(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 400 684**

(51) Int. Cl.:

C07D 207/10 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2007** **E 07737992 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2013** **EP 1992613**

(54) Título: **Proceso para la producción de un derivado de pirrolidina 3,4-disustituido y el compuesto intermedio para la producción**

(30) Prioridad:

09.03.2006 JP 2006063591

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.04.2013

(73) Titular/es:

KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5, KANDA SURUGADAI 2-CHOME, CHIYODA-KU
TOKYO 101-8311, JP

(72) Inventor/es:

GOTOH, TAKAYUKI y
ARAYA, ICHIROU

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 400 684 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

Proceso para la producción de un derivado de pirrolidina 3,4-disustituido y el compuesto intermedio para la producción.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la producción de formas ópticamente activas de 3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina, un compuesto útil como un intermedio para la producción de derivados del ácido 10-(3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidinil)piridobenzoxazina carboxílico, agentes antimicrobianos que no sólo son seguros y potentes, sino que también son efectivos contra las bacterias resistentes a los fármacos que difícilmente pueden ser eliminadas por los agentes antimicrobianos convencionales. La presente invención también se refiere a compuestos intermedios para la producción de 3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina.

Antecedentes de la técnica

El solicitante de la presente solicitud previamente divulgada de derivados del ácido 10-(3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidinil)piridobenzoxazina carboxílico como agentes antimicrobianos que son seguros y efectivos contra bacterias resistentes a los fármacos (documento de patente 1). Este documento de patente describe un proceso de producción de 3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina que sirve como un intermedio útil. No obstante, el proceso aún tenían inconvenientes que deben ser abordados para hacerlo ideal para la producción en masa y el uso industrial. El solicitante divulgó posteriormente un proceso mejorado para la síntesis de (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (documento de patente 2). El proceso descrito en el documento de patente 2 utiliza (3R,4R)-(1-benciloxicarbonil-4-hidroxipirrolidina-3-il)metano 1 como material de partida. En este proceso, los grupos hidroxilo primarios son primero bromados y los grupos hidroxilo secundarios son posteriormente fluorados. El producto resultante se hace reaccionar con un derivado de ciclopropilamina. La remoción posterior del grupo protector benciloxicarbonilo produce el producto objetivo. Puesto que todos los compuestos intermedios producidos en este proceso son materiales tipo aceite, el proceso requiere una purificación frecuente por columna de gel de sílice para purificar estos productos. Además, la introducción del derivado de ciclopropilamina requiere de una cantidad en exceso de ciclopropilamina y calentamiento en un autoclave. Por lo tanto, el proceso no es favorable en términos de viabilidad y costo, y ha sido difícil de aplicar este proceso a una escala industrial. Con el fin de resolver estos problemas, existe la necesidad de desarrollar un proceso de producción adecuado para la producción práctica del compuesto intermedio.

Documento de Patente 1: folleto WO03/078439

Documento de Patente 2: Solicitud de Patente Japonesa abierta a inspección pública N º 2005-239617

Descripción de la invención

Problemas que deben ser resueltos por la invención

En consecuencia, un objetivo de la presente invención es el de proporcionar un proceso industrialmente ventajoso para producir productos de alta calidad de (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina o uno de sus enantiómeros que son útiles como intermedios para la producción de diversos productos farmacéuticos.

Medios para resolver los problemas

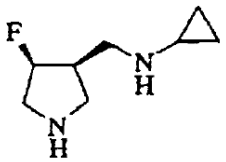
Para lograr el objetivo anteriormente descrito, los presentes inventores buscaron un nuevo proceso de síntesis de (3R, 4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina o de enantiómeros de los mismos y se ha encontrado que los derivados del éster alquílico del ácido (3R,4S)-3-ciclopropilcarbamoil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxílico, nuevos compuestos intermedios derivados de hidrogenación asimétrica altamente estereoselectiva de 4-alcoxicarbonilo-3-oxopirrolidina protegida en 1, y sus enantiómeros exhiben buena cristalinidad y estabilidad, y que los subproductos enantioméricos y diastereoméricos puede ser efectivamente separados de estos compuestos. Los presentes inventores encontraron entonces que pueden ser producidos productos muy puros de alta calidad de (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina o enantiómeros de la misma con rendimientos estables en un proceso simple llevando a cabo la síntesis a través de estos intermedios. Estos hallazgos en última instancia conducen a la presente invención.

En consecuencia, la presente invención comprende lo siguiente:

(1) Un método para producir una 3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina ópticamente activa representada por la

siguiente fórmula química (IX):

(fórmula química 9)

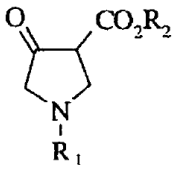


(IX)

o un enantiómero de la misma y / o una sal o un hidrato de la misma, que comprende las etapas de:

hidrogenar asimétricamente, con un catalizador de metal de transición, un derivado del éster del ácido 4-oxo-3-pirrolidincarboxílico protegido en 1 representado por la siguiente fórmula general (I):

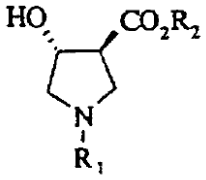
(fórmula química 1)



(I)

(en la que R_1 es un grupo protector para el grupo amino; y R_2 es un grupo alquilo inferior) para obtener un derivado del éster del ácido 4-hidroxi-3-pirrolidincarboxílico ópticamente activo de la siguiente fórmula general (II):

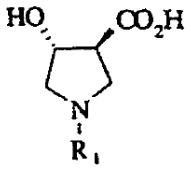
(fórmula química 2)



(II)

(en la que R_1 y R_2 son como se definió anteriormente) o un enantiómero del mismo; hidrolizar el grupo éster del compuesto de la fórmula general (II) para obtener un ácido 4-hidroxi-3-pirrolidincarboxílico ópticamente activo representado por la siguiente fórmula general (III):

(fórmula química 3)

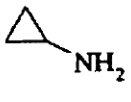


(III)

(en la que R_1 es como se definió anteriormente) o un enantiómero del mismo;

condensación del compuesto de la fórmula general (III) con ciclopropilamina (IV):

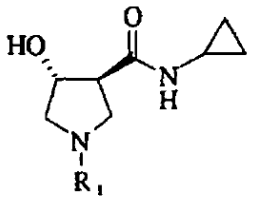
(fórmula química 4)



(IV)

para obtener un derivado de la amida N-ciclopropil-4-hidroxi-3-pirrolidin carboxílica ópticamente activa representada por la siguiente fórmula general (V):

(fórmula química 5)

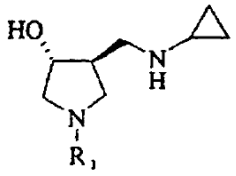


(V)

(en la que R_1 es como se definió anteriormente) o un enantiómero del mismo;

reducción del grupo amida del compuesto de la fórmula general (V) para obtener un derivado de 4-hidroxi-3-ciclopropilaminopirrolidina ópticamente activa representada por la siguiente fórmula general (VI):

(fórmula química 6)

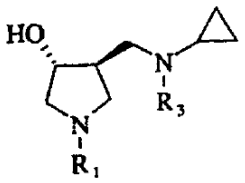


(VI)

(en la que R_1 es como se definió anteriormente) o uno de sus enantiómeros y / o una sal o un hidrato de la misma;

proteger el grupo amino del compuesto de la fórmula general (VI) para obtener un derivado de 4-hidroxi-3-ciclopropilamino pirrolidina ópticamente activa representada por la siguiente fórmula general (VII):

(fórmula química 7)

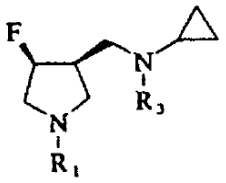


(VII)

(en la que R_1 es como se definió anteriormente; y R_3 es también un grupo protector para el grupo amino y tiene la misma definición que para R_1) o un enantiómero de la misma;

fluoración del grupo hidroxilo en la cuarta posición del compuesto de la fórmula general (VII) para obtener un derivado de 3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina ópticamente activa representada por la siguiente fórmula general (VIII):

(fórmula química 8)



(VIII)

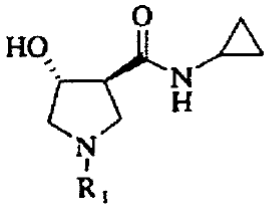
(en la que R_1 y R_3 son como se definió anteriormente) o un enantiómero de la misma; y

remoción de los grupos protectores de amino R_1 y R_3 del compuesto de la fórmula general (VIII) para obtener el compuesto deseado.

(2) El método para producir 3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina ópticamente activa o uno de sus enantiómeros y / o una sal o un hidrato de la misma de acuerdo con (1) anterior, en la que los grupos protectores de amino R_1 y R_3 representados son cada uno un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo y un grupo p-metoxibencilo, o un grupo alcoxicarbonilo, tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propiloxicarbonilo, un grupo isopropiloxicarbonilo, un grupo butiloxicarbonilo, un grupo isobutiloxicarbonilo, un grupo tert-butiloxicarbonilo y un grupo benciloxicarbonilo.

(3) Un derivado de N-ciclopropil-4-hidroxi-3-pirrolidin carboxamida representado por la siguiente fórmula general (V):

(fórmula química 10)



(V)

(en la que R_1 es un grupo protector de amino), o un enantiómero del mismo.

(4) El derivado de N-ciclopropil-4-hidroxi-3-pirrolidin carboxamida, o un enantiómero del mismo de acuerdo con (3) anterior, en el que el grupo protector de amino que representan R_1 es un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo y un grupo p-metoxibencilo, o un grupo alcoxicarbonilo, tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propiloxicarbonilo, un grupo isopropiloxicarbonilo, un grupo butiloxicarbonilo, un grupo isobutiloxicarbonilo, un grupo tert-butiloxicarbonilo, y un grupo benciloxicarbonilo.

(5) El derivado de N-ciclopropil-4-hidroxi-3-pirrolidin carboxamida, o un enantiómero de la misma de acuerdo con (3) anterior, en el que el compuesto de la fórmula general (V) es

Éster bencílico del ácido (3R,4S) -3 - (N-ciclopropil) carbamoil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxílico,

Éster bencílico del ácido (3S,4R) -3 - (N-ciclopropil) carbamoil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxílico,

Éster tert-butílico del ácido (3R,4S) -3 - (N-ciclopropil) carbamoil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxílico,

Éster tert-butílico del ácido (3S,4R) -3 - (N-ciclopropil) carbamoil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxílico,

(3R,4S)-1-bencil-N-ciclopropil-4-hidroxi-3-pirrolidin carboxamida o

(3S,4R)-1-bencil-N-ciclopropil-4-hidroxi-3-pirrolidin carboxamida.

Efecto de la invención

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado un proceso que utiliza

derivados del éster alquílico del ácido (3R,4S)-3-ciclopropilcarbamoil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxílico, nuevos compuestos intermedios derivados de la hidrogenación asimétrica altamente estereoselectiva de 4-alcoxicarbonil-3-oxopirrolidina protegida en 1, y sus enantiómeros para producir productos altamente puros de

(3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina o enantiómeros de la misma, o sales o hidratos de la misma con altos rendimientos. La presente invención proporciona así un proceso industrial para la producción de

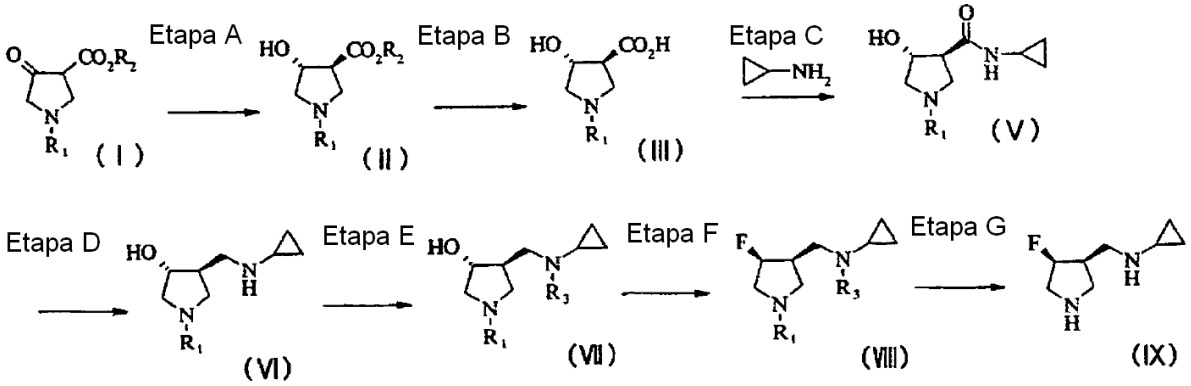
(3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina o enantiómeros de la misma, así como sales o hidratos de la misma que son útiles como compuestos intermedios para la producción de agentes antimicrobianos.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

El proceso de acuerdo con la presente invención para la producción de (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina, o sus enantiómeros y sales o hidratos de la misma, se puede resumir en el siguiente esquema:

Esquema:

(fórmula química 11)



(en la que R_1, R_2 y R_3 son como se definió anteriormente).

Para facilitar la comprensión, se puede dar la estructura de un compuesto en esta descripción por medio de una fórmula estructural específica que muestra un isómero particular del compuesto. Sin embargo, la presente invención abarca todos los isómeros, tal como los isómeros ópticos con base en carbonos asimétricos, estereoisómeros y tautómeros, y mezclas de tales isómeros que pueden surgen del compuesto, y no se limita a los compuestos exactos dados por la fórmula. La invención también abarca todas las sales e hidratos del compuesto.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono" que representa a R_2 se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo i-propilo, un grupo n-butilo, un grupo i-butilo, un grupo sec-butilo y un grupo tert-butilo.

Como se usa en este documento, el grupo protector de amino que representan R_1 y R_3 puede ser cualquier grupo protector comúnmente utilizado como un grupo protector de amino. Los ejemplos incluyen grupos aralquilo, tales como un grupo bencilo y un grupo p-metoxibencilo; grupos alcoxicarbonilo, tales como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propiloxicarbonilo, un grupo isopropiloxicarbonilo, un grupo butiloxicarbonilo, un grupo isobutiloxicarbonilo, un grupo t-butiloxicarbonilo y un grupo benciloxicarbonilo; grupos 1-(alcoxi)alquilo, tales como un grupo metoximetilo, un grupo metoxietoximetilo, un grupo 1-(etoxi)etilo y un grupo metoxi isopropilo; y grupos acilo, tales como un grupo acetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo y un grupo metilbenzoilo. De éstos grupos protectores, se prefieren los grupos aralquilo y los grupos alcoxicarbonilo porque hacen que los compuestos intermedios sean particularmente manejables. De estos grupos aralquilo y grupos alcoxicarbonilo, se prefieren particularmente un grupo bencilo, un grupo benciloxicarbonilo y un grupo tert-butoxicarbonilo.

A continuación se describirá en forma detallada cada etapa del proceso de producción de la presente invención.

El material de partida utilizado en el proceso de la presente invención es un derivado del éster del ácido 4-oxo-3-pirrolidin carboxílico protegido en 1 representado por la fórmula general (I). El compuesto de la fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con la técnica reportada por Choi y Dong et al (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter (2004), 14 (5), 1273 - 1277). Por ejemplo, la 1-benciloxicarbonil-4-etoxicarbonil-3-oxopirrolidina se pueden producir en la siguiente forma: una adición de Michael se realiza usando clorhidrato del éster etílico de glicina y acrilato de etilo. Usando reactivos tales como cloroformato de bencilo, se protege el grupo amino secundario resultante con un grupo benciloxicarbonilo. Una base tal como etóxido de sodio se usa entonces para hacer que el producto protegido experimente la reacción de formación de un anillo intramolecular para formar el producto deseado. Otros derivados pueden ser producidos de una manera similar.

(Etapa A)

En esta etapa, se lleva a cabo la hidrogenación asimétrica. La reacción de hidrogenación asimétrica se puede llevar a cabo mediante el uso de una fuente de hidrógeno en presencia de un catalizador ópticamente activo. El catalizador ópticamente activo utilizado es un complejo de metal de transición que tiene un ligando quiral. El metal de transición

puede ser rutenio, rodio, iridio, níquel, paladio y platino. El rutenio es el preferido debido a su disponibilidad. Aunque el ligando quiral puede ser cualquiera de los ligandos quirales comúnmente utilizados, pueden utilizarse preferiblemente aquellos descritos en el siguiente artículo de revista: CATALYTIC ASYMETRIC SYNTHESIS, segunda edición, 2000, WILEY-VCH, páginas 2 - 6.

Los ejemplos de tales ligandos quirales incluyen difosfinas quirales C2 y enantiómeros de las mismas, tales como (S,S)-BDPP, (R,R)-BICP, (R)-BIMOP, (S)-BINAP, (S)-TolBINAP, (S)-XylBINAP, (S)-DTBBINAP, (S)-p-MeO-BINAP, (S)-BINAP-SO_3Na, (S)-Cy-BINAP, (S)-BIPHEMP, (S)-MeO-BIPHEP, (S)-p-Tol-MeO-BIPHEP, di-t-Bu-MeO-BIPHEP, (S)-Fr-MeO-BIPHEP, (S)-BICPEP, (S)-BICHEP, (R,R)-BIPNOR, (R,R)-BisP, (S,S)-t-BuBisP*, (S)-bis-fosfina esteroide, (S)-tetraMe-BITIANP, (S)-Me-BPE, (S)-Et-BPE, (S)-i-BPE, (S,S)-CHIRAPHOS, (R,R)-CDP, (S,S)-DIOP, (S,S)-DIOP-OH, (S,S)-MOD-DIOP, (S,S)-CyDIOP, (S,S)-DIPAMP, (S,S)-Me-DuPHOS, (S,S)-Et-DuPHOS, (S,S)-i-Pr-DuPHOS, (S,S)-FerroPHOS, (S)-H_8-BINAP, (S,S)-NORPHOS, (R,S,R,S)-Me-PennPhos, (S)-[2,2]PHANEPHOS, (S, S)-PYRPHOS, (S,S)-RENORPHOS, (S,S,S,S)-RoPHOS, (R,R)-TBPC, (R,R)-(S,S)-TRAP, (R,R)-(S,S)-EtTRAP, (R, R)-(S,S)-i-BuTRAP y (S)-SEGPHOS; difosfinas quirales no C2 y enantiómeros de las mismas, tales como (R)-(S)-BPPFA, (R)-(S)-BPPFOH, (2S,4S)-BPPM, (R)-(S)-BCPM, (R)-(S)-MCCPM, (R)-(S)-m-CH3POPPM, (R)-(S)-MOD-BCPM, (S)-CAMP, (R)-cy_2-BIPHEMP, (S,R,R,R)-TMO-DEGUPHOS, (R)-(S)-JOSIPHOS, (R)-(S)-XYLIPHOS, (R)-(S)-xyl_2PF-$Pxyl_2$, (R)-(S)-MODXYLIPHOS, (R)-MOC-BIMOP, (1R,2R)-PPCP, (R)-PROPHOS, (R)-BENZPHOS, (R)-CyCPHOS y (S,S)-SulfBDPP; bisfosfonitos y enantiómeros de los mismos, tales como (S,S)-BDPCH, (S,S)-BDPCP, (S,R)-BICPO, Ph-β-GLUP, Ph-β-GLUP-OH y (R,R,R)-spirOP; y amidofosfinas, aminofosfinas y enantiómeros de las mismas, tales como (R)-BDPAB, (1S,2R)-DPAMPP, (R)-H_8-BDPAB, (S)-Cp,Cp-IndoNOP, (S,2S)-$Cr(CO)_3$-Cp,Cp-IndoNOP, (S)-isoAlaNOP, (S)-Ph,CpisoAlaNOP, (S)-Cp,Cp-isoAlaNOP, (S)-Ph,Cp-metillactamida, (S)-Ph,Ph-oxoProNOP, (S)-Cp,Cp-oxoProNOP, (S)-Cy,Cy-oxoProNOP, (R)-PINDOPHOS, (S,S)-PNNP y (S)-PROLOPHOS. Se usa preferiblemente (S)-BINAP debido a su disponibilidad.

Cuando se usan los complejos de metales de transición como catalizadores, se usan 0,001 a 1,0 moles del catalizador para 1 mol del sustrato de la reacción.

La fuente de hidrógeno puede ser hidrógeno y el sistema ácido fórmico / trietilamina, el sistema ácido fórmico /α -fenetilamina, el sistema ácido fórmico / trifenilamina o 2-propanol.

La reacción requiere generalmente un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen agua; ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico y ácido acético; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; compuestos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos, tales como hexano, heptano y ciclohexano; alcoholes, tales como metanol, etanol, alcohol t-butílico, etilenglicol y dietilenglicol; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano y diglima; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; y mezclas de los mismos. De estos, se prefieren alcoholes tales como etanol e hidrocarburos halogenados tales como diclorometano.

La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura en el intervalo de -20° C a 200° C, y preferiblemente en el intervalo de 25° C a 100° C.

La presión de la reacción está típicamente en el intervalo de presión atmosférica a 20 MPa.

(Etapa B)

En esta etapa, se hidroliza el grupo éster. La hidrólisis del éster puede realizarse usando condiciones comúnmente utilizadas para este propósito. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un reactivo alcalino, tal como hidróxido de sodio, o en presencia de un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético, y en un disolvente, tal como un alcohol (tal como metanol, etanol y propanol), tetrahidrofurano, t-butil metil éter y ciclopentil metil éter. Si bien la reacción puede llevarse a cabo a cualquier temperatura en el intervalo de -20° C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, se lleva a cabo preferiblemente en el intervalo de 0° C hasta temperatura ambiente.

(Etapa C)

En esta etapa, el derivado de pirrolidina del ácido carboxílico (III) se amida con ciclopropilamina. La reacción de amidación puede llevarse a cabo utilizando condiciones de condensación comúnmente utilizadas.

Cuando se utiliza un agente de condensación, puede ser cualquier agente de condensación que pueda formar un enlace amida entre un ácido carboxílico y una amina. El agente de condensación es preferiblemente clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, diciclohexilcarbodiimida, fosforocianidato de dietilo, carbodiimidazol, difenilfosforil azida o 1-hidroxibenzotriazol. De éstos, se prefieren particularmente el clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol. La base utilizada puede ser cualquier base que no interfiera

con la reacción. Los ejemplos incluyen aminas orgánicas tales como trietilamina, trimetilamina, piridina, dimetilanilina, N-metilmorfolina y 4-dimetilaminopiridina. De estas, se prefiere particularmente la trietilamina. La reacción requiere generalmente un disolvente, cuyos ejemplos incluyen ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; compuestos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos, tales como hexano, heptano y ciclohexano; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano y diglima; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; nitrilos, tales como acetonitrilo, y mezclas de los mismos. De estos, se prefieren particularmente tetrahidrofurano, acetato de etilo y acetonitrilo en la reacción.

Aunque la reacción puede llevarse a cabo a cualquier temperatura en el intervalo de -20° C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 0° C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado.

Alternativamente, el compuesto (III) puede reaccionar con un derivado reactivo para formar el compuesto (IV). Los ejemplos de tales derivados reactivos incluyen haluros de ácido, tales como cloruros de ácido y bromuros de ácido; ésteres activos, tales como N-hidroxibenzotriazol y N-hidroxisuccinimida; mezclas de hidruros con carbonato de monoetilo y carbonato de monofenilo; y anhídridos del compuesto (III). Se prefieren particularmente los ésteres activos utilizando N-hidroxibenzotriazol. La reacción se lleva a cabo típicamente ya sea en ausencia de disolventes o en presencia de un disolvente inerte. Cuándo sea necesario, se añade una base al sistema de reacción. La base puede ser cualquier base que no interfiera con la reacción. Ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas, tales como trietilamina, trimetilamina, piridina, dimetilanilina, N-metilmorfolina y 4-dimetilaminopiridina. De estas, se prefiere trietilamina. Los ejemplos del disolvente incluyen ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; compuestos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos, tal como hexano, heptano y ciclohexano; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano y diglima; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; nitrilos, tales como acetonitrilo, y mezclas de los mismos. De estos, se prefieren particularmente tetrahidrofurano, acetato de etilo y acetonitrilo en la reacción. Si bien la reacción puede llevarse a cabo a cualquier temperatura en el intervalo de -20° C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 0° C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado.

(Etapa D)

En esta etapa, se reduce el grupo amida. Los ejemplos del agente reductor utilizado incluyen BH_3-THF, BH_3-SMe_2, $LiAlH(OMe)_3$, $LiAlH_4$, AlH_3, $LiBEt_3H$, $(i\text{-}Bu)_2AlH$, $NaAlEt_2H_2$, $NaBH_4$-$ZnCl_2$, $NaBH_4$-BF_3OEt_2, $NaBH_4$-TMSCl, $NaBH_4$-LiCl, $NaBH_4$-$AlCl_3$ y $NaBH_4$-$COCl_2$-. De estos, se prefiere BH_3-THF.

La reacción requiere generalmente un disolvente. Los ejemplos de solventes incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, ciclopentilmetil éter, dioxano, dimetoxietano y diglima; compuestos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos, tales como hexano, heptano y ciclohexano; alcoholes, tales como metanol, etanol, alcohol t-butílico, etilenglicol y dietilenglicol; y mezclas de los mismos.

Aunque la reacción puede llevarse a cabo a cualquier temperatura en el intervalo de -70° C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura en el intervalo de -10° C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado. Cuándo se utiliza BH_3-THF como agente reductor, típicamente se utilizan de 1,0 a 20 moles, preferiblemente de 1,0 a 3,0 moles del agente reductor para 1 mol del compuesto (IV). La reacción requiere generalmente un disolvente; los ejemplos incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, ciclopentil metil éter, dioxano, dimetoxietano y diglima; compuestos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos, tales como hexano, heptano y ciclohexano; y sus mezclas. De éstos disolventes, se prefieren éteres, siendo particularmente preferido el tetrahidrofurano. Si bien la reacción puede llevarse a cabo a cualquier temperatura en el intervalo de -70° C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura en el intervalo de -10° C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado.

(Etapa E)

En esta etapa, el grupo protector R_3 se introduce en el grupo amino. El grupo protector de amino que representa R_3 puede ser cualquier grupo protector usado comúnmente como un grupo protector de amino. Los ejemplos incluyen grupos aralquilo, tales como un grupo bencilo y un grupo p-metoxibencilo; grupos alcoxicarbonilo, tales como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propiloxicarbonilo, un grupo isopropiloxicarbonilo, un grupo butiloxicarbonilo, un grupo iso-butiloxicarbonilo, un grupo t-butiloxicarbonilo, y un grupo benciloxicarbonilo; grupos 1-(alcoxi)alquilo, tales como un grupo metoximetilo, un grupo metoxietoximetilo, un grupo 1-(etoxi)etilo y un grupo metoxi-isopropilo; y grupos acilo, tales como un grupo acetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo y un grupo metilbenzoilo. De estos grupos protectores, se prefieren los grupos aralquilo y los grupos alcoxicarbonilo porque hacen los compuestos intermedios particularmente manejables. De estos grupos aralquilo y grupos alcoxicarbonilo, se prefieren particularmente un grupo bencilo, un grupo

benciloxicarbonilo y un grupo tert-butoxicarbonilo. Estos grupos de protección pueden introducirse mediante cualquiera de las técnicas descritas (véase, por ejemplo, Green, T. W.; Wuts, P. G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª ed., Wiley Interscience Publication, John-Weiley & Sons, New York, 1991, páginas 309 - 348).

Por ejemplo, cuando el grupo protector de amino es un grupo bencilo, se puede utilizar un compuesto que contiene aralquilo tal como bromuro de bencilo y cloruro de bencilo en un disolvente apropiado en presencia de una base. Cuando el grupo protector de amino es un grupo alcoxicarbonilo tal como un grupo t-butoxicarbonilo y un grupo benciloxicarbonilo, se pueden utilizar un clorocarbonato de éster tal como clorocarbonato de bencilo, o un diéster de dicarbonato tal como dicarbonato de t-butoxicarbonilo. Cuando sea necesario se utiliza una base. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina, 4-etilmorfolina, piridina, 1-metilimidazol, 1,2-dimetilimidazol, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]-5-noneno y 1,5-diazabiciclo[5.4.0]-5-undeceno; y alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de litio, etóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio y t-butóxido de potasio.

La reacción requiere generalmente un disolvente. Los ejemplos de disolvente incluyen éteres como tetrahidrofurano, ciclopentilmetil éter, dioxano, dimetoxietano y diglima; compuestos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos, tales como hexano, heptano y ciclohexano; alcoholes, tales como metanol, etanol, alcohol t-butílico, etilenglicol y dietilenglicol; agua, y mezclas de los mismos.

Aunque la reacción puede llevarse a cabo a cualquier temperatura en el intervalo de -70° C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, se lleva a cabo preferiblemente en el intervalo de -10° C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado.

(Etapa F)

En esta etapa, el grupo hidroxilo se convierte en el grupo flúor. La reacción de fluoración puede llevarse a cabo mediante el uso de condiciones de uso común. Por ejemplo, un fluoruro de perfluoroalquil sulfonilo, tal como fluoruro de perfluoro-1-butanosulfonilo o fluoruro de 1-octanosulfonilo o un trifluoruro de dialquilaminosulfuro tal como trifluoruro de dietilaminosulfuro, trifluoruro de morfolinosulfuro o trifluoruro de bis (2-metoxietil)aminosulfuro se utilizan para tal propósito en un disolvente apropiado y cuando sea necesario, en presencia de una base.

Los fluoruros de perfluoroalquil sulfonilo se utilizan generalmente en combinación con una base, que puede ser cualquier base que no interfiera con la reacción. Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas, tales como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undeca-7-eno, trietilamina, trimetilamina, piridina, dimetilanilina y N-metilmorfolina. De estas bases, se prefiere particularmente 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undeca-7-eno.

La reacción requiere generalmente un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; compuestos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos, tales como hexano, heptano y ciclohexano; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano y diglima; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; nitrilos, tales como acetonitrilo, y mezclas de los mismos. De estos disolventes, se prefiere particularmente tolueno. Si bien la reacción puede llevarse a cabo a cualquier temperatura en el intervalo de -70° C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, se lleva a cabo preferiblemente en el intervalo de -10° C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado.

Cuando se utilizan trifluoruros de dialquilaminosulfuro, generalmente se requiere un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo; compuestos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos, tal como hexano, heptano y ciclohexano; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano y diglima; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; nitrilos, tales como acetonitrilo, y mezclas de los mismos. De estos disolventes, se prefieren especialmente diclorometano y acetonitrilo. Si bien la reacción puede llevarse a cabo a cualquier temperatura en el intervalo de -70° C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, se lleva a cabo preferiblemente en el intervalo de -10° C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado.

(Etapa G)

En esta etapa, se remueve el grupo protector de amino. La introducción y la remoción de estos grupos protectores se pueden realizar utilizando cualquiera de las técnicas descritas (Green, T. W.; Wuts, P. G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª ed., Wiley Interscience Publication, John-Weiley & Sons, Nueva York, 1991, páginas 309 - 348). Por ejemplo, cuando R_1 y R_3 del compuesto de la fórmula general (VII) son cada uno un grupo aralquiloxi, tal como un grupo benciloxicarbonilo, o un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo y un grupo p-metoxibencilo, los

grupos protectores se pueden remover de una vez al llevar a cabo la hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador. Cuando R_1 y R_3 del compuesto (VII) son cada uno un grupo t-butoxicarbonilo, los grupos protectores se pueden remover de una vez por medio del uso de un ácido orgánico o una ácido inorgánico.

Cuando R_1 y R_3 del compuesto (VII) requieren diferentes condiciones para la remoción, se pueden combinar las técnicas descritas anteriormente. Grupos aralquilo tales como un grupo benciloxicarbonilo y un grupo bencilo pueden ser removidos mediante la realización de hidrogenación catalítica en presencia de una fuente de hidrógeno. Los ejemplos de catalizador que se pueden usar incluyen catalizadores de paladio, tales como paladio / carbono, paladio / alúmina, negro de paladio y óxido de paladio. De éstos, se prefiere particularmente paladio / carbono.

La fuente de hidrógeno puede ser hidrógeno y un sistema de ácido fórmico / trietilamina, un sistema de ácido fórmico / α-fenetilamina, un sistema de ácido fórmico / trifenilamina o 2-propanol. De éstos, se prefiere particularmente hidrógeno. La presión de la reacción está típicamente en el intervalo de presión atmosférica hasta 10 MPa, y preferiblemente en el intervalo de presión atmosférica hasta 1 MPa.

La reacción requiere generalmente un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen, alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol t-butílico, etilenglicol y dietilenglicol; agua; éteres, tales como tetrahidrofurano, éter metil ciclopentilo, dioxano, dimetoxietano y diglima; compuestos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos, tales como hexano, heptano y ciclohexano; y mezclas de los mismos.

Aunque la reacción puede llevarse a cabo a cualquier temperatura en el intervalo de 0° C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, se lleva a cabo preferiblemente en el intervalo de temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado. Para acelerar la reacción, se puede añadir un ácido, tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico y ácido perclórico, o una base, tal como amoníaco, piridina, trietilamina, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, al sistema de reacción.

Cualquier disolvente que se utilice comúnmente en la síntesis orgánica y que no interfiera con la reacción se puede usar en la presente invención. Los ejemplos de tales disolventes incluyen alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, propanol y butanol; polialcoholes, tales como etilenglicol y glicerol; cetonas, tales como acetona, metil etil cetona y ciclohexano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, 2-metoxietanol, 1,2-dimetoxietano y ciclopentil metil éter; nitrilos, tales como acetonitrilo y propionitrilo; ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; compuestos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, monoclorobenceno, nitrobenceno, piridina, quinolina, colidina y fenol; hidrocarburos, tales como pentano, ciclohexano, hexano, heptano, éter de petróleo y benceno de petróleo; aminas, tales como etanolamina, dietilamina, trietilamina, pirrolidina, piperazina, morfolina, anilina, dimetilanilina, bencilamina y toluidina; amidas, tales como formamida, N-metilpirrolidona y N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido y sulfolano; triamida hexametilfosfórica; agua; y otros disolventes comúnmente utilizados y mezclas de dos o más de estos disolventes, que pueden contener cada disolvente en cualquier proporción. Cuando se desee, puede ser purificado y aislado tras la finalización de la reacción mediante el uso de técnicas de separación comunes (tales como extracción, recristalización y cromatografía).

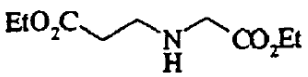
Los compuestos de la presente invención pueden ser producidos por medio de los procesos descritos en lo que ejemplos que vienen a continuación. Sin embargo, estos ejemplos están destinados a ser solamente ilustrativos y los compuestos de la presente invención no están de ninguna manera limitados a aquellos presentados en los ejemplos.

(Ejemplos)

[Ejemplo de Referencia 1]

Síntesis de etil 3-(etoxicarbonilmetilamino)propionato

(fórmula química 12)



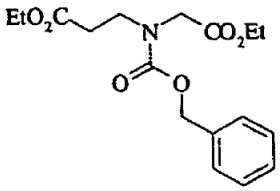
Se mezclaron 150 g de clorhidrato de éster etílico de glicina (1,07 mol) con 1.200 L de etanol. A esta mezcla, se le añadieron 110 ml de acrilato de etilo (1,02 mol) a una temperatura interna de 2 a 25° C. Se añadieron luego 150 ml de trietilamina (1,08 mol) gota a gota a una temperatura interna de 20 a 21° C durante 5 minutos. Posteriormente, se agitó la mezcla a una temperatura interna de 23 a 27° C durante 8,5 horas y se dejó reposar durante la noche. El material insoluble se separó por filtración y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se añadieron 300 ml de acetato

de etilo al residuo resultante y se separó el material insoluble por filtración y se lavó con 50 ml de acetato de etilo. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se destiló bajo presión reducida (533 Pa, 130° C) para producir 138 g del compuesto del título como un aceite incoloro (67% de rendimiento).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,51 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,90 (2H , t, J = 6,6 Hz), 3,42 (2H, s), 4,15 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz). FAB-MS (positivo): 204 $[M + H]^+$

[Ejemplo de Referencia 2]

Síntesis de etil 3-benciloxicarbonil-3-(etoxicarbonilmetilamino) propionato

(fórmula química 13)



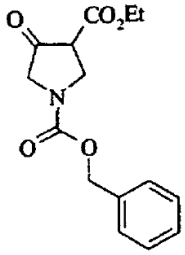
Se disolvieron 0,95 kg de etil 3-(etoxicarbonilmetilamino)propionato de metilo (4,68 mol) en 2,85 L de etanol y 2,85 L de agua. A esta solución, se le añadieron 0,41 kg de bicarbonato de sodio (4,91 mol) con agitación. Posteriormente, se añadieron 0,84 kg de bencil cloroformato (4,91 mol) gota a gota a una temperatura interna de 28 a 35° C y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 28 a 35° C durante 2 horas. El etanol se evaporó bajo presión reducida y se añadieron 9,51 L de acetato de etilo. Luego se agitó la mezcla durante 5 minutos. La mezcla se dejó en reposo y se recolectó la capa orgánica (capa superior). A esta capa, se le añadieron 4,8 L de agua y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se dejó reposar la mezcla nuevamente y se recogió la capa orgánica (capa superior). A esta capa, se le añadieron 4,8 L de salmuera al 28% y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se dejó reposar nuevamente la mezcla y se recogió la capa orgánica (capa superior). A esta capa, se le añadieron 0,57 kg de sulfato de sodio anhidro y se agitó la mezcla durante 1 hora. El sólido se separó por filtración y se lavó con 0,95 L de acetato de etilo. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida. El producto resultante se secó a presión reducida a una temperatura externa de 50° C durante 30 minutos. Esto produjo 1,64 kg de un producto crudo del compuesto del título como un aceite incoloro. Este producto se usó en la siguiente etapa sin purificación. adicional.

ESI-MS (positivo): m / z 338 $[M + H]^+$

[Ejemplo de Referencia 3]

Síntesis de 1-bencil-3-etil 4-oxopirrolidina-1,3-dicarboxilato

(fórmula química 14)



Se suspendieron 0,35 kg de etóxido de sodio (5,15 mol) en 9,47 L de tetrahidrofurano. Mientras se agitaba esta suspensión, se añadieron lentamente 3,16 L de una solución de tetrahidrofurano que contenía 1,64 kg del producto crudo de etil 3-benciloxicarbonil-3-(etoxicarbonilmetilamino)propionato de etilo (equivalente a 4,68 mol) a una temperatura interna de 25 a 32° C. Se agitó luego la mezcla a una temperatura interna de 25 a 32° C durante 2 horas. Mientras se agitaba la mezcla de reacción, se añadieron 5,15 L de ácido clorhídrico con una concentración de 1 mol / L (pH 4,78) a una temperatura interna de 27 a 28° C y se agitó la mezcla durante 10 minutos (el pH cambió de 4,78 a 4,76). Posteriormente, se evaporó el tetrahidrofurano (aprox. 12 L) a presión reducida. Al residuo resultante, se le añadieron 7,89 L de acetato de etilo y se agitó la mezcla durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó a continuación en reposo y se recogió la capa orgánica (capa superior). A esta capa, se le añadieron 3,95 L

de agua y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se dejó reposar de nuevo y se recogió la capa orgánica (capa superior). A esta capa, se le añadieron 3,95 L de salmuera al 28% y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se dejó reposar de nuevo y se recogió la capa orgánica (capa superior). A esta capa, se le añadieron 0,39 kg de sulfato de sodio anhidro y se agitó la mezcla durante 1 hora. El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con 1,58 L de acetato de etilo. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentró a presión reducida. Este producto se secó a continuación a presión reducida a una temperatura externa de 40° C durante 30 minutos. Se disolvió el aceite de color marrón pálido resultante (1,52 kg) en 9,47 L de éter diisopropílico y se agitó la solución a una temperatura interna de 25° C. Una vez se observó la formación de cristales (temperatura interna de 25° C), se agitó adicionalmente la solución durante 15 minutos a una temperatura interna de 25 a 28° C. Posteriormente, se enfrió la solución en un baño de hielo con agitación y se mantuvo con agitación durante 30 minutos a una temperatura interna de 10° C o inferior. Se recogieron luego los cristales por filtración a una temperatura interna de 7° C y se lavó con una mezcla enfriada de éter diisopropílico / hexano en una proporción de 4:1 (3,95 L, temperatura interna de 3° C). Los cristales lavados se drenaron durante 15 minutos y se secaron al aire durante la noche. Posteriormente, se secó el producto a presión reducida a 40° C durante 9 horas. Esto produjo 1,03 kg del compuesto del título como un polvo de color blanco ligeramente amarillento (rendimiento del 75% en las dos etapas).

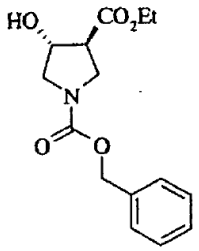
Punto de fusión: 56,6 - 59,7° C

EI-MS: m / z 91 (pico base), 291 $(M)^+$

[Ejemplo 1]

Síntesis de 1-bencil-3-etil (3S,4R)-4-hidroxipirrolidina-1,3-dicarboxilato

(fórmula química 15)



Se añadieron 90 mL de N,N-dimetilformamida deshidratada a 2,58 g del dímero de cloruro de rutenio (II) benceno (5,15 mmol) y 6,73 g de (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo (S-BINAP) (10,8 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos en un baño de aceite a una temperatura externa de 97 a 102° C en una atmósfera de argón. Posteriormente, se dejó a enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Se evaporaron los materiales volátiles bajo presión reducida en un baño de aceite a una temperatura externa de 50 a 60° C para producir un catalizador. Se colocaron 300 g de 1-bencil-3-etil 4-oxopirrolidina-1,3-dicarboxilato (1,03 mol) y 500 mL de diclorometano deshidratado en un autoclave y se añadió el catalizador de rutenio en 850 mL de diclorometano deshidratado. La mezcla se agitó durante 6 horas bajo una presión de hidrógeno de 5 MPa a una temperatura externa de 50 a 62° C. Se liberó el hidrógeno y se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Esto produjo 320 g del compuesto del título como un aceite de color verde. Este producto se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

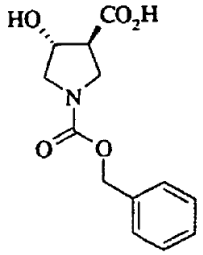
RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,31 - 2,40 (1H, m), 2,96 - 3,10 (1H, m), 3,36 (1H, ddd, J = 12,0, 5,4, 2,7 Hz), 3,66 (1H, dd, J = 11,2, 7,1 Hz), 3,76 - 3,87 (2H, m), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,56 - 4,59 (1H, m), 5,14 (2H, s), 7,29 - 7,37 (5H, m).

CI-MS (positivo): m / z 294 $[M + H]^+$

[Ejemplo 2]

Síntesis del ácido (3S,4R)-1-benciloxicarbonil-4-hidroxipirrolidina-3-carboxílico

(fórmula química 16)



Se disolvieron 639 g de 1-bencil-3-etil (3S,4R)-4-hidroxipirrolidina-1,3-dicarboxilato (equivalente a 1,03 mol) en 3,02 L de etanol y se añadieron 3,02 L de agua a la solución. Mientras se agitaba y enfriaba la mezcla en un baño de hielo, se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio (formada disolviendo 124 g de hidróxido de sodio (3,09 mol) en 3,02 L de agua) a una temperatura interna de 6,0 a 9,8° C y se agitó posteriormente la mezcla a una temperatura interna de 6 a 10° C durante 1 hora. Esto fue seguido por la adición de 60,4 g de carbón activado. La mezcla fue luego retirada del baño de hielo y agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material insoluble se separó por filtración y se lavó con 1,21 L de agua. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante, se le añadieron 3,02 L de éter diisopropílico y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Posteriormente, se dejó reposar la mezcla y se recogió la capa acuosa (capa inferior). A la capa acuosa, se le añadieron 3,02 L de éter diisopropílico y se agitó la mezcla durante 5 minutos. La mezcla se dejó reposar nuevamente y se recogió la capa acuosa (capa inferior). Mientras se agitaba la capa acuosa, se añadieron gota a gota 0,54 L de ácido clorhídrico de una concentración de 6 mol/L (el pH cambió de 12,8 hasta 1,5). A la mezcla resultante, se le añadieron 4,83 L de acetato de etilo y 1,21 kg de cloruro de sodio y se agitó la mezcla durante 5 minutos. La mezcla se dejó luego en reposo y se recogió la capa orgánica (capa superior). A la capa orgánica, se le añadieron 3,02 L de salmuera al 28% y se agitó la mezcla durante 5 minutos. La mezcla se dejó reposar de nuevo a continuación y se recogió la capa orgánica (capa superior). A la capa orgánica, se le añadieron 302 g de sulfato de sodio anhidro y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se separó el sólido resultante por filtración y se lavó con 0,90 L de acetato de etilo. El filtrado y el lavado se combinaron y concentraron a presión reducida para producir 620 g de un producto crudo del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. Este producto fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

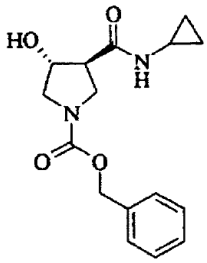
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 3,01 – 3,10 (1H, m), 3,34 - 3,41 (1H, m), 3,54 - 3,86 (3H, m), 4,60 (1H, q, J = 5,5 Hz), 5,13 (2H, s), 7,30 - 7,36 (5H, m).

CI-MS (positivo): m / z 266 $[M + H]^+$

[Ejemplo 3]

Síntesis de bencil (3S,4R)-3-(N-ciclopropil)carbamoil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato

(fórmula química 17)



Se añadieron 5,46 L de tetrahidrofurano a 619 g del ácido (3S,4R)-1-benciloxicarbonil-4-hidroxipirrolidina-3-carboxílico (equivalente a 2,06 mol) para disolver el compuesto. Mientras se agitaba esta solución, se añadieron sucesivamente 379 g de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,47 mol), 294 g de ciclopropilamina (5,15 mol) y 474 g de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,47 mol). La mezcla resultante se agitó a una temperatura interna de 26 a 40° C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida. Al residuo resultante se le añadieron 2,73 L de acetato de etilo y 5,46 L de ácido clorhídrico de una concentración de 1 mol / L y se agitó la mezcla durante 30 minutos. El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con 0,55 L de acetato de etilo. El filtrado y el lavado se combinaron, seguido por la adición de 2,18 L de acetato de etilo y 546 g de cloruro sódico y agitando durante 5 minutos. Posteriormente, la mezcla se dejó en reposo y se recogió la capa orgánica

(capa superior). A la capa orgánica, se le añadieron 2,73 L de bicarbonato de sodio al 10% y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se dejó reposar de nuevo la mezcla y se recogió la capa orgánica (capa superior). A la capa orgánica, se le añadieron 2,73 L de salmuera al 28% y se agitó la mezcla durante 5 minutos. La mezcla se dejó reposar de nuevo a continuación y se recogió la capa orgánica (capa superior). A la capa orgánica, se le añadieron 0,82 kg de sulfato de sodio anhidro y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se separó el sólido resultante por filtración y se lavó con 1,09 L de acetato de etilo. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida para producir un sólido de color amarillo pálido (706 g). A este sólido, se le añadieron 3,28 L de diisopropil éter y se agitó la mezcla durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración y se lavó con 0,82 L de éter diisopropílico. El producto lavado se escurrió durante 1 hora y secó mediante soplado de aire a 50° C durante 16 horas. Esta produjo cristales en polvo de color blanco ligeramente amarillento (534 g). A 534 g de los cristales, se les añadió 6,40 L de acetato de etilo y se calentó la mezcla bajo agitación hasta que se disolvieron los cristales (temperatura interna de 70° C). La mezcla se dejó enfriar bajo agitación. Después de la formación de cristales (temperatura interna de 57° C), la mezcla se mantuvo agitada hasta que su temperatura interna era de 50º C. Posteriormente, se enfrió la mezcla en un baño de agua mientras se agitaba y se recogieron los cristales por filtración a una temperatura interna de 25° C y se lavó con 1,07 L de éter de diisopropílico. El producto se escurrió durante 1 hora y se secó por soplado de aire a 60° C durante 19 horas para producir 375 g del compuesto del título en forma de cristales blancos esponjoso (60% de rendimiento en las 3 etapas).

Punto de fusión: 134,5 - 135,2 ° C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 0,44 (2H, m), 0,71 - 0,81 (2H, m), 2,66 - 2,79 (2H, m), 3,25 (1H, dd, J = 10,9, 6,9 Hz), 3,37 - 3,62 (2H, m), 3,70 - 3,86 (2H, m), 4,38 - 4,51 (1H, m), 5,12 (2H, s), 6,29 (1H, br s), 7,28 - 7,38 (5H, m). CI-MS (positivo): m / z 305 $[M + H]^+$

$[\alpha]_D^{24}$ 25,0 (c = 0,30, metanol)

Pureza óptica: 99,9% de exceso enantiomérico

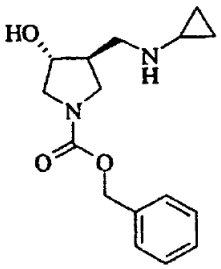
(Condiciones de HPLC)

Columna = CHIRAL CELL AD-RH (4.6φ X 150 mm), Daicel; precolumna = INERTSIL ODS-3 (4.0φ X 10 mm), GL Sciences; longitud de onda de detección = 210 mm, velocidad de flujo = 1,0 ml / min; fase móvil = ácido fosfórico diluido (1 a 1000 veces); acetonitrilo = 75:25; RT = 14,05 min.

[Ejemplo 4]

Síntesis de bencil (3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato

(fórmula química 18)



Se suspendieron 364 g de (3S,4R)-3-(N-ciclopropil)carbamoil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (1,20 mol) en 1,46 L de tetrahidrofurano deshidratado. Mientras se agitaba esta suspensión, se añadió gota a gota 3,07 L de una solución de tetrahidrofurano 1,17 M del complejo de borano-tetrahidrofurano (3,59 mol) a una temperatura interna de 20 a 43° C. La mezcla se agitó a una temperatura interna de 41 a 46° C durante 8 horas. Posteriormente, se dejó que la mezcla se enfriara con agitación y luego se enfrió en un baño de hielo mientras se mantenía la agitación. Se añadieron luego gota a gota 364 ml de agua a una temperatura interna de 15 a 25° C. Posteriormente, se añadieron 726 g de trietilamina gota a gota a una temperatura interna de 16 a 18° C. Se calentó luego la mezcla y se agitó durante 14 horas a reflujo. Posteriormente, se dejó enfriar la mezcla de reacción bajo agitación y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se le añadieron 1,09 L de agua para disolver el sólido y se extrajo la solución con 2,55 L de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 1,82 L de agua y se extrajo con 1,50 L de ácido clorhídrico de una concentración de 2 mol / L. Se añadió luego una solución de hidróxido de sodio de una concentración de 2 mol / L (1,67 L) a la fase acuosa bajo agitación hasta pH 12. La mezcla se extrajo con 2,55 L de etilo acetato y se lavó la capa orgánica con 1,82 L de salmuera al 28%. A esta capa, se le añadieron 255 g de sulfato

de sodio anhidro y se agitó la mezcla durante 1 hora. El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con 0,55 L de acetato de etilo. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida para producir 345 g de un producto crudo del compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido. Este producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

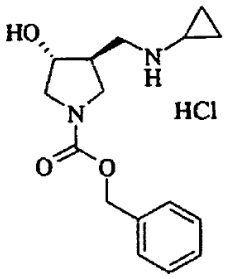
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 0,26 - 0,53 (4H, m), 2,06 - 2,21 (2H, m), 2,66 (1H, t, J = 11,3 Hz), 2,95 - 3,09 (2H, m), 3,20 (1H, ddd, J = 31,0, 15,5, 7,8 Hz), 3,65 (1H, ddd, J = 16,2, 8,3, 5,3 Hz), 3,75 - 3,81 (1H, m), 4,10 (1H, q, J = 7,3 Hz), 5,09 - 5,15 (2H, m), 7,28 - 7,43 (5H, m).

CI-MS (positivo): m / z 291 $[M + H]^+$

[Ejemplo 5]

Síntesis de clorhidrato de bencil (3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato

(fórmula química 19)



Se añadieron 4,86 L de acetato de etilo a 345 g de bencil (3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (1,20 mol) para disolver el compuesto. Mientras se agitaba esta solución, se añadieron 1,04 L de una solución de metanol cloruro de hidrógeno al 10% a una temperatura interna de 21° C. Después de la formación de cristales (temperatura interna de 20° C), se mantuvo la agitación dela mezcla durante 15 minutos. Posteriormente, se añadieron lentamente 9,72 L de éter diisopropílico y se agitó adicionalmente la mezcla durante 30 minutos. Se recogieron los cristales resultantes por filtración, se lavó con 0,52 L de acetato de etilo, y escurrió durante 30 minutos. El producto se secó entonces por soplado de aire a 60° C durante 4 horas para producir 350 g del compuesto del título como cristales en polvo de color blanco (90% de rendimiento en las 2 etapas).

Punto de fusión: 153,6 - 155,4 ° C

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 Mz) δ: 0,68 - 0,94 (4H, m), 2,29 - 2,45 (1H, m), 2,63 - 2,77 (1H, m), 2,91 - 3,05 (1H, m), 3,07 - 3,26 (3H, m), 3,52 - 3,66 (2H, m), 4,06 (1H, br s), 5,07 (2H, dd, J = 14,2, 12,0 Hz), 5,47 (1H, br s), 7,29 - 7,40 (5H , m), 8,57 (2H, br s).

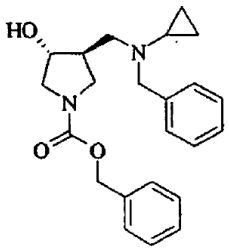
CI-MS (positivo): m / z 291 $[M + H]^+$

$[\alpha]_D^{24}$ 36,7 (c = 0,30, metanol)

[Ejemplo 6]

Síntesis de bencil (3S,4R) -3-(N-bencil-N-ciclopropil) aminometil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato

(fórmula química 20)



Se añadieron 942 ml de etanol y 942 ml de agua purificada a 314 g de clorhidrato de bencil (3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (0,96 mol) para disolver el compuesto. Mientras que esta solución era agitada, se añadieron 178 g de bicarbonato de sodio (2,11 mol) a una temperatura interna de 27 a 29º C. Se añadieron luego gota a gota 197 g de bromuro de bencilo (1,15 mol) a una temperatura interna de 25 a 27° C y se agitó la mezcla durante 2 horas a una temperatura interna de 40 a 44° C. El componente de etanol de la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se extrajo el residuo resultante con 1,57 L de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 628 ml de salmuera al 2% y 942 ml de salmuera al 28% y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con 471 ml de acetato de etilo. El filtrado y el lavado se combinaron y concentraron bajo presión reducida para producir 392 g de un producto crudo del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo tenue. Este producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

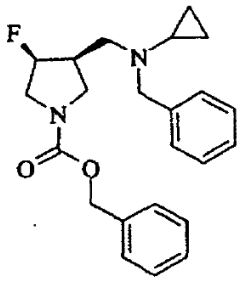
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 0,34 - 0,56 (4H, m), 1,77 - 1,84 (1H, m), 2,33 - 2,43 (1H, m), 2,54 - 2,72 (2H, m), 2,90 - 2,95 (1H, m), 3,18 (1H, ddd, J = 16,4, 9,5, 5,6 Hz), 3,53 - 3,67 (3H, m), 3,85 - 3,90 (2H, m), 5,11 (2H, s), 7,24 - 7,40 (10H, m).

ESI-MS (positivo): m / z 381 $[M + H]^+$

[Ejemplo 7]

Síntesis de bencil (3S,4S)-3-(N-bencil-N-ciclopropil) aminometil-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato

(fórmula química 21)



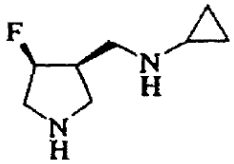
Se añadieron 3,66 L de tolueno a 391 g de bencil (3S,4R)-3-(N-bencil-N-ciclopropil)aminometil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (equivalente a 0,96 mol) para disolver el compuesto. A esta solución, se le añadió 1,8-diazabiciclo [5.4.0] undeca-7-eno (DBU, 1,44 mol). Mientras la mezcla se enfriaba con agitación en un baño de hielo, se añadieron gota a gota 724 g de fluoruro de perfluoro-1-octanosulfonilo (1,44 mol) a una temperatura interna de 2 a 10° C. La mezcla se agitó a una temperatura interna de 2 a 7° C durante 30 minutos. Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Posteriormente, se dejó reposar la mezcla de reacción y se recogió la capa de tolueno (capa superior). Se añadieron 1,83 L de tolueno a la capa inferior y esta mezcla se agitó durante 10 minutos. Se dejó reposar la mezcla resultante y se recogió la capa de tolueno (capa superior). Las capas de tolueno se combinaron y concentraron a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice [gel de sílice 60 (esférica, 63 - 210 μm), 3,66 kg, eluyente = hexano: acetato de etilo = 6:1 -> 3:1]. La fracción que contenía el producto objetivo se recogió y se concentró a presión reducida para producir 290 g del compuesto del título como un aceite de color amarillo (79% de rendimiento en las 2 etapas).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 0,36 - 0,50 (4H, m), 1,77 - 1,83 (1H, m), 2,38 - 2,54 (1H, m), 2,61 - 2,70 (1H, m), 2,85 (1H, dd, J = 12,5, 6,8 Hz), 3,06 (1H, dt, J = 20,2, 8,5 Hz), 3,42 - 3,82 (5H, m), 4,92 - 5,17 (3H, m), 7,21 - 7,37 (10H , m).
ESI-MS (positivo): m / z 383 $[M + H]^+$

[Ejemplo 8]

Síntesis de (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina

(fórmula química 22)

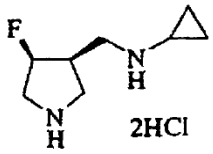


Se añadieron 2,90 L de etanol a 290 g de bencil (3S,4S)-3-(N-bencil-N-ciclopropil)aminometil-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato (758 mmol) para disolver el compuesto. El aire en el sistema de reacción se sustituyó por argón. Se añadieron 58,0 g de carbono paladio al 10% y se sustituyó el argón por hidrógeno. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 24,5 horas. Posteriormente, se sustituyó el hidrógeno por argón y se separó el catalizador por filtración y se lavó con 290 ml de etanol. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida para producir 110 g de un producto crudo del compuesto del título como un aceite de color amarillo. Este producto se usó en la etapa subsiguiente sin purificación adicional.

[Ejemplo 9]

Síntesis de diclorhidrato de (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina

(fórmula química 23)



Se añadieron 360 ml de etanol a 110 g de (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (equivalente a 758 mmol) para disolver el compuesto. Mientras se agitaba esta solución, se añadieron gota a gota 1,38 L de una solución de metanol - cloruro de hidrógeno al 10% a una temperatura interna de 27 a 33° C. Se añadieron luego 1,68 L de acetato de etilo gota a gota para la cristalización (temperatura interna de 19° C). La mezcla se agitó durante 10 minutos a una temperatura interna de 19° C. Posteriormente, se añadieron 1,08 L de acetato de etilo gota a gota a una temperatura interna de 18 a 19° C y se agitó la mezcla durante 30 minutos a una temperatura interna de 18 a 19° C. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se lavó con 600 ml de una mezcla 2:1 de acetato de etilo / metanol. El producto lavado se escurrió durante 30 minutos y se secó por soplado de aire a 60° C durante 17 horas para producir 82,7 g de un producto crudo en forma de cristales en polvo de color blanco rojizo. Al producto crudo (82,5 g), se le añadieron 0,83 L de etanol y se añadieron 50 ml de agua purificada gota a gota a una temperatura externa de 60 a 70° C para disolver el producto (temperatura interna de 65° C). La solución se dejó enfriar bajo agitación y luego se enfrió en un baño de agua mientras se mantenía la agitación durante la cristalización (temperatura interna de 28,0° C). La mezcla se enfrió de forma continua en un baño de agua con agitación hasta que su temperatura interna era de 20° C, después de lo cual se enfrió en un baño de hielo bajo agitación durante 1 hora. El producto cristalizado se recogió por filtración a una temperatura interna de 3° C y se lavó con 0,25 L de etanol. El producto lavado se escurrió durante 30 minutos y se secó al aire para producir 48,2 g del compuesto del título como cristales en polvo de color marrón (27% de rendimiento en las 2 etapas).

Punto de fusión: 199,9 - 202,1° C

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 Mz) δ: 0,72 - 0,80 (2H, m), 0,90 - 1,07 (2H, m), 2,69 - 2,88 (2H, m), 3,2 - 3,16 (2H, m), 3,29 - 3,32 (2H, m), 3,41 - 3,64 (3H, m), 5,37 - 5,55 (1H, m), 9,63 (4H, br s).

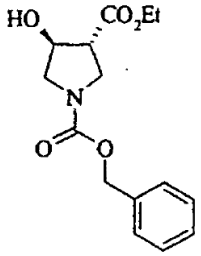
CI-MS (positivo): m / z 199 $[M + H]^+$

$[\alpha]_D^{24}$ -20,0 (c = 0,30, agua destilada)

[Ejemplo 10]

Síntesis de 1-bencil-3-etil (3R,4S)-4-hidroxipirrolidina-1,3-dicarboxilato

(fórmula química 24)



Se añadieron 43 ml de N,N-dimetilformamida a 1,15 g del dímero benceno cloruro de rutenio (II) (2,30 mmol) y 3,00 g de (R)-(-)-BINAP (4,82 mmol) en una corriente de gas argón. La mezcla se agitó en un baño de aceite a una temperatura externa de 95 a 105° C durante 10 minutos. La mezcla se dejó enfriar luego a temperatura ambiente. Los materiales volátiles se evaporaron a presión reducida (utilizando una bomba de vacío) en un baño de aceite a una temperatura externa de 50 a 70° C para producir un catalizador. Se colocaron 33,5 g de 1-bencil-3-etil 4-oxopirrolidina-1,3-dicarboxilato (115 mmol) y 68 ml de diclorometano deshidratado en un autoclave y el aire en el autoclave se sustituyó por argón. Se añadió luego el catalizador disuelto en 100 ml de diclorometano deshidratado y se sustituyó la atmósfera en el autoclave por gas hidrógeno tres veces. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a presión (8,83 MPa) a una temperatura externa de 50 a 60° C durante 4 horas. Se detuvo el calentamiento / agitación, y la mezcla se dejó durante la noche. Posteriormente, se liberó el gas hidrógeno y se transfirió la mezcla a un recipiente diferente y se lavó con 30 ml de diclorometano deshidratado. La mezcla se concentró luego a presión reducida y se secó al vacío a temperatura ambiente durante 30 minutos para producir 42,3 g de un producto crudo del compuesto del título como un aceite de color marrón oscuro. Este producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

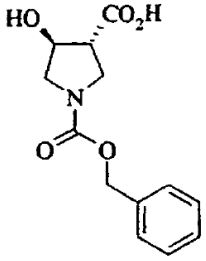
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,37 (1H, br s), 2,96 - 3,07 (1H, m), 3,33 - 3,40 (1H, m), 3,62 - 3,87 (3H, m), 4,19 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,56 - 4,60 (1H, m), 5,14 (2H, s), 7,31 - 7,37 [5H, m).

EI-MS: m / z 293 $(M)^+$

[Ejemplo 11]

Síntesis del ácido (3R,4S)-1-benciloxicarbonil-4-hidroxipirrolidin-3-carboxílico

(fórmula química 25)



Se suspendieron 42,1 g de 1-bencil-3-etil (3R,4S)-4-hidroxipirrolidin-1,3-dicarboxilato (equivalente a 114 mmoles) en 330 ml de etanol. A esta suspensión, se le añadieron 330 ml de agua y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Mientras se agitaba la mezcla, se añadieron 6,84 g de una solución de hidróxido de sodio (171 mmol) en 330 ml de agua gota a gota a una temperatura interna de 5 a 10° C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 6,60 g de carbón activado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material insoluble se separó por filtración a través de Celite y se lavó con 110 mL de agua. El filtrado y el lavado se combinaron y se evaporó el etanol (aprox. 330 ml) a presión reducida. El residuo resultante se lavó dos veces con 200 ml de diisopropil éter y la capa acuosa se filtró a través de Celite. Se añadieron 30,0 ml de ácido clorhídrico a una concentración de 6 mol / L el filtrado y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadieron 300 ml de acetato de etilo y 200 g de cloruro de sodio y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se recogió la capa orgánica y se lavó con 300 ml de salmuera al 28%. A esta capa, se le añadieron 30,1 g de sulfato de sodio anhidro y se agitó la mezcla durante 30 minutos. La mezcla se filtró luego a través de un tapón de algodón y se lavó con 50 ml de acetato de etilo. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se secó al vacío a temperatura ambiente durante 4 horas para producir 26,5 g de un producto crudo del compuesto

del título en forma de un material amorfo de color marrón oscuro. Este producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

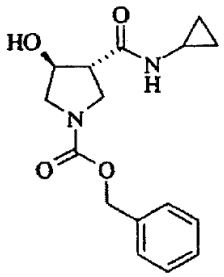
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 2,98 - 3,08 (1H, m), 3,32 - 3,39 (1H, m), 3,58 - 3,83 (3H, m), 4,55 - 4,59 (1H, m), 5,12 (2H, d, J = 1,5 Hz), 7,27 - 7,35 (5H, m).

EI-MS: m / z 265 $(M)^+$

[Ejemplo 12]

Síntesis de bencil (3R,4S)-3-(N-ciclopropil) carbamoil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato

(fórmula química 26)



Se añadieron sucesivamente 17,9 g de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (117 mmol), 16,9 ml de ciclopropilamina (244 mmol) y 22,4 g de clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (117 mmol) a una solución del ácido (3R,4S)-1-benciloxicarbonil-4-hidroxipirrolidina-3-carboxílico (25,9 g, 97,5 mmol) en 259 ml de tetrahidrofurano deshidratado bajo agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 5 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, seguido por la adición de 130 ml de acetato de etilo y 260 ml de ácido clorhídrico a una concentración de 1 mol / L y subsiguiente agitación durante 30 minutos. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se lavó con 26 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se recogió y se lavó con 130 ml de una solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio y 130 ml de salmuera al 28%. A esta capa, se le añadieron 39,0 g de sulfato de sodio anhidro y la mezcla se agitó durante 1 hora. El material insoluble se separó por filtración y se lavó con 52 ml de acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se le añadieron 156 ml de diisopropil éter y se trituró el producto. El polvo precipitado se recogió por filtración y se lavó con 39 ml de éter diisopropílico. El producto lavado se secó por soplado de aire a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 25,6 g de los cristales resultantes a 308 mL de acetato de etilo. La mezcla se calentó a una temperatura externa de 80° C durante 25 minutos con agitación, después se dejó enfriar al aire durante 40 minutos con agitación, después se enfrió en un baño de agua durante 5 minutos bajo agitación a una temperatura interna de 40° C, y después se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos a una temperatura interna de 25° C. El polvo precipitado se recogió por filtración y se lavó con 52 ml de diisopropil éter. El producto lavado se secó durante 1 hora por soplado de aire. El secado adicional del producto por soplado de aire a 60° C durante 16 horas produjo 14,5 g del compuesto del título en forma de cristales incoloros esponjosos (43% de rendimiento en las 3 etapas).

Punto de fusión: 132,0 - 133,4° C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 0,51 (2H, br s), 0,76 - 0,81 (2H, m), 2,70 - 2,79 (3H, m), 3,26 (1H, dd, J = 7,1, 11,0 Hz), 3,52 - 3,62 (1H, m), 3,72 - 3,90 (2H, m), 4,46 - 4,51 (1H, m), 5,12 (2H, s), 6,04 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,30 - 7,36 (5H, m).

CI-MS (positivo): m / z 305 $[M + H]^+$

$[\alpha]_D^{24}$ - 24,0 (c = 0,40, metanol)

Pureza óptica: 99,9% exceso enantiomérico

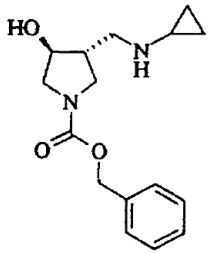
(Condiciones de HPLC)

Columna = CHIRAL CELL AD-RH (4.6φ x 150 mm), Daicel; precolumna = INERTSIL ODS-3 (4.0φ X 10 mm), GL Sciences; longitud de onda de detección = 210 mm, velocidad de flujo = 1,0 ml / min; fase móvil = ácido fosfórico diluido (1 a 1000 veces): acetonitrilo = 75:25; RT = 8,33 min.

[Ejemplo 13]

Síntesis de bencil (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato

(fórmula química 27)



A una solución de bencil (3R,4S)-3-(N-ciclopropil)carbamoil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (14,5 g, 47,6 mmol) en 116 ml de tetrahidrofurano deshidratado, se le añadieron 122 ml de una solución en tetrahidrofurano del complejo borano-tetrahidrofurano (1,17 mol / L, 143 mmol) gota a gota durante 20 minutos a una temperatura interna de 40 a 44° C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 7 horas. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción a una temperatura interna de 25° C o inferior. A una temperatura interna de 15 a 25° C, se añadieron 14,5 ml de agua gota a gota y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A una temperatura interna de 10 a 18° C, se añadieron 39,8 ml de trietilamina (286 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se calentó luego a reflujo durante 15 horas. Posteriormente, la mezcla fue dejó enfriar y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se le añadieron 44 ml de agua y la mezcla se extrajo con 102 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 73 ml de agua y se extrajo con 60 ml de ácido clorhídrico a una concentración de 2 mol / L. La capa acuosa se enfrió en un baño de agua con agitación y se añadieron 60 ml de una solución de hidróxido de sodio a una concentración de 2 mol / L a una temperatura interna de 20 a 28° C para ajustar el pH aproximadamente en 12. Esta mezcla se extrajo con 102 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 73 ml de salmuera al 28%. A la capa orgánica, se le añadieron 20,2 g de sulfato de sodio anhidro y se agitó la mezcla durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla se filtró a través de un tapón de algodón y se lavó con 22 ml de acetato de etilo. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida. El producto se secó a temperatura ambiente bajo presión reducida durante 1 hora para producir 14,3 g de un producto crudo del compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido. Este producto se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

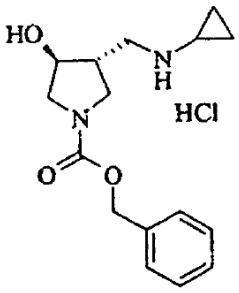
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 0,26 - 0,51 (4H, m), 2,9 - 2,19 (2H, m), 2,63 - 2,70 (1H, m), 2,93 - 3,07 (2H, m), 3,17 - 3,25 (1H, m), 3,61 - 3,69 (1H, m), 3,74 - 3,81 (1H, m), 4,4 - 4,9 (1H, m), 5,12 (2H, d, J = 2,0 Hz), 7,30 - 7,37 (5H, m).

CI-MS (positivo): m / z 291 $[M + H]^+$

[Ejemplo 14]

Síntesis de clorhidrato de bencil (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato

(fórmula química 28)



A 42,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno al 10% - metanol se le añadió gota a gota a una solución de bencil (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (13,9 g, equivalente a 46,4 mmol) en 195 ml de acetato de etilo bajo agitación a temperatura ambiente (la cristalización se produjo durante la adición). Una vez tuvo lugar la cristalización, la mezcla se agitó durante 15 minutos a una temperatura interna de 20 a 22° C. Posteriormente, se añadieron 390 ml de diisopropil éter gota a gota y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se lavó con 28 ml de éter diisopropílico. El producto lavado se secó durante 30 minutos por soplo de aire y adicionalmente se secó a 60° C durante 2 horas bajo presión reducida para producir 13,5 g del compuesto del título en forma de un polvo cristalino incoloro (92% de rendimiento en las 2 etapas).

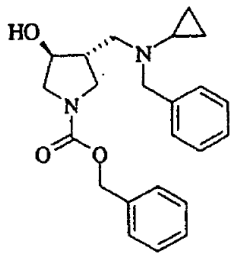
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 Mz) δ: 0,73 (2H, br s), 0,86 (2H, br s), 2,38 (1H, br s), 2,67 - 2,73 (1H, m), 2,95 - 3,01 (1H, m), 3,8 - 3,26 (3H, m), 3,52 - 3,66 (2H, m), 4,3 - 4,8 (1H, m), 5,07 (2H, d, J = 2,9 Hz), 5,47 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,30 - 7.40 (5H, m), 8,97 (2H, br s).

$[\alpha]_D^{24}$ -34,1 (c = 0,40, metanol)

[Ejemplo 15]

Síntesis de bencil (3R,4S)-3-(N-bencil-N-ciclopropil) aminometil-4-hidroxipirroliden-1-carboxilato

(fórmula química 29)



se añadieron 40 ml de etanol y 40 ml de agua a 13,5 g de clorhidrato de bencil (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (41,2 mmol) para disolver el compuesto. A esta solución, se le añadieron 7,62 g de bicarbonato de sodio (90,7 mmol) y 8,46 de bromuro de bencilo (49,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a una temperatura interna de 40 a 45º C. Posteriormente, se evaporó el etanol (aprox. 40 ml) a presión reducida y se añadieron 65 ml de acetato de etilo al residuo resultante. Esta mezcla se lavó dos veces con 65 ml de salmuera al 28%. La capa orgánica se secó sobre 15,0 g de sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (400 g de gel de sílice 60N (esférica, neutra), hexano: acetato de etilo = 2:1 → 1:1). Se recogió la fracción que contenía el producto objetivo y se concentró a presión reducida para producir 16,8 g del compuesto del título en forma de un material amorfo incoloro (cuantitativo).

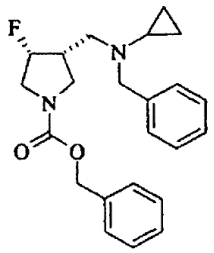
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 0,34 - 0,60 (4H, m), 1,77 - 1,84 (1H, m), 2,31 - 2,45 (1H, m), 2,54 - 2,73 (2H, m), 2,89 - 2,95 (1H, m), 3,18 (1H, ddd, J = 7,1, 10,7, 15,4 Hz), 3,26 - 3,37 (1H, m), 3,53 - 3,68 (3H, m), 3,84 - 3,91 (2H, m), 5,10 (2H, d, J = 2,4 Hz), 7,24 - 7,36 (10H, m).

ESI-MS (positivo): m / z 381 $[M + H]^+$

[Ejemplo 16]

Síntesis de bencil (3R,4R)-3-(N-bencil-N-ciclopropil) aminometil-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato

(fórmula química 30)



Se añadieron 9,16 ml de 1,8-diazabiciclo [5.4.0] undeca-7-eno (61,2 mmol) a una solución de bencil (3R,4S)-3- (N-bencil-N-ciclopropil)aminometil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (16,7 g, 40,8 mmol) en 167 ml de tolueno. Mientras se enfriaba esta solución en un baño de hielo bajo agitación, se añadieron 16,9 ml de fluoruro de perfluoro-1-octanosulfonilo (61,2 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a una temperatura interna de 3 a 5° C durante 1 hora. La capa superior se recogió y la capa inferior se extrajo dos veces con 50 ml de tolueno. Las capas de tolueno se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (500 g de gel de sílice 60N (esférica, neutra), hexano: acetato de etilo = 4:1). La fracción que contenía el producto objetivo se recogió y se concentró a presión reducida para producir 12,7 g del compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (82%).

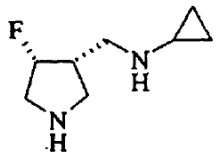
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 0,36 - 0,50 (4H, m), 1,77 - 1,83 (1H, m), 2,37 - 2,56 (1H, m), 2,60 - 2,70 (1H, m), 2,84 (1H, dd, J = 7,1, 12,5 Hz), 3,06 (1H, dt, J = 10,9, 16,9 Hz), 3,50 (1H, ddt, J = 3,8, 13,3, 40,1 Hz), 3,59 - 3,82 (4H, m), 4,92 - 5,08 (1H, m), 5,9 - 5,17 (2H, m), 7,21 - 7,40 (10H, m).

ESI-MS (positivo): m / z 383 $[M + H]^+$

[Ejemplo 17]

Síntesis de (3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina

(fórmula química 31)



Se añadieron 1,25 g de paladio al 10% sobre carbono suspendido en 25 ml de etanol a una solución de bencil (3R, 4R)-3-(N-bencil-N-ciclopropil) aminometil-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato (12,5 g, 32,7 mmol) en 100 ml de etanol. El aire en el sistema de reacción se sustituyó por argón, que fue sustituido luego por gas hidrógeno. En la atmósfera de hidrógeno (presión atmosférica), la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a una temperatura externa de 27° C. Posteriormente, la atmósfera en el sistema de reacción se sustituyó por argón y se añadieron 1,41 g de catalizador de paladio al 10% sobre carbono. La atmósfera en el sistema de reacción se reemplazó luego por el gas hidrógeno. En la atmósfera de hidrógeno (presión atmosférica), la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a una temperatura externa de 30° C. Posteriormente, la atmósfera en el sistema de reacción se sustituyó por argón y la mezcla se filtró a través de polvo de celulosa, que se lavó con 125 ml de etanol. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron bajo reducida presión. El secado del producto concentrado a presión reducida produjo 4,87 g de un producto crudo del compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (94% de rendimiento).

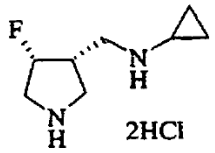
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 0,30 - 0,47 (4H, m), 2,00 (2H, br s) 2,12 - 2,17 (1H, m), 2,19 - 2,36 (1H, m), 2,76 - 2,82 (2H, m), 2,96 - 3,13 (3H, m), 3,24 (1H, dd, J = 13,7, 24,9 Hz), 5,10 (1H, dt, J = 3,9, 54,7 Hz).

CI-MS (positivo): m / z 159 $[M + H]^+$

[Ejemplo 18]

Síntesis de diclorhidrato de (3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina

(fórmula química 32)



A una solución de (3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (4,74 g, 30,0 mmol) en 15 ml de metanol, se le añadieron 60,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno al 10% - metanol gota a gota durante 10 minutos bajo agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadieron luego 75 ml de acetato de etilo gota a gota durante 10 minutos y la mezcla se agitó adicionalmente durante 10 minutos. Se añadieron adicionalmente 50 ml de acetato de etilo gota a gota durante 10 minutos y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se lavó con 100 ml de acetato de etilo. El producto lavado se secó a 50° C bajo presión reducida durante 4 horas para producir 4,98 g de el compuesto del título en forma de un polvo cristalino de color marrón tenue (72% de rendimiento).

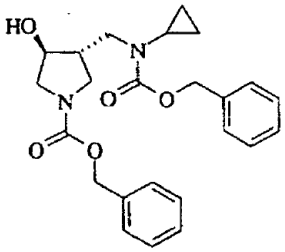
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 Mz) δ: 0,71 - 0,78 (2H, m), 0,88 - 0,99 (2H, m), 2,67 - 2,88 (2H, m), 3,04 (1H, t, J = 11,7 Hz), 3,14 (1H, dd, J = 7,3, 13,2 Hz), 3,30 (1H, dd, J = 6,3, 13,2 Hz), 3,47 - 3,63 (3H, m), 5,47 (1H, dt, J = 2,9, 52,7 Hz), 9,63 (4H, br s).

$[\alpha]_D^{24}$ 20,8 (c = 1,00, agua purificada)

[Ejemplo 19]

Síntesis de bencil (3S,4S)-3-(N-tert-benciloxicarbonil-N-ciclopropil) aminometil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato

(fórmula química 33)



A una solución de 654 mg de clorhidrato de bencil (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (2,00 mmol) en 2 ml de etanol y 2 ml de agua, se le añaden 504 mg de bicarbonato de sodio (6,00 mmol) y 512 mg de cloroformato de bencilo (3,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron 20 ml de acetato de etilo al residuo resultante. Esta mezcla se lavó con 20 ml de agua y luego 20 ml de salmuera al 28%. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice (50,2 g de gel de sílice 60N (esférica, neutra), hexano: acetato de etilo = 1:2). La fracción que contenía el producto objetivo se recogió y se concentró a presión reducida para producir 841 mg del compuesto del título en forma de un material amorfo incoloro (99% de rendimiento).

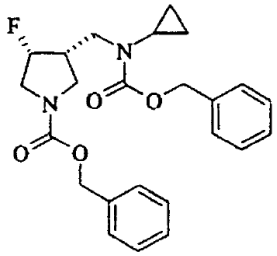
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 0,61 - 0,81 (4H, m), 2,32 - 2,39 (1H, m), 2,59 - 2,66 (1H, m), 3,14 - 3,31 (3H, m), 3,38 - 3,48 (1H, m), 3,64 - 3,74 (2H, m), 4,10 (1H, br s), 5,9 - 5,19 (4H, m), 7,30 - 7,40 (10H, m).

ESI-MS (positivo): m / z 425 $[M + H]^+$

[Ejemplo 20]

Síntesis de bencil (3S,4R)-3-(N-tert-benciloxicarbonil-N-ciclopropil) aminometil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato

(fórmula química 34)



Se añadieron 448 mg de 1,8-diazabiciclo [5.4.0] undeca-7-eno (2,94 mmol) y 1,48 g de fluoruro de perfluoro-1-octanosulfonilo (2,94 mmol) gota a gota a una solución de bencil (3R,4S)-3-(N-tert-benciloxicarbonil-N-ciclopropil) aminometil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (832 mg, 1,96 mmol) en 10 ml de tolueno con agitación en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora a una temperatura externa de 0 a 10° C. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (85,0 g de gel de sílice 60N (esférica, neutra), hexano: acetato de etilo = 2:1). La fracción que contenía el producto objetivo se recogió y se concentró bajo presión reducida para producir 266 mg del compuesto del título como un aceite viscoso de color amarillo pálido (32% de rendimiento)

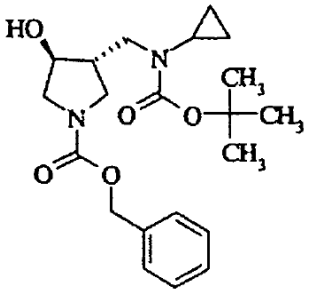
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 0,63 - 0,71 (2H, m), 0,80 - 0,83 (2H, m), 2,56 - 2,66 (2H, m), 3,21 - 3,31 (1H, m), 3,39 - 3,54 (2H, m), 3,57 - 3,62 (1H, m), 3,68 - 3,87 (2H, m), 4,99 - 5,18 (5H, m), 7,30 - 7,38 (10H, m).

ESI-MS (positivo): m / z 427 $[M + H]^+$

[Ejemplo 21]

Síntesis de bencil (3S,4S)-3-(N-tert-butoxicarbonil-N-ciclopropil) aminometil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato

(fórmula química 35)



Se añadieron 504 mg de bicarbonato de sodio (6,00 mmol) y 655 mg de di-t-butilo (3,00 mmol) a una solución de clorhidrato de bencil (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (654 mg, 2,00 mmol) en 2 ml de etanol y 2 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron 20 ml de acetato de etilo al residuo resultante. Esta mezcla se lavó con 20 ml de agua y 20 ml de salmuera al 28%. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (51,1 g de gel de sílice 60N (esférica, neutra), hexano: acetato de etilo = 1:2). La fracción que contenía el producto objetivo se recogió y se concentró a presión reducida para producir 757 mg del compuesto del título en forma de un material incoloro amorfo (97% de rendimiento).

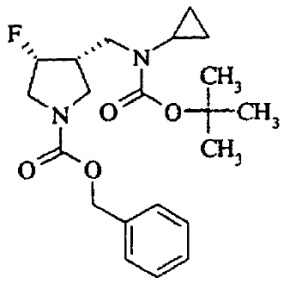
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 0,56 - 0,79 (4H, m), 1,46 (9H, d, J = 4,4 Hz), 2,27 - 2,34 (1H, m), 2,51 - 2,55 (1H, m), 3,15 - 3,41 (4H, m), 3,64 - 3,81 (2H, m), 4,8 - 4,12 (1H, m), 5,13 (2H, d, J = 2,9 Hz), 7,29 - 7,38 (5H, m).

ESI-MS (positivo): m / z 391 $[M + H]^+$

[Ejemplo 22]

Síntesis de bencil (3S,4R)-3-(N-tert-butoxicarbonil-N-ciclopropil) aminometil-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato

(fórmula química 36)



Se añadieron 436 mg de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undeca-7-eno (2,87 mmol) y 1,44 g de fluoruro de perfluoro-1-octanosulfonilo (2,87 mmol) gota a gota a una solución de bencil (3R,4S)-3-(N-tert-butoxicarbonil-N-ciclopropil)-aminometil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (744 mg, 1,91 mmol) en 10 ml de tolueno con agitación en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora a una temperatura externa de 1 a 10° C. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (80,1 g de gel de sílice 60N (esférica, neutra), hexano: acetato de etilo = 2:1). La fracción que contenía el producto objetivo se recogió y se concentró a presión reducida para producir 99,5 mg del compuesto del título como un aceite viscoso de color amarillo pálido (13% de rendimiento).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 Mz) δ: 0,61 - 0,62 (2H, m), 0,76 - 0,78 (2H, m), 1,46 (9H, d, J = 2,9 Hz), 2,49 - 2,64 (2H, m), 3,24 - 3,88 (6H, m), 5,1 - 5,18 (3H, m), 7,32 - 7,37 (5H, m).

ESI-MS (positivo): m / z 393 $[M + H]^+$

Aplicabilidad industrial

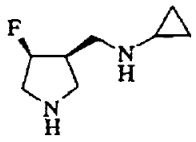
La presente invención proporciona un proceso industrialmente ventajoso para la producción de (3R, 4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina o enantiómeros de la misma. De acuerdo con el proceso de la presente invención, los compuestos de interés se producen a través de un nuevo compuesto intermedio en la producción de

(3R,4S)-3-ciclopropilcarbamoil-4-hidroxipirrolidina protegida en 1 o enantiómeros de la misma.

Permitiendo la producción industrialmente ventajosa de (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina o enantiómeros de la misma, se lleva a cabo el proceso de producción industrialmente ventajoso de derivados del ácido 10-(3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidinil)piridobenzoxazina-carboxílico, nuevos agentes antimicrobianos que no son sólo seguros y potentes, sino también son efectivos contra las bacterias resistentes a los fármacos que difícilmente puede ser eliminadas por medio de agentes antimicrobianos convencionales. Por lo tanto, se pueden proporcionar por medio de la presente invención productos farmacéuticos de alta calidad que usan estos agentes antimicrobianos.

REIVINDICACIONES

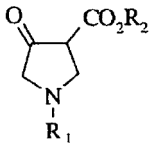
1. Un método para producir una 3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina ópticamente activa representada por la siguiente fórmula química (IX):



(IX)

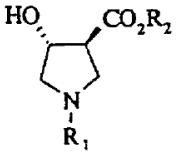
o un enantiómero de la misma y/o una sal o un hidrato de la misma, que comprende las etapas de:

hidrogenar asimétricamente, con un catalizador de metal de transición, un derivado del éster del ácido 4-oxo-3-pirrolidincarboxílico protegido en 1 representado por la siguiente fórmula general (I):



(I)

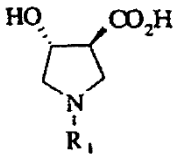
en la que R_1 es un grupo protector para el grupo amino; y R_2 es un grupo alquilo inferior, para obtener un derivado del éster del ácido 4-hidroxi-3-pirrolidincarboxílico ópticamente activo representado por la siguiente fórmula general (II):



(II)

en la que R_1 y R_2 son como se definió anteriormente, o un enantiómero del mismo;

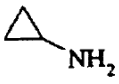
hidrolizar el grupo éster del compuesto de la fórmula general (II) para obtener un ácido 4-hidroxi-3-pirrolidin-carboxílico ópticamente activo representado por la siguiente fórmula general (III):



(III)

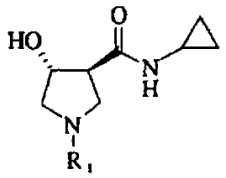
en la que R_1 es como se definió anteriormente, o un enantiómero del mismo;

condensación del compuesto de la fórmula general (III) con ciclopropilamina (IV):



(IV)

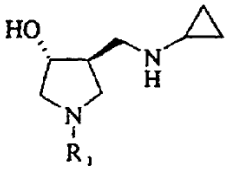
para obtener un derivado de la amida N-ciclopropil-4-hidroxi-3-pirrolidin-carboxílica ópticamente activa representada por la siguiente fórmula general (V):



(V)

en la que R_1 es como se definió anteriormente, o un enantiómero de la misma;

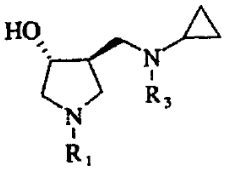
la reducción del grupo amida del compuesto de la fórmula general (V) para obtener un derivado de 4-hidroxi-3-ciclopropilaminopirrolidina ópticamente activo representado por la siguiente fórmula general (VI):



(VI)

en la que R_1 es como se definió anteriormente, o un enantiómero de la misma;

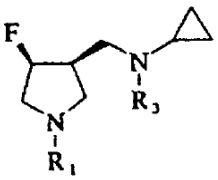
proteger el grupo amino del compuesto de la fórmula general (VI) para obtener un derivado de 4-hidroxi-3-ciclopropilamino pirrolidina ópticamente activa representado por la siguiente fórmula general (VII):



(VII)

en la que R_1 es como se definió anteriormente; y R_3 es un grupo protector para el grupo amino y es la misma definición que para R_1, o un enantiómero de la misma;

fluorar el grupo hidroxilo en la cuarta posición del compuesto de la fórmula general (VII) para obtener un derivado de 3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina ópticamente activo representado por la siguiente fórmula general (VIII):



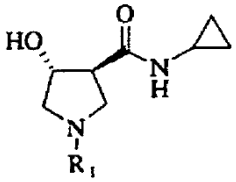
(VIII)

en la que R_1 y R_3 son como se definió anteriormente, o un enantiómero de la misma; y

remover los grupos protectores de amino R_1 y R_3 del compuesto de la fórmula general (VIII).

2. El método para producir una 3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina ópticamente activa o un enantiómero de la misma y/o una sal o un hidrato de la misma de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los grupos protectores de amino que R_1 y R_3 representan son cada uno un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo y un grupo p-metoxibencilo, o un grupo alcoxicarbonilo, tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propiloxicarbonilo, un grupo isopropiloxicarbonilo, un grupo butiloxicarbonilo, un grupo isobutiloxicarbonilo, un grupo tert-butiloxicarbonilo y un grupo benciloxicarbonilo.

3. Un derivado de N-ciclopropil-4-hidroxi-3-pirrolidin carboxamida representado por la siguiente fórmula general (V):



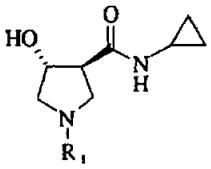
(V)

en la que R_1 es un grupo protector de amino, o un enantiómero del mismo.

4. El derivado de N-ciclopropil-4-hidroxi-3-pirrolidin-carboxamida, o un enantiómero del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el grupo protector de amino que R_1 representa es un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo y un grupo p-metoxibencilo, o un grupo alcoxicarbonilo, tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propiloxicarbonilo, un grupo isopropiloxicarbonilo, un grupo butiloxicarbonilo, un grupo isobutiloxicarbonilo, un grupo tert-butiloxicarbonilo, y un grupo benciloxicarbonilo.

5. El derivado de N-ciclopropil-4-hidroxi-3-pirrolidin-carboxamida, o un enantiómero del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el compuesto de la fórmula general (V) es el éster bencílico del ácido (3R,4S)-3-(N-ciclopropil)carbamoil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxílico, el éster bencílico del ácido (3S,4R)-3-(N-ciclopropil)carbamoil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxílico, el éster tert-butílico del ácido (3R,4S)-3-(N-ciclopropil) carbamoil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxílico, el éster tert-butílico del ácido (3S,4R)-3-(N-ciclopropil)carbamoil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxílico, (3R, 4S)-1-bencil-N-ciclopropil-4-hidroxi-3-pirrolidin carboxamida o (3S,4R)-1-bencil-N-ciclopropil-4-hidroxi-3-pirrolidin carboxamida.

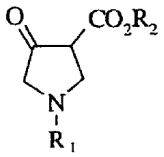
6. Un método para producir un derivado de la amida N-ciclopropil-4-hidroxi-3-pirrolidin carboxílica representada por la siguiente fórmula general (V):



(V)

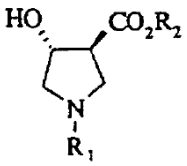
en la que R_1 es un grupo protector para el grupo amino, o un enantiómero del mismo, que comprende las etapas de:

hidrogenar asimétricamente, con un catalizador de metal de transición, un derivado del éster del ácido 4-oxo-3-pirrolidin carboxílico protegido en 1 representado por la siguiente fórmula general (I):



(I)

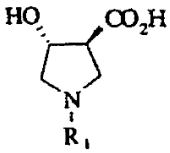
en la que R_1 es como se definió anteriormente; y R_2 es un grupo alquilo inferior, para obtener un derivado del éster del ácido 4-hidroxi-3-pirrolidin carboxílico ópticamente activo de la siguiente fórmula general (II):



(II)

en la que R_1 y R_2 son como se definió anteriormente, o un enantiómero del mismo;

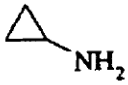
hidrolizar el grupo éster del compuesto de la fórmula general (II) para obtener un ácido 4-hidroxi-3-pirrolidin carboxílico ópticamente activo representado por la siguiente fórmula general (III):



(III)

en la que R_1 es como se definió anteriormente, o un enantiómero del mismo, y

la condensación del compuesto de la fórmula general (III) con ciclopropilamina (IV):



(IV)

7. El método para producir un derivado de amida N-ciclopropil-4-hidroxi-3-pirrolidin carboxílica, o un enantiómero del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el grupo protector de amino que R_1 representa un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo y un grupo p-metoxibencilo, o un grupo alcoxicarbonilo, tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propiloxicarbonilo, un grupo isopropiloxicarbonilo, un grupo butiloxicarbonilo, un grupo isobutiloxicarbonilo, un grupo tert-butiloxicarbonilo, y un grupo benciloxicarbonilo.