

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 976**

51 Int. Cl.:

C07D 207/09 (2006.01)

C07D 207/12 (2006.01)

C07D 207/16 (2006.01)

C07D 207/20 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2004 E 04788396 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 1693364**

54 Título: **Compuestos intermedios para la producción de derivados de ciclopropilamina ópticamente activos y procedimiento para la producción de los compuestos intermedios**

30 Prioridad:

12.12.2003 JP 2003415398

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

16.06.2015

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku
Toyko 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**FUJITA, MASAO;
KITAGAWA, YUTAKA y
MUTO, MAKOTO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 537 976 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

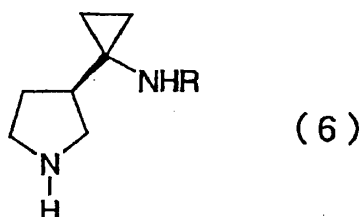
Compuestos intermedios para la producción de derivados de ciclopropilamina ópticamente activos y procedimiento para la producción de los compuestos intermedios

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos intermedios necesarios para la producción de un derivado de ciclopropilamina ópticamente activo representado por la siguiente fórmula (6):

[F1]



10

en donde R es un grupo protector para el grupo amino, que es útil para la construcción de un sustituyente en un compuesto de quinolona. Esta invención también se refiere a un procedimiento para producir los compuestos intermedios.

15

Técnica anterior

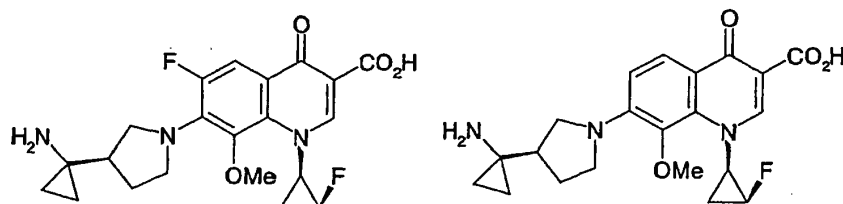
Los derivados de ácido quinolona carboxílico son ampliamente utilizados como agentes antibacterianos sintéticos en el campo médico. A pesar de tal utilidad, los derivados están cargados de problemas terapéuticamente graves debido a la creciente aparición de bacterias resistentes, tales como MRSA. Aun así, los derivados de ácido quinolona carboxílico no sólo exhiben una excelente capacidad de destruir MRSA sino también actividad antibacteriana contra bacterias Gram-positivas resistentes, sirviendo así como compuestos capaces de resolver los diversos problemas implicados en la resistencia de bacterias.

20

En la producción de un derivado de ácido quinolona carboxílico; p. ej., los derivados de ácido quinolona carboxílico mostrados más abajo, un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (6) tiene gran importancia para la construcción de un sustituyente presente en la posición 7 del mismo (Documentos de Patente 1 y 2).

25

[F2]



30

(Documento de Patente 1)

Documento de Patente 2

Hasta ahora se conocían varios métodos para la producción de un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (6)

(Documentos de Patente 1, 2, y 3).

35

[Documento de Patente 1] WO96/23782

[Documento de Patente 2] WO2002/40478

[Documento de Patente 3] WO96/39407

40

Descripción de la invención**Problemas a resolver por la invención**

Sin embargo, los métodos previos requieren la adopción de etapas largas de producción, y también tienen que ser sometidos o bien a la resolución a través de cromatografía en columna o bien a la resolución a través de

crystalización con el fin de obtener un compuesto ópticamente activo. Por tanto quedaban por resolver muchos problemas desde el punto de vista de las aplicaciones industriales.

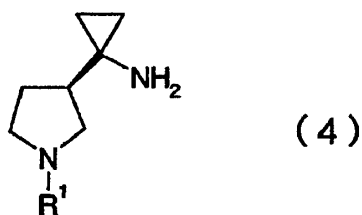
5 El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la producción de compuestos intermedios necesarios para la producción de un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (6), que permiten que el compuesto (6) sea sintetizado fácilmente a través de etapas de producción sencillas sin resolución óptica, y también proporcionar tales compuestos intermedios utilizados en el mismo.

Medios para llevar a cabo la invención

10 Los autores de la presente invención han encontrado que el compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (6) se puede obtener sin resolución óptica, a través del siguiente procedimiento sencillo: se obtiene un compuesto nitrilo (3) a partir de un pirrolidinol ópticamente activo fácilmente disponible (1) (descrito más adelante) a través de un compuesto (2); se hace reaccionar el compuesto nitrilo (3) con un reactivo que ha sido preparado a partir de un reactivo de titanio (IV) y un compuesto alquilmetálico, con el fin de obtener un compuesto (4); se protege el grupo amino sustituyente del compuesto (4) con un grupo protector R para producir de ese modo un compuesto (5); y se retira el grupo protector R¹ que ha sido protegido el grupo amino del anillo del compuesto (5). La presente invención completó con este descubrimiento.

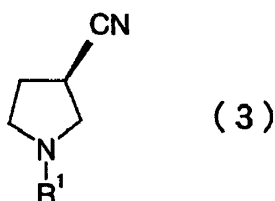
20 La presente invención proporciona un procedimiento para producir un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (4):

[F4]



25 (en donde R¹ representa un grupo protector del grupo amino) o una sal del mismo, en donde el grupo protector se selecciona entre bencilo, fenetilo, benciloxycarbonilo, metoxifenilo, difenilmetilo, y tritilo, caracterizado porque un reactivo preparado a partir de una de titanio (IV) y un reactivo alquilmetálico compuesto se hace reaccionar con un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (3):

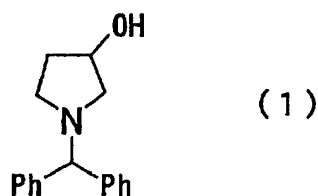
[F3]



30 en donde R¹ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis, y en donde el compuesto alquilmetálico es un compuesto etilmetálico.

La descripción también describe los siguientes compuestos que no son parte de la invención reivindicada; también se describen un compuesto representado por la fórmula (1):

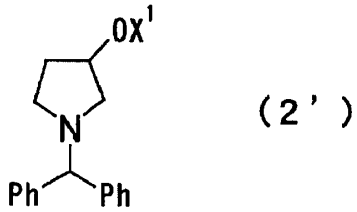
[F5]



35

o una especie ópticamente activa del mismo; un compuesto representado por la fórmula (2'):

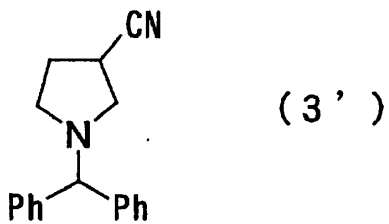
[F6]



en donde X¹ representa un grupo metanosulfonilo o un grupo p-toluenosulfonilo, o una especie ópticamente activa del mismo; un compuesto representado por la fórmula (3 '):

5

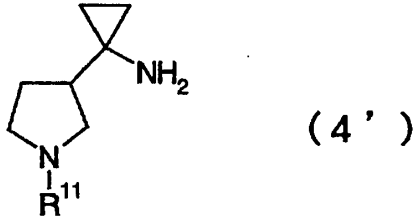
[F7]



10 o una especie ópticamente activa del mismo.

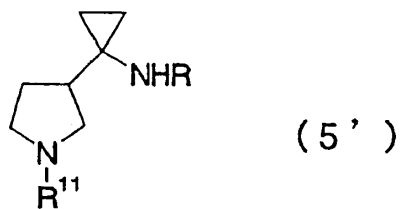
Un compuesto representado por la fórmula (4 '):

[F8]



15 en donde R¹¹ representa un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo metoxifenilo, un grupo difenilmetilo o un grupo tritilo, o una especie ópticamente activa del mismo, o una sal del compuesto o de la especie; un compuesto representado por la fórmula (5 '):

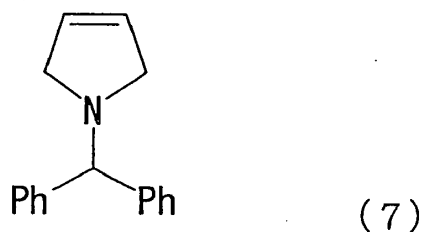
[F9]



20

en donde R¹¹ representa un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo metoxifenilo, un grupo difenilmetilo o un grupo tritilo, y R representa un grupo protector del grupo amino, o una especie ópticamente activos del mismo; y un compuesto representado por la fórmula (7).

[F10]



(7)

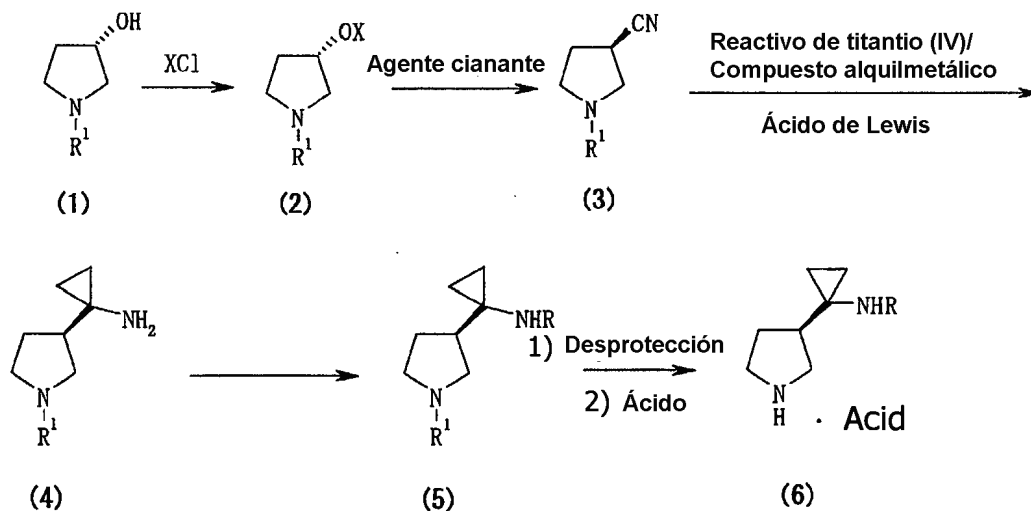
Efectos de la invención

5 Según la presente invención, un compuesto intermedio ópticamente activo representado por la fórmula (6), que es una materia prima útil para producir derivados de quinolona que exhiben una excelente actividad antibacteriana frente a, por ejemplo MRSA, pueden ser fácilmente sintetizados a través de un procedimiento sencillo sin resolución óptica.

10 Mejor modo de llevar a cabo la invención

Los compuestos intermedios descritos en la presente invención se producen a través del esquema de reacción siguiente:

[F11]



15 en donde R y R¹ representan grupos protectores de los grupos amino, y X representa un grupo alquilsulfonilo o un grupo arilsulfonilo.

20 Específicamente, un compuesto (2) obtenido a partir de un pirrolidino ópticamente activo (1) se convierte en un compuesto nitrilo ópticamente activo estereoquímicamente invertido (3), y el compuesto nitrilo (3) se hace reaccionar con un reactivo preparado a partir de un reactivo de titanio (IV) y un compuesto alquilmetálico, como se define en la reivindicación 1, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis, para producir de ese modo un compuesto ópticamente activo (4) que tiene la estereoestructura mantenida en forma del compuesto (3). El grupo amino sustituyente del compuesto ópticamente activo (4) es protegido con un grupo protector R, para producir de ese modo un compuesto (5).

25 El compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (6) se puede producir a través de la eliminación del grupo protector R¹ para el grupo amino del anillo.

El compuesto (1) se sintetiza fácilmente a través de la condensación de (3S)-hidroxipirrolidina y un compuesto aldehído o un compuesto cetona y la posterior reducción del producto condensado. La reacción puede proseguir en presencia de un ácido de Lewis. Alternativamente, el compuesto (1) puede ser producido mediante la reacción de (3S)-3-hidroxipirrolidina con un haluro de alquilo (el grupo alquilo puede estar sustituido con un grupo arilo) o con un agente de acilación (por ejemplo, cloruro de ácido, anhídrido de ácido). No se impone ninguna limitación concreta sobre el disolvente empleado en la reacción, siempre y cuando el disolvente no afecte negativamente a la reacción.

Alternativamente, el compuesto (1) puede obtenerse selectivamente a través de una hidrobioración asimétrica conocida de un compuesto de N-sustituido-3-pirrolina (J. Org. Chem., 47, 5074 (1982); J. Org. Chem., 51, 4296 (1986); JP-A-2003-040863; JP-A-2003-286255). De los compuestos de N-sustituido-3-pirrolina, es particularmente útil la 1-difenilmetil-3-pirrolina en la producción a escala industrial, puesto que la 1-difenilmetil-3-pirrolina se puede cristalizar y purificar con éter isopropílico. El compuesto de N-sustituido-3-pirrolina se puede obtener a través de la reacción de cis-1,4-dicloro-2-buteno con una alquilamina o una aralquilamina.

Los ejemplos del grupo protector R¹ para el grupo amino incluyen grupos alcoxicarbonilo tales como terc-butoxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y 2,2,2-triclorocarbonilo; grupos aralcoxicarbonilo tales como benciloxicarbonilo, parametoxibenciloxicarbonilo, y paranitrobenciloxicarbonilo; grupos acilo tales como formilo, acetilo, propanoilo, terc-butiloilo, pivaloilo, benzoilo; grupos aralquilo tales como bencilo, α -metilbencilo, tritilo, difenilmetilo (benzhidrido), paranitrobencilo, parametoxibencilo, y fenetilo; metoxifenilo; y grupos alcoxicarbonilamino tales como terc-butoxicarbonilamino. El grupo protector es preferiblemente bencilo, fenetilo, benciloxicarbonilo, metoxifenilo, difenilmetilo, tritilo, o un grupo similar, en particular preferiblemente difenilmetilo.

El compuesto (1) es preferiblemente de 1-difenilmetil-3-hidroxipirrolidina, en particular preferiblemente (3S)-1-difenilmetil-3-hidroxipirrolidina.

El compuesto (2) puede obtenerse por reacción del compuesto (1) con un cloruro de alquilsulfonilo que puede tener un sustituyente o con un cloruro de arilsulfonilo que puede tener un sustituyente en presencia de una base a través de un método habitual. Los ejemplos del cloruro de alquilsulfonilo incluyen cloruro de metanosulfonilo y cloruro de trifluorometanosulfonilo. Los ejemplos del cloruro de arilsulfonilo incluyen cloruro de fenilsulfonilo y cloruro de p-toluenosulfonilo.

El compuesto (2) se encuentra en un estado cristalino y por lo tanto tiene gran utilidad industrial, ya que se puede suprimir un procedimiento de purificación a través de cromatografía en columna como se describe en JP-A-1989-143852. El compuesto (2) es preferiblemente 1-difenilmetil-3-mesiloxipirrolidina o 1-difenilmetil-3-tosiloxipirrolidina, en particular preferiblemente (3S)-1-difenilmetil-3-mesiloxipirrolidina o (3S)-1-difenilmetil-3-tosiloxipirrolidina.

El compuesto (3) puede ser producido mediante reacción del compuesto (2) con un agente de cianuración. Los ejemplos del agente de cianuración incluyen cianuro de sodio, cianuro de potasio y cianuro de tetrabutilamonio. No se impone ninguna limitación particular sobre el disolvente de reacción, siempre y cuando el disolvente de reacción no afecte negativamente a la reacción.

La reacción implica inversión completa de la estereoestructura. Por lo tanto, el compuesto (3) tiene una estereoestructura que está completamente invertida con respecto a la del compuesto (2).

El grupo protector R¹ en el compuesto (3) es bencilo, fenetilo, benciloxicarbonilo, metoxifenilo, difenilmetilo, tritilo o, preferiblemente difenilmetilo. La 3-ciano-1-(1,1-difenilmetil)pirrolidina es un compuesto cristalino y por lo tanto tiene gran utilidad industrial, ya que se lleva a cabo fácilmente su purificación.

El compuesto (4) se obtiene mediante reacción del compuesto (3) con un reactivo de titanio (IV) y un compuesto alquilmetálico, tal como se define en la reivindicación 1. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un ácido de Lewis.

A continuación se describirán las cantidades del reactivo de titanio (IV) y del compuesto alquilmetálico empleado. La cantidad del reactivo de titanio (IV) empleado es de 1 a 5 veces, preferiblemente de 1 a 3 veces en moles la del compuesto (3). La cantidad de un reactivo de etil-Grignard es de 2 a 20 veces, preferiblemente 2 a 5 veces en moles la del compuesto (3). Cuando se añade un ácido de Lewis, la cantidad del ácido de Lewis empleado es de 0,5 a 5 veces, preferiblemente 1 a 3 veces en moles la del compuesto (3).

El reactivo de titanio es preferiblemente un alcóxido de titanio (IV). Se pueden emplear tetraalcóxidos de titanio (IV) o trialcóxidos de titanio (IV) sustituidos. Por ejemplo, se pueden emplear tetraisopropóxido de titanio (IV), triisopropóxido de metiltitanio (IV), triisopropóxido de clorotitanio (IV), o una sustancia similar. De estos, se prefiere un tetraalcóxido de titanio (IV), siendo particularmente preferido el tetraisopropóxido de titanio (IV).

El compuesto alquilmetálico es un compuesto etilmetálico, tal como un reactivo de etil-Grignard o dietilcinc.

El reactivo de etil-Grignard puede ser cloruro de etilmagnesio o bromuro de etilmagnesio, y éstos reactivos se pueden disolver en éter dietílico, tetrahidrofurano, o un disolvente similar. El reactivo de etil-Grignard es preferiblemente bromuro de etilmagnesio.

5 El dietilcinc, puede emplearse en solución y se puede disolver en éter, tetrahidrofurano, o un disolvente similar.

Los ejemplos del ácido de Lewis incluyen complejo de trifluoroboro · éter (por ejemplo, complejo de trifluoroboro · éter dietílico), complejo de trifluoroboro · tetrahidrofurano, metal halogenado (por ejemplo, cloruro de aluminio), y sales de metales alcalinos (p. ej., yoduro de litio), siendo preferidos el complejo de trifluoroboro · éter.

10 Los ejemplos del disolvente empleado en la reacción para la producción del compuesto (4) a partir del compuesto (3) incluyen compuestos éter (p. ej., tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, y dimetoxietano), compuestos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, y xileno) y compuestos cloruro (p. ej., cloruro de metileno y cloroformo), siendo particularmente preferidos los disolventes etéricos.

15 La temperatura de reacción es de -30 a 170°C, preferiblemente de 0 a 110°C. El compuesto (3), el reactivo de titanio (IV), y el reactivo de etil-Grignard se pueden hacer reaccionar durante 30 minutos a 3 horas. El ácido de Lewis se puede añadir al compuesto (3), reactivo de titanio (IV), y reactivo de etil-Grignard antes de la reacción, o después de hacer reaccionar los tres durante 30 minutos a 3 horas.

20 La reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera de gas inerte tal como gas nitrógeno o gas argón. El compuesto (3), el reactivo de titanio (IV), y el reactivo de etil-Grignard se pueden mezclar entre sí al mismo tiempo, o el compuesto (3) se pueden añadir después de mezclar el reactivo de titanio (IV) y el reactivo de etil-Grignard. Junto con el ácido de Lewis, se puede añadir un alcóxido tal como etóxido de sodio o isopropóxido de sodio.

25 En el compuesto producido (4) producido de este modo, se mantiene la estereoestructura del compuesto sustancia de partida (3).

30 El grupo protector R¹ en el compuesto (4) es bencilo, fenetilo, benciloxicarbonilo, metoxifenilo, difenilmetilo, o tritilo.

El compuesto (4) es preferiblemente 3-(1-aminociclopropil)-1-(1,1-difenilmetil)pirrolidina, en particular preferiblemente (3R)-3-(1-aminociclopropil)-1-(1,1-difenilmetil)pirrolidina .

35 Los ejemplos de la sal del compuesto (4) incluyen sales de ácidos inorgánicos (p. ej., hidrocloreuro, sulfato, y nitrato) y sales de ácidos orgánicos, tales como carboxilatos (p. ej., oxalato, tartrato, y mandelato).

40 El compuesto (5) se sintetiza a través de la protección del grupo amino sustituyente del compuesto (4). Los ejemplos del grupo protector R para dicho grupo amino incluyen grupos alcoxicarbonilo tales como terc-butoxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y 2,2,2-triclorocarbonilo; grupos aralquilocarbonilo tales como benciloxicarbonilo, parametoxibenciloxicarbonilo, y paranitrobenciloxicarbonilo; grupos acilo tales como formilo, acetilo, propanoilo, terc-butiloilo, pivaloilo, y benzoilo; grupos aralquilo tales como bencilo, α-metilbencilo, tritilo, difenilmetilo (benzhidrilo), paranitrobencilo, parametoxibencilo, y fenetilo; metoxifenilo; y grupos alcoxicarbonilamino tales como terc-butoxicarbonilamino. El grupo protector R es preferiblemente alcoxicarbonilo o acilo.

45 El compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (6) se produce a través de la eliminación del grupo protector R¹ para el grupo amino sustituyente del compuesto (5).

50 La reacción de desprotección se puede realizar a través del método descrito en el documento JP-A-2002-322148, que puede ser modificado apropiadamente dependiendo del tipo de grupo protector. El grupo protector que forma un éster puede ser eliminado a través de hidrólisis en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, o hidrogenocarbonato de sodio. Cuando el grupo protector que forma un éster es un grupo benciloxicarbonilo o similar, la hidrólisis se puede realizar en condiciones reductoras.

55 Preferiblemente, el derivado de ciclopropilamina ópticamente activo (6) producido de este modo se convierte en una sal con un ácido inorgánico (p. ej., ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido nítrico) o un ácido orgánico tal como ácido carboxílico (p. ej., ácido oxálico, ácido tartárico, o ácido mandélico ópticamente inactivos), ya que tal sal se purifica fácilmente para proporcionar un producto altamente ópticamente puro. La sal es en particular preferiblemente oxalato o hidrocloreuro.

60 Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación con más detalle por medio de ejemplos, que no se debe interpretar que limitan la invención a los mismos. Los Ejemplos 1-4, 6, 8 a 12 son Ejemplos de Referencia.

Ejemplo 1 -1-Difenilmetil-3-hidroxipirrolidina

Se disolvió benzofenona (5,47 g) en tetrahidrofurano bajo una atmósfera de argón. Se añadió tetraisopropóxido de titanio (IV) (13,3 ml) a la disolución a temperatura ambiente. Al cabo de 0,25 h, se añadió gota a gota a la mezcla (3S)-3-hidroxipirrolidina (2,61 g) en tetrahidrofurano (5,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al cabo de 1 h, se añadió polimetilhidrosiloxano (5,8 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó. Al cabo de 19 h, se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 28% en peso (60 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 0,5 horas. La temperatura de la mezcla de reacción se bajó a temperatura ambiente y después se extrajo con tolueno. La capa acuosa formada se extrajo de nuevo con tolueno, y las capas orgánicas se combinaron entre sí, se lavaron con salmuera saturada, y después se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida, para producir de ese modo un residuo cristalino. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, para proporcionar de ese modo el compuesto objetivo (4,65 g, rendimiento de 61,2%). El compuesto objetivo se purificó a través de recristalización en alcohol isopropílico.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,72-1,78 (1H, m), 2,12-2,26 (2H, m), 2,44 (1H, dd, $J = 5,0, 10,4$ Hz), 2,62-2,64 (1H, m), 2,76-2,81 (1H, m), 4,21 (1H, s), 4,31 (1H, s), 7,14-7,45 (10H, m)

Ejemplo 2 (3S)-1-Difenilmetil-3-mesiloxipirrolidina

Se disolvió (3S)-1-difenilmetil-3-hidroxipirrolidina (1,10 g) en cloruro de metileno (11 ml). Se añadió gota a gota trietilamina (1,1 ml) a la disolución, y la mezcla resultante se agitó enfriando con hielo.

Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,5 ml) a la mezcla de reacción, y la temperatura de la mezcla resultante se elevó a temperatura ambiente. Al cabo de 3 h, se añadió gota a gota hidrogenocarbonato de sodio saturado (13 ml) a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. La capa acuosa formada se extrajo de nuevo con cloruro de metileno, y las capas de cloruro de metileno se combinaron entre sí y después se lavaron con salmuera saturada.

La totalidad se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida, para proporcionar de ese modo el compuesto objetivo (1,52 g, cantidad cuantitativa).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,4 a 2,12 (1H, m), 2,25-2,34 (1H, m), 2,37-2,43 (1H, m), 2,66-2,72 (1H, m), 2,75-2,83 (2H, m), 2,96 (3H, s), 4,24 (1H, s), 5,15-5,19 (1H, m), 7,16-7,45 (10H, m)

Ejemplo 3 (3R)-3-Ciano-1-bencilpirrolidina

Se disolvió (3S)-1-bencil-3-mesiloxipirrolidina (2,56 g) en acetonitrilo (3,6 ml). Se añadió cianuro de tetrabutilamonio (4,95 g) a la disolución, y la mezcla se agitó a 65°C durante 6,5 horas. Se añadieron gota a gota hidrogenocarbonato de sodio saturado (13 ml) y tolueno a la mezcla de reacción, con lo cual se extrajo la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y a continuación se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, para proporcionar de ese modo el compuesto objetivo (1,42 g, rendimiento 76,2%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Ejemplo 4 (3R)-3-Ciano-1-(1,1-difenilmetil)pirrolidina

Se disolvió (3S)-1-difenilmetil-3-mesiloxipirrolidina (1,25 g) en acetonitrilo (1,75 ml). Se añadió a la disolución cianuro de tetrabutilamonio (1,87 g), y la mezcla se agitó a 65°C durante 12 horas. Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio saturado (7 ml) y tolueno gota a gota a la mezcla de reacción, con lo cual se extrajo la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida, con el fin de obtener cristales. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, para proporcionar de ese modo el compuesto diana (0,766 g, rendimiento 77,4%) en forma de cristales incoloros.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,7-2,25 (2H, m), 2,50-2,63 (2H, m), 2,68-2,78 (2H, m), 2,97-3,02 (1H, m), 4,25 (1H, s), 7,17-7,45 (10H, m)

Ejemplo 5 (3R)-3-(1-Aminociclopropil)-1-(1,1-difenilmetil)pirrolidina

Se disolvió (3R)-3-Ciano-1-(1,1-difenilmetil)pirrolidina (0,70 g) en tetrahidrofurano bajo una atmósfera de argón. Se añadieron a la disolución tetraisopropóxido de titanio (IV) (0,86 ml) y bromuro de etilmagnesio (1,78 ml, disolución en éter de 3 moles/L) a temperatura ambiente. Al cabo de 05 h, se añadió gota a gota a la mezcla complejo de trifluoroboro · éter dietílico (0,67 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 18 h, se añadió hidróxido de sodio acuoso de 2 moles/L (30 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó

durante 0,25 horas. El producto que precipitó se recogió mediante filtración y después se extrajo. La capa acuosa formada se extrajo de nuevo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron entre sí, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida, con el fin de obtener cristales. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, para proporcionar de ese modo el compuesto deseado (0,374 g, rendimiento 48%).

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.36-0.52(4H, m), 1,56-1,68 (3H, m), 1,90-1,95 (2H, m), 2,35-2,49 (2H, m), 2,50-2,56 (2H, m), 4,13 (1H, s), 7,15-7,45 (10H, m)

10 Ejemplo 6 (3R)-3-[1-(terc-Butoxicarbonilamino)ciclopropil]-1-(1,1-difenilmetil)pirrolidina

Se disolvió (3R)-3-(1-aminociclopropil)-1-(1,1-difenilmetil)pirrolidina (0,34 g) en alcohol terc-butílico (1,7 ml), y se añadió a la disolución hidróxido de sodio acuoso de 1 mol/L (3,0 ml), seguido de agitación. Se añadió a la mezcla dicarbonato de di-terc-butilo (0,40 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa acuosa formada se extrajo de nuevo con cloroformo y las capas orgánicas se combinaron entre sí, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida, para producir de ese modo cristales. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, para proporcionar de ese modo el compuesto diana (0,336 g, rendimiento 74%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,63-0,89 (4H, m), 1,44 (9H, s), 1,59-1,65 (1H, m), 1,82-1,96 (1H, m), 2,19-2,60 (5H, m), 4,14 (1H, m), 5,19 (1H, s), 7,14-7,45 (10H, m)

25 Ejemplo 7 (3R)-3-(1-Aminociclopropil)-1-bencilpirrolidina

Se disolvió (3R)-3-ciano-1-bencilpirrolidina (1,40 g) en tetrahidrofurano (21,0 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadieron a la disolución tetraisopropóxido de titanio (IV) (2,40 ml) y bromuro de etilmagnesio (5,00 ml, disolución de 3 mol/L en éter) a temperatura ambiente. Al cabo de 0,5 h, se añadió gota a gota a la mezcla complejo de trifluoroboro · éter dietílico (1,90 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 4 h, se añadió hidróxido de sodio acuoso de 2 moles/L (30 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 0,25 horas. El producto precipitado se recogió mediante filtración y después se extrajo. La capa acuosa formada se extrajo de nuevo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron entre sí, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida, para proporcionar de ese modo el compuesto objetivo en forma de un producto bruto (1,65 g).

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,35-0,55 (4H, m), 1,62-1,69 (3H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,39 (1H, dd, $J = 6,0, 9,2$ Hz), 2,56-2,59 (2H, m), 2,63 (1H, dd, $J = 7,6, 9,2$ Hz), 3,59 (2H, cab, $J = 12,8, 23,2$ Hz), 7,23-7,33 (5H, m)

40 Ejemplo 8 (3R)-3-[1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopropil]-1-bencilpirrolidina

Se disolvió (3R)-3-(1-aminociclopropil)-1-bencilpirrolidina bruta (1,65 g) en alcohol terc-butílico (8,3 ml), y se añadió a la disolución hidróxido de sodio acuoso de 1 mol/L (15,0 ml), seguido de agitación. Se añadió a la mezcla de reacción dicarbonato de di-terc-butilo (2,60 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa formada se extrajo de nuevo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron entre sí, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida, para producir de ese modo cristales. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, para proporcionar de ese modo el compuesto diana (0,675 g, rendimiento 28%) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,65-0,87 (4H, m), 1,44 (9H, s), 1,53-1,68 (1H, m), 1,84-1,95 (1H, m), 2,24-2,33 (2H, m), 2,45-2,51 (1H, m), 2,54-2,67 (1H, m), 2,68-2,79 (1H, m), 3,58 (2H, s), 5,06 (1H, s ancho), 7,24-7,32(5H, m)

55 Ejemplo 9 Monooxalato de (3R)-3-[1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopropil]pirrolidina Eliminación del grupo bencilo

Se disolvió (3R)-3-[1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopropil]-1-bencilpirrolidina (2,90 g, 9,16 mmol) en etanol (29,0 ml), y se añadió a la disolución paladio sobre carbono al 5% en una cantidad equimolar con respecto a la pirrolidina. Bajo una atmósfera de hidrógeno (presión atmosférica), la mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas (véase el documento JP-A-2002-322148). Después de que se haya consumido la sustancia de partida, la mezcla se dejó enfriar y después se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió alcohol isopropílico (4,4 ml) al residuo, y la mezcla se enfrió con hielo. Se añadió a la mezcla dihidrato de ácido oxálico (825 mg, 9,16 mmoles), y se añadió a la misma éter isopropílico (29,0 ml), seguido de agitación durante 1 hora. Los cristales que precipitaron se recogieron mediante filtración y después se secaron a presión reducida, para proporcionar de ese modo el compuesto objetivo (2,18 g, rendimiento del 75,2%).

Eliminación del grupo difenilmetilo

Se disolvió (3R)-3-[1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopropil]-1-(1,1-difenilmetil)pirrolidina (250 mg, 0,64 mmoles) en etanol (2,50 ml), y se añadió paladio sobre carbono al 5% a la disolución en una cantidad equimolar con respecto a la pirrolidina. Bajo una atmósfera de hidrógeno (presión atmosférica), la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas (véase el documento JP-A-2002-322148). Después de que se hayan consumido las sustancias de partida, la mezcla de reacción se dejó enfriar y a continuación se filtró. El producto filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió al residuo alcohol isopropílico (0,38 ml), y la mezcla se enfrió con hielo. Se añadió a la mezcla dihidrato de ácido oxálico (57,6 mg, 0,64 mmoles), y se añadió a la misma éter isopropílico (2,50 ml), seguido de agitación durante 1 hora. Los cristales que precipitaron se recogieron mediante filtración y después se secaron a presión reducida, para proporcionar de ese modo el compuesto objetivo (163,5 mg, rendimiento del 80,8%).

RMN H^1 (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 0,64(4H, s), 1,36 (9H, s), 1,57-1,68 (1H, m), 1,82-1,92 (1H, m), 2,81-2,86 (1H, m), 3,01-3,08 (1H, m), 3,15-3,24 (2H, m)

Ejemplo 10 (3S)-1-Difenilmetil-3-hidroxipirrolidina

Se disolvió (3S)-3-hidroxipirrolidina (2,0 g) en acetonitrilo (10,0 ml) enfriando con hielo. Se añadió a la disolución trietilamina (4,8 ml), y se añadió gota a gota bromodifenilmetano (5,7 g) en acetonitrilo (10,0 ml) a la mezcla, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Después de la terminación de la reacción, la materia insoluble se eliminó mediante filtración, y se añadieron agua y tolueno al producto filtrado, con lo cual se extrajo la capa orgánica. La capa acuosa formada se extrajo de nuevo con tolueno, y las capas orgánicas se combinaron entre sí, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida, para producir de ese modo un residuo cristalino. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, para proporcionar de ese modo el compuesto objetivo (5,2 g, rendimiento del 89,7%). El compuesto obtenido de este modo se puede cristalizar a través del tratamiento con hexano-acetato de etilo, alcohol-agua, y así sucesivamente.

Ejemplo 11 (3S)-1-Difenilmetil-3-tosiloxipirrolidina

Se disolvió (3S)-1-difenilmetil-3-hidroxipirrolidina (4,00 g) en cloruro de metileno (11 ml), y la disolución se agitó enfriando con hielo. Se añadió gota a gota trietilamina (3,3 ml) a la mezcla de reacción, y se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (3,61 g) a la mezcla resultante, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas y después a 40°C durante 4,5 horas. Puesto que las sustancias de partida se mantuvieron parcialmente sin consumir, se añadieron a la mezcla de reacción trietilamina (1,1 ml) y cloruro de p-toluenosulfonilo (1,5 g) y después se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se extrajo con agua y cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida, para producir de ese modo un residuo cristalino. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, para proporcionar de ese modo el compuesto objetivo (4,40 g, rendimiento del 68,5%). El compuesto obtenido de este modo se purificó mediante recristalización en alcohol isopropílico.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,93-1,99 (1H, m), 2,09-2,14 (1H, m), 2,29-2,35 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,60-2,64 (3H, m), 4,17 (1H, s), 4,95-4,98 (1H, m), 7,13-7,40 (12H, m), 7,75 (2H, J = 7,6 Hz, d).

Ejemplo de referencia 1 1-difenilmetil-3-pirrolina

Se disolvió cis-1,4-dicloro-2-buteno (15,4 g) en metanol (100,0 ml). Se añadieron a la disolución aminodifenilmetano (18,3 g), acetato de sodio (16,4 g), y yoduro de potasio (1,0 g), y la mezcla se agitó a 65°C durante 6,5 horas. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno e hidróxido de sodio acuoso de 1 mol/L, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió éter isopropílico al residuo, y la mezcla se calentó. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró. Los cristales formados se recogieron a través de filtración. Los cristales se lavaron adicionalmente con una pequeña cantidad de éter isopropílico, para proporcionar de ese modo el compuesto objetivo (11,62 g, rendimiento 41%) en forma de cristales de color blanco.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,38 (4H, s), 4,57 (1H, s), 5,79 (2H, s), 7,15 (2H, J = 7,6 Hz, t), 7,27 (4H, J = 7,6 Hz, t), 7,49 (4H, J = 7,6 Hz, d)

Ejemplo 12 (3S)-1-Difenilmetil-3-hidroxipirrolidina

Se suspendió borohidruro de sodio (0,235 mg) en tetrahidrofurano (2,0 ml) en un flujo de argón, y la suspensión se enfrió con hielo. Se añadieron gota a gota a la suspensión un α -pineno ópticamente activo (0,63 ml) y complejo de trifluoruro de boro · éter (0,25 ml), y la mezcla se agitó durante 12 horas. Se añadió 1-difenilmetil-3-pirrolina (0,24 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 9 horas. Después de eso, se añadieron gota a gota a la mezcla de reacción peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (2 ml) e hidróxido de sodio acuoso de 6

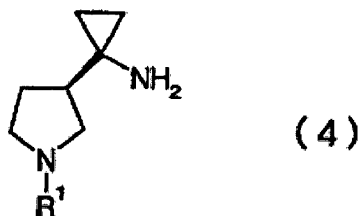
ES 2 537 976 T3

5 moles/L (2 ml). Al cabo de 3 h, la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno, y la capa orgánica formada se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida, para producir de ese modo residuo cristalino. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, para proporcionar de ese modo el compuesto deseado (0,200 g, rendimiento 79%). El análisis de HPLC (a través del uso de un Daicel Chiral Pack AD-RH) del compuesto obtenido de este modo indica que el compuesto tiene una pureza óptica de 72% ee.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (4):

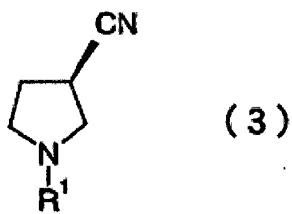
[F2]



5 En donde

R¹ representa un grupo protector para el grupo amino, o una sal del mismo, en donde el grupo protector se selecciona entre bencilo, fenetilo, benciloxycarbonilo, metoxifenilo, difenilmetilo, y tritilo, **caracterizado porque** un reactivo preparado a partir de un reactivo de titanio (IV) y un compuesto alquilmetálico se hacen reaccionar con un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (3):

[F1]



10 en donde R¹ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis, y en donde el compuesto alquilmetálico es un compuesto etilmetálico.

15 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el reactivo de titanio (IV) es un alcóxido titanio (IV).

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el reactivo de titanio (IV) es tetraisopropóxido de titanio (IV), triisopropóxido de metiltitanio (IV), o triisopropóxido de clorotitanio (IV).

20 4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto etilmetálico es un reactivo de etil-Grignard o un dietilcinc.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el reactivo de etil-Grignard es cloruro de etilmagnesio o bromuro de etilmagnesio.

25 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el reactivo de etil-Grignard es bromuro de etilmagnesio.

30