

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 773**

51 Int. Cl.:
C07D 209/14 (2006.01)
C07D 291/04 (2006.01)
C07D 307/81 (2006.01)
C07D 317/58 (2006.01)
C07D 333/58 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06767486 .1**
96 Fecha de presentación: **28.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1905760**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2008**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE UN DERIVADO DE AMINOPENTANO ÓPTICAMENTE ACTIVO, INTERMEDIO EN EL PROCEDIMIENTO, Y PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR EL INTERMEDIO.**

30 Prioridad:
28.06.2005 JP 2005187519

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.01.2012

73 Titular/es:
FUJIMOTO CO., LTD.
3-40, NISHIOTSUKA 1-CHOME
MATSUBARA-SHI, OSAKA 580-0011, JP

72 Inventor/es:
YONEDA, Fumio;
WATANABE, Mayumi y
YASUSA, Takuya

74 Agente: **de Elizaburu Márquez, Alberto**

ES 2 371 773 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 producción de un derivado de aminopentano ópticamente activo, intermedio en el procedimiento, y procedimiento para producir el intermedio.

5 La invención se refiere a un procedimiento para preparar un derivado de aminopentano ópticamente activo que se promete como un agente psicotrópico, un agente antidepresivo, un agente contra el Parkinson, un agente contra el Alzheimer, un inhibidor de la apoptosis, o similar. La invención se refiere también a un intermedio nuevo para preparar el derivado de aminopentano y un procedimiento para preparar el intermedio.

Fundamentos de la técnica

10 Una clase particular de derivados de aminopentano ya se ha descrito como que tiene un efecto que mejora la actividad catecolaminérgica (efecto CAE) mejorando la exocitosis dependiente del potencial de membrana, cuyo efecto difiere del de los inhibidores de monoamina oxidasa, inhibidores de absorción de catecolamina o agentes estimulantes de la liberación del tipo sustitución de catecolamina (por ejemplo, véase Bibliografía de Patente 1 enumerada debajo). En particular se han descrito por carecer de excesiva liberación de catecolamina o agotamiento de amina en los terminales nerviosos de catecolamina, que se observan con los agentes estimulantes de la liberación del tipo sustitución de catecolamina.

15 Se espera que dichos derivados de aminopentano tengan menos efectos secundarios tales como hiperactividad anormal (efecto excitante) y neurotoxicidad en el sistema nervioso central, que tengan menos problemas tales como sensibilidad disminuida de los pacientes, y que sean altamente eficaces tal como unos seguros y útiles agentes antidepresivos, psicotrópicos, contra el Parkinson o contra el Alzheimer. Se ha presentado también que los derivados de aminopentano tienen un carbono asimétrico en la estructura molecular y se encontraron isómeros ópticamente activos de los mismos que son más eficaces que los racematos (por ejemplo, véase la Bibliografía de Patente 2 y la Bibliografía de No Patente 1 enumeradas debajo).

20 En referencia a 1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano, por ejemplo, la forma (-) con la configuración R tiene una mayor actividad farmacológica en comparación con la forma (+) con la configuración S o el racemato (véase la Bibliografía de Patente 2 y la Bibliografía de No Patente 1). Además, se describe que la (R)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano tiene una actividad anti-apoptosis y es potencialmente útil como un inhibidor de la apoptosis contra la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, glaucoma, enfermedades nerviosas tales como degeneración espinocerebelar, enfermedades cerebrales isquémicas tales como ictus, enfermedades neurodegenerativas tales como trastorno nervioso periférico observado en diabetes, SIDA, y enfermedades tóxicas (por ejemplo, véase la Bibliografía de Patente 3 enumerada debajo).

25 El procedimiento conocido de manera convencional para preparar derivados de aminopentano ópticamente activos tales como (R)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano comprende una síntesis de los racematos a partir de diversos aldehídos aromáticos por medio de intermedios de nitroalqueno seguido por su resolución óptica. Sin embargo, dichos procedimientos necesitan no solo una cantidad equivalente o más de un reactivo, tal como un ácido ópticamente activo, a la amina, sino también una operación complicada tal como la cristalización, separación y purificación. Por ejemplo, el (R)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano ópticamente activo no podría obtenerse a partir de un racemato sintetizado mediante una resolución óptica por medio de formación de sales o derivados diastereoméricos, sino que solo podrían separarse mediante cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento usando una columna quiral. Dicha separación necesita una gran cantidad de disolvente y bastante tiempo y es un método menos productivo por lo que solo podría recuperarse como mucho aproximadamente el 50% de la sustancia ópticamente activa deseada (véase las Bibliografías de Patente 1 y 2). También se conocen otros métodos que usan enzimas y algunos métodos de síntesis asimétrica y que serían aplicables a un preparado de los aminopentanos, sin embargo, estos métodos son menos prácticos en vista de sustratos limitados, selectividad insuficiente y operación complicada.

35 Así, se han desarrollado dos procedimientos prácticos diferentes para preparar 1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano ópticamente activo. El primer procedimiento comprende tratar un derivado de aziridina ópticamente activo preparado a partir de una norvalina ópticamente activa con 2-benzofurano de litio para construir una estructura del 1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano ópticamente activo. El segundo procedimiento comprende tratar un derivado de N-metoxi-N-metilamida ópticamente activo preparado a partir de una norvalina ópticamente activa con 2-benzofurano de litio para obtener una cetona y reducir la cetona para construir una estructura del 1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano ópticamente activo. El desarrollo de estos dos procedimientos permite la producción eficiente de ambos isómeros ópticamente activos de 1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano (véase la Bibliografía de Patente 4 enumerada debajo).

40 El documento US-A-5.130.432 describe un procedimiento para la preparación de una β -arilalquilamina ópticamente activa que comprende la reducción del aminoácido al amino-alcohol vecinal, reacción con cloruro de tionilo para formar el sulfamidato cíclico, posterior oxidación en presencia de un catalizador de rutenio para formar el sulfamidato cíclico, apertura del anillo con un compuesto de aril-litio para formar un sulfamidato acíclico, que se hidroliza en condiciones ácidas para formar la β -arilalquilamina ópticamente activa.

De manera similar, el documento WO-A-03/037327 describe una secuencia de reacción para la preparación de un β -arilalquilo ópticamente activo que comprende la apertura del anillo de un sulfamidato cíclico con un compuesto de aril-litio para formar un sulfamidato acíclico, que se hidroliza en condiciones ácidas y se desprotege para formar la β -arilalquilamina ópticamente activa.

5 El documento WO-A-01/77074 describe la síntesis de un derivado de aminopentano ópticamente activo que comprende la reducción de norvalina ópticamente activa a norvalinol ópticamente activo, activando el grupo OH, sustituyendo el grupo OH activado con benzofurano de litio, la introducción de un grupo propionilo en el grupo amino mediante propionilación y reduciendo al derivado de aminopentano ópticamente activo.

10 M.K. Pound *et al*, Tetrahedron Lett. 43 (10), 2002, p. 1915 a 1918 describe una secuencia de reacción para sustituir el grupo hidroxilo de un amino-alcohol vecinal ópticamente activo con un C-nucleófilo que comprende la reacción del amino-alcohol con cloruro de tionilo en presencia de una base para formar un sulfamidito cíclico, posterior oxidación en presencia de un catalizador de rutenio para formar el sulfamidato cíclico, apertura del anillo con organilos de litio para formar un sulfamidato acíclico que se hidroliza en condiciones ácidas para formar las aminas ópticamente activas.

15 Sin embargo, la investigación y desarrollo se ha llevado a cabo para buscar procedimientos industrialmente más ventajosos que estos procedimientos.

Bibliografía de Patente 1: Folleto de la Publicación Internacional Núm. WO99/07667

Bibliografía de Patente 2: Solicitud de Patente Japonesa Abierta a Inspección Pública (JP-A) Núm. 2000-136187

Bibliografía de Patente 3: Documento JP-A Núm. 2003-89643

20 Bibliografía de Patente 4: Folleto de Publicación Internacional Núm. WO01/77074

Bibliografía de No Patente 1: Yoneda *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2001 Vol. 9, págs. 1197-1212

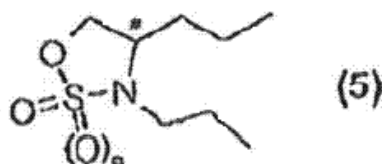
Descripción de la invención

Objetos de la Invención

25 Es un objeto de la invención proporcionar un procedimiento para preparar un derivado de aminopentano ópticamente activo útil como un agente psicotrópico, un agente antidepresivo, un agente contra el Parkinson, un agente contra el Alzheimer, un inhibidor de la apoptosis, o similares, y proporcionar un intermedio para preparar el derivado de aminopentano ópticamente activo.

Medios para Resolver los Problemas

30 Como un resultado de investigaciones intensivas, se ha encontrado un nuevo derivado de oxitiazolidina ópticamente activo representado por la fórmula (5):

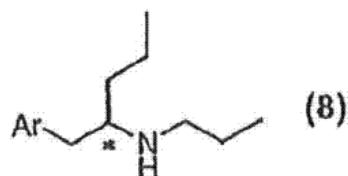


en donde * indica la posición de un átomo de carbono asimétrico en la configuración R o S, y n representa 0 o 1,

es un intermedio muy útil, que puede prepararse a partir de norvalina ópticamente activa disponible comercialmente, en la producción del derivado de aminopentano ópticamente activo.

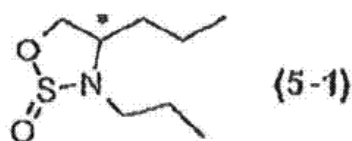
35 Se ha encontrado además un nuevo procedimiento para preparar un derivado de aminopentano ópticamente activo por medio del nuevo intermedio de arriba.

Específicamente, se ha encontrado que el derivado de propilaminopentano ópticamente activo representado por la fórmula (8):

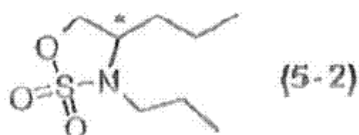


en donde Ar representa un grupo arilo seleccionado de 2-benzofurilo y 2-benzotienilo que puede sustituirse con un grupo alquilo C₁ a C₃, y * indica la posición de un átomo de carbono asimétrico en la configuración R o S, que puede prepararse fácilmente en alta selectividad y buen rendimiento mediante las siguientes etapas:

- 5 tratar un derivado de oxatiazolidina ópticamente activa representada por la fórmula (5-1):



en donde * tiene el mismo significado que se define arriba, con un agente oxidante en presencia de catalizador de rutenio para obtener un derivado de oxatiazolidina ópticamente activo representado por la fórmula (5-2):

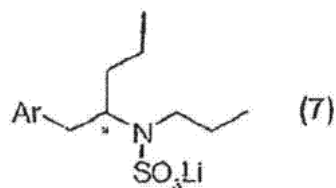


- 10 en donde * tiene el mismo significado como se define arriba;

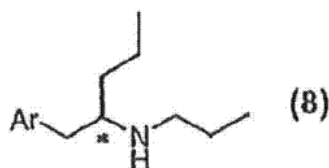
tratar el derivado de oxatiazolidina con un aril-litio representado por la fórmula (6):



en donde Ar tiene el mismo significado como se define arriba para obtener un derivado de N-sulfonato de litio ópticamente activo representado por la fórmula (7):



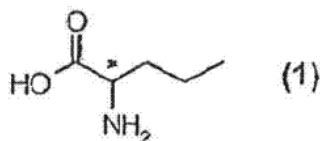
- 15 en donde Ar y * tiene cada uno el mismo significado como se define arriba; e
hidrolizar el N-sulfonato de litio de arriba con un ácido para obtener un derivado de propilaminopentano ópticamente activo representado por la fórmula (8):



- 20 en donde Ar y * tiene cada uno el mismo significado como se define arriba. Así, la invención se ha completado.

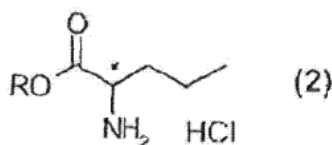
El derivado de oxatiazolidina ópticamente activo representado por la fórmula (5) como un nuevo intermedio comprende los compuestos representados por las fórmulas (5-1) y (5-2), y pueden prepararse mediante el procedimiento descrito debajo.

i) Esterificación de una norvalina ópticamente activa representada por la fórmula (1):



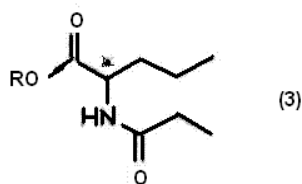
en donde * tiene el mismo significado como se define arriba,

5 con un alcohol pretratado con cloruro de tionilo para dar un derivado de éster de norvalina ópticamente activo representado por la fórmula (2):



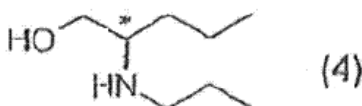
10 en donde R representa un grupo alquilo inferior, y * tiene el mismo significado como se define arriba. En esta etapa, por ejemplo, el alcohol puede ser un alcohol C₁ a C₆ inferior tal como metanol, etanol o propanol, preferiblemente un alcohol C₁ a C₃ inferior. Esta reacción puede llevarse a cabo en condiciones convencionales para la esterificación usando cloruro de tionilo y alcoholes.

ii) Imidación del derivado de éster de arriba con anhídrido propiónico en presencia de una base y en un disolvente para dar un derivado de éster de N-propionilnorvalina ópticamente activo representado por la fórmula (3):



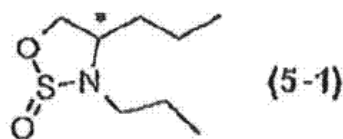
15 en donde R y * tiene cada uno el mismo significado como se define arriba. En esta etapa, por ejemplo, el disolvente puede ser agua o una combinación de agua y un disolvente orgánico tal como diclorometano o acetato de etilo. La base puede ser una base inorgánica tal como carbonato de hidrógeno y sodio, carbonato sódico, carbonato de hidrógeno y potasio, o carbonato de potasio, o una base orgánica tal como trietilamina, piridina o N-metilmorfolina. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 40°C, preferiblemente de 15 a 20°C, y el tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 1 día, preferiblemente de 1 a 3 horas.

20 iii) Reducción del grupo carboxilo y el grupo amida en el derivado de amida de arriba con un agente reductor en un disolvente para dar un N-propilnorvalinol ópticamente activo representado por la fórmula (4):



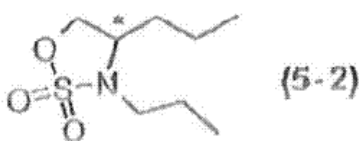
25 en donde * tiene el mismo significado como se define arriba. En esta etapa, por ejemplo, el disolvente de reacción puede ser un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, dietiléter y diisopropiléter. El agente reductor puede ser un agente reductor conocido tal como hidruro de litio y aluminio. La temperatura de reacción es generalmente de 20 a 120°C, preferiblemente de 35 a 70°C, y el tiempo de reacción es generalmente de 2 horas a 1 día, preferiblemente de 2 a 4 horas.

30 iv) Formación de un anillo de 1,2,3-oxatiazolidina a partir del propilnorvalinol de arriba usando cloruro de tionilo en presencia de una base y en un disolvente para dar un derivado de oxatiazolidina ópticamente activo representado por la fórmula (5-1):



5 en donde * tiene el mismo significado como se define arriba. En esta etapa, por ejemplo, el disolvente puede ser un disolvente orgánico tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetona o hexano. Por ejemplo, la base puede ser una base orgánica tal como trietilamina, imidazol, N-metilmorfolina, piridina o N,N-diisopropiletilamina. La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 60°C, preferiblemente de -15 a 30°C, y el tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 1 día, preferiblemente de 3 a 4 horas.

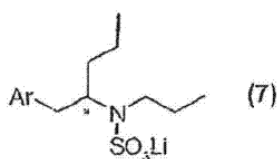
v) Oxidación del derivado de oxatiazolidina de arriba con un agente oxidante en presencia de un catalizador de rutenio y un disolvente para dar un derivado de oxatiazolidina ópticamente activo representado por la fórmula (5-2):



10 en donde * tiene el mismo significado como se define arriba. En esta etapa, por ejemplo, el disolvente puede ser una mezcla de agua y un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, acetonitrilo, diisopropiléter, diclorometano o 1,2-dicloroetano, o una mezcla de una disolución tampón tal como una disolución tampón de fosfato y un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, acetonitrilo, diisopropiléter, diclorometano o 1,2-dicloroetano. Por ejemplo, el catalizador de rutenio puede ser tricloruro de rutenio, dióxido de rutenio o similar. Por ejemplo, el agente oxidante puede ser peryodato sódico, una disolución acuosa de hipoclorito sódico o similar. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 40°C, y el tiempo de reacción es generalmente de 1 a 3 horas.

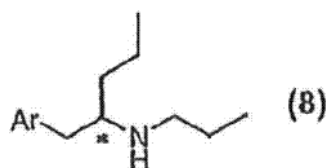
20 El 2-óxido de 3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina, que es un derivado de oxatiazolidina ópticamente activo de fórmula (5-1), tiene un centro quiral adicional en el átomo de azufre y así puede ser una mezcla de diastereoisómeros, en que la relación de componentes puede depender de las condiciones de reacción en la etapa iv) de arriba. A pesar de la relación de diastereoisómeros, sin embargo, el 2,2-dióxido de 3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina, que es un derivado de oxatiazolidina ópticamente activo de fórmula (5-2), puede obtenerse en la etapa v). A partir del nuevo derivado de oxatiazolidina ópticamente activo de fórmula (5) así obtenido, puede prepararse el derivado de aminopentano ópticamente activo deseado mediante el procedimiento descrito debajo.

25 vi) Reacción de apertura del anillo del derivado de oxatiazolidina de arriba de fórmula (5-2) con un aril-litio representado por la fórmula (6) en un disolvente para dar un derivado de N-sulfonato de litio ópticamente activo representado por la fórmula (7):



30 en donde Ar y * tiene cada uno el mismo significado como se define arriba. El grupo arilo representado por Ar se selecciona a partir de 2-benzofurilo y 2-benzotienilo. El grupo arilo puede tener un sustituyente alquilo C₁ a C₃ en su anillo aromático, si no obstruye la reacción. El aril-litio puede prepararse tratando un compuesto aromático correspondiente con n-butil-litio. La etapa vi) se va a llevar a cabo en un disolvente apropiado. Por ejemplo, dicho disolvente puede ser un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano o dietiléter. En esta etapa, si se desea, puede añadirse un aditivo tal como N,N,N',N'-tetrametiletildiamina o 1,2-dimetoxietano como apropiado. El derivado sulfonato puede obtenerse como una mezcla de reacción o puede obtenerse como una disolución acuosa por separación líquido-líquido después de añadirse agua a la mezcla de reacción. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón, preferiblemente nitrógeno). La temperatura de reacción es generalmente -10 a 10°C, y el tiempo de reacción es generalmente de 1 a 4 horas.

40 vii) Hidrólisis del derivado de sulfonato de arriba en la mezcla de reacción o en la disolución acuosa del mismo con un ácido para dar un derivado de aminopentano ópticamente activo representado por la fórmula (8):



en donde Ar y * tiene cada uno el mismo significado como se define arriba. En esta etapa, por ejemplo, el ácido puede ser ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico o similar. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 40°C, y el tiempo de reacción es generalmente de 1 hora a 1 día.

- 5 El derivado de aminopentano resultante puede convertirse en una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, que incluye un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, o ácido metanosulfónico, o una sal de un ácido orgánico tal como ácido glucónico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido cítrico o ácido mandélico.

- 10 No hay ninguna limitación particular en la temperatura de reacción y el tiempo de reacción en cada etapa descrita arriba, sin embargo, están preferiblemente en el intervalo de las condiciones convencionales en cada etapa en vista de las propiedades de los reactivos de reacción.

Efectos de la invención

- 15 El uso del derivado de oxatazolidina ópticamente activo representado por la fórmula (5) como un intermedio de producción facilita la producción eficiente de ambos isómeros del derivado de aminopentano ópticamente activo con alta pureza y establece el procedimiento industrialmente ventajoso para preparar derivados de aminopentano ópticamente activos.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

La invención se describe en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos que no pretenden limitar el alcance de la invención.

20 Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de Éster Metílico de (R)-Norvalina

- 25 Se añadió cloruro de tionilo (47,7 mL) en gotas a metanol (300 mL) con agitación a -5°C durante 2 horas y 15 minutos. Se añadió D-norvalina (35,00 g) a la disolución amarilla clara resultante bajo agitación a -4°C. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después el metanol se eliminó a presión reducida. Se añadió diisopropiléter (90 mL) a los cristales precipitados, que se filtraron y lavaron dos veces con diisopropiléter (30 mL) para dar éster metílico de (R)-norvalina (47,74 g, rendimiento del 95%) como un polvo blanco.

Punto de fusión: 109-110°C

EM (m/z) 132, 88, 72

- 30 IR (KBr) 3440, 2970, 1753, 1585, 1502, 1443, 1382, 1283, 1243, 1165, 1123, 1032, 994, 937, 898, 740 cm⁻¹

RMN (CDCl₃) δ 0,97 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,38-1,75 (m, 2H), 2,05 (q, 2H, J=7,4 Hz), 3,82 (s, 3H), 4,18 (t, 1H, J=6,4 Hz), 8,45-9,15 (br, 3H) ppm

Rotación específica: [α]_D²⁰ -20,51° (CHCl₃, c=1,056)

Ejemplo 2

- 35 Síntesis de Éster Metílico de (S)-Norvalina

Se obtuvo éster metílico de (S)-norvalina (18,2 g, rendimiento del 100%) como unos cristales incoloros, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, aunque usando L-norvalina (12,7 g) y cloruro de tionilo (17,3 mL).

Ejemplo 3

Síntesis de Éster Metílico de (R)-N-Propionilnorvalina

- 40 Se añadió éster metílico de (R)-norvalina (30,35 g) a una disolución acuosa (180 mL) de carbonato de hidrógeno y sodio (15,21 g) bajo enfriamiento con hielo y agitación y después se agitó durante 5 minutos bajo enfriamiento con hielo. Se añadieron lentamente y de forma alterna anhídrido propiónico (25,5 mL) y carbonato de hidrógeno y sodio

(8,36 g) a la disolución resultante y se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. La disolución de dos fases resultante se extrajo con acetato de etilo (90 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno y sodio (50 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para dar éster metílico de (R)-N-propionilnorvalina (33,79 g, rendimiento del 99%) como un aceite amarillo pálido.

IR (KBr) 3295, 3060, 2955, 2870, 1742, 1651, 1540, 1460, 1440, 1378, 1206, 1157, 1068, 1020 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) δ 0,93 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,17 (t, 3H, J=7,7 Hz), 1,23-1,48 (m, 2H), 1,56-1,72 (m, 1H), 1,74-1,89 (m, 1H), 2,26 (q, 2H, J=7,7 Hz), 3,74 (s, 3H), 4,63 (dt, 1H, J=5,4, 7,4 Hz), 5,87-6,20 (br, 1H) ppm

Rotación específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -20,91° (CHCl_3 , c=1,006)

10 Ejemplo 4

Síntesis de Éster Metílico de (S)-N-Propionilnorvalina

Se obtuvo éster metílico de (S)-N-propionilnorvalina (20,7 g, rendimiento del 100%) como un aceite ligeramente amarillento, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, aunque usando éster metílico de (S)-norvalina (18,2 g) y anhídrido propiónico (14,9 g).

15 RMN (CDCl_3) δ 0,93 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,17 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,23-1,50 (m, 2H), 1,50-1,72 (m, 1H), 1,72-1,90 (m, 1H), 2,26 (q, 2H, J=7,4 Hz), 3,74 (s, 3H), 4,51-4,75 (m, 1H), 5,87-6,20 (br, 1H) ppm

Ejemplo 5

Síntesis de (R)-N-Propilnorvalinol

20 Se añadió hidruro de litio y aluminio (5,47 g) a tetrahidrofurano (144 mL) con agitación a 4°C y después se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 15 minutos. Se añadió en gotas una disolución de éster metílico de (R)-N-propionilnorvalina (15,87 g) en tetrahidrofurano (85 mL) a la suspensión resultante durante 70 minutos con agitación a 4°C y después se agitó durante 15 minutos bajo enfriamiento con hielo. La suspensión se puso a reflujo y se agitó durante 2 horas y después se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 20 minutos y se añadió en gotas una disolución acuosa (25 mL) de 1 mol/L de hidróxido sódico al mismo durante 12 minutos y se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 5 minutos. La suspensión se puso a reflujo y se agitó durante 1 hora. La suspensión se filtró y se lavó con acetato de etilo (23 mL). La materia insoluble se lavó posteriormente dos veces con acetato de etilo caliente (115 mL). El filtrado y las aguas de lavado se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro durante 12 horas y después se concentró a presión reducida para dar (R)-N-propilnorvalinol (11,97 g, rendimiento del 97%) como un aceite amarillo.

30 EM (m/z) 144, 114, 86, 72

IR (KBr) 3300, 2960, 2940, 2875, 1650, 1464, 1386, 1247, 1150, 1057, 902 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) δ 0,93 (t, 6H, J=7,4 Hz), 1,20-1,64 (m, 6H), 2,44-2,73 (m, 3H), 3,25 (dd, 1H, J=6,7, 10,4 Hz), 3,60 (dd, 1H, J=4,0, 10,4 Hz) ppm

Rotación específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -36,47° (CHCl_3 , c=1,074)

35 Ejemplo 6

Síntesis de (S)-N-Propilnorvalinol

Se obtuvo (S)-N-propilnorvalinol (15,5 g, rendimiento del 96%) como un aceite incoloro, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, aunque usando éster metílico de (S)-N-propionilnorvalina (20,7 g) e hidruro de litio y aluminio (8,37 g).

40 RMN (CDCl_3) δ 0,93 (t, 6H, J=7,0 Hz), 1,23-1,68 (m, 6H), 2,46-2,76 (m, 3H), 3,28 (dd, 1H, J=6,3, 10,4 Hz), 3,60 (dd, 1H, J=4,0, 10,7 Hz) ppm

Ejemplo 7

Síntesis de 2-óxido de (R)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina

45 Se disolvió (R)-N-propilnorvalinol (11,53 g) en diclorometano (160 mL), y se añadió N-metilmorfolina (21,8 mL) al mismo con agitación a temperatura ambiente. Se añadió en gotas una disolución de cloruro de tionilo (6,9 mL) en diclorometano (48 mL) a la disolución resultante durante 120 minutos con agitación a 2°C. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (104 mL) a la suspensión con agitación a 3°C. La mezcla se separó y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de 1 mol/L de ácido clorhídrico (104 mL) y posteriormente con una disolución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno y sodio (104 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se secó a presión reducida a

temperatura ambiente durante 19 horas para dar 2-óxido de (R)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina como un aceite rojo (12,36 g, rendimiento del 81%, cis:trans = aproximadamente 45:55 determinado a partir de la relación de integración en ¹H-RMN).

EM (m/z) 190, 148, 126, 114, 98, 84

5 IR (KBr) 2970, 2940, 2880, 1467, 1383, 1160, 1010, 954, 915, 840, 695 cm⁻¹

RMN (CDCl₃) δ 0,97 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,25-1,92 (m, 6H), 2,80-3,20 (m, 2H), 3,34-3,46 (m, 0,45H, cis), 3,56-3,68 (m, 0,55H, trans), 4,02 (dd, 0,55H, J=7,7, 8,1 Hz, trans), 4,52 (d, 0,90H, J=7,1 Hz, cis), 4,78 (dd, 0,55H, J=7,1, 8,1 Hz, trans) ppm (El número de protones para la señal de cada una de las formas cis y trans se expresa de manera que el número total para las formas cis y trans sea 1).

10 Rotación específica [α]_D²⁰ -89,00° (CHCl₃, c=1,208)

Ejemplo 8

Síntesis de 2-óxido de (S)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina

15 Se añadió N-metilmorfolina (27,3 mL) a una disolución de (S)-N-propilnorvalinol (11,5 g) en diclorometano (200 mL) con agitación a temperatura ambiente. Se añadió en gotas una disolución de cloruro de tionilo (9,32 mL) en diclorometano (64 mL) a la disolución amarilla clara resultante bajo enfriamiento con hielo y agitación. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadió agua a la suspensión bajo enfriamiento con hielo y agitación, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de 1 mol/L de ácido clorhídrico y posteriormente con una disolución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno y sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se secó a presión reducida a temperatura ambiente toda la noche para dar 2-óxido de (S)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina como un aceite incoloro (16,1 g, rendimiento del 79%, cis:trans = aproximadamente 38:62 determinado a partir de la relación de integración en ¹H-RMN).

20 RMN (CDCl₃) δ 0,85-1,10 (m, 6H), 1,25-1,85 (m, 6H), 2,80-3,19 (m, 2H), 3,36-3,44 (m, 0,38H, cis), 3,55-3,66 (m, 0,62H, trans), 4,03 (dd, 0,62H, J=7,4, 8,1 Hz, trans), 4,52 (d, 0,76H, J=7,4 Hz, cis), 4,76 (dd, 0,62H, J=7,1, 8,1 Hz, trans) ppm (El número de protones para la señal de cada una de las formas en cis y trans se expresa de manera que el número total para las formas cis y trans sea 1).

Ejemplo 9

Síntesis de 2,2-dióxido de (R)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina

30 Se añadió hidrato de tricloruro de rutenio (10 mg) a una disolución de 2-óxido de (R)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina (11,09 g) en acetato de etilo (58 mL) bajo agitación a 3°C. Se añadió una disolución acuosa saturada fría de peryodato sódico (200 mL) a la disolución. La suspensión resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró, y la materia insoluble se lavó dos veces con acetato de etilo (15 mL). El filtrado y los líquidos de lavado se combinaron. La fase orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno y sodio (15 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se añadió tetrahidrofurano (13,5 mL) al residuo, y la mezcla se concentró a presión reducida. La concentración se repitió tres veces. Se obtuvo 2,2-dióxido de (R)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina (11,22 g, rendimiento del 93%) como un aceite marrón.

EM (m/z) 206, 178, 164, 136, 122, 112, 94, 85, 70, 69

IR (KBr) 2980, 2950, 2890, 1472, 1347, 1271, 1186, 1115, 1056, 974, 920, 895, 813, 720, 662 cm⁻¹

40 RMN (CDCl₃) δ 0,98 (t, 3H, J=7,4 Hz), 0,98 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,24-1,44 (m, 2H), 1,50-1,85 (m, 4H), 2,88-3,10 (m, 1H), 3,12-3,24 (m, 1H), 3,53-3,65 (m, 1H), 4,17 (dd, 1H, J=7,1, 8,4 Hz), 4,54 (dd, 1H, J=6,4, 8,4 Hz) ppm

Rotación específica: [α]_D²⁰ -57,65° (CHCl₃, c=1,284)

Ejemplo 10

Síntesis de 2,2-dióxido de (S)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina

45 Se obtuvo 2,2-dióxido de (S)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina (17,0 g, rendimiento al 98%) como un aceite incoloro, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, aunque usando 2-óxido de (S)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina (16,1 g), hidrato de tricloruro de rutenio (20 mg) y peryodato sódico (21,5 g).

EM (m/z) 207, 178, 164, 136, 122, 85, 69

IR (KBr) 2966, 2937, 2877, 1468, 1342, 1267, 1186, 1113, 1011, 972, 810, 719, 629 cm⁻¹

RMN (CDCl_3) δ 0,98 (t, 3H, J=7,4 Hz), 0,98 (t, 3H, J=7,1 Hz), 1,23-1,43 (m, 2H), 1,50-1,88 (m, 4H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,54-3,65 (m, 1H), 4,17 (dd, 1H, J=7,1, 8,4 Hz), 4,54 (dd, 1H, J=6,7, 8,4 Hz) ppm

Rotación específica: $[\alpha]_D^{20} +58,28^\circ$ (CHCl_3 , c=1,098)

Ejemplo 11

5 Síntesis de 2,2-dióxido de (S)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina

Se añadieron hidrato de dióxido de rutenio (3 mg) y una disolución tampón de fosfato (pH 7,4, 28,7 mL) posteriormente a una disolución de 2-óxido de (S)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina (5,74 g) en acetato de etilo (46 mL) bajo enfriamiento con hielo y agitación. Se añadió peryodato sódico (7,06 g) a la disolución bajo enfriamiento con hielo y agitación, y después se agitó de forma vigorosa a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión se filtró, y la materia insoluble se lavó con acetato de etilo (17 mL). El filtrado y las aguas de lavado se combinaron. La fase orgánica se separó y se lavó posteriormente con una disolución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno y sodio (11,5 mL), una disolución acuosa de tiosulfato sódico al 10% (11,5 mL) y disolución acuosa saturada de cloruro sódico (11,5 mL). Se añadieron sulfato sódico anhidro y carbono activo (0,57 g) a la fase orgánica y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se añadió con tetrahidrofurano (8,6 mL) y se concentró a presión reducida a 40°C o menos para dar 2,2-dióxido de (S)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina (5,83 g, rendimiento al 94%) como un aceite naranja-marrón.

Ejemplo 12

Síntesis de hidrocloreuro de (R)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano

Bajo una atmósfera de argón, se añadió en gotas n-butil-litio (una disolución de 1,57 mol/L de hexano, 14,3 mL) durante 10 minutos a una disolución de benzofurano (2,47 mL) en tetrahidrofurano (14,3 mL) bajo agitación a 2°C. Bajo agitación a 2°C, se añadió 1,2-dimetoxietano (2,33 mL) a la disolución resultante y se agitó a 2°C durante 30 minutos. Bajo agitación a 2°C, se añadió en gotas una disolución de 2,2-dióxido de (R)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina (4,22 g) en tetrahidrofurano (10,2 mL) a la disolución resultante durante 5 minutos y se agitó a 2°C durante 1 hora. Se añadió agua (10,2 mL) a la disolución bajo agitación a 3°C. La disolución se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 15 minutos y después se separó una fase acuosa. La fase orgánica se extrajo con agua (10,2 mL) de nuevo. Las fases acuosas se combinaron y se lavaron con tolueno (10,2 mL). Se añadió una disolución acuosa de 10 mol/L de ácido clorhídrico (8,2 mL) a la fase acuosa bajo agitación a 2°C. La suspensión resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 5 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la suspensión se agitara a 2°C durante 1 hora, los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales resultantes se suspendieron en diisopropiléter (20,4 mL) y se agitaron de forma vigorosa a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales se separaron por filtración y se lavaron con diisopropiléter (10,2 mL). Los cristales se suspendieron en diisopropiléter (40,8 mL), y bajo agitación a temperatura ambiente, se añadió a ellos una disolución de 1 mol/L de hidróxido sódico (25 mL). La disolución de dos fases resultante se agitó de forma vigorosa a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora de manera que los cristales se disolvieron. Se dejó que la disolución de dos fases se separara. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró, y el sulfato sódico se lavó dos veces con diisopropiléter (5,1 mL). Se añadió cloruro de hidrógeno saturado en dietiléter (10,2 mL) a la disolución bajo agitación a 2°C y después se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 15 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron dos veces con diisopropiléter (20,4 mL). El cristal (4,40 g) se suspendió en 2-propanol (44 mL) y se disolvió mediante reflujo y agitación. La disolución se dejó estar a temperatura ambiente durante 17 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con diisopropiléter frío (3°C, 11 mL dos veces) para dar hidrocloreuro de (R)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano (2,97 g, rendimiento del 52%) como agujas blancas.

Punto de fusión: 165-167°C

EM (m/z) 244, 114, 72

45 IR (KBr) 2950, 2850, 2775, 2710, 2675, 2505, 2440, 1600, 1465, 1448, 1377, 1318, 1248, 1200, 1172, 1120, 1105, 1080, 1022, 1003, 944, 920, 876, 831, 803, 770, 760 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) δ 0,91 (t, 3H, J=7,4 Hz), 0,94 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,33-2,10 (m, 6H), 2,77-3,05 (m, 2H), 3,27 (dd, 1H, J=9,8, 16,1 Hz), 3,40-3,68 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,10-7,35 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,45-7,60 (m, 1H), 9,37-9,83 (br, 2H) ppm

50 Análisis elemental: Calc.: C, 68,19; H, 8,58; N, 4,97. Encontrado: C, 68,32; H, 8,40; N, 4,87.

Rotación específica $[\alpha]_D^{20} -4,23^\circ$ (MeOH, c=4,400)

Pureza óptica: 98% de ee (determinada por análisis de HPLC con columna quiral)

Ejemplo 13

Síntesis de hidrocloreuro de (S)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano

5 Bajo una atmósfera de argón, se añadió n-butil-litio (una disolución de 1,56 mol/L de hexano, 57,9 mL) a una disolución de benzofurano (9,95 mL) en tetrahidrofurano (58 mL) bajo enfriamiento con hielo y agitación. Bajo enfriamiento con hielo y agitación, se añadió 1,2-dimetoxietano (9,38 mL) a la disolución resultante y se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Bajo enfriamiento con agua y agitación, se añadió en gotas una disolución de 2,2-dióxido de (S)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina (17,0 g) en tetrahidrofurano (40 mL) a la disolución resultante y se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora. Se añadió agua a la disolución bajo enfriamiento con hielo y agitación, y después la fase acuosa se separó. La fase orgánica se extrajo con agua de nuevo. Las fases acuosas se combinaron y se lavaron con tolueno. Se añadió una disolución acuosa de 10 mol/L de ácido clorhídrico a la fase acuosa bajo enfriamiento con hielo y agitación. La suspensión resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se agitó de nuevo bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales resultantes se recrystalizaron a partir de acetona. Se obtuvo hidrocloreuro de (S)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano (10,8 g, rendimiento del 47%) como agujas incoloras.

15 Punto de fusión: 170-171°C

EM (m/z) 246, 202, 131, 115, 72

IR (KBr) 2980, 2890, 2800, 2750, 2710, 2525, 2440, 1602, 1588, 1478, 1460, 1383, 1353, 1320, 1256, 1256, 1178, 1140, 1120, 1108, 1080, 1048, 1023, 1007, 953, 925, 880, 835, 805, 777, 765, 720 cm⁻¹

20 RMN (CDCl₃) δ 0,91 (t, 3H, J=7,4 Hz), 0,94 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,35-2,10 (m, 6H), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H, J=9,4, 16,4 Hz), 3,50-3,60 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,15-7,30 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 1H), 9,35-9,70 (br, 2H) ppm

Análisis elemental: Calc.: C, 68,19; H, 8,58; N, 4,97. Encontrado: C, 68,31; H, 8,44; N, 4,84

Rotación específica: [α]_D²⁰ -4,37° (MeOH, c=4,000)

Ejemplo 14

25 Síntesis de hidrocloreuro de (R)-1-(2-benzotienil)-2-propilaminopentano

Bajo una atmósfera de argón, se añadieron n-butil-litio (una disolución de 1,56 mol/L de hexano, 44,4 mL) y 1,2-dimetoxietano (7,2 mL) a una disolución de benzotiofeno (8,45 g) en tetrahidrofurano (120 mL) bajo enfriamiento con hielo y agitación y después se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Se añadió en gotas una disolución de 2,2-dióxido de (R)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina (14,36 g) en tetrahidrofurano (43,0 mL) a la disolución resultante y se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2,5 horas. Bajo enfriamiento con hielo y agitación, se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico (200 mL) a la disolución resultante y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió dietiléter (200 mL) a la disolución, y la mezcla se separó. La fase acuosa se neutralizó con 1 mol/L de hidróxido sódico y después se extrajo con dietiléter. La fase orgánica se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se añadió cloruro de hidrógeno saturado en dietiléter (10 mL) a una disolución del residuo en dietiléter (50 mL) bajo enfriamiento con hielo y agitación. Después de agitar a la misma temperatura durante varios minutos, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de etanol (100 mL) para dar hidrocloreuro de (R)-1-(2-benzotienil)-2-propilaminopentano (13,17 g, rendimiento del 70%) como cristales blancos.

Punto de fusión: 192-194°C

40 EM (m/z) 262, 218, 147, 114, 72

IR (KBr) 2971, 2960, 2871, 2805, 2736, 2694, 2518, 2431, 1606, 1594, 1459, 1432, 1118, 836, 761 cm⁻¹

RMN (CDCl₃) δ 0,91 (t, 3H, J=7,4 Hz), 0,97 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,40-2,15 (m, 6H), 2,80-3,05 (br, 2H), 3,30-3,50 (m, 2H), 3,65-3,85 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,25-7,40 (m, 2H), 7,65-7,85 (m, 2H), 9,45-9,85 (br, 2H) ppm

Análisis elemental: Calc.: C, 64,51; H, 8,12; N, 4,70. Encontrado: C, 64,44; H, 7,98; N, 4,52

45 Rotación específica: [α]_D²⁰ -18,60° (CHCl₃, c=1,012)

Ejemplo de Referencia 15

Síntesis de (R)-1-(3,4-metilendioxifenil)-2-propilaminopentano

50 Bajo una atmósfera de argón, se añadió 1,2-dimetoxietano (7,1 mL) a una disolución de 4-bromo-1,2-metilendioxi-benceno (8,2 mL) en tetrahidrofurano (140 mL) bajo agitación a temperatura ambiente. Bajo agitación a -72°C, se añadió en gotas n-butil-litio (una disolución en 1,57 mol/L de hexano, 86,9 mL) a la disolución resultante durante 30

minutos. La suspensión resultante se agitó a -50°C o menos durante 1 hora. Bajo agitación a -45°C, se añadió en gotas una disolución de 2,2-dióxido de (R)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina (14,14 g) en tetrahidrofurano (34 mL) a la suspensión durante 20 minutos. La disolución se agitó a 10°C o menos durante 2 horas. Se añadió agua (200 mL) a la disolución bajo agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se separó. Se añadió a la fase acuosa ácido clorhídrico concentrado (22,8 mL) y después dietiléter (70 mL) bajo agitación a temperatura ambiente. Después de agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 2 horas, se separó la disolución de dos fases resultante, y la fase de éter se extrajo con una disolución acuosa de 1 mol/L de ácido clorhídrico (200 mL). La fase acuosa se hizo básica con una disolución acuosa de 1 mol/L de hidróxido sódico, y se añadieron a ella la fase orgánica y dietiléter (100 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (30 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (NH-DM1020, AcOEt/Hexano=1/9) para dar (R)-1-(3,4-metilendioxfenil)-2-propilaminopentano (8,00 g, rendimiento del 47%) como un aceite amarillo.

RMN (CDCl₃) δ 0,85 (t, 3H, J=7,7 Hz), 0,76-1,02 (m, 3H), 1,25-1,55 (m, 6H), 2,43-2,75 (m, 5H), 5,92 (s, 2H), 6,60-6,80 (m, 3H) ppm

15 Ejemplo de Referencia 16

Síntesis de hidrocloreto de (R)-1-(3,4-metilendioxfenil)-2-propilaminopentano

Se añadió cloruro de hidrógeno saturado en dietiléter (15 mL) a una disolución de (R)-1-(3,4-metilendioxfenil)-2-propilaminopentano (8,00 g) en dietiléter (80 mL) bajo enfriamiento con hielo y agitación. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron cuatro veces con dietiléter (1 mL). El polvo resultante (7,44 g) se disolvió mediante calentamiento en acetona (150 mL), y la disolución se concentró a aproximadamente 100 mL. La disolución se dejó estar a 5°C durante 15 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron tres veces con acetona (5 mL) para dar hidrocloreto de (R)-1-(3,4-metilendioxfenil)-2-propilaminopentano (4,58 g, rendimiento del 24%).

Punto de fusión: 174-176°C

25 EM (m/z) 250, 206, 135, 114, 72

IR (KBr) 2996, 2875, 2800, 2746, 2526, 2438, 1608, 1595, 1506, 1491, 1450, 1367, 1248, 1192, 1126, 1105, 1036, 991, 930, 874, 810, 779, 758, 739, 715, 642, 611, 569, 503, 422 cm⁻¹

30 RMN (CDCl₃) δ 0,87 (t, 3H, J=7,4 Hz), 0,97 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,30-1,87 (m, 4H), 1,88-2,09 (m, 2H), 2,89 (dd, 1H, J=9,1, 13,5 Hz), 3,17-3,33 (m, 1H), 3,37 (dd, 1H, J=5,0, 13,5 Hz), 5,95 (s, 2H), 6,74 (s, 3H), 7,25-7,40 (m, 2H), 9,30-9,75 (br, 2H) ppm

Análisis elemental: Calc.: C, 63,04; H, 8,46; N, 4,90. Encontrado: C, 62,74; H, 8,23; N, 4,82

Rotación específica: [α]_D²⁰ -4,99° (MeOH, c=1,014)

Ejemplo de Referencia 17

Síntesis de (R)-1-(1-triisopropilsililindol-3-il)-2-propilaminopentano

35 Bajo una atmósfera de argón, se añadió s-butil-litio (una disolución de 0,99 mol/L en ciclohexano/n-hexano, 68,7 mL) a una disolución de 2-bromo-1-triisopropilsililindol (11,99 g) en tetrahidrofurano (85 mL) bajo agitación a -70°C y después se agitó a -70°C durante 30 minutos. Se añadió una disolución de 2,2-dióxido de (R)-3,4-dipropil-1,2,3-oxatiazolidina (7,05 g) en tetrahidrofurano (17 mL) a la disolución resultante bajo agitación a -20°C y después se agitó durante 13 horas, mientras la temperatura se elevaba a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa de 4 mol/L de ácido clorhídrico (34 mL) a la disolución bajo enfriamiento con hielo y agitación, y después se agitó de forma vigorosa a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno y sodio (30 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna (NH-DM1020, de Hexano a AcOEt/Hexano=1/7) y después se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (NH-DM1020, de AcOEt/Hexano=1/9 a AcOEt/MeOH=9/1) para dar (R)-1-(1-triisopropilsililindol-3-il)-2-propilaminopentano (9,94 g, rendimiento del 73%) como un aceite rojo.

EM (m/z) 400, 287, 244, 114

IR (puro) 2954, 2870, 1608, 1558, 1464, 1450, 1381, 1313, 1213, 1163, 1140, 1074, 1016, 995, 962, 922, 883, 758, 739, 688, 658, 567, 519 cm⁻¹

50 RMN (CDCl₃) δ 0,77 (t, 3H, J=7,4 Hz), 0,93 (t, 3H, J=6,7 Hz), 1,17 (d, 18H, J=7,4 Hz), 1,18-1,58 (m, 6H), 1,69 (qq, 3H, J=7,4, 7,4 Hz), 2,35-2,49 (m, 1H), 2,55-2,68 (m, 1H), 2,73 (dd, 1H, J=7,7, 13,1 Hz), 2,70-2,90 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H, J=4,0, 13,1 Hz), 7,07 (s, 1H), 7,09-7,19 (m, 2H), 7,44-7,53 (m, 1H), 7,55-7,63 (m, 1H) ppm

Ejemplo de Referencia 18

Síntesis de (R)-1-(3-indolil)-2-propilaminopentano

5 Se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (9,64 g) a una disolución de (R)-1-(1-triisopropilsilindol-3-il)-2-propilaminopentano (9,85 g) en tetrahidrofurano (45 mL) bajo agitación a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadieron una disolución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno y sodio (20 mL) y dietiléter (40 mL) a la disolución resultante. La fase orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno y sodio, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna (NH-DM1020, AcOEt/Hexano=1/6). Se añadieron una disolución acuosa de 1 mol/L de ácido clorhídrico (100 mL) y dietiléter (100 mL) al aceite resultante, y después la fase orgánica se extrajo con una disolución acuosa de 1 mol/L de ácido clorhídrico. Las fases acuosas se combinaron y se lavaron con dietiléter (30 mL). La fase acuosa se hizo básica con una disolución acuosa de 1 mol/L de hidróxido sódico y se extrajo dos veces con dietiléter (60 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con una disolución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno y sodio, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron a presión reducida para dar (R)-1-(3-indolil)-2-propilaminopentano (5,78 g, rendimiento del 96%) como un aceite naranja claro.

10 RMN (CDCl₃) δ 0,81 (t, 3H, J=7,4 Hz), 0,93 (t, 3H, J=6,7 Hz), 1,25-1,65 (m, 6H), 2,44-2,57 (m, 1H), 2,57-2,70 (m, 1H), 2,71-2,98 (m, 3H), 7,02 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,11 (ddd, 1H, J=1,0, 7,7, 8,1 Hz), 7,19 (ddd, 1H, J=1,0, 7,7, 8,1 Hz), 7,36 (dd, 1H, J=1,0, 8,1 Hz), 7,62 (d, 1H, J=7,7 Hz) ppm

Ejemplo de Referencia 19

20 Síntesis de hidrocloreto de (R)-1-(3-indolil)-2-propilaminopentano

Se añadió cloruro de hidrógeno saturado en dietiléter (20 mL) a una disolución de (R)-1-(3-indolil)-2-propilaminopentano (7,13 g) en dietiléter bajo enfriamiento con hielo y agitación y después se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron tres veces con dietiléter (10 mL). El polvo resultante (7,70 g) se suspendió en acetona (20 mL) y la suspensión se agitó y se puso a reflujo durante 10 minutos. La suspensión amarilla resultante se filtró, y los cristales se lavaron con acetona (5 mL tres veces) para dar hidrocloreto de (R)-1-(3-indolil)-2-propilaminopentano (4,43 g, rendimiento del 53%).

Punto de fusión: 177-178°C

EM (m/z) 245, 244, 130, 114, 72

30 IR (KBr) 3238, 2956, 2800, 2744, 2571, 2511, 2420, 1620, 1593, 1552, 1493, 1458, 1431, 1381, 1356, 1338, 1234, 1097, 1066, 1011, 980, 931, 876, 802, 748, 683, 625, 588, 565, 459, 428 cm⁻¹

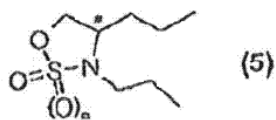
RMN (CDCl₃) δ 0,82 (t, 3H, J=7,4 Hz), 0,88 (t, 3H, J=7,4 Hz), 1,40-1,70 (m, 2H), 1,70-2,02 (m, 4H), 2,65-2,97 (m, 2H), 3,10-3,32 (m, 1H), 3,32-3,52 (m, 2H), 7,10 (ddd, 1H, J=1,0, 7,1, 7,7 Hz), 7,119 (ddd, 1H, J=1,0, 7,1, 8,1 Hz), 7,27 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,39 (dd, 1H, J=1,0, 8,1 Hz), 7,60 (d, 1H, J=7,7 Hz), 8,64 (s, 1H), 9,00 (br, 1H), 9,44 (br, 1H) ppm

35 Análisis elemental: Calc.: C, 68,43; H, 8,97; N, 9,98. Encontrado: C, 68,45; H, 8,80; N, 9,90

Rotación específica: $[\alpha]_D^{20} -14,91^\circ$ (MeOH, c=1,004)

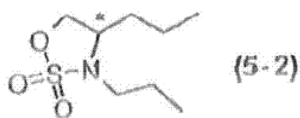
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de oxatiazolidina ópticamente activo representado por la fórmula (5):

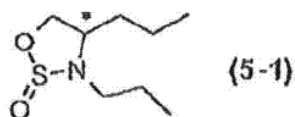


en donde * indica la posición de un átomo de carbono asimétrico en la configuración R o S y n representa 0 o 1.

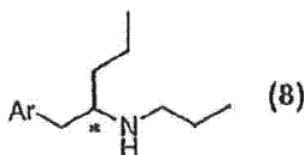
5 2. El derivado de oxatiazolidina ópticamente activo según la reivindicación 1 representado por la fórmula (5-2):



3. El derivado de oxatiazolidina ópticamente activo según la reivindicación 1 representado por la fórmula (5-1):

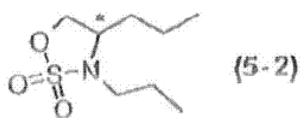


4. Un procedimiento para preparar un derivado de aminopentano ópticamente activo representado por la fórmula (8):



10 en donde Ar representa un grupo arilo seleccionado de 2-benzofurilo y 2-benzotienilo que puede sustituirse con un grupo alquilo C₁ a C₃, y * indica la posición de un átomo de carbono asimétrico en la configuración R o S, que comprende las etapas de:

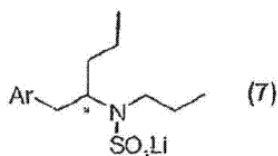
i) tratar un derivado de oxatiazolidina ópticamente activo representado por la fórmula (5-2):



15 en donde * indica la posición de un átomo de carbono asimétrico en la configuración R o S, para reaccionar con un aril-litio representado por la fórmula (6):



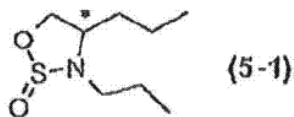
20 en donde Ar representa un grupo arilo como se define arriba, para obtener un derivado de N-sulfonato de litio ópticamente activo representado por la fórmula (7):



en donde Ar y * tiene cada uno el mismo significado como se define arriba, y

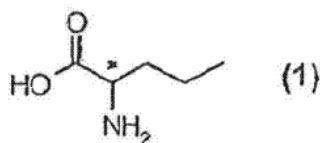
ii) hidrolizar el derivado de N-sulfonato de litio ópticamente activo representado por la fórmula (7) para hidrolizar con un ácido.

5 El procedimiento según la reivindicación 4, en donde el derivado de oxatiazolidina ópticamente activo representado por la fórmula (5-2) se obtiene tratando un derivado de oxatiazolidina ópticamente activo representado por la fórmula (5-1):

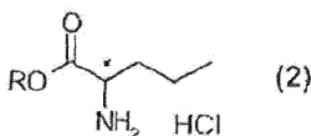


en donde * tiene el mismo significado como se define en la reivindicación 1, con un agente oxidante en presencia de un catalizador de rutenio.

10 6. El procedimiento según la reivindicación 5, en donde el compuesto representado por la fórmula (5-1) se obtiene mediante un procedimiento que comprende las etapas de: i) esterificar una norvalina ópticamente activa representada por la fórmula (1):

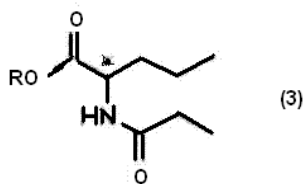


en donde * tiene el mismo significado como se define en la reivindicación 1, con un alcohol pretratado con cloruro de tionilo para obtener un derivado de éster de norvalina ópticamente activo representado por la fórmula (2):



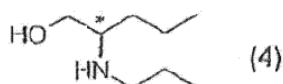
15 en donde R representa un grupo alquilo C₁ a C₆, y * tiene el mismo significado como se define en la reivindicación 1;

ii) tratar el derivado de éster de norvalina ópticamente activo de fórmula (2) con anhídrido propiónico en presencia de una base para obtener un derivado de éster de N-propionilnorvalina ópticamente activo representado por la fórmula (3):



20 en donde R y * tienen cada uno el mismo significado como se define arriba;

iii) tratar el derivado de éster de N-propionilnorvalina ópticamente activo de fórmula (3) con un agente reductor para obtener un N-propilnorvalinol ópticamente activo representado por la fórmula (4):



25 en donde * tiene el mismo significado como se define arriba; y
iv) tratar el N-propilnorvalinol ópticamente activo de fórmula (4) con cloruro de tionilo en presencia de una base.

7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde el grupo arilo representado por Ar en las fórmulas (6) a (8) es 2-benzofurilo.