

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 078**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 207/14 (2006.01)

C07D 471/02 (2006.01)

C07D 207/08 (2006.01)

C07D 207/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2012 E 12840749 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2679588**

54 Título: **Método de síntesis asimétrica, material de partida relacionado y método de preparación de (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano**

30 Prioridad:

14.10.2011 CN 201110312411

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

13.10.2015

73 Titular/es:

**SHANGHAI PUYI CHEMICAL TECHNOLOGY CO., LTD. (100.0%)
3th Floor Building 11, No. 201 Min Yi Road,
Songjiang District
Shanghai 201612, CN**

72 Inventor/es:

**SHENTU, XIAOBO;
QI, YANTAO;
XIE, LINGSHI y
WANG, BO**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ LÓPEZ-MENCHERO , Álvaro Luis

ES 2 548 078 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

Método de síntesis asimétrica, material de partida relacionado y método de preparación de (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano

5

Campo de la tecnología

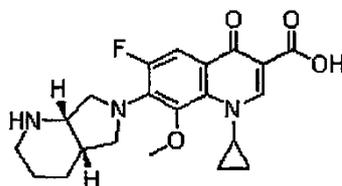
La presente invención se refiere al campo técnico de la preparación de un producto intermedio de medicina, y en particular se refiere al campo técnico de preparación de un producto intermedio quiral de la quinolona moxifloxacina antibacteriana, específicamente un método de síntesis asimétrica de un producto intermedio quiral (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano de la quinolona moxifloxacina antibacteriana, y simultáneamente, la presente invención se refiere además a un material de partida, el compuesto pirrolidin-3-cetona, para preparar el producto intermedio y una método de preparación para el mismo.

10

15 **Descripción de técnicas relacionadas**

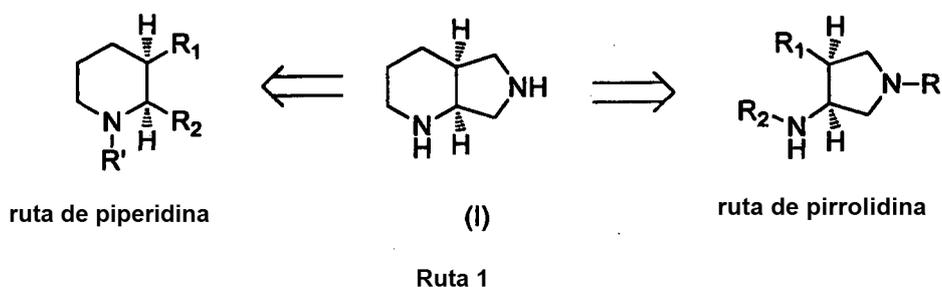
Como antibiótico de amplio espectro de quinolona de tercera generación, la moxifloxacina se ha usado ampliamente para el tratamiento clínico de infecciones de las vías respiratorias desde 1999, tal como neumonía adquirida, exacerbación de aguda de bronquitis crónica, sinusitis bacteriana aguda, etc.

20



moxifloxacina

25 El (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano (I) es un producto intermedio quiral clave de la moxifloxacina y su estructura molecular consiste en dos estructuras de esqueleto, es decir, piperidina y pirrolidina, y dos centros quirales, y los métodos de preparación que se han informado se clasifican principalmente como dos rutas de síntesis: la ruta de piperidina y la ruta de pirrolidina (ruta 1).



30

En cuanto a la ruta de piperidina, se ha informado de multitud de métodos de síntesis y también se han convertido en los procesos que se emplean en la actual producción industrial, todos estos procesos implican el uso de ácido 3,4-dipicolínico como material de partida, además de hidrogenación a alta presión de piridina, reducción del carbonilo del ácido carboxílico y otras reacciones, hay altos requisitos sobre el equipo en la hidrogenación a alta presión y caros agentes reductores en la reducción del carbonilo de ácido carboxílico, y los procesos de esta ruta implican todos resolución quiral y necesitan resolver el problema del reciclado racémico del isómero agotado en el proceso de resolución y el problema de recuperación y reutilización de agentes de resolución, además, los flujos de proceso son complejos y no son ni económicos ni respetuosos con el medioambiente.

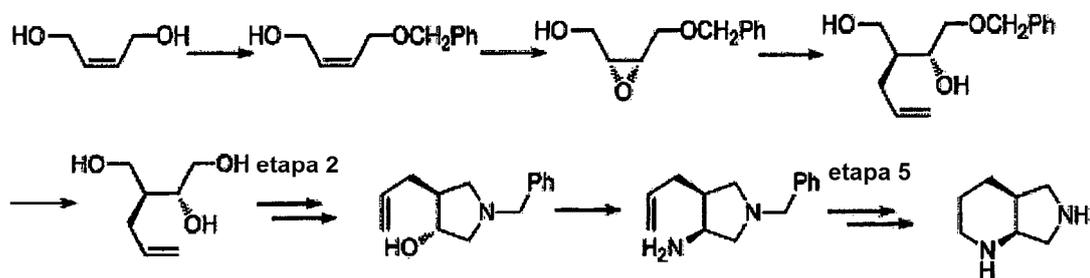
35

40

En la patente US5703244 se desvela un método de síntesis asimétrica de la ruta de pirrolidina (véase, por favor, la ruta 2), en la que unidades quirales se construyen por epoxidación asimétrica de Sharpless, el cis-1,4-butilenglicol se somete a reacciones en cuatro etapas, es decir, des-simetrización, epoxidación asimétrica, apertura del anillo por reactivo de Grignard de bromuro de alilo y des-asimetrización, para obtener alcohol quiral, a continuación se obtiene 3-hidroxi-pirrolidina por cierre del anillo en dos reacciones, el 3-hidroxi se convierte en amino que tiene una configuración opuesta y, finalmente, se construye un anillo de piperidina mediante reacciones en cinco etapas para obtener un compuesto de fórmula (I), el flujo de proceso de esta ruta tiene nada menos que 11 etapas, además, el coste del proceso en la construcción de esqueletos quirales por Sharpless es relativamente alto, por lo que no tiene

45

valor en la producción industrial.



Ruta 2

5 Independientemente del uso del método de resolución o el método de síntesis asimétrica para la preparación del compuesto de fórmula (I), todas las técnicas de síntesis existentes tienen efectos tales como alto coste del proceso y flujo de proceso complejo, además, el compuesto es un producto intermedio principal para la preparación de moxifloxacina, de manera que el desarrollo de una técnica de síntesis con bajo coste y flujo de proceso corto proporcionará un enorme valor para aplicación comercial.

10

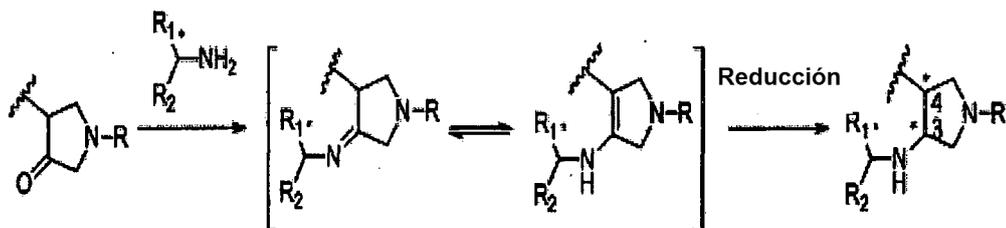
Sumario de la invención

Es un objetivo de la invención vencer los defectos en el estado de la técnica y proporcionar un método de síntesis asimétrica, material de partida relacionado y un método de preparación de (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano, con el fin de reducir el coste del proceso, acortar el flujo de proceso y reducir la emisión de desechos, así, la presente invención tiene un enorme valor para aplicación comercial y es adecuada para la popularización y aplicación a gran escala.

15

La aminación reductora de amina quiral y compuesto de carbonilo es un método común para preparar un compuesto de amina quiral. El inventor ha encontrado, basándose en multitud de investigaciones experimentales, que puede obtenerse un producto enantioméricamente puro, en el que C-4 (carbono ligado al sustituyente de alquilo) y C-3 (carbono ligado al amino) tienen la misma configuración espacial, por reacción de deshidratación de pirrolidin-3-cetona con sustituyente de alquilo en la posición 4 y amina quiral para generar un compuesto de imida o enamina, y a continuación reducción del compuesto de imida o enamina (como se muestra en la Ruta 3).

25



Ruta 3

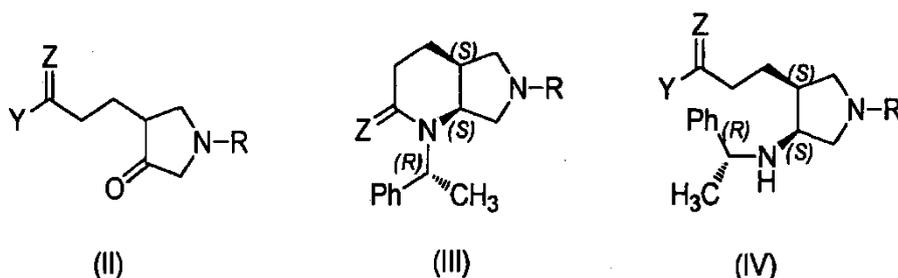
Pueden construirse dos centros quirales del compuesto diana (I) seleccionando la amina quiral con una configuración apropiada y la pirrolidin-3-cetona con alquilo sustituido en 4 para la aminación reductora, el esqueleto molecular del compuesto diana (I) puede obtenerse adicionalmente seleccionando un grupo funcional apropiado sobre alquilo sustituido para la ciclación con amino, después, el (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano (I) puede obtenerse fácilmente por eliminación del grupo auxiliar quiral y grupo protector de amino.

30

La presente invención es económica y accesible en la selección, un compuesto de fórmula (III) o (IV) que tiene la estructura quiral de fórmula (I) se obtiene por aminación reductora de la amina quiral convenientemente eliminada (R)-1-feniletilamina y la pirrolidin-3-cetona como se muestra en la fórmula (II), concretamente, se obtiene un compuesto de imida o enamina por reacción de deshidratación de la pirrolidin-3-cetona (II) y la amina quiral (R)-1-feniletilamina, y a continuación mediante reducción del compuesto de imida o enamina, y este método constituye las etapas de síntesis asimétrica clave de la preparación del (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano (I) en la presente invención.

35

40



en las que R es un grupo protector de amino, especialmente alcoxi C₁₋₄-carbonilo, benciloxycarbonilo o bencilo, que pueden eliminarse mediante hidrólisis o hidrogenación;

5 Z=H₂ o O; cuando Z=H₂, Y es cloro, bromo, yodo, metanosulfonato, tosilato, hidroxilo o hidroxilo con protección; y cuando Z=O, Y es OR₁ y R₁ es alquilo C₁₋₄.

La reacción asimétrica de la pirrolidin-3-cetona como se muestra en la fórmula (II) y la amina quiral (R)-1-feniletilamina comprende las dos siguientes etapas:

(1) se obtiene un compuesto de imida o enamina por reacción de deshidratación de la pirrolidin-3-cetona (II) y la amina quiral (R)-1-feniletilamina

(2) se lleva a cabo la reducción del compuesto de imida o enamina para obtener el compuesto de fórmula (III) o (IV) que tiene la estructura quiral de fórmula (I).

En la etapa (1), el método de deshidratación para la pirrolidin-3-cetona y la amina quiral (R)-1-feniletilamina es que se añade un agente deshidratante a un disolvente apropiado para la deshidratación, por ejemplo, tamiz molecular, cloruro de calcio anhidro y sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente es metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o un disolvente mixto de estos alcoholes.

Preferentemente, la reacción de deshidratación comprende calentar a reflujo en un disolvente apropiado bajo catálisis ácida, por ejemplo, ácido metanoico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, cloruro de hidrógeno anhidro y similares, y el disolvente es metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o un disolvente mixto de estos alcoholes.

Más preferentemente, la separación de agua a reflujo se lleva a cabo en un disolvente apropiado, el disolvente está seleccionado de disolventes que pueden formar azeotropía junto con el agua, que incluyen benceno, metilbenceno, n-hexano y similares, la adición de la cantidad de catalizador de ácido puede acelerar la reacción de deshidratación, por ejemplo, ácido metanosulfónico y ácido para-toluenosulfónico.

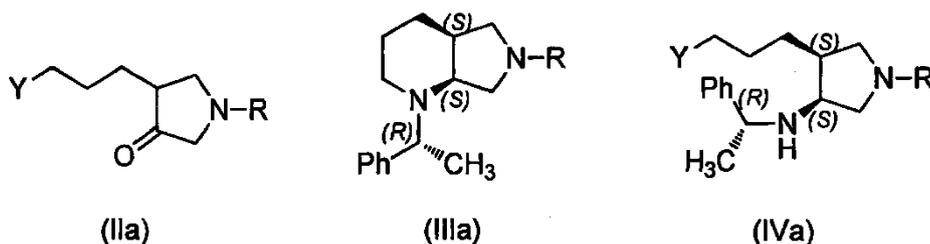
El producto de deshidratación de la reacción de deshidratación es un compuesto de imida o enamina y se usa directamente para la reacción reductora en la siguiente etapa sin necesidad de separación.

En la etapa (2), el producto de deshidratación de imida o enamina se reduce bajo diferentes condiciones, el producto de reducción resultante está en la configuración cis, y puede obtenerse un compuesto de fórmula (III) o (IV) que tiene la estructura quiral de fórmula (I) debido al equilibrio de la enamina y la imida, y la inducción de impedimento estérico espacial del grupo auxiliar quiral está presente en el proceso de reducción al mismo tiempo.

Los métodos para la reducción del producto de deshidratación, es decir, imida o enamina, incluyen hidrogenación catalítica, reducción con hidruro metálico y similares, preferentemente el método de hidrogenación catalítica. El catalizador usado en la hidrogenación catalítica está seleccionado de catalizador de níquel o de paladio, el catalizador de paladio es preferentemente níquel Raney y comprende Pd/C, Pd(OH)₂/C, Pd/Al₂O₃, preferentemente 10 % de Pd/C. La hidrogenación catalítica se lleva a cabo en un disolvente apropiado, que incluye tetrahidrofurano, alcoholes alifáticos inferiores tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o mezclas de estos disolventes, y la presión de hidrogenación oscila de presión normal a 50 MPa.

El compuesto de fórmula (III) o (IV) que tiene la estructura quiral de fórmula (I) se obtiene por las etapas de síntesis asimétrica anteriores y tiene una mayor pureza diaestereomérica del 90 % de d.e. al 95 % de d.e., después, (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano (I) que tiene una pureza enantiomérica del 90 % de e.e. al 95 % de e.e. puede obtenerse por las etapas en las que los grupos funcionales Y y Z sobre el alquilo sustituido se hacen reaccionar directamente con amino de manera que se logre ciclación intramolecular o los grupos funcionales Y y Z sobre alquilo sustituido se convierten adicionalmente en grupos activos que pueden reaccionar con amino de manera que se logre la ciclación intramolecular, y que el grupo auxiliar quiral y el grupo protector de amino se eliminan.

55 Cuando Z=H₂ y Y es un grupo activo capaz de reacción de alquilación con amino, el producto de aminación reductora de la pirrolidin-3-cetona como se muestra en la fórmula (IIa) es un compuesto de fórmula (IIIa) o fórmula (IVa)

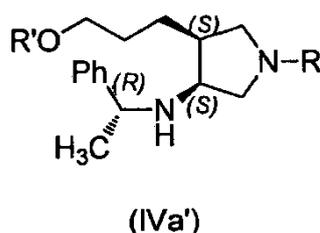


5 en las que R es un grupo protector de amino, especialmente alcoxi C₁₋₄-carbonilo, benciloxycarbonilo o bencilo, que pueden eliminarse mediante hidrólisis o hidrogenación, e Y es cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metanosulfonato o tosilato.

Los grupos activos en la fórmula (IVa) pueden someterse a reacción de alquilación con amino bajo condiciones de aminación reductora al mismo tiempo, de manera que se obtengan productos de ciclación intramolecular parcial o total, y el producto de aminación reductora es un compuesto de fórmula (IIIa) o una mezcla de la fórmula (IIIa) y la fórmula (IVa).

15 Cuando Z=H₂ y Y es hidroxilo con un grupo protector, por ejemplo, alcanóilo C₁₋₄, benzoílo, bencilo, alquil C₁₋₄-silicio y similares, el producto de aminación reductora es un compuesto de fórmula (IVa'), el grupo protector de hidroxilo se elimina entonces y se convierte en un grupo activo capaz de reacción de alquilación con amino, por ejemplo, metanosulfonato, tosilato o cloro, bromo y yodo, después, se lleva a cabo ciclación intramolecular para obtener el compuesto de fórmula (IIIa). En el proceso de convertir el hidroxilo con el grupo protector en la fórmula (IVa') en el grupo activo, también se produce ciclación intramolecular al mismo tiempo para obtener la mezcla de fórmula (IIIa) y fórmula (IVa)

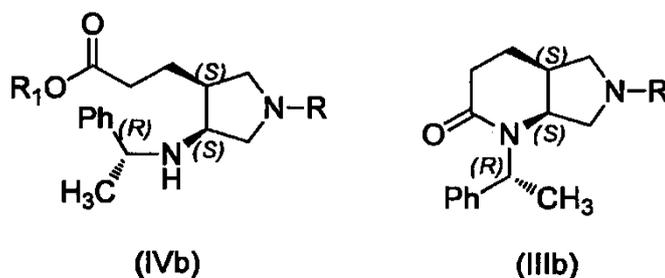
20



25 en la que R es un grupo protector de amino, especialmente alcoxi C₁₋₄-carbonilo, benciloxycarbonilo o bencilo, que pueden eliminarse mediante hidrólisis o hidrogenación, y R' es un grupo protector de hidroxilo .

El producto de aminación reductora, que es la mezcla de la fórmula (IIIa) y la fórmula (IVa), se convierte continuamente y totalmente en el compuesto de fórmula (IIIa) sin separación en general, por ejemplo, por aumento apropiado de la temperatura de reacción, o adición de catalizador ácido para promover la ciclación completa.

30 Cuando Z y Y en la pirrolidin-3-cetona como se muestra en la fórmula (II) son O y alcoxi C₁₋₄, respectivamente, el producto de aminación reductora es como se muestra en la fórmula (IVb), y el producto de ciclación intramolecular obtenido de la reacción del grupo funcional carboxílico éster y amino es como se muestra en la fórmula (IIIb)



35

en las que R es un grupo protector de amino, especialmente alcoxi C₁₋₄-carbonilo, benciloxycarbonilo o bencilo, que pueden eliminarse mediante hidrólisis o hidrogenación, y R₁ es un alquilo C₁₋₄.

40 El compuesto de fórmula (IIIb) se convierte adicionalmente en el compuesto de fórmula (IIIa) por reducción de amida, y el compuesto de fórmula (IVb) también puede reducirse en hidroxilo al principio y luego convertirse en el compuesto de (IVa), y finalmente someterse a ciclación intramolecular para obtener el compuesto de fórmula (IIIa). Hay métodos conocidos para la reducción de la amida de fórmula (IIIb) y el éster carboxílico de fórmula (IVb), por

ejemplo, la reducción por borano o hidruros metálicos, los híbridos metálicos incluyen NaBH_4 , LiBH_4 , KBH_4 , $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, o hidruros de metal y aluminio, tales como hidruro de litio y aluminio, hidruro sódico de bis(metoxietoxi)aluminio, hidruro de diisobutilaluminio y similares.

5 El (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano (I) se obtiene por ciclación intramolecular del compuesto de fórmula (IVb) para obtener el compuesto de fórmula (IIIb) al principio, y luego reducción de la amida y eliminación del grupo auxiliar quiral y el grupo protector de amino.

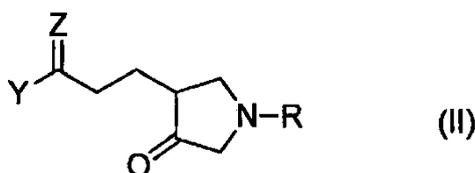
10 Preferentemente, el (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano (I) se obtiene por eliminación del grupo protector de hidroxilo y luego ciclación intramolecular del compuesto de fórmula (IVa'), y luego eliminación del grupo auxiliar quiral y el grupo protector de amino, o se obtiene por reducción de amida y luego ciclación intramolecular del compuesto de fórmula (IVb), y luego eliminación del grupo auxiliar quiral y el grupo protector de amino.

15 Más preferentemente, el (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano (I) se obtiene por aminación reductora del compuesto de fórmula (IIa) y la amina quiral (R)-1-feniletilamina para obtener la mezcla de la fórmula (IIIa) y la fórmula (IVa), conversión completa de la mezcla en el compuesto de fórmula (IIIa) sin separación, y luego eliminación del grupo auxiliar quiral y el grupo protector de amino.

20 El grupo protector de amino anteriormente mencionado se elimina según métodos conocidos. El grupo auxiliar quiral se elimina por un método de hidrogenólisis catalítica, y cuando el grupo protector de amino es benciloxycarbonilo o bencilo, el grupo auxiliar quiral y el grupo protector de amino pueden eliminarse en una etapa por el método de hidrogenólisis catalítica. El catalizador en la hidrogenólisis catalítica está seleccionado de catalizadores de paladio, que incluyen Pd/C y $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{C}$, la presión de hidrogenación oscila de presión normal a 10 MPa, además, en presencia de ácido, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, la reacción de hidrogenólisis catalítica puede acelerarse, y el sustrato de reacción también puede convertirse en una sal y luego someterse a reacción de hidrogenólisis catalítica.

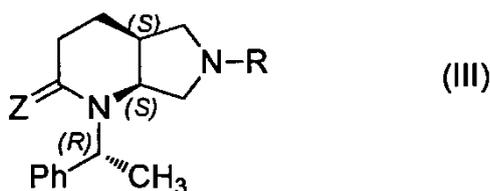
25 Los compuestos novedosos en la invención son como se muestran en la fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV) respectivamente,

30

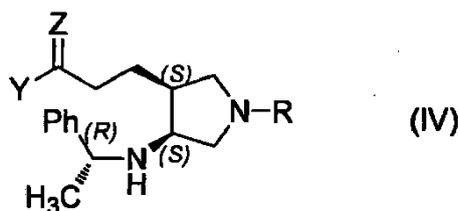


35 en la que R es un grupo protector de amino, especialmente alcoxi C_{1-4} -carbonilo, benciloxycarbonilo o bencilo, que pueden eliminarse mediante hidrólisis o hidrogenación. $\text{Z}=\text{H}_2$ o O; cuando $\text{Z}=\text{H}_2$, Y es cloro, bromo, yodo, metanosulfonato, tosilato, hidroxilo o hidroxilo con protección; y cuando $\text{Z}=\text{O}$, Y es OR_1 y R_1 es alquilo C_{1-4} .

40

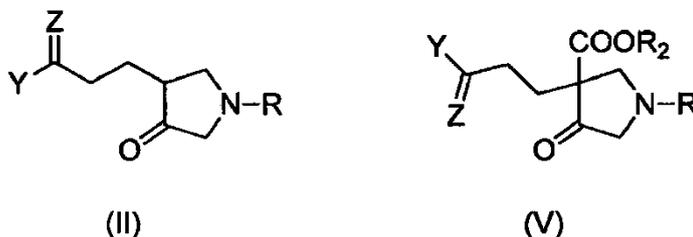


45 en la que R es un grupo protector de amino, especialmente alcoxi C_{1-4} -carbonilo, benciloxycarbonilo o bencilo, que pueden eliminarse mediante hidrólisis o hidrogenación. $\text{Z}=\text{H}_2$ o O.



45 en la que R es un grupo protector de amino, especialmente alcoxi C_{1-4} -carbonilo, benciloxycarbonilo o bencilo, que pueden eliminarse mediante hidrólisis o hidrogenación. $\text{Z}=\text{H}_2$ o O; cuando $\text{Z}=\text{H}_2$, Y es cloro, bromo, yodo, metanosulfonato, tosilato, hidroxilo o hidroxilo con protección; y cuando $\text{Z}=\text{O}$, Y es OR_1 y R_1 es alquilo C_{1-4} .

La invención se refiere además a un método para preparar la pirrolidin-3-cetona como se muestra en la fórmula (II), que se caracteriza por que la pirrolidin-3-cetona como se muestra en la fórmula (II) se prepara por eliminación del éster carboxílico -COOR₂ a partir del compuesto de fórmula (V)



5

en las que R es un grupo protector de amino, Z=H₂ o O; cuando Z=H₂, Y es cloro, bromo, yodo, metanosulfonato, tosilato, hidroxilo o hidroxilo con protección; y cuando Z=O, Y es OR₁, y R₁ y R₂, independientemente entre sí, son alquilo C₁₋₄, respectivamente.

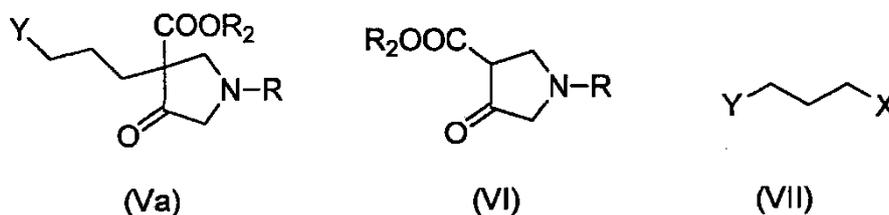
10

El compuesto de fórmula (V) se somete a reacción de hidrólisis de éster en disolución acuosa ácida o una disolución acuosa básica, y la cetona β-ácida resultante se somete a descarboxilación con calentamiento para obtener el compuesto de fórmula (II). Cuando el compuesto de fórmula (V) contiene otros grupos que son propensos a la hidrólisis, pueden elegirse otros métodos de descarboxilación, por ejemplo, métodos descritos en Synthesis, 805(1982), Synthesis 893(1982), y la eliminación se lleva a cabo por reacción a reflujo en un disolvente aprótico apolar, por ejemplo DMSO, bajo catálisis de un cloruro de metal básico, por ejemplo cloruro sódico. Cuando se elige un método de descarboxilación por hidrólisis, la reacción de descarboxilación comprende además los procedimientos de re-esterificación (Y y Z son grupos éster) y reproducción del grupo protector de amino o conversión del mismo en otros grupos protectores (R es oxycarbonilo o acilo que es propenso a la hidrólisis).

15

20

Se prepara un compuesto de fórmula (Va) mediante reacción del compuesto de fórmula (VI) y el compuesto de fórmula (VII) bajo catálisis básica



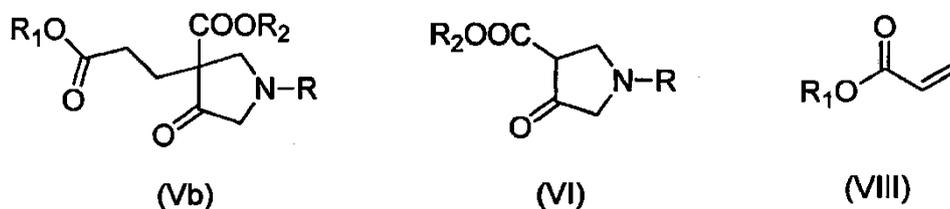
25

en las que R es un grupo protector de amino, X es cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o tosilato, Y es cloro, bromo, yodo, metanosulfonato, tosilato, hidroxilo o hidroxilo con protección; y R₂ es alquilo C₁₋₄.

30

La base es alcoholato de sodio, hidruro de sodio, trietilamina, DBU, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato de potasio de C₁₋₄.

El compuesto de fórmula (Vb) se prepara por reacción por adición conjugada del compuesto de fórmula (VI) y el compuesto de fórmula (VIII)



35

en las que R es un grupo protector de amino, y R₁ y R₂, independientemente entre sí, son alquilo C₁₋₄, respectivamente.

40

La reacción por adición conjugada (también conocida como adición de Michael) del compuesto de fórmula (VI) y el compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo bajo catálisis básica, la base es alcoholato de sodio, hidruro de sodio, trietilamina, DBU o LDA de C₁₋₄, y la reacción por adición conjugada también puede llevarse a cabo mediante reacción con radicales libres bajo la catálisis de trifenilfosfina.

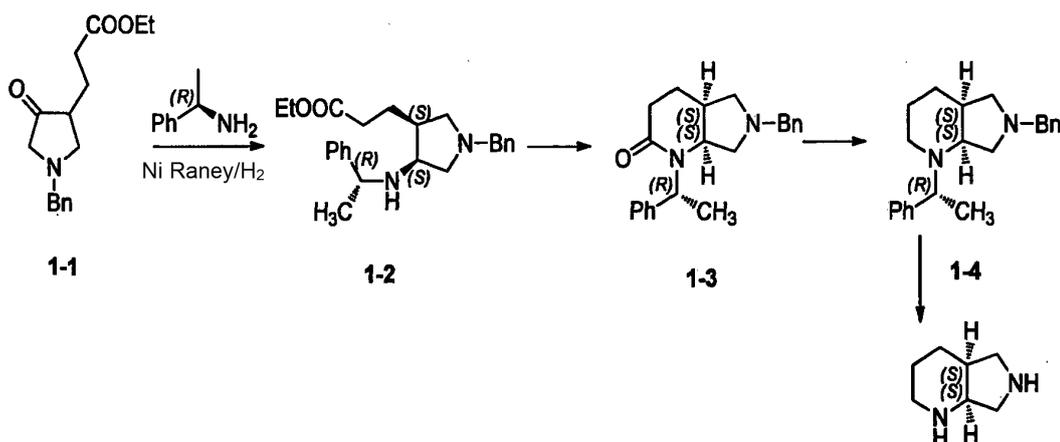
45

El compuesto de 4-alcoxicarbonil-3-pirrolidona (VI) es un material de partida que es barato y fácilmente disponible, y puede prepararse usando métodos conocidos (J Org Chem, (1965), 740-744).

En la invención, el compuesto de pirrolidin-3-cetona (II) se prepara a partir de un material de partida barato y fácilmente disponible, y el (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano que tiene una pureza enantiomérica del 90 % de e.e. al 95 % de e.e. se obtiene por etapas simples tales como aminación reductora del compuesto con la amina quiral (R)-1-feniletilamina, ciclación intramolecular y eliminación del grupo auxiliar, así, el método de la invención tiene bajo coste del proceso, flujo de proceso corto, enorme valor para aplicación comercial y gran idoneidad para popularización y aplicación a gran escala.

Descripción detallada de la realización preferida

Realización 1 Preparación de (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano



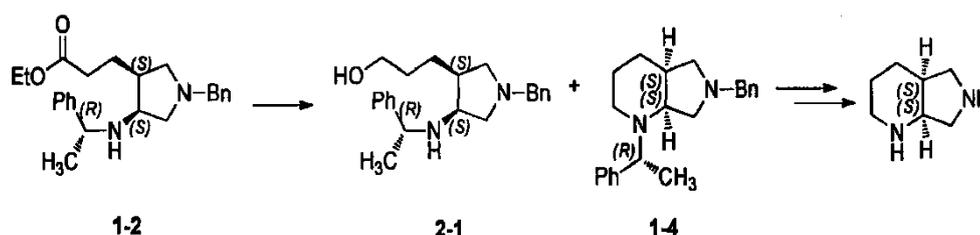
Se someten 1-bencil-4-(3-etoxicarbonilpropil)-3-pirrolidona (1-1, 17,0 g, 62 mmoles), (R)-1-feniletilamina (7,87 g, 65 mmoles) y 150 ml de benceno a una reacción de separación de agua a reflujo durante 6 h bajo la protección de nitrógeno. Al final de la reacción, el disolvente se seca por concentración a presión reducida, el producto aceitoso resultante se disuelve en 100 ml de etanol anhidro y luego se añade a un autoclave, se añaden 10 g de níquel Raney al autoclave con el fin de la reacción de hidrogenación durante 72 horas a temperatura ambiente bajo una presión de 1,0 MPa. Se lleva a cabo filtración tras la reacción completa, el filtrado se seca por concentración a presión reducida para obtener 20 g de producto aceitoso, que entonces se somete a separación en columna cromatográfica para obtener 13,5 g del producto aceitoso (1-2), y el rendimiento es del 57 %. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,23 (m, 10H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,76-3,75 (m, 1H), 3,54 (c, J=13,0 Hz, 2H), 3,23-3,22 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,34 (t, J=7,75, 2H), 2,21-2,18 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 7H). EM-ESI: m/z: 381 (M⁺+1).

Se calientan el producto de aminación reductora (1-2, 10,8 g, 28,3 mmoles) en la etapa previa, 220 ml de tolueno y 42 ml de ácido acético hasta 70 °C y a continuación reaccionan durante 16 h. Tras la reacción completa, el reactante se lava con disolución acuosa de bicarbonato sódico hasta que el pH es aproximadamente 8, se combina la fase acuosa, se lleva a cabo extracción con 60 ml de tolueno, se combina la fase de tolueno, se lava con agua y se seca con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se seca por concentración a presión reducida para obtener 9,0 g del producto aceitoso (1-3), y el rendimiento es del 95 %. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,24 (m, 10H), 6,03 (c, J=7,1 Hz, 1H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,47 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,07 (t, J=8,3 Hz, 1H), 2,87 (t, J=8,3 Hz, 1H), 2,54-2,19 (m, 5H), 1,67-1,66 (m, 2H), 1,48 (d, J=7,2 Hz, 3H). EM-ESI: m/z: 335 (M⁺+1).

Se añaden 9,0 g de hidruro de litio y aluminio a 20 ml de tetrahidrofurano anhidro, el producto (1-3, 9 g, 27 mmoles) se añade gota a gota lentamente a 25 ml de disolución de tetrahidrofurano bajo la protección de nitrógeno, la temperatura se mantiene dentro de un intervalo de -10 °C a -15 °C, esta adición gota a gota va seguida de calentamiento a reflujo durante 3 horas, la temperatura se reduce a 0 °C tras la reacción completa, se añade gota a gota disolución acuosa saturada de cloruro de amonio con el fin de extinguir la reacción, se lleva a cabo extracción con acetato de etilo (50 ml de x 3 veces) y va seguido de lavado con agua, secado con sulfato de sodio anhidro y filtración, el filtrado se seca por concentración a presión reducida para obtener un producto aceitoso, que luego se somete a separación en columna cromatográfica para obtener 5,3 g del producto aceitoso (1-4), y el rendimiento es del 62 %. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,20 (m, 10H), 3,73 (c, J=13,5 Hz, 2H), 3,63-3,58 (m, 2H), 2,86-2,72 (m, 3H), 2,57 (t, J=4,5 Hz, 1H), 2,29-2,26 (m, 3H), 1,61-1,60 (m, 4H), 1,30 (d, J=6,5 Hz, 3H). EM-ESI: m/z: 321 (M⁺+1).

El producto (1-4, 5,3 g, mmoles) se disuelve en 100 ml de metanol, se añade disolución de HCl/metanol para ajustar el pH para ser igual a 1,0. Se añade 1,0 g de carbono activo y entonces se agita durante 0,5 h y el carbono activo se elimina por filtración. Se añaden 0,5 g de 10 % de Pd/C al filtrado, se introduce hidrógeno para obtener una presión de 1,5 MPa y se deja reaccionar durante la noche a temperatura ambiente, se elimina el Pd/C por filtración tras la reacción completa, y el lavado se lleva a cabo con 5 ml de metanol. Los filtrados se combinan y entonces el pH se ajusta para ser igual a 10,0 por disolución de metilato de sodio/metanol, las sales se eliminan por filtración y se obtiene (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano (1,52 g, rendimiento 73 %, 95,0 % de e.e.) mediante destilación a presión reducida después de secar la disolución madre por concentración. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3,08-3,07 (m, 1H), 3,06-2,81 (m, 4H), 2,70-2,67 (m, 1H), 2,52-2,51 (m, 1H), 2,00-1,99 (m, 1H), 1,95-1,87 (a, 2H), 1,63-1,60 (m, 2H), 1,35-1,32 (m, 2H).

Realización 2 Preparación de (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano

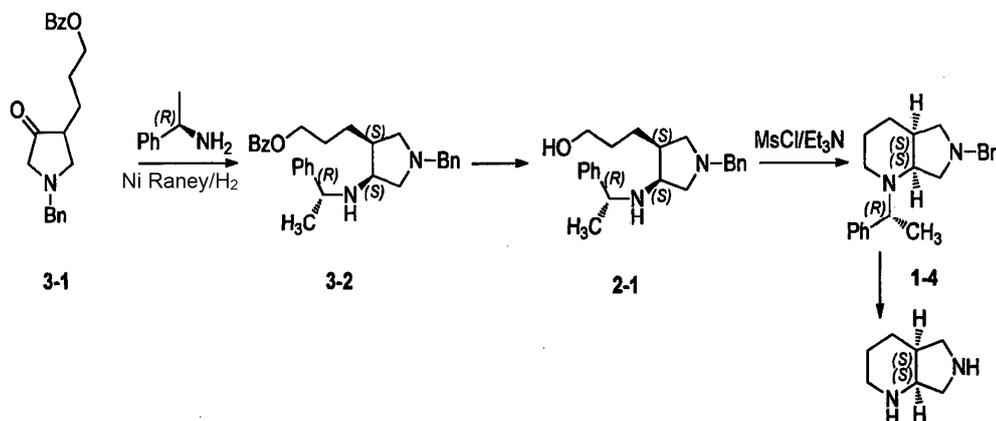


Se añaden (1-2, 10,0 g, 26,3 mmoles), 50,0 ml de metanol y 5,8 g de borohidruro de sodio a un matraz de tres bocas, se generan una gran cantidad de burbujas, la temperatura aumenta naturalmente y la reacción se lleva a cabo durante 3 h. Se añaden 100,0 ml de agua tras reacción completa en placa de microtitulación, y se lleva a cabo extracción con 50 ml*2 acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución salina saturada, se seca con sulfato de sodio anhidro y se filtra, el filtrado se seca por concentración a presión reducida para obtener 6,6 g de mezcla de (2-1) y (1-4), y el producto se usa directamente para la siguiente reacción sin clasificación. Una pequeña cantidad de la mezcla se somete a cromatografía en columna para obtener el producto (2-1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,24 (m, 10H), 3,80-3,50 (m, 1H), 3,66-3,65 (m, 2H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,80-2,76 (m, 2H), 2,30-2,27 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,52-1,45 (m, 1H), 1,36-1,34 (m, 4H), EM-ESI: m/z: 339 (M⁺+1).

5 g de la mezcla obtenida en la etapa previa se añaden a 50 ml de cloruro de metileno, se añade trietilamina (3 g, 30 mmoles), se añade gota a gota disolución mixta de cloruro de metilsulfonilo (1,85 g, 16,2 mmoles) y 25 ml de cloruro de metileno bajo baño de hielo, esta adición gota a gota se acaba 30 minutos después, y la reacción se mantiene continuamente durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añaden 50 ml de agua al final de la reacción, la fase orgánica se separa y a continuación la fase acuosa se extrae con 100 ml de cloruro de metileno una vez más, la fase orgánica se combina, se lava con solución salina saturada dos veces y se seca con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se seca por centrifugación para obtener 4,5 g de líquido viscoso amarillo pálido (1-4).

El producto resultante (1-4) se somete a desprotección según el método en la realización 1 para obtener (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano, 94,3 % de e.e.

Realización 3 Preparación de (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano



Se añaden 20 ml de tolueno, 1-bencil-4-(3-etoxicarbonilpropil)-3-pirrolidona (2,0 g, 5,92 mmoles) y (R)-1-fenetilamina (1,0 g, 8,89 mmoles) a un matraz de tres bocas equipado con un separador de agua y a continuación se somete a separación de agua a reflujo durante 20 horas bajo la protección de nitrógeno, el disolvente se seca por

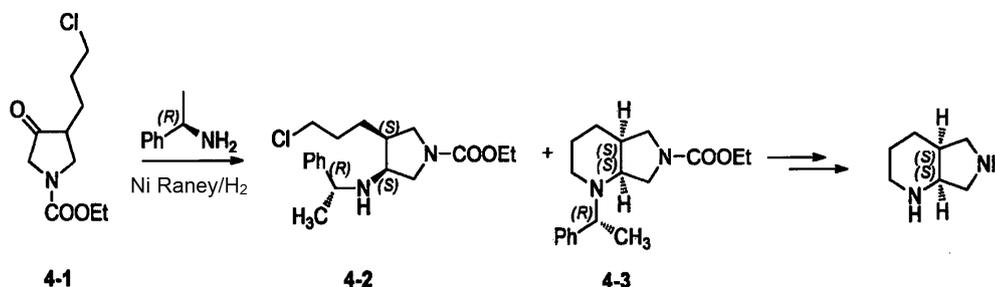
centrifugación a vacío, el producto aceitoso resultante se disuelve en 20 ml de etanol y se añade a un autoclave, y se añaden 0,2 g de Ni Raney al autoclave con el fin de reacción de hidrogenación durante 24 horas a temperatura ambiente bajo 10 kg de presión. Al final de la reacción, el reactante se filtra por un embudo Büchner con diatomita como cojín, y el filtrado se seca por centrifugación para obtener producto aceitoso en bruto, que a continuación se somete a separación en columna cromatográfica para obtener producto aceitoso (3-2, 3,61 mmoles, rendimiento 61,0 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,20 (m, 10H), 4,36 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,55 (c, J = 12,9 Hz, 2H), 3,24 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,79 - 2,68 (m, 1H), 2,22 (m, 3H), 1,85 - 1,69 (m, 3H), 1,44 (m, 1H), 1,28 (m, 4H).

El compuesto 3-2 (1,4 g, 3,16 mmoles) se añade a 10 ml de metanol, y se añade gota a gota 1 ml de disolución acuosa 6 N de hidróxido sódico para reacción durante 5 horas a temperatura ambiente. Se añaden 20 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo al sistema de reacción al final de la reacción, y después de la formación de fases, la fase acuosa se extrae con 20 ml de acetato de etilo una vez, la fase orgánica se combina, se lava con agua salina saturada dos veces y se seca con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se seca por centrifugación para obtener 1,0 g de líquido viscoso amarillo (2-1), y el producto puede usarse directamente en la siguiente etapa sin necesidad de purificación.

El producto aceitoso (2-1, 1,0 g, 2,95 mmoles) obtenido en la etapa previa se añade a 10 ml de cloruro de metileno, se añade trietilamina (0,59 g, 5,90 mmoles), la temperatura se reduce a 10 °C, se añade gota a gota disolución mixta de cloruro de metilsulfonilo (0,37 g, 3,24 mmoles) y se añaden gota a gota 5 ml de cloruro de metileno bajo la protección de nitrógeno, esta adición gota a gota se acaba 30 minutos después, y la reacción continúa durante 2 horas mientras que la temperatura se mantiene a 10 °C. Se añaden 10 ml de agua al final de la reacción, la fase orgánica se separa y a continuación la fase acuosa se extrae con 20 ml de cloruro de metileno una vez, la fase orgánica se combina, se lava con solución salina saturada dos veces y se seca con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se seca por centrifugación para obtener 0,86 g de líquido viscoso amarillo pálido (1-4), y el rendimiento de estas dos etapas es del 85 %.

El producto resultante (1-4) se somete a desprotección según el método en la realización 1 para obtener (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano, 95,3 % de e.e.

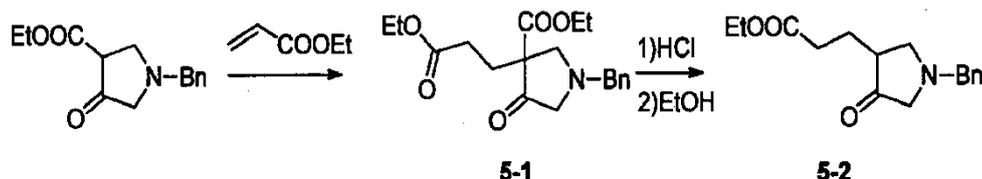
Realización 4 Preparación de (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano



Se añaden (4-1, 10,0 g), 5,5 g de (R)-1-fenilamina y 100 ml de ciclohexano a un matraz de una sola boca de 250 ml con un dispositivo de deshidratación a reflujo y a continuación se agita, se calienta y se deshidrata a reflujo bajo la protección de nitrógeno de manera que se lleve a cabo la reacción durante 5 horas. La reacción se completa según monitorización por HPLC, la temperatura se reduce y el ciclohexano se seca por concentración a presión reducida a temperatura inferior a 40 °C para obtener 14,8 g de producto aceitoso. El producto aceitoso se disuelve en 50 ml de etanol anhidro y a continuación se transfiere a un autoclave, se añaden 7,0 g de níquel Raney húmedo, se introduce nitrógeno al autoclave para obtener una presión de 3,0 MPa después de tres desplazamientos con nitrógeno, la reacción se lleva a cabo durante tres días a temperatura normal, y después de la reacción completa de los materiales de partida, los productos principales son (4-2) y (4-3) según CL-EM. (4-2) se convierte totalmente en (4-3) según CL-EM después de tales etapas de filtración de los productos, eluyendo el filtrado con etanol anhidro y calentando y llevando a reflujo el filtrado durante 1,5 horas bajo la protección de nitrógeno, el etanol se somete a concentración a presión reducida a temperatura inferior a 40 °C hasta que no se descargue líquido, de manera que se obtenga líquido aceitoso, se añaden 200 ml de disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 150 ml de éter de petróleo a un matraz, a continuación se agita durante 1 hora a temperatura normal y se deja reposar hasta que se formen las fases, la fase acuosa se extrae dos veces con éter de petróleo (80 ml x 2), la fase orgánica se combina, se lava con 100 ml de agua tres veces y se seca con sulfato de sodio anhidro, y el éter de petróleo se seca por concentración a temperatura inferior a 40 °C para obtener 9,0 g de líquido aceitoso (4-3). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,23 (m, 5H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,68-3,57 (m, 3H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 2H), 1,62-1,22 (m, 8H).

El producto (4-3, 9,0 g) en la etapa previa, 3,0 g de 10 % de paladio sobre carbono y 50,0 ml de ácido acético se añaden a un autoclave, se introduce hidrógeno al autoclave para obtener una presión de 1,0 MPa después de tres desplazamientos con nitrógeno, y la reacción se lleva a cabo durante 48 h a temperatura ambiente. El reactante se seca por concentración a presión reducida tras la reacción completa, el producto aceitoso resultante se añade a 50 ml de disolución de NaOH (10 %) y se calienta para reacción a reflujo durante 24 horas, el reactante se extrae tres veces con 100 ml de cloroformo tras la reacción completa, y el disolvente se seca por concentración y a continuación se destila a presión reducida para obtener 3,1 g de (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano con un rendimiento total del 57 %, 94,3 % de e.e.

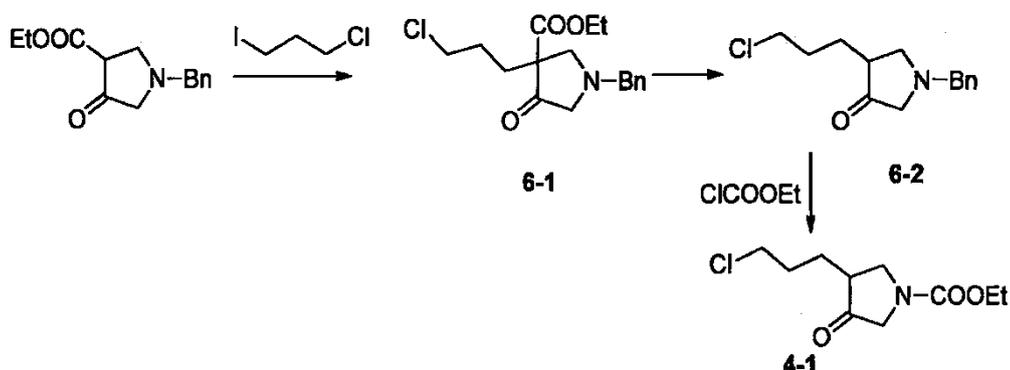
10 Realización 5 Preparación de 1-bencil-4-(3-etoxicarbonilpropil)-3-pirrolidona



Se calientan 1-bencil-4-(3-etoxicarbonilpropil)-3-pirrolidona (5,0 g, 20,2 mmoles), acrilato de etilo (6,0 g, 60,0 mmoles), trifenilfosfina (0,45 g, 1,7 mmoles) y 25 ml de acetonitrilo para reacción a reflujo durante 20 horas, el disolvente se seca por concentración a presión reducida tras la reacción completa, de manera que se obtiene líquido aceitoso, y el líquido aceitoso se somete a separación en columna cromatográfica para obtener producto aceitoso (5-1) (3,7 g, rendimiento 53 %). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,26 (m, 5H), 4,22-4,09 (m, 4H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,37 (d, $J=9,65$ Hz, 1H), 3,10 (dd, $J=7,7$, 5Hz 17,3 Hz, 2H), 2,76 (d, $J=9,65$ Hz, 1H), 2,51-2,10 (m, 4H), 1,30-1,22 (m, 6H). EM-ESI: m/z: 348 (M^++1).

El producto (5-1) (3,0 g, 8,6 mmoles) en la etapa previa y 30 g de ácido clorhídrico 6 N se calientan para reacción a reflujo durante 10 horas. Después el agua se seca por concentración a presión reducida tras la reacción completa, se añaden 15 ml de isopropanol y se agita a temperatura ambiente hasta que se logra la disolución, después, la temperatura se reduce a 0 °C con el fin de cristalización, y los sólidos se recogen por filtración y a continuación se secan a presión reducida a la temperatura de 45 °C para obtener 1,8 g de sólidos de tipo blanco. Se añaden 15 ml de etanol anhidro para disolver los sólidos anteriormente mencionados, se añade gota a gota cloruro de tionilo (0,9 g, 7,5 mmoles) a la temperatura de 0 °C, seguido de calentamiento y reacción a reflujo durante 3 horas. El disolvente se seca por concentración a presión reducida tras la reacción completa, se añaden 10 ml de acetato de etilo, el pH se ajusta para ser de 8 a 9 por disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (10 ml \times dos veces) después de formarse las fases, la fase orgánica se combina y se seca con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se seca por concentración a presión reducida para obtener el producto aceitoso (5-2) (1,7 g, rendimiento 72 %). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,34-7,26 (m, 5H), 4,11 (c, $J=7,15$ Hz, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,74 (d, $J=17,3$, 1H), 2,47-2,36 (m, 4H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,72-1,70 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 3H). EM-ESI: m/z: 276 (M^++1).

Realización 6 Preparación de 1-etoxicarbonil-4-(3-cloropropil)-3-pirrolidona



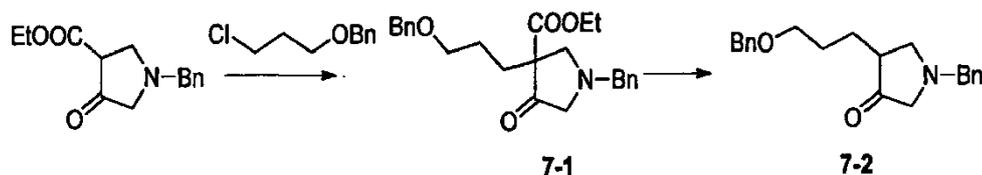
Se disuelve 1-bencil-4-etoxicarbonil-3-pirrolidona (2,5 g, 10,1 mmoles) en 25 ml de tetrahidrofurano y a continuación se enfría por baño de agua con hielo, se añade trietilamina (2 g, 20,2 mmoles) y la agitación se realiza durante 30 minutos, se añade gota a gota 1-cloro-3-yodopropano (4,12 g, 20,2 mmoles), esta adición gota a gota se acaba 30 minutos después, después, la temperatura se eleva hasta temperatura ambiente con el fin de continuar la reacción durante 18 horas. Se lleva a cabo extracción con cloruro de metileno (10 ml de \times 3 veces) al final de la reacción, la fase orgánica se combina y se seca con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se seca por concentración a presión reducida para obtener un producto aceitoso, que entonces se purifica por cromatografía en columna para obtener producto aceitoso (6-1) (2,12 g, 6,57 mmoles, rendimiento 65 %). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,34-7,27 (m, 5H),

4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,48-3,51 (m, 2H), 3,40 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,04-2,02 (m, 1H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,71-1,69 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM-ESI: m/z: 324 ($M^+ + 1$).

5 El producto (6-1, 2,0 g, 6,2 mmoles) en la etapa previa se añade a 25 ml de ácido clorhídrico 6 N con el fin de reacción a reflujo durante 8 horas. El agua se seca por concentración a presión reducida al final de la reacción, se añaden 10 ml de isopropanol, la cristalización se lleva a cabo durante 2 horas a la temperatura de 0 °C, los sólidos se recogen por filtración y a continuación se secan a presión reducida a la temperatura de 45 °C para obtener producto sólido de tipo blanco (6-2) (0,91 g, rendimiento: 58 %). RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36-7,27 (m, 5H), 3,70 (s, 2H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,46-2,44 (m, 1H), 2,37 (dd, J = 8,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 1H), 1,55-1,50 (m, 1H). EM-ESI: m/z: 252 ($M^+ + 1$).

15 El producto (6-2, 0,9 g) en la etapa previa, 12 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico y 10 ml de cloruro de metileno se añaden a un matraz de cuatro bocas. 2 horas de agitación van seguidas de formación de capas. La fase acuosa se extrae con 10 ml de cloruro de metileno y a continuación se extrae con 10 ml*2 cloruro de metileno. La fase orgánica se combina y se lava mediante la adición de 20 ml*2 solución salina saturada. La fase orgánica se seca mediante la adición de 0,5 g de sulfato de magnesio. El producto aceitoso negro (0,85 g, pureza por HPLC: 95 %) se obtiene después de la filtración y a continuación se seca por concentración a la temperatura de 35 °C. Se añaden gota a gota 18 ml de clorocarbonato de etilo al producto aceitoso anteriormente mencionado bajo baño de hielo, seguido de calentamiento y reflujo (90-95 °C) durante 3 horas. La reacción se completa según detección por HPLC, y se obtienen 0,9 g (4-1) de producto aceitoso secando el reactante por concentración a la temperatura de 50-55 °C. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,21-4,16 (m, 3H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 3H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 3H). EM-ESI: m/z: 234 ($M^+ + 1$).

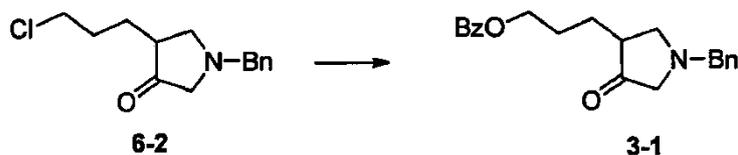
Realización 7 Preparación de 1-bencil-4-(3-benciloxi-propil)-3-pirrolidona



30 Se añaden 1-bencil-4-etoxicarbonil-3-pirrolidona (10,0 g, 40,4 mmoles), éter 3-cloropropilbencilico (11,0 g, 60,6 mmoles), yoduro de potasio (3,3 g, 20,2 mmoles), bromuro de tetrabutilamonio (1,3 g, 4,04 mmoles) y DBU (12,0 g, 80,8 mmoles) a 150 ml de éter dimetilico de etilenglicol y a continuación se somete a reacción a reflujo durante 4 horas bajo la protección de nitrógeno. Se añaden 150 ml de agua al final de la reacción, se lleva a cabo extracción con acetato de etilo (100 ml \times 3 veces), la fase orgánica se combina, se lava una vez con agua salina saturada y se seca con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se seca por concentración a presión reducida para obtener un producto aceitoso, que entonces se purifica por cromatografía en columna para obtener producto aceitoso (7-1) (10,3 g, 26,0 mmoles, rendimiento: 64,4 %). RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,27 (m, 10H), 4,47 (s, 2H), 4,17 (c, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,46-3,43 (m, 3H), 3,19 (d, J = 17, 1Hz, 1H), 2,94 (d, J = 17, 1Hz, 1H), 2,72 (d, 1H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,72-1,71 (m, 1H), 1,56-1,53 (m, 1H), 1,24 (t, 3H).

45 El producto (7-1) (10,3 g, 26,0 mmoles) en la etapa previa se añade a 50 ml de ácido clorhídrico 6 N con el fin de reacción a reflujo durante 5 horas. El agua se seca por concentración a presión reducida al final de la reacción, se añaden 30 ml de agua, el pH se ajusta para estar dentro de un intervalo alcalino por disolución acuosa saturada de carbonato sódico, se lleva a cabo extracción con acetato de etilo (100 ml \times 3 veces), la fase orgánica se combina, se lava una vez con agua salina saturada y se seca con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se seca por concentración a presión reducida para obtener un producto aceitoso, que a continuación se purifica por cromatografía en columna para obtener el producto aceitoso (7-2) (5,7 g, 17,6 mmoles, rendimiento: 67,7 %).

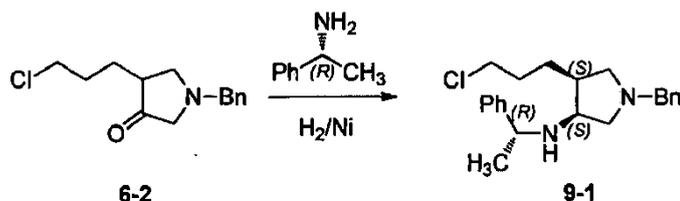
50 Realización 8 Preparación de 1-bencil-4-(3-benzoiloxipropil)-3-pirrolidona



55 Se añaden clorhidrato de 1-bencil-4-(3-cloropropil)-3-pirrolidona (6-2, 5,0 g, 17,3 mmoles), ácido benzoico (2,5 g, 20,8 mmoles), carbonato de potasio (7,1 g, 51,9 mmoles) y yoduro de potasio (1,4 g, 8,65 mmoles) a 40 ml de DMF, entonces se calienta hasta 100 °C y finalmente se deja reaccionar durante la noche. Al final de la reacción, la

temperatura se reduce hasta temperatura ambiente, se añaden 100 ml de agua, se lleva a cabo extracción con acetato de etilo (100 ml × 2), la fase orgánica se combina, se lava dos veces con agua salina saturada y se seca con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se seca por concentración a presión reducida para obtener un producto aceitoso, que entonces se purifica por cromatografía en columna para obtener producto aceitoso (3-1, 2,4 g, 7,1 mmoles, rendimiento: 41,1 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,38 - 7,27 (m, 5H), 4,32 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,37 - 3,21 (m, 2H), 2,76 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,50 (dd, J = 13,4, 8,0 Hz, 1H), 2,41 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 1,98 - 1,71 (m, 3H), 1,54 (m, 1H).

Realización 9 Preparación de (3S,4S)-1-bencil-3[(1R)-feniletilamino]-4-(3-cloropropil)-pirrolidina

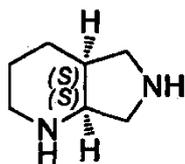


1-bencil-4-etoxicarbonil-3-pirrolidona (6-2 en la realización 6, 12,0 g, 48 mmoles), (R)-1-fenetilamina (6,0 g, 50 mmoles) y 150 ml de benceno se someten a separación de agua a reflujo bajo la protección de nitrógeno, y tras la separación completa del agua, el disolvente se seca por concentración a presión reducida para obtener un producto aceitoso, el producto aceitoso se disuelve en 100 g de etanol anhidro y se añade a un autoclave, se añaden 7 g de níquel Raney al autoclave con el fin de reacción de hidrogenación durante 60 horas a temperatura ambiente bajo una presión de 1 MPa. Se lleva a cabo filtración tras la reacción completa, la torta de filtración se eluye con etanol, el filtrado se seca por concentración a presión reducida para obtener 16 g de producto aceitoso, que a continuación se somete a separación en columna cromatográfica para obtener producto aceitoso (compuesto 9-1, 6,2 g, rendimiento 36 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,23 (m, 10H), 3,80-3,50 (m, 5H), 3,23-3,22 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,57-1,25 (m, 7H). EM-ESI: m/z: 357 (M⁺+1).

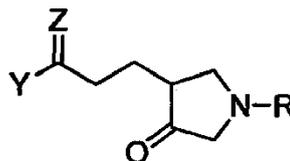
REIVINDICACIONES

1. Un método de síntesis asimétrica para preparar (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano (I), **caracterizado por que** el método comprende que un compuesto de fórmula (II) o (IV) que tiene la estructura quiral de fórmula (I) se obtenga por las siguientes etapas de reacción asimétrica:

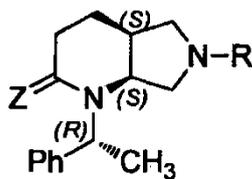
- (1) se obtiene un compuesto de imida o enamina por reacción de deshidratación de pirrolidin-3-cetona (II) y la amina quiral (R)-1-feniletilamina
 (2) se lleva a cabo reducción del compuesto de imida o enamina para obtener un compuesto de fórmula (III) o (IV) que tiene la estructura quiral de fórmula (I)



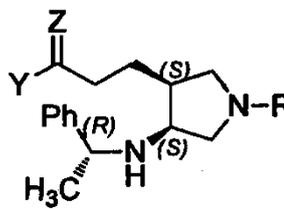
(I)



(II)



(III)



(IV)

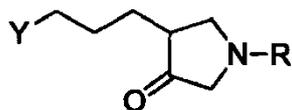
15 en las que R es un grupo protector de amino, especialmente alcoxi C₁₋₄-carbonilo, benciloxycarbonilo o bencilo, que pueden eliminarse mediante hidrólisis o hidrogenación;
 Z=H₂ o O; cuando Z=H₂, Y es cloro, bromo, yodo, metanosulfonato, tosilato, hidroxilo o hidroxilo con protección; y cuando Z=O, Y es OR₁ y R₁ es alquilo C₁₋₄.

20 2. El método según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el método de reducción es hidrogenación catalítica.

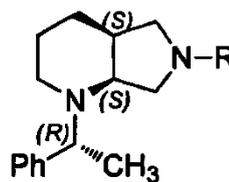
3. El método según la reivindicación 2, **caracterizado por que** el catalizador en la hidrogenación catalítica es níquel Raney o un catalizador de paladio; preferentemente, el catalizador de paladio es paladio sobre carbono.

25 4. El método según la reivindicación 1, **caracterizado por que** la reacción de deshidratación adopta un método de separación de agua a reflujo de disolvente, y el disolvente está seleccionado del grupo que consiste en metilbenceno, benceno y n-hexano que pueden formar azeotropía junto con el agua.

30 5. El método de síntesis asimétrica según la reivindicación 1, **caracterizado por que** la pirrolidin-3-cetona como se muestra en la fórmula (IIa) y la amina quiral (R)-1-feniletilamina se someten simultáneamente a ciclación intramolecular durante la reacción asimétrica para obtener un compuesto de fórmula (IIIa) que tiene la estructura quiral de fórmula (I)



(IIa)



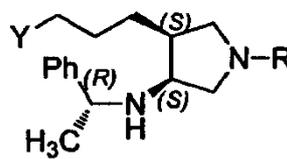
(IIIa)

35 en las que R es un grupo protector de amino, especialmente alcoxi C₁₋₄-carbonilo, benciloxycarbonilo o bencilo, que puede eliminarse mediante hidrólisis o hidrogenación, e Y es cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metanosulfonato o tosilato;

o la pirrolidin-3-cetona como se muestra en la fórmula (IIa) y la amina quiral (R)-1-feniletilamina se someten a la reacción asimétrica para obtener una mezcla de la fórmula (IIIa) y la fórmula (IVa)



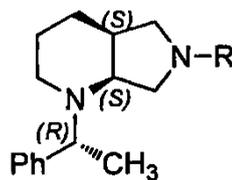
(IIIa)



(IVa)

5 en las que R es un grupo protector de amino, especialmente alcoxi C₁₋₄-carbonilo, benciloxycarbonilo o bencilo, que pueden eliminarse mediante hidrólisis o hidrogenación, e Y es cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metanosulfonato o tosilato.

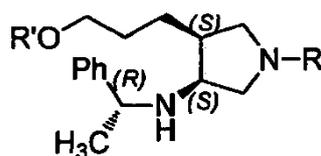
10 6. El método de síntesis asimétrica según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano (I) se obtiene por eliminación del grupo auxiliar quiral y el grupo protector de amino del compuesto de fórmula (IIIa)



(IIIa)

15 en la que R es un grupo protector de amino, especialmente alcoxi C₁₋₄-carbonilo, benciloxycarbonilo o bencilo, que pueden eliminarse mediante hidrólisis o hidrogenación.

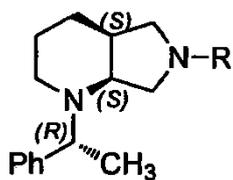
20 7. El método de síntesis asimétrica según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano (I) se obtiene por eliminación de un grupo protector de hidroxilo de un compuesto de fórmula (IVa'), a continuación ciclación intramolecular y eliminación del grupo auxiliar quiral y el grupo protector de amino



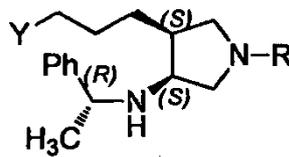
(IVa')

25 en la que R es un grupo protector de amino, especialmente alcoxi C₁₋₄-carbonilo, benciloxycarbonilo o bencilo, que pueden eliminarse mediante hidrólisis o hidrogenación, y R' es un grupo protector de hidroxilo.

30 8. El método de síntesis asimétrica según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano (I) se obtiene por conversión completa de la mezcla de la fórmula (IIIa) y la fórmula (IVa), sin separación, en el compuesto de fórmula (IIIa), y a continuación eliminación del grupo auxiliar quiral y el grupo protector de amino



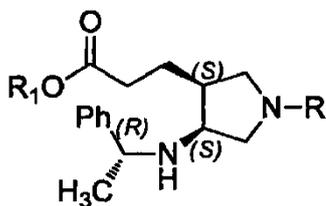
(IIIa)



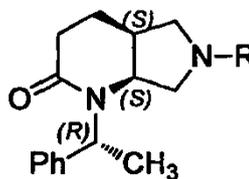
(IVa)

5 en las que R es un grupo protector de amino, especialmente alcoxi C₁₋₄-carbonilo, benciloxycarbonilo o bencilo, que pueden eliminarse mediante hidrólisis o hidrogenación, e Y es cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metanosulfonato o tosilato.

10 9. El método de síntesis asimétrica según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano (I) se obtiene por ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula (IVb) para obtener un compuesto de fórmula (IIIb), a continuación reducción de imida y eliminación del grupo auxiliar quiral y el grupo protector de amino



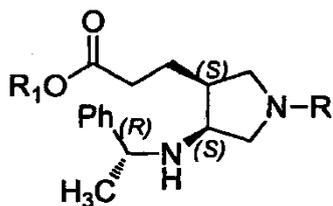
(IVb)



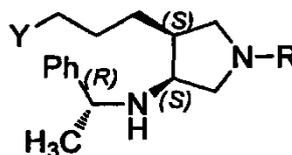
(IIIb)

15 en las que R es un grupo protector de amino, especialmente alcoxi C₁₋₄-carbonilo, benciloxycarbonilo o bencilo, que pueden eliminarse mediante hidrólisis o hidrogenación, y R₁ es alquilo C₁₋₄.

20 10. El método de síntesis asimétrica según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el (S,S)-2,8-diazabicyclo[4,3,0]nonano (I) se obtiene mediante reducción y conversión del compuesto de fórmula (IVb) en el compuesto de fórmula (IVa), a continuación ciclación intramolecular y eliminación del grupo auxiliar quiral y el grupo protector de amino



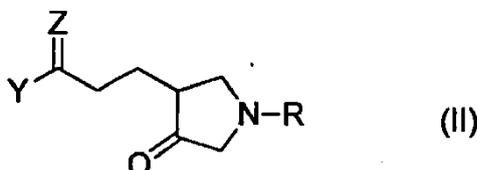
(IVb)



(IVa)

25 en las que R es un grupo protector de amino, especialmente alcoxi C₁₋₄-carbonilo, benciloxycarbonilo o bencilo, que pueden eliminarse mediante hidrólisis o hidrogenación, R₁ es alquilo C₁₋₄, e Y es cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metanosulfonato o tosilato.

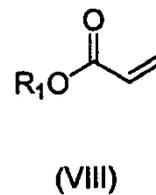
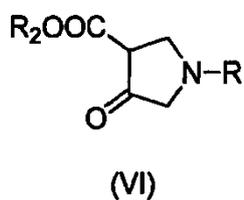
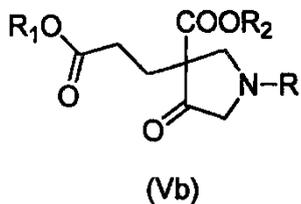
30 11. Un compuesto, **caracterizado por que** el compuesto tiene una fórmula estructural como se muestra en la fórmula (II)



(II)

en las que R es un grupo protector de amino, X es cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o tosilato, Y es cloro, bromo, yodo, metanosulfonato, tosilato, hidroxilo o hidroxilo con protección; y R₂ es alquilo C₁₋₄; o se prepara un compuesto de fórmula (Vb) por reacción por adición conjugada del compuesto de fórmula (VI) y el compuesto de fórmula (VII)

5



en la que R es un grupo protector de amino, y R₁ y R₂, independientemente entre sí, son alquilo C₁₋₄, respectivamente.