,4-dicarboxilato de dimetilo representado por la siguiente Fórmula C;



Fórmula C

(en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto C);
 (c) tratando el compuesto C con cloruro sódico en un disolvente y calentando la mezcla de reacción resultante a una temperatura en el intervalo de 120 °C a 170 °C para obtener (+)-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo en forma de una mezcla de isómeros *cis* y *trans*, representado por la siguiente Fórmula D;



Fórmula D

(en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto D); y
 (d) haciendo reaccionar el compuesto D con un agente de metilación en un disolvente y una base seleccionada entre:

un hidruro de metal alcalino y un carbonato de metal alcalino, seguido del sometimiento de la mezcla resultante de compuestos *cis* y *trans* a hidrólisis alcalina con un hidróxido de metal alcalino en un alcohol, y calentando la mezcla de reacción resultante a una temperatura en el intervalo de 50 °C a 100 °C para obtener el compuesto E en forma de un isómero individual, el isómero *trans*.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el ligando quiral de bis(oxazolina) usado en la etapa (a) es (3aS, 3a'S, 8aR, 8a'R)-2,2'-(ciclopropan-1,1-diil)bis(8,8a-dihidro-3aH-inden[1,2d]oxazol).

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el complejo metálico usado en la etapa (a) se selecciona entre: trifluorometansulfonato de magnesio, perclorato de magnesio, trifluorometansulfonato de cobre, trifluorometansulfonato de cinc, trifluorometansulfonato de lantano, trifluorometansulfonato de níquel, bromuro de magnesio, bromuro de cobre, bromuro de cinc, bromuro de níquel, yoduro de magnesio, yoduro de cobre, yoduro de cinc, yoduro de níquel, acetilacetato de magnesio, acetilacetato de cobre, acetilacetato de cinc y acetilacetato de níquel.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el complejo metálico es trifluorometansulfonato de magnesio.

10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que la base usada en la etapa (a) de la reivindicación 6 se selecciona entre: trietilamina, diisopropilamina, 2,6-lutidina, N-metilmorfolina, N-etilpiperidina, imidazol y 5,6-dimetilbenzimidazol.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la base es N-metilmorfolina.

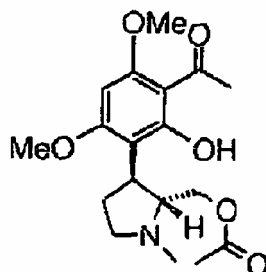
12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que en la etapa (b) de la reivindicación 6, el tratamiento del compuesto B con un agente reductor en un disolvente se realiza usando cloruro estannoso como agente reductor.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el disolvente es acetato de etilo.

14. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que en la etapa (b) de la reivindicación 6, el tratamiento del compuesto B con un agente reductor en un disolvente se realiza usando níquel Raney como agente reductor.

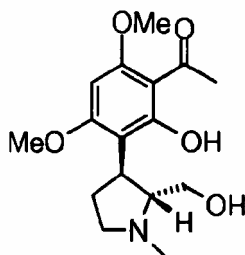
15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el disolvente se selecciona entre: tetrahidrofurano, dioxano y N,N-dimetilformamida.

- 5 16. Un proceso como se ha indicado en la reivindicación 1 que comprende las etapas de:
(i) tratar el compuesto A con anhídrido acético en presencia de un catalizador para obtener (-)-*trans*-3-(3-acetil-2-hidroxi-4,6-dimetoxi-fenil)-1-metil-pirrolidin-2-il metil éster del ácido acético representado por la siguiente Fórmula F;



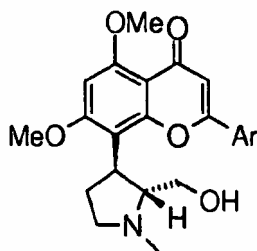
Fórmula F

- (en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto F);
10 (ii) tratar el compuesto F con una solución acuosa de un álcali y aumentar la temperatura de la mezcla de reacción a aproximadamente 50 °C para obtener (-)-*trans*-1-[2-hidroxi-3-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4,6-dimetoxi-fenil]-etanona representada por la siguiente Fórmula G;



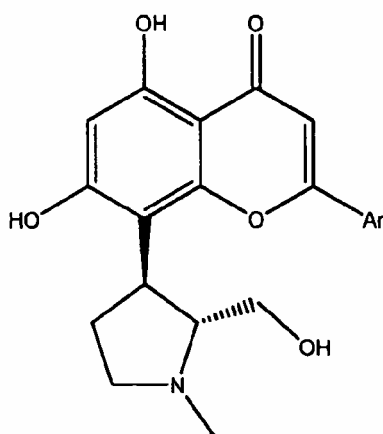
Fórmula G

- (en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto G);
15 (iii) hacer reaccionar el compuesto G con un éster de fórmula ArCOOCH_3 , en la que Ar es como se ha definido anteriormente en presencia de una base y un disolvente adecuado en una atmósfera de nitrógeno seguido de ciclación catalizada con ácido para dar el compuesto dimetoxi representado por la siguiente Fórmula 2;



Fórmula 2

- (en lo sucesivo en este documento denominado como compuesto 2);
20 (iv) someter el compuesto 2 a desmetilación calentándolo con un agente de desmetilación a una temperatura en el intervalo de 120-180 °C para obtener el enantiómero (+)-*trans* deseado del compuesto representado por la Fórmula 1:



Fórmula 1

en la que Ar es fenilo, que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre: halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, carboxi, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilenohidroxilo C₁-C₄, CONH₂, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, cicloalquilo, NR₁R₂ y SR₃; en la que cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄ y arilo, o R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo adicional; y R₃ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo y SR₄, en la que R₄ es alquilo C₁-C₄ o arilo; y, (v) opcionalmente, convertir el compuesto resultante de Fórmula 1 en una sal farmacéuticamente aceptable.

17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el catalizador en la etapa (i) se selecciona entre: ácido polifosfórico y un ácido de Lewis seleccionado entre: cloruro de cinc, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y tribromuro de boro.

18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el álcali en la etapa (ii) se selecciona entre: hidróxido sódico e hidróxido potásico.

19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la base en la etapa (iii) se selecciona entre: hidruro sódico, n-butil litio, hexametildisilazida de litio y diisopropilamida de litio, y el disolvente se selecciona entre: tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y dioxano.

20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el agente de desmetilación de la etapa (iv) se selecciona entre clorhidrato de piridina, tribromuro de boro, eterato de trifluoruro de boro y tricloruro de aluminio.