

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 694**

51 Int. Cl.:

C07D 207/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2010** **E 10749642 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.02.2015** **EP 2477964**

54 Título: **Procedimiento para preparar derivados de α -carboxamida**

30 Prioridad:

14.09.2009 US 242003 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.05.2015

73 Titular/es:

**CONVERGENCE PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)
90 High Holborn
London WC1V 6XX, GB**

72 Inventor/es:

ZAJAC, MATTHEW ALLEN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 536 694 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar derivados de α -carboxamida

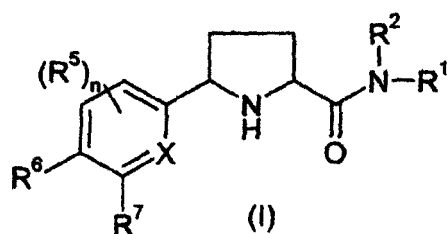
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar algunos derivados de α -carboxamida-pirrolidina. Particularmente, la invención se refiere a un procedimiento nuevo y útil para preparar derivados de α -carboxamida-pirrolidina, partiendo de un derivado de *N*-(difenilmetiliden)glicinato de alquilo y 1-(hetero)aril-2-propen-1-onas.

El procedimiento general descrito en la técnica para la preparación de tales derivados de α -carboxamida-pirrolidina (que son útiles como moduladores de canales de sodio de apertura regulada por potencial dependientes del uso) se reporta en la solicitud PCT WO2007/042250.

Sin embargo, hay una necesidad para el desarrollo de procedimientos alternativos para la preparación de tales derivados de α -carboxamida-pirrolidina, que sean capaces de tener una aplicación práctica para la fabricación a gran escala.

La presente invención proporciona un procedimiento particularmente ventajoso para preparar derivados de α -carboxamida-pirrolidina.

Así, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de derivados de α -carboxamida-pirrolidina de fórmula (I),



en donde

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquil(C_{3-6})-alquilo(C_{1-6}); o tales R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo saturado de 3, 4, 5 o 6 miembros no sustituido;

X es carbono o nitrógeno;

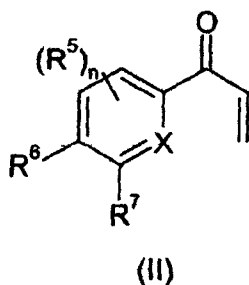
n es 0, 1 o 2, en donde cuando está presente, cada R^5 se selecciona independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, halo-alquilo C_{1-3} , hidroxil, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ;

R^6 o bien R^7 es $-O-R^8$, $-OCH_2R^8$, $-NCH_2R^8$ o $-(CH_2)_2R^8$, en donde el otro R^6 o R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es un anillo de fenilo o en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, halo-alquilo C_{1-3} , hidroxil, alcoxi C_{1-3} y halo-alcoxi C_{1-3} ; y

R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

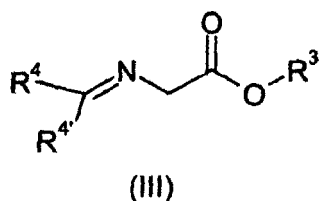
que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

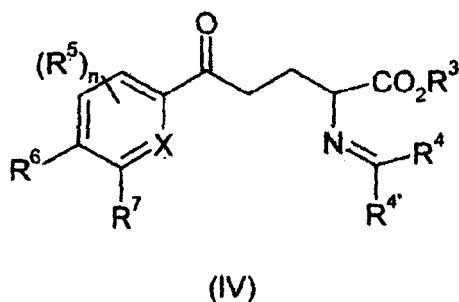


en donde X, R^5 , R^6 , R^7 y n son como se definieron anteriormente,

con un compuesto de fórmula (III)



en donde R^3 es alquilo C_{1-4} y R^4 y $R^{4'}$ pueden ser cada uno un anillo de fenilo opcionalmente sustituido en presencia de un disolvente aprótico orgánico, una base de amina, un ligando quiral y una sal de Cu(I) apropiada, bajo condiciones de tiempo y temperatura suficientes para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IV)



en donde X, R^5 , R^6 , R^7 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$ y n son como se definieron anteriormente; y en donde el ligando quiral se selecciona en el grupo que consiste en:

- aducto de etanol de (R)-1-[(S)-2-(Difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina;
- 10 aducto de etanol de (S)-1-[(R)-2-(Difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina;
- (R)-1-[(S)-2-Difenilfosfinoferrocenil]etildi-terc-butilfosfina;
- (S)-1-[(R)-2-Difenilfosfinoferrocenil]etildi-terc-butilfosfina;
- (R)-1-[(S)-2-(Diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina;
- (S)-1-[(R)-2-(Diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina;
- 15 (R)-1-[(S)-2-Difenilfosfino)-ferrocenil]etil-di-3,5-xililfosfina;
- (S)-1-[(R)-2-Difenilfosfino)-ferrocenil]etil-di-3,5-xililfosfina;
- (R)-1-[(S)-2-Di-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfino)-ferrocenil]-etildiciclohexilfosfina;
- (S)-1-[(R)-2-Di-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfino)-ferrocenil]etildiciclohexilfosfina,
- (R)-1-[(S)-2-Di-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfino)-ferrocenil]etildiciclohexilfosfina;
- 20 (S)-1-[(R)-2-Di-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfino)-ferrocenil]etildiciclohexilfosfina;
- (R)-1-[(S)-2-Di-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfino)-ferrocenil]etildi-(3,5-xilil)fosfina;
- (S)-1-[(R)-2-Di-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfino)-ferrocenil]etildi-(3,5-xilil)fosfina;
- (R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino)ferrocenil]-etildi-terc-butilfosfina;
- (S)-1-[(R)-2-Diciclohexilfosfino)ferrocenil]-etildi-terc-butilfosfina;
- 25 (R)-1-[(S)-2-Di-(4-trifluorometilfenil)fosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilfosfina;
- (S)-1-[(R)-2-Di-(4-trifluorometilfenil)fosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilfosfina;
- (R)-1-[(S)-2-(Di-2-furilfosfino)-ferrocenil]etildi-3,5-xililfosfina;
- (S)-1-[(R)-2-(Di-2-furilfosfino)-ferrocenil]etildi-3,5-xililfosfina;
- (R)-4-Isopropil-2-[(R)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina;

(S)-4-Isopropil-2-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina;

(S)-1-Difenilfosfino-2-[(R)- α -(N,N-dimetilamino)-o-difenilfosfinofenil]metil]ferroceno;

(R)-1-Difenilfosfino-2-[(S)- α -(N,N-dimetilamino)-o-difenilfosfinofenil]metil]ferroceno;

(R)-1-[(R)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]etilidi(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfina;

5 (S)-1-[(S)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]etilidi(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfina;

(R)-1-[(R)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]-etilidifenilfosfina;

(S)-1-[(S)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]-etilidifenilfosfina;

(S)-1-[(S)-2-{2'-Di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfinofenil}-ferrocenil]etilidi(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfina;

(R)-1-[(R)-2-{2'-Di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfinofenil}-ferrocenil]etilidi(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfina;

10 (α R, α R)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;

(α S, α S)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(R,R)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;

(α R, α R)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis(diciclohexilfosfino)-ferroceno;

(α S, α S)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(R,R)-1,1'-bis(diciclohexilfosfino)-ferroceno;

(α R, α R)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis[di(bis-(3,5-trifluorometil)fenil)-fosfino]ferroceno;

15 (α S, α S)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(R,R)-1,1'-bis[di(bis-(3,5-trifluorometil)fenil)-fosfino]ferroceno;

(α R, α R)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno;

(α S, α S)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno;

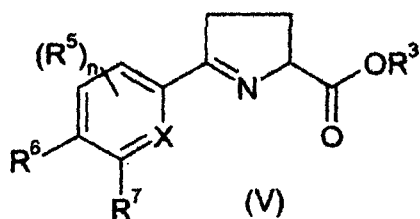
Diéter de hidroxiquinidina(antraquinona-1,4-diilo);

Diéter de hidroxiquinidina-2,5-difenil-4,6-pirimidinadiilo;

20 (S)-(-)-2,2'-Bis-(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo

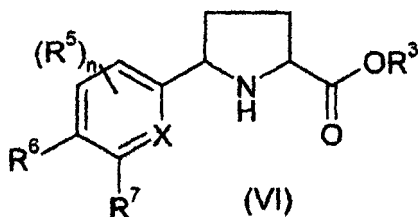
y (R)-(+)-2,2'-Bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) en medio ácido acuoso bajo condiciones de tiempo y temperatura suficientes para producir el compuesto de fórmula (V) después de la neutralización con una base apropiada



25 en donde X, R⁵, R⁶, R⁷, R³, R⁴, R^{4'} y n son como se definieron anteriormente;

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con Pt/C en una atmósfera de hidrógeno a presión elevada (tal como 0,2 MPa (2 atm)) en un disolvente prótico adecuado a temperatura ambiente durante un tiempo suficiente para dar un compuesto de fórmula (VI)



30 en donde X, R⁵, R⁶, R⁷, R³, R⁴, R^{4'} y n son como se definieron anteriormente;

y

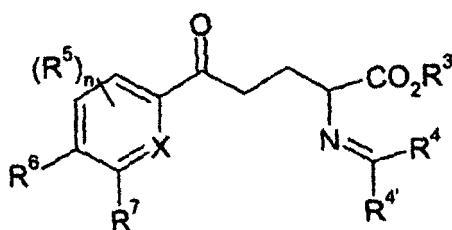
(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con una disolución de una amina apropiada NR¹R² (por ejemplo una disolución concentrada, tal como disolución 7 N o 11,2 M) en un disolvente prático apropiado (tal como metanol) y a la temperatura apropiada (por ejemplo temperatura ambiente) durante un periodo de tiempo suficiente para producir los compuestos de fórmula (I).

5

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser convertidos en sus sales farmacéuticamente aceptables correspondientes según procedimientos disponibles en la técnica y bien conocidos por el experto en la materia.

En una realización, el compuesto de fórmula (IV) producido en la etapa (a) del procedimiento descrito anteriormente se puede usar convenientemente de manera directa en la etapa (b) posterior sin ser aislado.

10 En un aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (IV) como compuesto intermedio del procedimiento descrito anteriormente.



(IV)

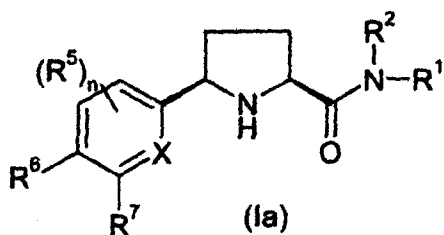
en donde X, R⁵, R⁶, R⁷, R³, R⁴, R^{4'} y n son como se definieron anteriormente.

En una realización, el compuesto de fórmula (VI) producido en la etapa (c) del procedimiento descrito anteriormente se puede usar convenientemente de manera directa en la etapa (d) posterior sin ser aislado.

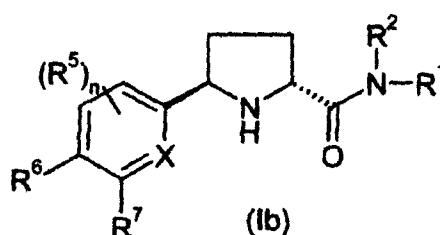
15

En una realización adicional, el compuesto de fórmula (IV) producido en la etapa (a) del procedimiento descrito anteriormente se puede usar convenientemente de manera directa en la etapa (b) posterior sin ser aislado y el compuesto de fórmula (VI) producido en la etapa (c) del procedimiento descrito anteriormente se puede usar convenientemente de manera directa en la etapa (d) posterior sin ser aislado.

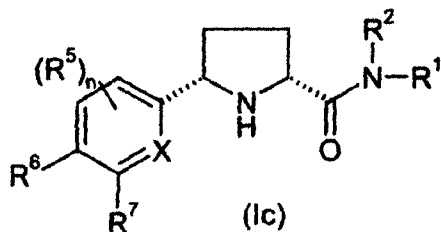
20 El experto en la técnica apreciará que pueden existir al menos cuatro posibles estereoisómeros para los compuestos de fórmula (I), es decir, los compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) y (Id). Estos se muestran a continuación:



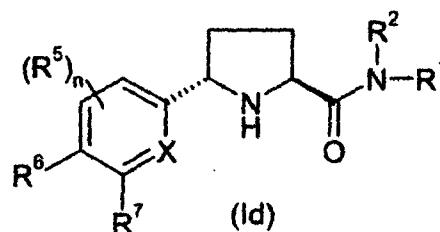
(Ia)



(Ib)

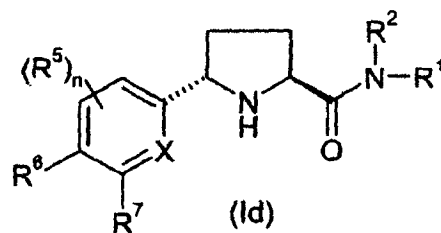
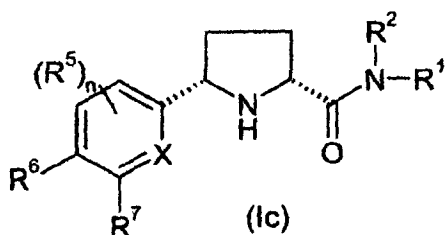
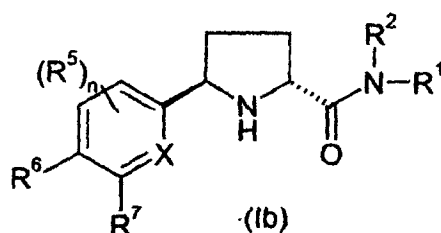
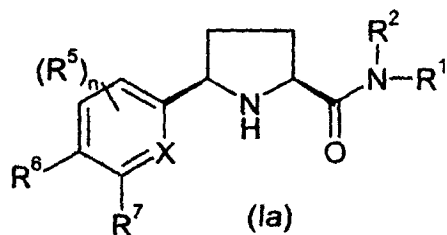


(Ic)



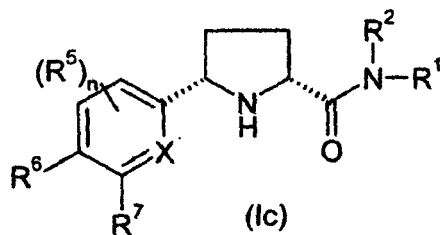
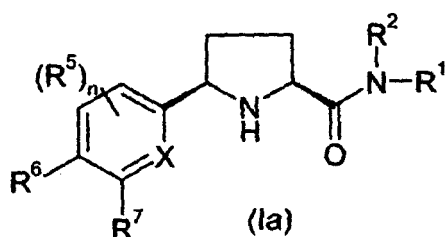
(Id)

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (la), (lb), (lc) o (ld)



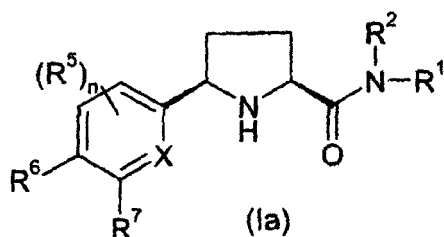
en donde R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, X, n y q son como se definieron anteriormente.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (la) o (lc)



en donde R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, X, n y q son como se definieron anteriormente.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (la)



en donde R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, X, n y q son como se definieron anteriormente.

A menos que se indique lo contrario, cualquier grupo alquilo es lineal o ramificado independientemente de si forma parte de otro grupo, por ejemplo, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi.

Como se emplea en la presente memoria, un grupo haloalquilo significa un grupo alquilo sustituido por uno o más átomos de halógeno. Un grupo haloalcoxi debe ser interpretado de manera similar.

El término anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros significa un grupo heterociclilo que contiene uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de hidrógeno y uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre; estando el carbono y los heteroátomos interconectados para formar un anillo. Por ejemplo furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tetrazolilo.

Halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

En una realización, X es carbono.

En otra realización, X es nitrógeno.

En una realización, n es 0 o 1. En otra realización n es 0.

- 5 En una realización, R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-6} . En una realización alternativa, R^1 y R^2 son ambos H.

En una realización, R^6 es $-OCH_2R^8$, y R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es un anillo de fenilo o bien un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (que contiene independientemente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre) en donde el anillo de fenilo o bien el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, halo-alquilo C_{1-3} , hidroxi, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

- 10

En una realización, R^9 es hidrógeno o metilo. En otra realización, R^9 es hidrógeno.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida.

- 15 Los ejemplos de disolventes apróticos que se pueden usar en la reacción incluyen THF, dimetoxietano, éter terc-butilmetílico, éter dietílico, éter diisopropílico, ciclohexano, tolueno, benceno, acetato de etilo, diclorometano, trietilamina y cualesquiera mezclas de los mismos.

Los ejemplos de bases de amina que se pueden usar en la reacción incluyen piridina, imidazol, 2,6-lutidina, piperidina, dibutilamina, diisopropilamina, feniletilamina, etilbutilamina, etilbutilamina, tetrametilguanidina (TMG), ciclohexil-tetrametilguanidina (CyTMG), butiltetraetilguanidina (n-BTEG), ciclohexil-tetraetilguanidina (CyTEG), tetraetilguanidina (TEG), t-butil-tetraetilguanidina (t-BTEG), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), t-butildimetilformamidina (t-BDMF), t-butildimetilacetamidina (t-BDMA), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina y mezclas de cualesquiera dos o más de los mismos.

- 20

Los ejemplos de sales de Cu(I) que se pueden usar en la reacción incluyen $Cu(MeCN)_4PF_6$, $Cu(MeCN)_4ClO_4$ y complejos de la forma CuX , donde $X = F, Cl, Br, I, -OSO_2Arilo$ y versiones solvatadas alternadas de los mismos.

- 25 Los ejemplos de disolventes próticos que se pueden usar en la reacción incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol, alcohol terc-amílico y mezclas de cualesquiera dos o más de los mismos.

Los ejemplos de medios ácidos que se pueden usar para la retirada del grupo difenilo incluyen mezclas acuosas de HF, HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , ácido trifluoroacético, ácidos sulfónicos y versiones tamponadas de los mismos.

- 30 Los ejemplos de bases que se pueden usar para la neutralización incluyen bases de metales alcalinos y metales alcalinotérreos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, bicarbonato de potasio y similares, piridina, imidazol, 2,6-lutidina, piperidina, dibutilamina, diisopropilamina, feniletilamina, etilbutilamina, etilbutilamina, tetrametilguanidina (TMG), ciclohexil-tetrametilguanidina (CyTMG), butiltetraetilguanidina (n-BTEG), ciclohexil-tetraetilguanidina (CyTEG), tetraetilguanidina (TEG), t-butil-tetraetilguanidina (t-BTEG), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), t-butildimetilformamidina (t-BDMF), t-butildimetilacetamidina (t-BDMA), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina y mezclas de cualesquiera dos o más de los mismos.

- 35

En una realización, para la etapa (a), el disolvente orgánico es tetrahidrofurano (THF).

En una realización, para la etapa (a), la base es DBU.

- 40 En una realización, para la etapa (a), el ligando es (S)-4-isopropil-2-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina.

En una realización, para la etapa (a), el complejo de Cu(I) es $Cu(MeCN)_4PF_6$.

En una realización, para la etapa (b) el medio ácido es H_2SO_4 1 M acuoso disuelto en THF.

En una realización, para la etapa (c), el catalizador es Pt/C al 5%.

- 45 En una realización, para la etapa (d), el compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con una disolución de amoniaco en metanol.

En una realización, para la etapa (a), el ligando es (S)-4-isopropil-2-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina y el complejo de Cu(I) es $Cu(MeCN)_4PF_6$.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) obtenido es (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida y

para la etapa (a) el compuesto de fórmula (II) es 1-(4-[2-fluorobenciloxi]fenil)-2-propen-1-ona, el ligando es (S)-4-isopropil-2-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina y el complejo de Cu(I) es $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$.

En una realización, para la etapa (a) la base es DBU, el ligando es (S)-4-isopropil-2-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina y el complejo de Cu(I) es $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$.

- 5 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) obtenido es (5*R*)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida y para la etapa (a) el compuesto de fórmula (II) es 1-(4-[2-fluorobenciloxi]fenil)-2-propen-1-ona; la base es DBU, el ligando es (S)-4-isopropil-2-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina y el complejo de Cu(I) es $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$.

En una realización, para la etapa (a) el disolvente orgánico es tetrahidrofurano (THF), la base es DBU, el ligando es (S)-4-isopropil-2-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina y el complejo de Cu(I) es $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$.

- 10 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) obtenido es (5*R*)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida y para la etapa (a) el compuesto de fórmula (II) es 1-(4-[2-fluorobenciloxi]fenil)-2-propen-1-ona, el disolvente orgánico es tetrahidrofurano (THF), la base es DBU, el ligando es (S)-4-isopropil-2-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina y el complejo de Cu(I) es $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$.

- 15 En una realización, para la etapa (a) el disolvente orgánico es tetrahidrofurano (THF), la base es DBU, el ligando es (S)-4-isopropil-2-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina y el complejo de Cu(I) es $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$, y para la etapa (b) el medio ácido es H_2SO_4 1 M acuoso disuelto en THF.

- 20 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) obtenido es (5*R*)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, para la etapa (a) el compuesto de fórmula (II) es 1-(4-[2-fluorobenciloxi]fenil)-2-propen-1-ona, el disolvente orgánico es tetrahidrofurano (THF), la base es DBU, el ligando es (S)-4-isopropil-2-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina y el complejo de Cu(I) es $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ y para la etapa (b) el medio ácido es H_2SO_4 1 M acuoso disuelto en THF.

En una realización, para la etapa (a) el disolvente orgánico es tetrahidrofurano (THF), la base es DBU, el ligando es (S)-4-isopropil-2-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina y el complejo de Cu(I) es $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$, para la etapa (b) el medio ácido es H_2SO_4 1 M acuoso disuelto en THF y para la etapa (c) el catalizador es Pt/C al 5%.

- 25 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) obtenido es (5*R*)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, para la etapa (a) el compuesto de fórmula (II) es 1-(4-[2-fluorobenciloxi]fenil)-2-propen-1-ona, el disolvente orgánico es tetrahidrofurano (THF), la base es DBU, el ligando es (S)-4-isopropil-2-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina y el complejo de Cu(I) es $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$, para la etapa (b) el medio ácido es H_2SO_4 1 M acuoso disuelto en THF y para la etapa (c) el catalizador es Pt/C al 5%.

- 30 En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) obtenido es (5*R*)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, para la etapa (a) el compuesto de fórmula (II) es 1-(4-[2-fluorobenciloxi]fenil)-2-propen-1-ona, el disolvente orgánico es tetrahidrofurano (THF), la base es DBU, el ligando es (S)-4-isopropil-2-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina y el complejo de Cu(I) es $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$, para la etapa (b) el medio ácido es H_2SO_4 1 M acuoso disuelto en THF, para la etapa (c) el catalizador es Pt/C al 5%, y para la etapa (d) el compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con una disolución de amoníaco en metanol.

- 35 La cantidad de disolvente utilizado en el procedimiento de la invención es preferiblemente al menos la cantidad necesaria para solubilizar la sal de carbamato presente.

Las reacciones químicas descritas anteriormente se describen generalmente en términos de su aplicación más amplia para la preparación de los compuestos de esta invención. Ocasionalmente, las reacciones pueden no ser aplicables como se describe a cada compuesto incluido dentro del alcance descrito. Los compuestos para los que esto ocurre serán reconocidos fácilmente por los expertos en la técnica. En todos los casos tales, cualquiera de las reacciones puede ser realizada con éxito mediante modificaciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica, p.ej., mediante protección apropiada de grupos interfirientes, cambiando a reactivos convencionales alternativos, mediante modificación de rutina de las condiciones de reacción, y similares, u otras reacciones descritas en la presente memoria o convencionales de otro modo, serán aplicables a la preparación de los compuestos correspondientes de esta invención. En todos los métodos preparativos, todos los materiales de partida son conocidos o preparables fácilmente a partir de materiales de partida conocidos.

Parte experimental

El siguiente ejemplo pretende ser una ilustración solamente, siendo la invención definida por las reivindicaciones que siguen.

- 50 En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se proporciona típicamente una referencia a una Preparación o Ejemplo mediante un número. Esto se proporciona meramente para ayudar al químico experto. El material de partida puede no haber sido preparado necesariamente a partir del lote al que se hace referencia.

En el Ejemplo, los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (NMR) fueron registrados en un instrumento Bruker a 400 MHz para protón y 100 MHz para carbono. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm (δ) usando la

línea del disolvente residual como patrón interno. Los patrones de desdoblamiento se designan como s, singlete; d, doble; t, triple; q, cuartete; m, multiplete, br, ancho. Los espectros de NMR se registraron a temperaturas que variaban de 15 a 25 °C. Los espectros de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) fueron adquiridos con un sistema Agilent Technology HP 1200 LC equipado con una Agilent Zorbax SB-C18 (50 x 3 mm, 1,8 µ) Rapid resolution HT como columna; las trazas cromatográficas DAD UV se toman típicamente en detector PDA; el método usó un gradiente 0-100%B en 3 minutos, con Fase Móvil A: Agua + 0,05% TFA; Fase Móvil B: acetonitrilo + 0,05% TFA y un flujo de 1,0 ml/min y una temperatura de 60 °C; λ = 220 nm. La Espectroscopía de Masas con Cromatografía Líquida (LC-MS) dio datos de Espectroscopía de masas de baja resolución (LRMS), y fueron obtenidos usando un Espectrómetro de Masas Agilent LC/MSD 1100 Series, que funcionaba en modo de ionización por electropulverización ES (+) y ES (-) acoplado con un instrumento de HPLC Agilent 1100 Series (descrito anteriormente).

Abreviaturas:

THF = tetrahidrofurano

DMSO = dimetilsulfóxido

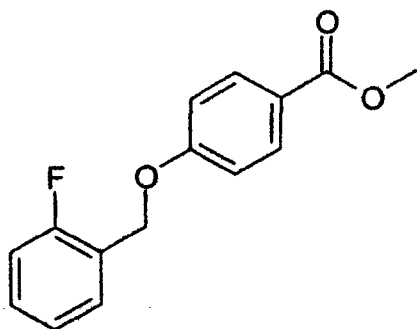
TBME = éter terc-butilmetílico

BHT = hidroxitolueno butilado

PTFE = Politetrafluoroetileno

DBU = diaza(1,3)biciclo[5.4.0]undecano

Preparación 1: 4-(2-fluorobenciloxi)benzoato de metilo (P1)



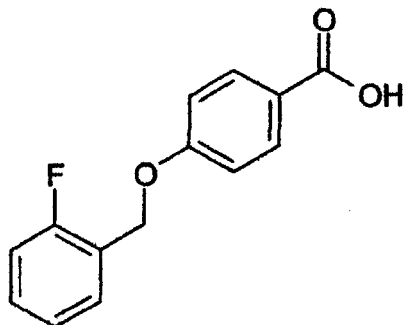
Se agitaron metilparabeno (8,85 g, 58,19 mmol) y K₂CO₃ (16,1 g, 116,38 mmol) en acetonitrilo (100 ml) durante 5 minutos, y después se añadió bromuro de 2-fluorobencilo (10 g, 52,9 mmol). Se calentó la suspensión hasta 50-55 °C y se mantuvo durante 2 horas. Después se enfrió la mezcla hasta 20-25 °C, se filtró, y la disolución del filtrado se concentró hasta un residuo espeso. Después el residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con una disolución de Na₂CO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró hasta un sólido. Después se agitó el sólido vigorosamente durante 1 hora en justo los suficientes hexanos para permitir la agitación (~40 ml) y después se enfrió hasta 0-5 °C. Después de 15 minutos, el producto se aisló por filtración y se lavó con ~25 ml de hexanos. Después de secar a vacío, se aisló **1** como un sólido blanco (13,1 g, 87% de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96-7,90 (2H, m), 7,57 (2H, td aparente, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,48-7,39 (1H, m), 7,30-7,21 (2H, m), 7,17-7,12 (2H, m), 5,22 (2H, s), 3,81 (3H, s).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 166,2, 162,4, 160,8 (d, J = 247 Hz), 131,6, 131,1 (d, J = 3,8 Hz), 131,0 (d, J = 8,3 Hz), 124,9 (d, J = 3,4 Hz), 123,5 (d, J = 14,1 Hz), 122,6, 115,8 (d, J = 21,0 Hz), 115,0, 64,2 (d, J = 3,4 Hz), 52,2.

LRMS (m/e) : 261,3 [MH]⁺.

Preparación 2: ácido 4-(2-fluorobenciloxi)benzoico (P2)



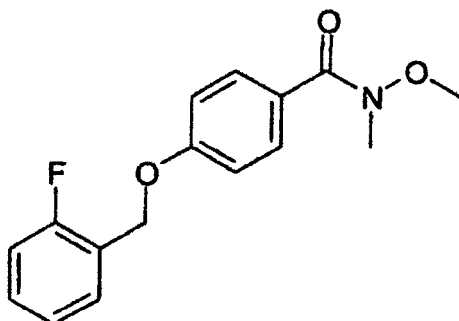
Se disolvió 4-(2-fluorobenciloxi)benzoato de metilo (P1, 10,0 g, 26,9 mmol) en metanol (60 ml) y THF (90 ml). Después se añadió una disolución de hidróxido de potasio al 45% (20 ml) y el exotermo resultante se controló mediante un baño de agua. Después de 1,5 días a 20-25 °C la disolución se convirtió en una suspensión espesa. Usando un baño de agua para controlar el exotermo, se añadieron 20 ml de HCl concentrado. Después se concentró la mezcla para retirar el THF y el metanol y se añadieron 150 ml de agua. El sólido se aisló por filtración y se lavó con 50 ml de agua. Después de secar a vacío, el compuesto del título fue aislado como un sólido blanco cristalino (9,4 g, 99% de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95-7,89 (2H, m), 7,58 (2H, td aparente, J = 7,5, 1,7 Hz), 7,48-7,41 (1H, m), 7,30-7,22 (2H, m), 7,16-7,10 (2H, m), 5,22 (2H, s).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 167,3, 162,1, 160,8 (d, J = 246 Hz), 131,7, 131,2 (d, J = 3,8 Hz), 131,0 (d, J = 8,3 Hz), 124,9 (d, J = 3,4 Hz), 123,8, 123,6, 115,8 (d, J = 21,0 Hz), 114,9, 64,2 (d, J = 3,4 Hz).

LRMS (m/e) 247,2 [MH]⁺.

15 Preparación 3: 4-(2-fluorobenciloxi)-N-metil-N-metoxibenzamida (P3)



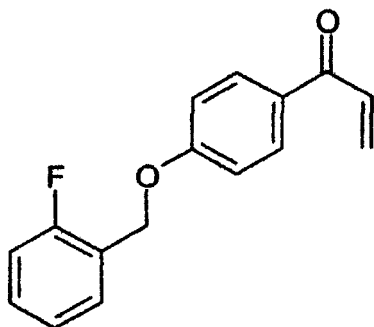
Se suspendió ácido 4-(2-fluorobenciloxi)benzoico (P2, 5,5 g, 22,3 mmol) en cloruro de tionilo (16,5 ml) y se calentó hasta 65 °C y se mantuvo durante 3 horas, tiempo durante el cual el reactor fue mantenido bajo un barrido lento de nitrógeno. Después se concentró la mezcla hasta un aceite espeso a alto vacío para retirar todas las trazas de cloruro de tionilo residual. Después el residuo se diluyó en CH₂Cl₂ (20 ml) y se enfrió a 0 °C. En un matraz independiente, se preparó una disolución de diaza(1,3)biciclo[5.4.0]undecano (DBU, 8,0 ml, 8,15 g, 53,52 mmol) e hidrocloreto de N-metoxi-N-metilamina (2,61 g, 26,76 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y se añadió lentamente a la disolución a 0 °C. Después de calentar a 20-25 °C, la mezcla se lavó con HCl 1 M y después con una disolución saturada de NaHCO₃. Después de secar sobre Na₂SO₄, la disolución se concentró hasta un residuo espeso. Después se purificó la mezcla por cromatografía en columna de desarrollo rápido eluyendo con 0 → 100% EtOAc/hexanos (gradiente). La concentración de las fracciones que contenían el compuesto del título dio un aceite que cristalizó tras reposar (6,0 g, 93% de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66-7,62 (2H, m), 7,58 (2H, td aparente, J = 7,5, 1,7 Hz), 7,48-7,41 (1H, m), 7,30-7,23 (2H, m), 7,12-7,07 (2H, m), 5,20 (2H, s), 3,55 (3H, s), 3,25 (3H, s).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168,9, 168,0 (d, J = 246 Hz), 163,0, 131,2 (d, J = 3,8 Hz), 130,9 (d, J = 8,2 Hz), 130,4, 126,9, 124,9 (d, J = 3,4 Hz), 123,8 (d, J = 14,8 Hz), 115,8 (d, J = 21,0 Hz), 114,4, 64,0 (d, J = 3,8 Hz), 60,9, 33,8.

LRMS (m/e) 290,3 [MH]⁺.

Preparación 4: 1-(4-[2-fluorobenciloxi]fenil)-2-propen-1-ona (P4).



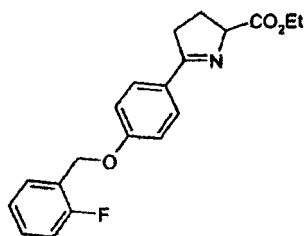
Se disolvió 4-(2-fluorobenciloxi)-*N*-metil-*N*-metoxibenzamida (P3, 6,0 g, 20,7 mmol) en THF (100 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió una disolución 1,0 M de bromuro de vinilmagnesio en THF (31 ml, 31 mmol) y se retiró el baño frío. Tras calentar a 20-25 °C, la mezcla se vertió en una disolución agitada vigorosamente de HCl 1 M. La mezcla resultante se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Después las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M, después con una disolución saturada de NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron hasta un residuo espeso. El producto se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido eluyendo con 0 → 40% acetona hexanos (gradiente). La concentración de las fracciones que contenían **4** dio un aceite que cristalizó tras reposar (4,83 g, 91% de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06-8,01 (2H, m), 7,59 (1H, td aparente, J = 7,5, 1,7 Hz), 7,48-7,38 (2H, m), 7,30-7,22 (2H, m), 7,21-7,16 (2H, m), 6,32 (1H, dd, J = 17,0, 2,0 Hz), 5,92 (1H, dd, J = 10,5, 2,0 Hz), 5,26 (2H, s).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 188,3, 162,6, 160,8 (d, J = 246 Hz), 132,5, 131,3, 131,2 (d, J = 3,8 Hz), 131,0 (d, J = 8,2 Hz), 130,3, 129,7, 124,9 (d, J = 3,1 Hz), 123,6 (d, J = 14,4 Hz), 115,8 (d, J = 21,0 Hz), 115,2, 64,3 (d, J = 3,4 Hz).

LRMS (m/e) 257,3 [MH]⁺.

Preparación 5: 5-(4-[2-fluorobenciloxi]fenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (P5)



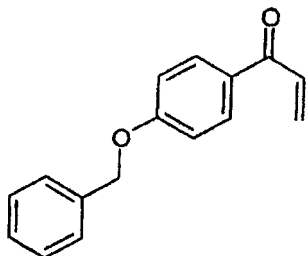
Se añadieron (S)-4-isopropil-2-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina (18,8 mg, 0,039 mmol) y Cu(MeCN)₄PF₆ (14,5 mg, 0,039 mmol) a un recipiente de reacción seco, inundado con nitrógeno. Después se añadió THF anhidro, desgasificado, inhibido con BHT (5,0 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a 20-25 °C. Después la disolución resultante se enfrió hasta -78 °C y se añadió una disolución de 1-(4-[2-fluorobenciloxi]fenil)-2-propen-1-ona (P4, 2,0 g, 7,80 mmol) y N-(difenilmetiliden)glicinato de etilo (2,29 g, 8,58 mmol) en THF (15 ml de volumen total) a lo largo de 1-2 minutos. Después de 3-5 minutos, se añadió una disolución de DBU (5,9 mg, 0,039 mmol) en THF (0,5 ml de volumen total). Después se agitó la disolución durante 8-12 horas -78° C. Después se calentó la mezcla de reacción hasta 0-5 °C y se añadió después H₂SO₄ 1 M (ac., 25 ml). Después se calentó la mezcla de reacción hasta 20-25 °C y se mezcló vigorosamente durante 2 horas. Después se vertió la mezcla en una disolución agitada rápidamente de NaHCO₃ (saturado, suficiente para llevar el pH a ≥ 7,0). Después de 5 minutos de agitación, la mezcla se extrajo dos veces con TBME y los extractos orgánicos se reunieron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron casi a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido eluyendo con 0 → 40% acetona/hexanos (gradiente). La concentración de las fracciones que contenían el compuesto del título dio un sólido cristalino (2,23 g, 84% de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85-7,80 (2H, m), 7,58 (1H, td aparente, J = 7,5, 1,7 Hz), 7,47-7,41 (1H, m), 7,30-7,22 (2H, m), 7,13-7,09 (2H, m), 5,21 (2H, s), 4,82-4,76 (1H, m), 4,14 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,13-3,02 (1H, m), 2,98-2,87 (1H, m), 2,32-2,21 (1H, m), 2,09-1,98 (1H, m), 1,22 (3H, t, J = 7,02 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 174,8, 173,1, 160,8 (d, J = 246 Hz), 160,6, 131,1 (d, J = 3,8 Hz), 130,9 (d, J = 8,3 Hz), 130,0, 127,1, 124,9 (d, J = 3,1 Hz), 123,9 (d, J = 14,4 Hz), 115,8 (d, J = 21,0 Hz), 115,0, 74,2, 64,0 (d, J = 3,8 Hz), 60,7, 35,3, 26,6, 14,4.

LRMS (m/e) 342,4 [MH]⁺.

Preparación 6: 1-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-2-propen-2-ona (P6).



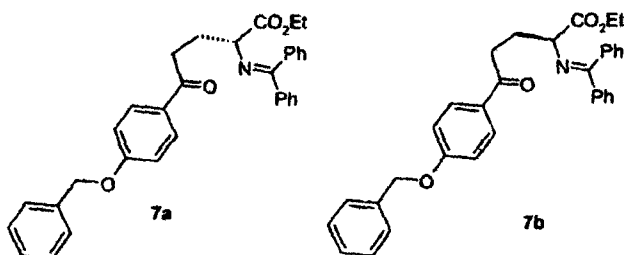
- 5 La 1-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-2-propen-2-ona se puede preparar a partir de *N*-metil-*N*-(metiloxi)-4-[(fenilmetil)oxi]benzamida usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la preparación de P4. La *N*-metil-*N*-(metiloxi)-4-[(fenilmetil)oxi]benzamida se puede preparar según procedimientos conocidos en la bibliografía (Cowart, M. et al. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 38).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05-8,00 (2H, m), 7,50-7,32 (6H, m), 7,18-7,14 (2H, m), 6,32 (1H, dd, J = 16,9, 2,1 Hz), 5,92 (1H, dd, J = 10,5, 2,1 Hz), 5,23 (2H, s).

- 10 ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 188,3, 162,8, 136,8, 132,5, 131,3, 130,1, 129,6, 128,9, 128,4, 128,2, 115,3, 69,9.

LRMS (m/e) 239,3 [MH]⁺.

Preparación 7a y 7b (2*R*)-2-[(difenilmetiliden)amino]-5-(4-[2-fluorobenciloxi]fenil)-5-oxopentanoato de etilo (P7a) y (2*S*)-2-[(difenilmetiliden)amino]-5-(4-[2-fluorobenciloxi]fenil)-5-oxopentanoato de etilo (P7b).



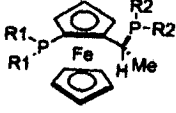
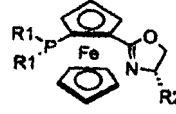
- 15 Se añadieron el Ligando (según la Tabla 1 reportada más adelante, 0,0084 mmol) y Cu(MeCN)₄PF₆ (3,13 mg, 0,0084 mmol) a un recipiente de reacción seco, inundado con nitrógeno. Después se añadió THF anhidro, desgasificado, inhibido con BHT (0,4 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a 20-25 °C. Después la disolución resultante se enfrió hasta -20 a -21 °C y se añadió una disolución de 1-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-2-propen-1-ona (P6, 100 mg, 0,42 mmol) y *N*-(difenilmetiliden)glicinato de etilo (123,5 mg, 0,462 mmol) en THF (0,5 ml de volumen total)
- 20 a lo largo de 1-2 minutos. Después de 1-5 minutos, se añadió una disolución de DBU (1,27 mg, 0,0084 mmol) en THF (0,1 ml de volumen total). Después se agitó la disolución durante 8-12 horas a -20 a -25 °C. Después de este tiempo las reacciones estuvieron completas y se diluyó una alícuota de cada mezcla de reacción en iPrOH al 10%/hexanos y se analizó por HPLC quiral. Se obtuvo una muestra analíticamente pura sometiendo la mezcla de reacción concentrada a cromatografía en columna de desarrollo rápido eluyendo con 0 → 40% acetona hexanos (gradiente). La concentración de las fracciones que contenían 7a y 7b (94:6) dio un jarabe espeso (187 mg, 88% de rendimiento).

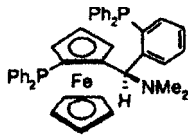
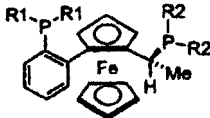
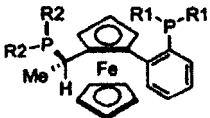
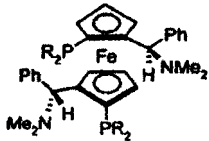
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91-7,86 (2H, m), 7,54-7,32 (13H, m), 7,13-7,07 (4H, m), 5,20 (2H, s), 4,11-4,05 (2H, m), 4,02 (1H, dd, J = 8,0, 4,8 Hz), 3,01-2,91 (2H, m), 2,27-2,21 (1H, m), 2,14-2,08 (1H, m), 1,16 (3H, t, J = 7,2 Hz).

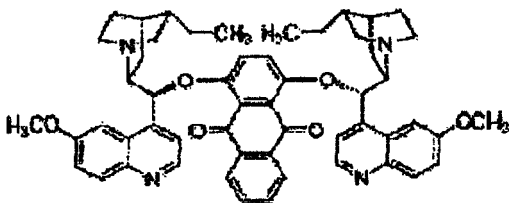
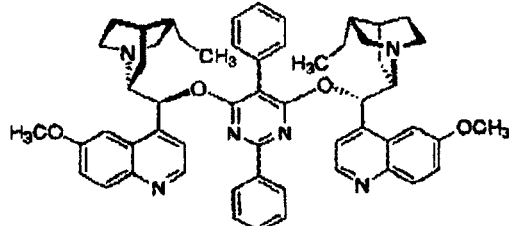
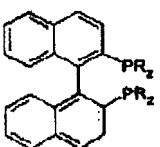
- 30 ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 197,3, 171,2, 170,0, 162,1, 138,8, 136,5, 135,6, 130,5, 130,1, 129,6, 128,7, 128,5, 128,2, 128,1, 128,0, 127,7, 127,3, 114,6, 69,4, 63,8, 60,5, 33,6, 27,7, 14,0.

Correspondiendo al ligando usado, la relación de **P7a** a **P7b** obtenida en base al área de pico se reporta a continuación en la Tabla 1.

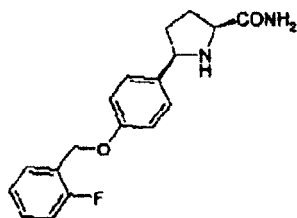
Tabla 1

Familia de ligandos	R1	R2	P7a	P7b
Josiphos aducto de etanol de (R)-1-[(S)-2-(Difenilfosfino)ferrocenil]etilciclohexilfosfina 	Ph	Cy	1	99
Josiphos (R)-1-[(S)-2-(Difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfina	Ph	<i>t</i> -But	7	93
Josiphos (R)-1-[(S)-2-(Diciclohexilfosfino)ferrocenil]etilciclohexilfosfina	Cy	Cy	68	32
Josiphos (R)-1-[(S)-2-(Difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-3,5-xililfosfina	Ph	3,5-dimetilfenilo	8	92
Josiphos (R)-1-[(S)-2-Di-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfino)-ferrocenil]etilciclohexilfosfina	3,5-di-(trifluorometil)fenilo	Cy	2,5	97,5
Josiphos (R)-1-[(S)-2-Di-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfino)-ferrocenil]etilciclohexilfosfina	3,5-dimetil-4-metoxifenilo	Cy	4	96
Josiphos (R)-1-[(S)-2-Di-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfino)-ferrocenil]etil-di-(3,5-xilil)fosfina	3,5-di-(trifluorometil)fenilo	3,5-dimetilfenilo	4	96
Josiphos (R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino)-ferrocenil]-etil-di-terc-butilfosfina	Cy	<i>t</i> -But	23	77
Josiphos (R)-1-[(S)-2-Di-(4-trifluorometilfenil)fosfino)-ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfina	4-trifluorofenilmetilo	<i>t</i> -But	6	94
Josiphos (R)-1-[(S)-2-(Di-2-furilfosfino)-ferrocenil]etil-di-3,5-xililfosfina	2-furanilo	3,5-dimetilfenilo	58	42
Naud  (R)-4-isopropil-2-[(R)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolona	Ph	<i>i</i> -Pr	94	6

Taniaphos  (S)-1-Difenilfosfino-2-[(R)-α-(N,N-dimetilamino)-o-difenilfosfinoftenil)metil]ferroceno			62	38
Walphos  (R)-1-[(R)-2-(2i-Difenilfosfinoftenil)ferrocenil]etildi(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfina	Ph	3,5-di-(trifluorometil)fenilo	33	67
Walphos (R)-1-[(R)-2-(2i-Difenilfosfinoftenil)ferrocenil]etildifenilfosfina	Ph	Ph	41	59
Walphos  (S)-1-[(S)-2-{2i-Di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfinoftenil}-ferrocenil]etildi(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfina	3,5-dimetil-4-metoxifenilo	3,5-di-(trifluorometil)fenilo	47	53
Mandyphos  (αR,αR)-2,2i-Bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1ibis(difenilfosfino)ferroceno	R = Ph		15	85
Mandyphos (αR,αR)-2,2i-Bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1ibis(diciclohexilfosfino)-ferroceno	R = Cy		60	40
Mandyphos (αR,αR)-2,2i-Bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1i-bis-[di(bis-(3,5-trifluorometil)fenil)-fosfino]ferroceno	R = 3,5-di-(trifluorometil)fenilo		74	26
Mandyphos (αR,αR)-2,2i-Bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1ibis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-fosfino]ferroceno	R = 3,5-dimetil-4-metoxifenilo		18	82

 Hidroquinidina (diéter de antraquinona-1,4-diílo)			54	46
 Diéter de hidroquinidina-2,5-difenil-4,6-pirimidinadiílo			61	39
 (R)-(+)-2,2'-Bis(di-<i>p</i>-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo	R = <i>p</i> -tolilo		89	11

Ejemplo 1: (5R)-5-(4-[2-fluorobenciloxi]fenil)-L-prolinamida (E1)



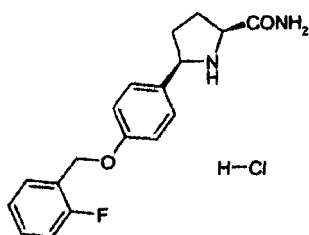
Se añadió una mezcla de Pt/C al 5% (Johnson Matthey B102022-5, 100 mg) a una disolución de 5-(4-[2-fluorobenciloxi]fenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (**P5**, obtenida como se reportó anteriormente, 1,0 g, 2,93 mmol) en etanol (12 ml). Después se añadió ácido acético (1,2 ml) y el recipiente de reacción se purgó con N₂ y después H₂. La mezcla se hidrogenó a 0,34 MPa (50 psi) de H₂ a 15-20 °C durante al menos 2 h. Tras completarse la reacción (monitoreado por absorción de H₂), la mezcla se filtró a través de celite, después a través de un filtro de PTFE de 0,2 µm y se concentró hasta aproximadamente 1,5 ml. La mezcla se diluyó con iPrOAc/TBME 1:1 y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃. Después de concentrar los orgánicos hasta un aceite residual espeso (986 mg, 98% de rendimiento bruto; tiempo de retención de LCMS 2,04 minutos, calculado 344,4 [MH]⁺, encontrado 344,3 [MH]⁺), se añadió una disolución de amoníaco en metanol (aprox. 7 M) en dos porciones (4 ml inicialmente y después 1 ml después de ~10 h). Después de completarse las adiciones, se agitó la reacción durante al menos 24 h a 15-20 °C. Tras completarse la reacción, la mezcla se concentró a sequedad. El sólido se suspendió en una mezcla de tolueno/TBME 1:1 (~4 ml) a 18-23 °C con mezcla vigorosa. Después de 2 h a 18-23 °C, se enfrió la mezcla hasta 0-5 °C y se mantuvo durante 1 h. El sólido se aisló por filtración y se lavó con TBME (~4 ml). El secado del sólido en una estufa de vacío a aproximadamente 40 °C dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (720 mg, 78% de rendimiento a partir de **P5**).

El análisis de la muestra obtenida, realizado en columna de HPLC analítica CHIRALCEL OJ (iPrOH al 10%/hexanos, 1 ml/min, temperatura ambiente), reveló la presencia en cantidades menores de (5*S*)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-D-prolinamida (enantiómero del compuesto del título); tiempos de retención: (5*S*)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-D-prolinamida 36,3 min (1,2%), E1 41,8 min (98,8%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,55 (1H, td aparente, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,45-7,32 (4H, m), 7,29-7,21 (2H, m), 7,14 (1H, br s), 7,00-6,95 (2H, m), 5,12 (2H, s), 4,10 (1H, dd, J = 9,4, 5,8 Hz), 3,56 (1H, dd, J = 9,4, 4,4 Hz), 2,14-1,96 (2H, m), 1,92-1,82 (1H, m), 1,47-1,36 (1H, m).

5 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 177,1, 160,3 (d, J = 246 Hz), 157,0, 137,1, 130,6 (d, J = 3,8 Hz), 130,3 (d, J = 8,3 Hz), 127,6, 124,5 (d, J = 3,4 Hz), 124,0 (d, J = 14,4 Hz), 115,3 (d, J = 21,0 Hz), 114,4, 63,5 (d, J = 3,8 Hz), 61,7, 59,9, 34,1, 30,4.

Ejemplo 2: hidrocloreto de (5R)-5-(4-[2-fluorobenciloxi]fenil)-L-prolinamida (E2)

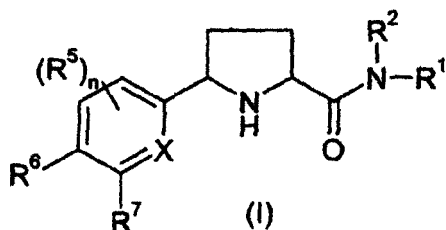


10 A una disolución de E1 (72 mg, 0,23 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (1,0 ml) y metanol (1,0 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (57,5 μl , 0,23 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 1,5 h y se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente, se trituró el residuo con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco (75 mg, 93% de rendimiento).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,89 (1H, br s), 8,12 (1H, s), 8,11 (1H, br s), 7,73 (1H, s), 7,60-7,39 (4H, m), 7,30-7,21 (2H, m), 7,13-7,06 (2H, m), 5,18 (2H, s), 4,66-4,56 (1H, m), 4,36-4,28 (1H, m), 2,42-1,94 (4H, m).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de α -carboxamida-pirrolidina de fórmula (I),



en donde

- 5 R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquil(C_{3-6})-alquilo(C_{1-6}); o tales R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo saturado de 3, 4, 5 o 6 miembros no sustituido;

X es carbono o nitrógeno;

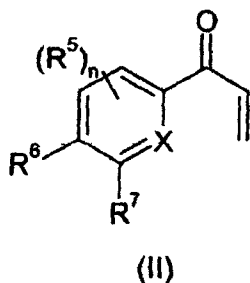
n es 0, 1 o 2, en donde cuando está presente, cada R^5 se selecciona independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, halo-alquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ;

- 10 R^6 o bien R^7 es $-O-R^8$, $-OCH_2R^8$, $-NCH_2R^8$ o $-(CH_2)_2R^8$, en donde el otro R^6 o R^7 es hidrógeno o R^5 ; y en donde R^8 es un anillo de fenilo o en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista que consiste en alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, halo-alquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y halo-alcoxi C_{1-3} ; y

R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

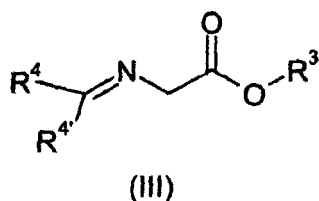
- 15 que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

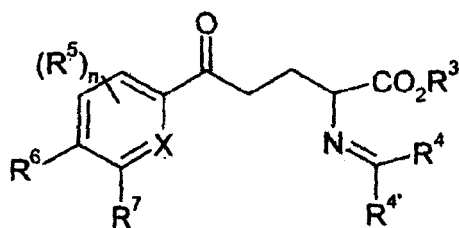


en donde X, R^5 , R^6 , R^7 y n son como se definieron anteriormente,

con un compuesto de fórmula (III)



en donde R^3 es alquilo C1-4 y R^4 y R^4' pueden ser cada uno un anillo de fenilo opcionalmente sustituido en presencia de un disolvente aprótico orgánico, una base de amina, un ligando quiral y una sal de Cu(I) apropiada, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IV)



(IV)

- 5 en donde X, R^5 , R^6 , R^7 , R^3 , R^4 , R^4' y n son como se definieron anteriormente; y en donde el ligando quiral se selecciona del grupo que consiste en:
- aducto de etanol de (R)-1-[(S)-2-(Difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina;
- aducto de etanol de (S)-1-[(R)-2-(Difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina;
- (R)-1-[(S)-2-Difenilfosfinoferrocenil]etildi-terc-butilfosfina;
- 10 (S)-1-[(R)-2-Difenilfosfinoferrocenil]etildi-terc-butilfosfina;
- (R)-1-[(S)-2-(Diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina;
- (S)-1-[(R)-2-(Diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina;
- (R)-1-[(S)-2-Difenilfosfino)-ferrocenil]etil-di-3,5-xililfosfina;
- (S)-1-[(R)-2-Difenilfosfino)-ferrocenil]etil-di-3,5-xililfosfina;
- 15 (R)-1-[(S)-2-Di-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfino)-ferrocenil]-etildiciclohexilfosfina;
- (S)-1-[(R)-2-Di-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfino)-ferrocenil]etildiciclohexilfosfina;
- (R)-1-[(S)-2-Di-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfino)-ferrocenil]etildiciclohexilfosfina;
- (S)-1-[(R)-2-Di-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfino)-ferrocenil]etildiciclohexilfosfina;
- (R)-1-[(S)-2-Di-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfino)-ferrocenil]etildi-(3,5-xilil)fosfina;
- 20 (S)-1-[(R)-2-Di-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfino)-ferrocenil]etildi-(3,5-xilil)fosfina;
- (R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino)ferrocenil]-etildi-terc-butilfosfina;
- (S)-1-[(R)-2-Diciclohexilfosfino)ferrocenil]-etildi-terc-butilfosfina;
- (R)-1-[(S)-2-Di-(4-trifluorometilfenil)fosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilfosfina;
- (S)-1-[(R)-2-Di-(4-trifluorometilfenil)fosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilfosfina;
- 25 (R)-1-[(S)-2-(Di-2-furilfosfino)-ferrocenil]etildi-3,5-xililfosfina;
- (S)-1-[(R)-2-(Di-2-furilfosfino)-ferrocenil]etildi-3,5-xililfosfina;
- (R)-4-Isopropil-2-[(R)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina;
- (S)-4-Isopropil-2-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina;
- (S)-1-Difenilfosfino-2-[(R)- α -(N,N-dimetilamino)-o-difenilfosfinofenil]metil]ferroceno;
- 30 (R)-1-Difenilfosfino-2-[(S)- α -(N,N-dimetilamino)-o-difenilfosfinofenil]metil]ferroceno;
- (R)-1-[(R)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]etildi(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfina;
- (S)-1-[(S)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]etildi(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfina;

(R)-1-[(R)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]-etildifenilfosfina;

(S)-1-[(S)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]-etildifenilfosfina;

(S)-1-[(S)-2-{2'-Di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfinofenil}-ferrocenil]etildi(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfina;

(R)-1-[(R)-2-{2'-Di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfinofenil}-ferrocenil]etildi(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfina;

5 (αR,αR)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;

(αS,αS)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(R,R)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;

(αR,αR)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis(diciclohexilfosfino)-ferroceno;

(αS,αS)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(R,R)-1,1'-bis(diciclohexilfosfino)-ferroceno;

(αR,αR)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis-[di(bis-(3,5-trifluorometil)fenil)-fosfino]ferroceno;

10 (αS,αS)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(R,R)-1,1'-bis-[di(bis-(3,5-trifluorometil)fenil)-fosfino]ferroceno;

(αR,αR)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno;

(αS,αS)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno;

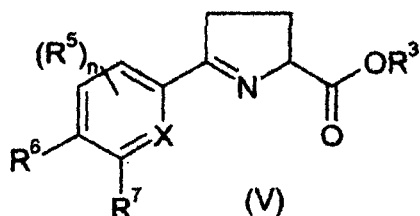
Diéter de hidroxiquinidina(antraquinona-1,4-dílo);

Diéter de hidroxiquinidina-2,5-difenil-4,6-pirimidinadiílo;

15 (S)-(-)-2,2'-Bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo

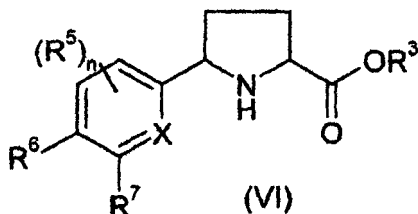
y (R)-(+)-2,2'-Bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) en medio ácido acuoso para producir el compuesto de fórmula (V) después de la neutralización con una base



20 en donde X, R⁵, R⁶, R⁷, R³, R⁴, R^{4'} y n son como se definieron anteriormente;

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con Pt/C en una atmósfera de hidrógeno a presión elevada en un disolvente prótico a temperatura ambiente para dar un compuesto de fórmula (VI)



en donde X, R⁵, R⁶, R⁷, R³, R⁴, R^{4'} y n son como se definieron anteriormente;

25 y

(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con una disolución de una amina NR₁R₂ en un disolvente prótico para producir los compuestos de fórmula (I).

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde para la etapa (a) el ligando es (S)-4-isopropil-2-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocen-1-il]oxazolina y el complejo de Cu(I) es Cu(MeCN)₄PF₆.

30 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de fórmula (I) obtenido es (5R)-5-(4-[(2-

fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, y para la etapa (a) el compuesto de fórmula (II) es 1-(4-[2-fluorobenciloxi]fenil)-2-propen-1-ona.

4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la presión elevada en la etapa (c) es 0,2 MPa (2 atm).
- 5 5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la amina en la etapa (d) está en una disolución concentrada de 7 N o 11,2 M.
6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el disolvente prático en la etapa (d) es metanol.
- 10 7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la etapa (d) se realiza a temperatura ambiente.