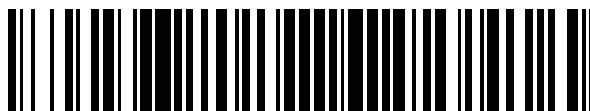


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 485**

51 Int. Cl.:

C07D 207/277 (2006.01)

C07D 207/263 (2006.01)

C07D 207/267 (2006.01)

C07D 207/26 (2006.01)

C07D 207/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2011** **E 11734379 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015** **EP 2526088**

54 Título: **Intermedios de inhibidores de la endopeptidasa neutra y método de preparación de los mismos**

30 Prioridad:

22.01.2010 WO PCT/CN2010/070322

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

10.11.2015

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

HOOK, DAVID;
ZHOU, JIANGUANG;
LI, YUNZHONG y
KU, JIE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 550 485 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

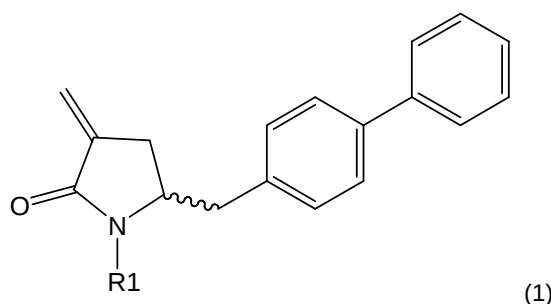
Intermedios de inhibidores de la endopeptidasa neutra y método de preparación de los mismos

- 5 La invención se refiere a un nuevo proceso para producir intermedios útiles para la elaboración de inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) o pro-fármacos de los mismos, en particular los inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) que comprenden una estructura base de ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanoico o de éster de ácido.

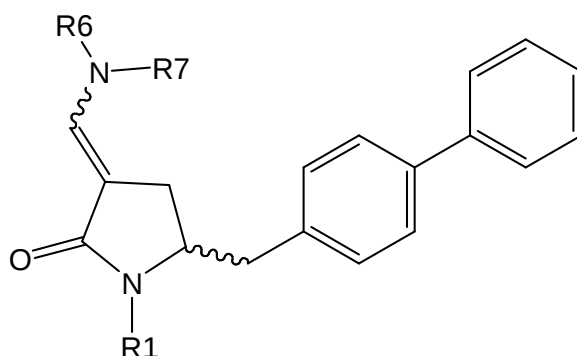
- 10 Los péptidos natriuréticos auriculares (ANP) endógenos, también denominados como factores natriuréticos auriculares (ANF) tienen funciones diuréticas, natriuréticas y vaso-relajantes en los mamíferos. Los péptidos de factores natriuréticos auriculares (ANF) naturales se inactivan metabólicamente, en particular mediante una enzima degradadora que se ha reconocido que corresponde a la enzima endopeptidasa neutra (NEP, EC 3,4.24,11), también responsable, por ejemplo, de la inactivación metabólica de las encefalinas.

- 15 En la técnica, se conocen los derivados de ácido fosfónico sustituidos por biarilo, los cuales son útiles como inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), por ejemplo, como inhibidores de la enzima que degrada el factor natriurético auricular (ANF) en los mamíferos, para prolongar y potenciar las propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras del factor natriurético auricular (ANF) en los mamíferos, mediante la inhibición de la degradación del mismo hasta metabolitos menos activos. Por consiguiente, los inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) son en particular útiles para el tratamiento de las condiciones y los trastornos que respondan a la inhibición de la endopeptidasa neutra (EC 3,4.24,11), en particular de los trastornos cardiovasculares, tales como hipertensión, insuficiencia renal incluyendo edema y retención de sal, edema pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva.

- 25 Los procesos para la preparación de los inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) son conocidos. La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5 217 996 describe derivados de amida de ácido 4-amino-butírico sustituidos por biarilo, los cuales son útiles como inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), por ejemplo, como inhibidores de la enzima que degrada el factor natriurético auricular (ANF) en los mamíferos. La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5 217 996 da a conocer la preparación del etil-éster del ácido N-(3-carboxil-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico. En la preparación del compuesto mencionado, el etil-éster del ácido N-terbutoxi-carbonil-(4R)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-2-metil-2-butenico se hidrogena en presencia de paladio sobre carbón. La Publicación Internacional Número WO2009/090251 se refiere a una ruta de reacción para la preparación del compuesto de etil-éster del ácido N-terbutoxi-carbonil-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-2-metil-butanoico, o de una sal del mismo, en donde un paso de hidrogenación alternativo proporciona una mejor diaestereoselectividad, comparándose con aquella obtenida en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5 217 996. Un intermedio clave de la ruta descrita en la Publicación Internacional Número WO2009/090251, es un compuesto de la fórmula (1):



- 40 o una sal del mismo, en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno. La Sección B de la Publicación Internacional Número WO2009/ 090251, da a conocer diferentes métodos para la preparación de un compuesto de la fórmula (1). Todos estos métodos utilizan como material de partida, un compuesto de la fórmula (2), o una sal del mismo:



(2)

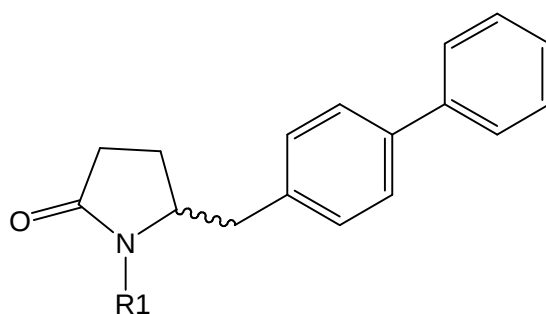
en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, y R6 y R7 son, independientemente, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aril-alquilo, un grupo cicloalquilo, o juntos, R6 y R7 forman un ciclo, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, cuyo ciclo puede estar saturado o insaturado, y puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, tales como un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el ciclo contiene de 3 a 8, tal como de 4 a 7 átomos del anillo.

Estos diferentes métodos para preparar un compuesto de fórmula (1) a partir de un compuesto de fórmula (2) de la Publicación Internacional Número WO2009/090251 comprenden, por ejemplo

(a) la transformación directa de la enamina de fórmula (2) en el grupo exo-metileno de fórmula (1) usando un agente reductor tal como borohidruros e hidruros metálicos como se describe en la sección B.3,1 de la Publicación Internacional Número WO2009/090251;

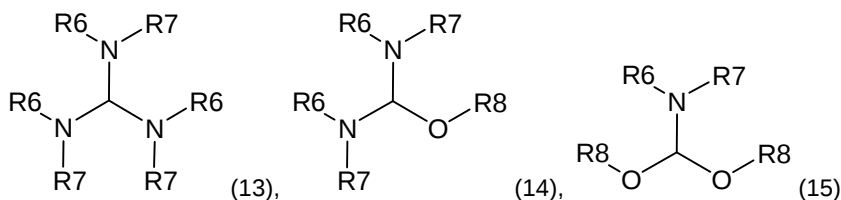
(b) la transformación de la enamina de fórmula (2) - a través de la forma enol libre - al grupo exo-metileno de fórmula (1) como se describe en las secciones B.1 (tratamiento con un ácido) / B.3,2 (tratamiento con un agente reductor) y sección B.2,1 (tratamiento con un agente reductor a pH neutro o alcalino) de la Publicación Internacional Número WO2009/090251.

Como se describe en la sección A de la Publicación Internacional Número WO2009/090251, la preparación de un compuesto de la fórmula (2), o de una sal del mismo, comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (3), o una sal del mismo:



(3)

en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, con una amina de la fórmula (13), (14) o (15), o mezclas de las mismas:

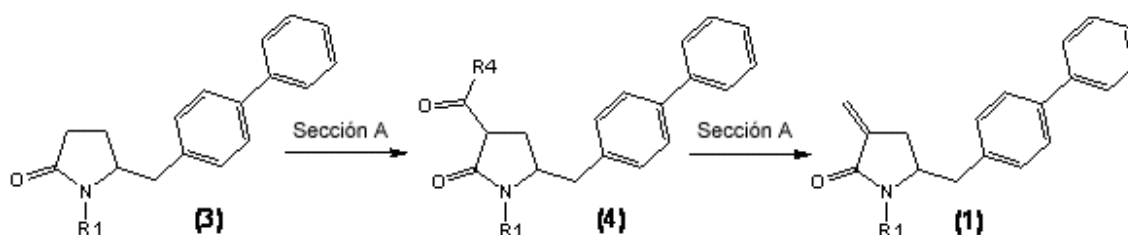


en donde cada R6 y cada R7 son, independientemente, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aril-alquilo, un grupo cicloalquilo, o juntos, R6 y R7 forman un ciclo, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, cuyo ciclo puede estar saturado o insaturado, y puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, tales como un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el ciclo contiene de 3 a 8, tal como de 4 a 7 átomos del anillo, y cada R8 es, independientemente, un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo aril-alquilo, para obtener el compuesto

de la fórmula (2).

La preparación a gran escala de una amina de la fórmula (13), (14) o (15) es un proceso difícil, el cual conduce a mezclas de las mismas, en donde la proporción de cada amina puede cambiar de un lote a otro. La reactividad de las aminas de la fórmula (13), (14) o (15) es diferente. De conformidad con lo anterior, en vista del hecho de que la preparación de una amina de la fórmula (13), (14) o (15) da como resultado mezclas variables de las mismas, con diferentes perfiles de reactividad, la elaboración a escala comercial de un compuesto de la fórmula (1) por medio de un compuesto de la fórmula (2) es problemática. Por consiguiente, existe una necesidad del desarrollo de una síntesis alternativa de los compuestos de la fórmula (1), como se describe anteriormente, la cual se pueda utilizar para la elaboración a escala comercial de los mismos, y que evite los inconvenientes anteriormente mencionados del proceso de la técnica anterior. Por consiguiente, el objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (1), el cual pueda ser adecuado para su elaboración a escala comercial.

El nuevo proceso, de acuerdo con la presente invención, para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo, como se define en la presente, se resume en el esquema 1.



Esquema 1

Es decir, un compuesto de la fórmula (3), como se describe en la presente, se convierte en un compuesto de la fórmula (1), o en una sal del mismo, en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, de acuerdo con un método descrito en la Sección A.

La preparación de un compuesto de la fórmula (3), como se describe en la presente, se describe, por ejemplo, en el Método 1 de la Subsección C-1 de la Publicación Internacional Número WO2008/ 083967.

La Publicación Internacional Número WO2008/083967 describe un proceso para convertir un compuesto de la fórmula (1), como se describe en la presente, en un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP) o en un pro-fármaco del mismo. Por consiguiente, un compuesto de la fórmula (1) se puede utilizar como un intermedio en la preparación de los inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), o de los pro-fármacos de los mismos, en particular de los inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) que comprenden una estructura base de ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanoico o de éster de ácido, preferentemente del alquil-éster del ácido N-(3-carboxil-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, tal como el etil-éster del ácido N-(3-carboxil-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico.

La invención, como un todo, comprende las siguientes secciones:

- Sección A: Métodos de preparación para el compuesto de la fórmula (1).
- Sección B: Compuestos novedosos e inventivos.
- Sección C: Ejemplos.

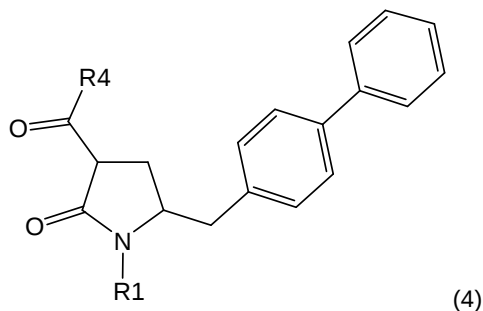
Se observa que, en la presente solicitud, usualmente las explicaciones hechas en una sección son también aplicables para otras secciones, a menos que se informe de otra manera. Por ejemplo, las explicaciones para el residuo R4 en la fórmula (4) dada en la Sección A también se aplican si la fórmula (4) se presenta en la Sección B, a menos que se informe de otra manera. Cuando se hace referencia a los compuestos descritos en la presente invención, se entiende que también se está haciendo referencia a las sales de los mismos. Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como los isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diaestereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos.

En una realización adicional, la presente invención también se refiere a un proceso para la preparación del etil-éster del ácido N-(3-carboxil-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o de una sal del mismo, el cual comprende la elaboración del compuesto de la fórmula (4), o de una sal del mismo, como se define anteriormente.

Sección A: Preparación de un compuesto de la fórmula (1)

Sección A.1: Síntesis de un compuesto de la fórmula (4)

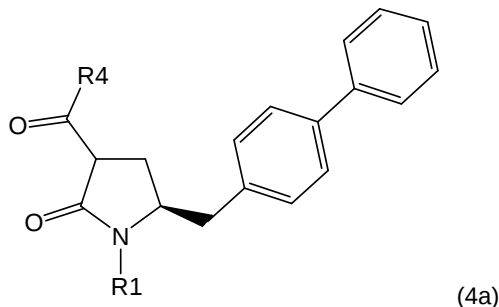
- 5 Esta sección se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (1), como se define en la presente, en donde la conversión de un compuesto de la fórmula (3), como se define en la presente, en el compuesto mencionado de la fórmula (1), tiene lugar por pasos, es decir, en dos pasos separados con aislamiento de la especie de intermedio de la fórmula (4), como se define en la presente.
- 10 En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (4), o de una sal del mismo:



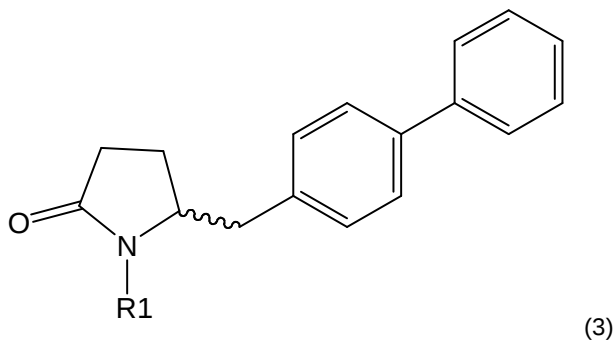
- 15 en donde:

R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y
R4 se selecciona a partir de alquilo, arilo, y aril-alquilo;

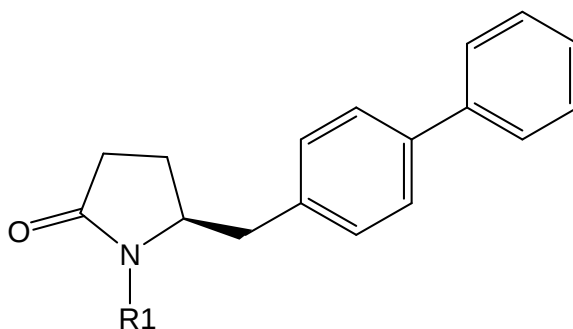
- 20 preferentemente en donde el compuesto de la fórmula (4) es de la fórmula (4a):



- 25 en donde R1 y R4 son como se han definido para el compuesto de la fórmula (4); comprendiendo este proceso hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (3), o una sal del mismo:



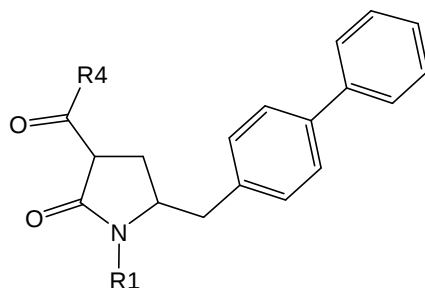
- 30 en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;
preferentemente en donde el compuesto de la fórmula (3) es de la fórmula (3a):



(3a)

en donde R1 es como se ha definido para el compuesto de la fórmula (3);
primero con una base, y luego con un compuesto de la fórmula R_4COY , en donde Y es halógeno u $-OR'$, y en donde
R4 y R' se seleccionan independientemente a partir de alquilo, arilo, y aril-alquilo, para obtener el compuesto de la
fórmula (4), o una sal del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere a un proceso de la presente invención que comprende una
primera etapa para la preparación de un compuesto de la fórmula (4), o de una sal del mismo:

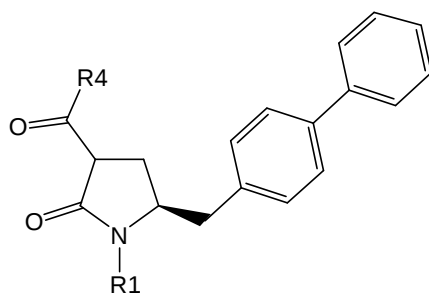


(4)

en donde:

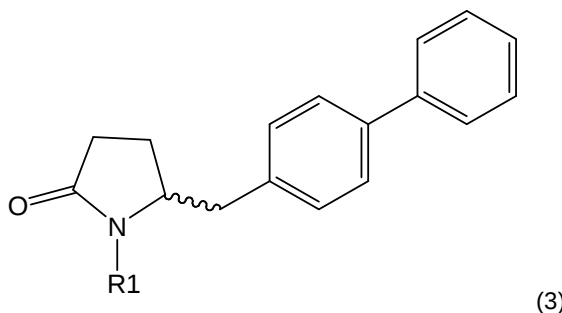
R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y
R4 es hidroxilo;

preferentemente en donde el compuesto de la fórmula (4) es de la fórmula (4a):

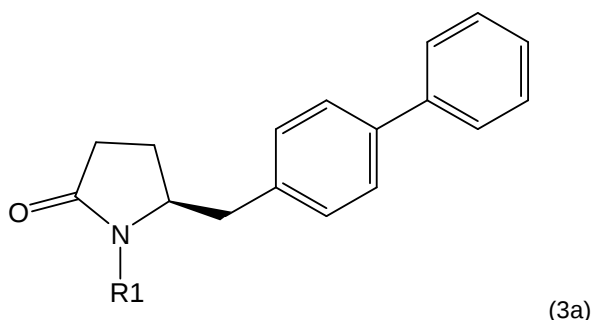


(4a)

en donde R1 y R4 son como se han definido para el compuesto de la fórmula (4);
comprendiendo este proceso:
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (3), o una sal del mismo:



en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;
preferentemente en donde el compuesto de la fórmula (3) es de la fórmula (3a):



en donde R1 es como se ha definido para el compuesto de la fórmula (3);
primero con una base, y luego con un compuesto de la fórmula CO₂ para obtener el compuesto de la fórmula (4), o
una sal del mismo.

Las bases adecuadas para la conversión de un compuesto de la fórmula (3), preferentemente de la fórmula (3a),
como se describe en la presente, en un compuesto de la fórmula (4), preferentemente de la fórmula (4a), como se
describe en la presente, incluyen:

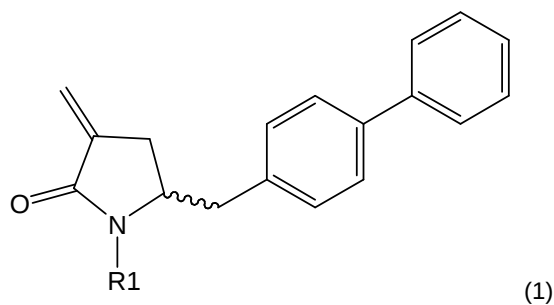
- hidruros de metales, tales como hidruros de metales alcalinos (por ejemplo, hidruro de sodio o de potasio);
- alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, metóxido de sodio, terbutóxido de potasio);
- aminas, tales como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU);
- una base de la fórmula MRa, en donde M es un metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio), y Ra es alquilo
o arilo, por ejemplo, MRa es metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio, terbutil-litio o fenil-litio;
- una base de la fórmula RcRdNM, en donde Rc y Rd se seleccionan independientemente a partir de alquilo,
cicloalquilo, heterociclilo o sililo, y M es un metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio), por ejemplo,
RcRdNM es bis-(trimetil-silil)-amida de litio (LHMDS), bis-(trimetil-silil)-amida de sodio (NaHMDS), bis-(trimetil-
silil)-amida de potasio (KHMDS), di-isopropil-amida de litio (LDA) o di-isopropil-amida de potasio; o
- mezclas de los mismos.

En una realización, la base es una amina, tal como trietil-amina, di-isopropil-etil-amina, opcionalmente en presencia
de un aditivo seleccionado a partir de un haluro de metal alcalinotérreo, tal como cloruro de magnesio, bromuro de
magnesio, y yoduro de magnesio.

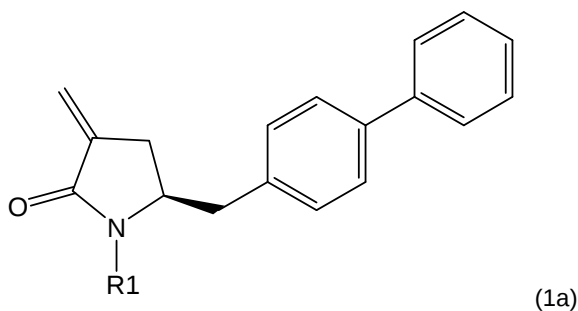
De preferencia, la base es bis-(trimetil-silil)-amida de litio (LHMDS), di-isopropil-amida de litio, o hidruro de sodio,
más preferiblemente bis-(trimetil-silil)-amida de litio (LHMDS).

Sección A.2: Síntesis de un compuesto de la fórmula (1) a partir de un compuesto de la fórmula (4)

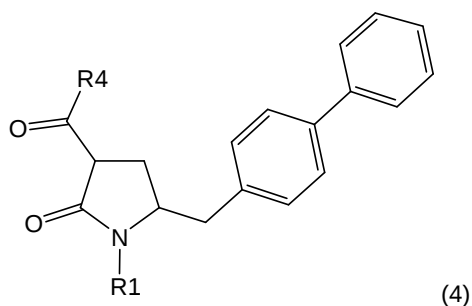
El proceso como se reivindica en la presente invención comprende, en una segunda etapa, un proceso para la
preparación de un compuesto de la fórmula (1), o de una sal del mismo:



en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;
preferentemente en donde el compuesto de la fórmula (1) es de la fórmula (1a):



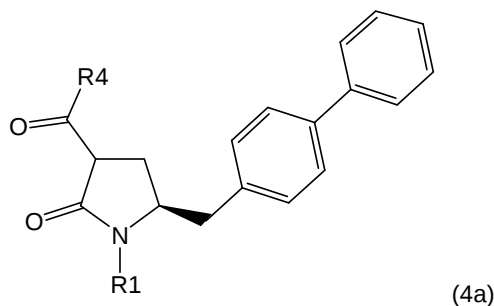
en donde R1 es como se ha definido para el compuesto de la fórmula (1);
comprendiendo este proceso:
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (4), o una sal del mismo:



en donde:

R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y
R4 se selecciona a partir de hidroxilo, alquilo, arilo, y aril-alquilo;

preferentemente en donde el compuesto de la fórmula (4) es de la fórmula (4a):



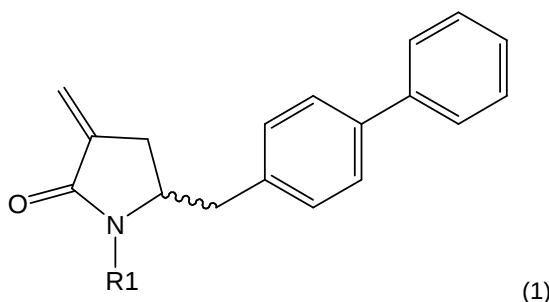
en donde R1 y R4 son como se han definido para el compuesto de la fórmula (4);
con una base y formaldehído, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fases, para obtener
el compuesto de la fórmula (1), o una sal del mismo.

Las bases adecuadas para la conversión de un compuesto de la fórmula (4), preferentemente de la fórmula (4a), como se describe en la presente, en un compuesto de la fórmula (1), preferentemente de la fórmula (1a), como se describe en la presente, incluyen hidruros de metales, tales como hidruros de metales alcalinos (por ejemplo, hidruro de sodio o de potasio), alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, metóxido de sodio, terbutóxido de potasio), una amina, tal como di-isopropil-etil-amina, trietil-amina, morfolina o 1,8-diaza-biciclo-[5,4,0]-undec-7-eno, una base inorgánica, tal como un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de potasio, una base de la fórmula MRa, en donde M es un metal alcalino (por ejemplo, litio sodio, potasio), y Ra es alquilo o arilo, por ejemplo, MRa es metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio, terbutil-litio o fenil-litio, una base de la fórmula RcRdNM, en donde Rc y Rd se seleccionan independientemente a partir de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o sililo, y M es un metal alcalino (por ejemplo, litio sodio, potasio), por ejemplo, RcRdNM es bis-(trimetil-silil)-amida de litio (LHMDS), bis-(trimetil-silil)-amida de sodio (NaHMDS), bis-(trimetil-silil)-amida de potasio (KHMDS), di-isopropil-amida de litio (LDA) o di-isopropil-amida de potasio; o mezclas de las mismas.

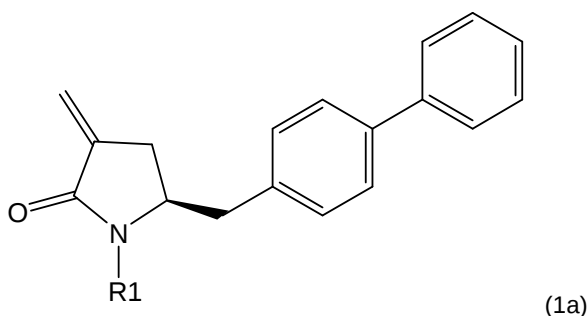
En una realización preferida, la conversión de un compuesto de la fórmula (4), preferentemente en donde el compuesto de la fórmula (4) es de la fórmula (4a), en un compuesto de la fórmula (1), como se describe anteriormente, tiene lugar en presencia de una base y una sal de metal alcalino, tal como LiCl. Más preferiblemente, esta conversión tiene lugar en presencia de una base, una sal de metal alcalino, tal como LiCl, y un agente de secado, tal como tamices moleculares, un sulfato de metal alcalino (por ejemplo, sulfato de sodio) o un sulfato de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sulfato de magnesio).

Sección A.3: Síntesis de un compuesto de la fórmula (1) a partir de un compuesto de la fórmula (3)

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (1), o de una sal del mismo:

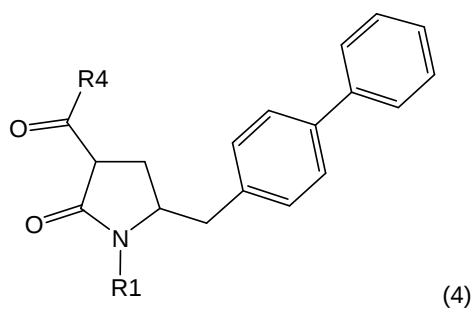


en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; preferentemente en donde el compuesto de la fórmula (1) es de la fórmula (1a):



en donde R1 es como se ha definido para el compuesto de la fórmula (1); comprendiendo este proceso los pasos de:

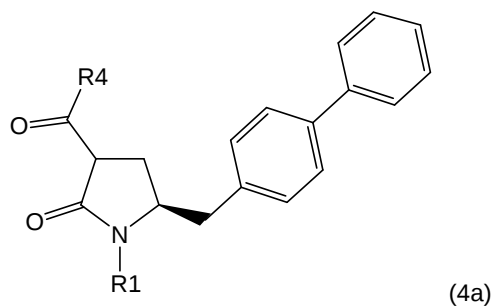
- (i) preparar un compuesto de la fórmula (4), o una sal del mismo:



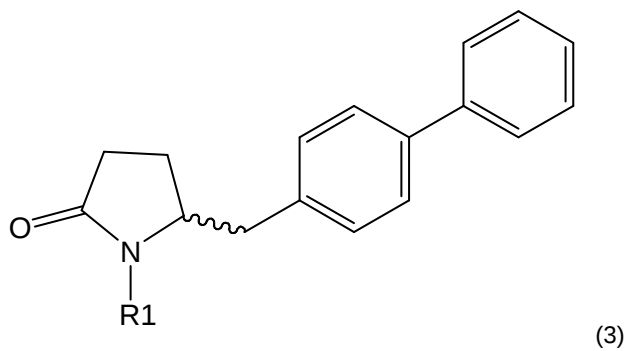
en donde:

- 5 R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y
R4 se selecciona a partir de alquilo, arilo, y aril-alquilo;

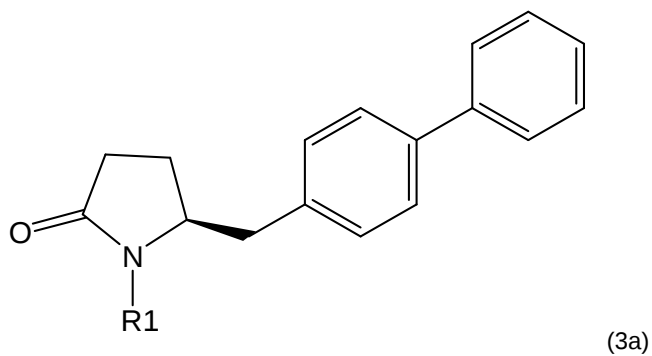
preferentemente en donde el compuesto de la fórmula (4) es de la fórmula (4a):



en donde R1 y R4 son como se han definido para el compuesto de la fórmula (4);
mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (3), o de una sal del mismo:

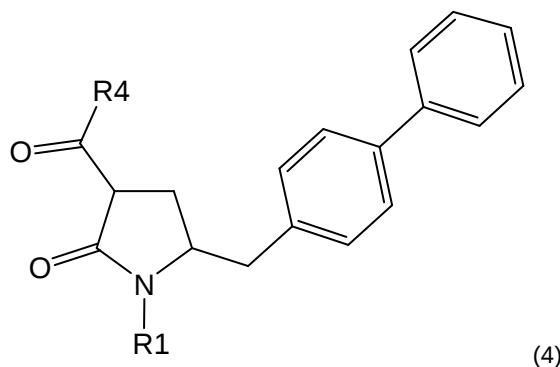


en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;
preferentemente en donde el compuesto de la fórmula (3) es de la fórmula (3a):



en donde R1 es como se ha definido para el compuesto de la fórmula (3);
primero con una base, y luego con un compuesto de la fórmula R4COY, en donde Y es halógeno u -OR', y en donde R4 y R' se seleccionan independientemente a partir de alquilo, arilo, y aril-alquilo, para obtener el compuesto de la fórmula (4), o una sal del mismo; y

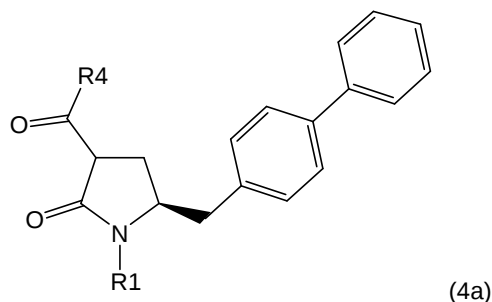
5 (ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (4), o una sal del mismo:



en donde:

R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y
R4 se selecciona a partir de alquilo, arilo, y aril-alquilo;

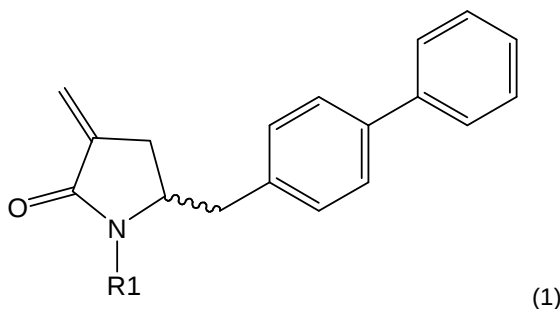
preferentemente en donde el compuesto de la fórmula (4) es de la fórmula (4a):



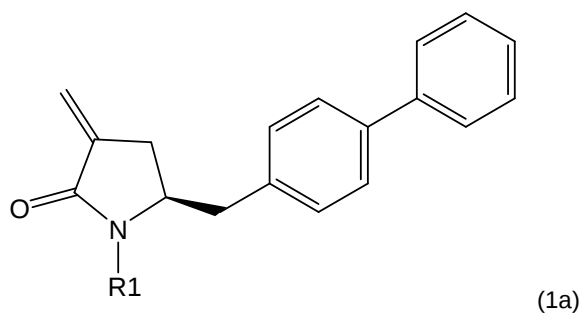
en donde R1 y R4 son como se han definido para el compuesto de la fórmula (4); con una base y formaldehído, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fases, para obtener el compuesto de la fórmula (1), o una sal del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al proceso anterior, para convertir el compuesto de la fórmula (3) en el compuesto de la fórmula (1), en donde los pasos i) y ii) tienen lugar por medio de un proceso de un recipiente, y por consiguiente, sin aislamiento y/o purificación del compuesto de la fórmula (4).

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (1), o de una sal del mismo:



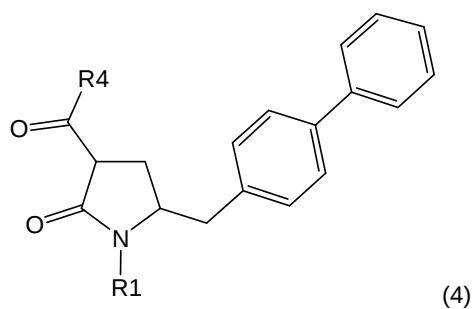
en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;
preferentemente en donde el compuesto de la fórmula (1) es de la fórmula (1a):



en donde R1 es como se ha definido para el compuesto de la fórmula (1);
comprendiendo este proceso los pasos de:

5

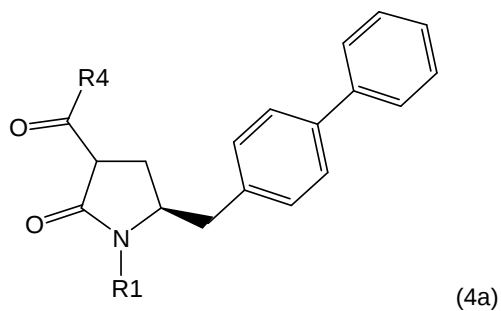
(i) preparar un compuesto de la fórmula (4), o una sal del mismo:



10 en donde:

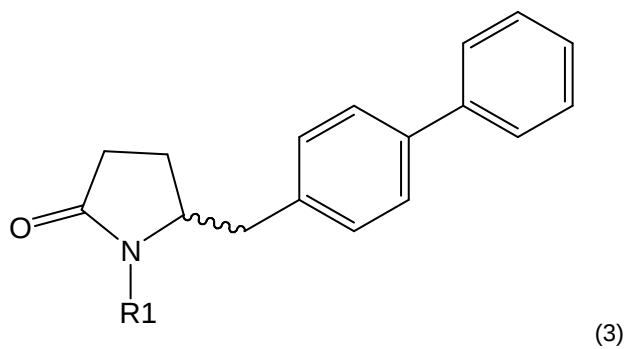
R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y
R4 es hidroxilo;

15 preferentemente en donde el compuesto de la fórmula (4) es de la fórmula (4a):

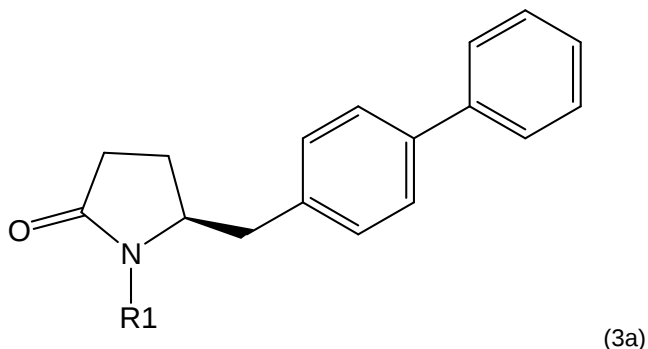


en donde R1 y R4 son como se han definido para el compuesto de la fórmula (4);
mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (3), o de una sal del mismo:

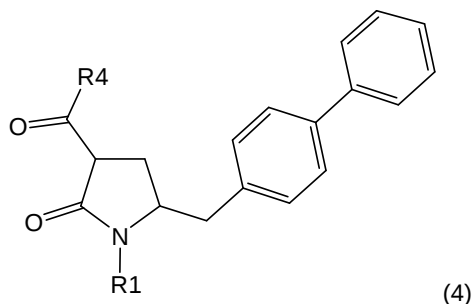
20



en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;
preferentemente en donde el compuesto de la fórmula (3) es de la fórmula (3a):



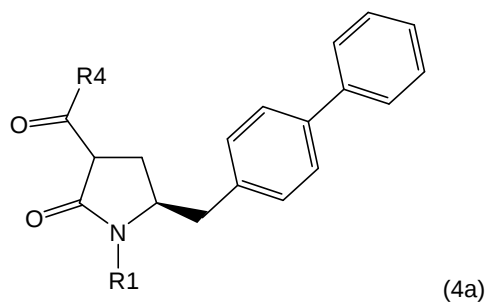
en donde R1 es como se ha definido para el compuesto de la fórmula (3);
primero con una base, y luego con un compuesto de la fórmula CO₂ para obtener el compuesto de la fórmula (4), o una sal del mismo; y
(ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (4), o una sal del mismo:



en donde:

R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y
R4 es hidroxilo;

preferentemente en donde el compuesto de la fórmula (4) es de la fórmula (4a):



en donde R1 y R4 son como se han definido para el compuesto de la fórmula (4);
con una base y formaldehído, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fases, para obtener el compuesto de la fórmula (1), o una sal del mismo.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere al proceso anterior, para convertir el compuesto de la fórmula (3) en el compuesto de la fórmula (1), en donde los pasos i) y ii) tienen lugar por medio de un proceso de un recipiente, y por consiguiente, sin aislamiento y/o purificación del compuesto de la fórmula (4).

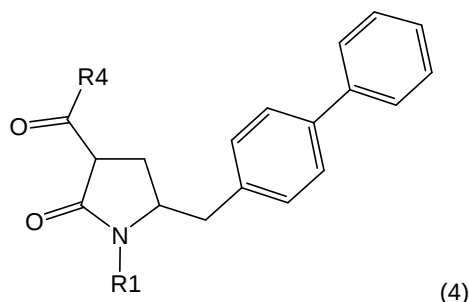
Las bases adecuadas para el paso (i), en las realizaciones anteriores, son como aquéllas descritas en la sección A.1.

Las bases adecuadas para el paso (ii), en las realizaciones anteriores, son como aquéllas descritas en la sección A.2. De preferencia, el paso (ii), en las realizaciones anteriores, tiene lugar en presencia de una base y una sal de

metal alcalino, tal como LiCl. Más preferiblemente, esta conversión tiene lugar en presencia de una base, una sal de metal alcalino, tal como LiCl, y un agente de secado, tal como tamices moleculares, un sulfato de metal alcalino (por ejemplo, sulfato de sodio) o un sulfato de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sulfato de magnesio).

5 Sección B:

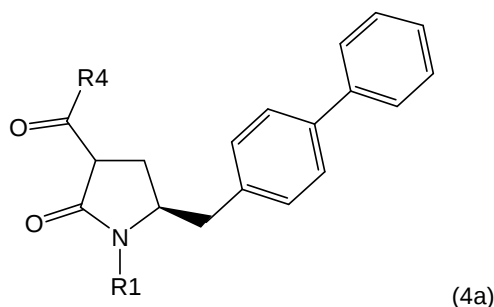
Un compuesto de la fórmula (4), o una sal del mismo:



en donde:

R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno que se selecciona a partir de t-tuboxycarbonilo, benzoilo, estirilo, 1-butenilo, bencilo, p-metoxibencilo y pirrolidinilmetilo; y
R4 se selecciona a partir de t-butilo, metilo, isopropilo y fenilo;

preferentemente en donde el compuesto de la fórmula (4) es de la fórmula (4a):



en donde R1 y R4 son como se han definido para el compuesto de la fórmula (4).

Términos Generales:

Las definiciones generales utilizadas anteriormente y más adelante, a menos que se definen de una manera diferente, tienen los siguientes significados:

El término "grupo protector de nitrógeno" comprende cualquier grupo que sea capaz de proteger de una manera reversible una funcionalidad de nitrógeno, preferentemente una funcionalidad de amina y/o amida. De preferencia, el grupo protector de nitrógeno es un grupo protector de amina y/o un grupo protector de amida. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados se utilizan convencionalmente en la química de péptidos, y se describen, por ejemplo, en los capítulos pertinentes de los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en P. G. M. Wuts y T. W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Cuarta Edición, Wiley, Nueva Jersey, 2007, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, y en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4a. Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Los grupos protectores de nitrógeno preferidos comprenden, en términos generales:

Alquilo de 1 a 6 átomos de carbono insustituido o sustituido, preferentemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo de 1 átomo de carbono, alquienilo de 2 a 4 átomos de carbono insustituido o sustituido, en donde alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alquienilo de 2 a 4 átomos de carbono, está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido por trialkil-silil-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, trimetil-silil-etoxilo), arilo, preferentemente fenilo, o un grupo heterocíclico, preferentemente pirrolidinilo, en donde el anillo de arilo o el grupo heterocíclico está insustituido o

- sustituido por uno o más, por ejemplo, dos o tres residuos, por ejemplo, seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano, y CF₃; aril-alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono-carbonilo (preferentemente fenil-alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono-carbonilo, por ejemplo, benciloxi-carbonilo); alquenciloxilo de 1 a 10 átomos de carbono-carbonilo; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo (por ejemplo, acetilo, o pivaloílo); arilo de 6 a 10 átomos de carbono-carbonilo; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo (por ejemplo, terbutoxi-carbonilo); arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo; alilo o cinamilo; sulfonilo, o sulfenilo; un grupo succinimidilo, sililo, por ejemplo, triaril-sililo o trialquil-sililo (por ejemplo, trietil-sililo).
- Los ejemplos de los grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, bencilo, cumilo, benzhidrido, tritilo, benciloxi-carbonilo (Cbz), 9-fluorenil-metilo-carbonilo (Fmoc), benciloxi-metilo (BOM), pivaloiloxi-metilo (POM), tricloro-etoxi-carbonilo (Troc), 1-adamantilo-carbonilo (Adoc), alilo, aliloxi-carbonilo, trimetil-sililo, terbutil-dimetil-sililo, trietil-sililo (TES), tri-isopropil-sililo, trimetil-silil-etoxi-metilo (SEM), terbutoxi-carbonilo (BOC), terbutilo, 1-metil-1,1-dimetil-bencilo, (fenil)-metil-benceno, pirrolidinilo, y pivaloílo. Los grupos protectores de nitrógeno más preferidos son acetilo, bencilo, benciloxi-carbonilo (Cbz), trietil-sililo (TES), trimetil-silil-etoxi-metilo (SEM), terbutoxi-carbonilo (BOC), pirrolidinil-metilo, y pivaloílo.
- Los ejemplos de los grupos protectores de nitrógeno muy preferidos son terbutoxi-carbonilo (BOC), benzoílo, estirilo, 1-butenilo, bencilo, p-metoxi-bencilo (PMB), y pirrolidinil-metilo.
- Sililo, como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo de acuerdo con la fórmula -SiR₁₁R₁₂R₁₃, en donde R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son, independientemente unos de otros, alquilo o arilo. Los ejemplos preferidos para R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, fenilo, o fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.
- Alquilo se define como un radical o como parte de un radical, y es una cadena de carbono recta o ramificada (una o, si se desea y es posible, más veces), y es en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, preferentemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.
- El término "C₁-C₇" define una fracción con hasta e incluyendo máximo 7, en especial hasta e incluyendo máximo 4 átomos de carbono, siendo esta fracción de cadena ramificada (una o más veces) o de cadena recta, y estando enlazada por medio de un átomo de carbono terminal o no terminal.
- Cicloalquilo es, por ejemplo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, y es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefieren ciclopentilo y ciclohexilo.
- Alcoxilo es, por ejemplo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, y es, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, n-propiloxilo, isopropiloxilo, n-butiloxilo, isobutiloxilo, sec-butiloxilo, terbutiloxilo, y también incluye los radicales correspondientes de pentiloxilo, hexiloxilo y heptiloxilo. Se prefiere alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.
- Alcanoílo es, por ejemplo, alcanoililo de 2 a 8 átomos de carbono y es, por ejemplo, acetilo [-C(=O)Me], propionilo, butirilo, isobutirilo o pivaloílo. Se prefiere alcanoililo de 2 a 5 átomos de carbono, en especial acetilo.
- Halo o halógeno es preferentemente flúor, cloro, bromo o yodo, de una manera muy preferible, cloro, bromo, o yodo.
- Halo-alquilo es, por ejemplo, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y es en particular halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como trifluoro-metilo, 1,1,2-trifluoro-2-cloro-etilo, o cloro-metilo. El halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono preferido es trifluoro-metilo.
- Alquenilo puede ser alquilo lineal o ramificado que contiene un doble enlace y que comprende preferentemente de 2 a 12 átomos de carbono, prefiriéndose en especial de 2 a 10 C átomos de carbono. En particular se prefiere un alquenilo lineal de 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de los grupos alquilo son etilo y los isómeros de propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo y eicosilo, cada uno de los cuales contiene un doble enlace. Se prefiere en especial alilo.
- Alquilenilo es un radical bivalente derivado a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y es en especial alquilenilo de 2 a 7 átomos de carbono o alquilenilo de 2 a 7 átomos de carbono y, opcionalmente, puede ser interrumpido por uno o más, por ejemplo, hasta tres, O, NR₁₄ o S, en donde R₁₄ es alquilo, cada uno de los cuales puede estar insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de, por ejemplo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono.
- Alquenileno es un radical bivalente derivado a partir de alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, y puede ser interrumpido por uno o más, por ejemplo, hasta tres, O, NR₁₄ o S, en donde R₁₄ es alquilo, y está insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes preferentemente independientemente seleccionados a partir de los sustituyentes mencionados anteriormente para alquilenilo.

- Arilo que es un radical o parte de un radical es, por ejemplo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y es, preferentemente, una fracción de arilo mono- o poli-cíclico, en especial monocíclico, bicíclico, o tricíclico con 6 a 10 átomos de carbono, preferentemente fenilo, y el cual puede estar insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de, por ejemplo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono.
- El término aril-alquilo se refiere a aril-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en donde arilo es como se define en la presente, y es, por ejemplo, bencilo.
- El término carboxilo se refiere a $\text{-CO}_2\text{H}$.
- Ariloxilo se refiere a un Aril-O- en donde arilo es como se define anteriormente.
- Heterociclilo insustituido o sustituido es un sistema de anillos mono- o poli-cíclico, preferentemente mono-, bi- o tricíclico, más preferiblemente monocíclico, insaturado, parcialmente saturado, saturado o aromático, con preferentemente 3 a 14 (más preferiblemente 5 a 14) átomos del anillo, y con uno o más, preferentemente uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O)- o S(=O)_2 , y está insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes preferentemente independientemente seleccionados a partir de los sustituyentes preferidos seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como trifluoro-metoxilo y alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono. Cuando el heterociclilo es un sistema de anillo aromático, también es referido como heteroarilo.
- Acetilo es -C(=O)- alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, preferentemente -C(=O)Me .
- Sulfonilo es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, tal como metil-sulfonilo (insustituido o sustituido), fenil- o naftil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo (insustituido o sustituido), tal como fenil-metan-sulfonilo, o fenil- o naftil-sulfonilo (insustituido o sustituido); en donde, si está presente más de un sustituyente, por ejemplo, de uno a tres sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de ciano, halógeno, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquiloxilo de 1 a 7 átomos de carbono, y alquiloxilo de 1 a 7 átomos de carbono. Se prefiere en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, tal como metil-sulfonilo, y (fenil- o naftil)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, tal como fenil-metan-sulfonilo.
- Sulfenilo es arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-sulfenilo (insustituido o sustituido), o arilo de 6 a 10 átomos de carbono-sulfenilo (insustituido o sustituido), en donde, si está presente más de un sustituyente, por ejemplo, de uno a cuatro sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de nitro, halógeno, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y alquiloxilo de 1 a 7 átomos de carbono.
- El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no poderse sobreponer sobre su compañero de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden sobreponer sobre su compañero de imagen de espejo.
- El término "tautómero" se refiere en particular al tautómero de enol de la fracción de pirrolidin-2-ona de los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, el término "tautómero" también se refiere en particular al tautómero de aldehído de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, los compuestos de la fórmula (6), en donde estos compuestos pueden existir en cualquiera de una forma de enol o de aldehído, o mezclas de las mismas.
- En las fórmulas de la presente solicitud, el término "" sobre un C-sp^3 representa un enlace covalente, en donde no se define la estereoquímica del enlace. Esto significa que el término "" sobre un C-sp^3 comprende una configuración (S) así como una configuración (R) del centro quiral respectivo. Adicionalmente, también se abarcan las mezclas, por ejemplo, se abarcan las mezclas de enantiómeros, tales como los racematos, en la presente invención.
- En las fórmulas de la presente solicitud, el término "" sobre un C-sp^2 representa un enlace covalente, en donde no se define la estereoquímica o la geometría del enlace. Esto significa que el término "" sobre un C-sp^2 comprende una configuración *cis* (Z) así como una configuración *trans* (E) del doble enlace respectivo. Adicionalmente, también se abarcan las mezclas, por ejemplo, se abarcan las mezclas de isómeros de doble enlace, en la presente invención.
- Los compuestos de la presente invención pueden poseer uno o más centros asimétricos. Las configuraciones absolutas preferidas son como se indican en la presente de una manera específica.
- En las fórmulas de la presente solicitud, el término "" sobre un C-sp^3 indica la estereoquímica absoluta, ya sea (R) o (S).

En las fórmulas de la presente solicitud, el término " " sobre un C-sp³ indica la estereoquímica absoluta, ya sea (R) o (S).

En las fórmulas de la presente solicitud, el término " " indica un enlace de Csp³-Csp³ o un enlace de Csp²-Csp².

Las sales son en especial las sales farmacéuticamente aceptables o, en términos generales, las sales de cualquiera de los intermedios mencionados en la presente, en donde no se excluyan las sales por razones químicas que entenderá fácilmente la persona experta. Se pueden formar en donde haya grupos formadores de sales presentes, tales como grupos básicos o ácidos, que pueden existir en una forma disociada cuando menos parcialmente, por ejemplo, en un intervalo de pH de 4 a 10 en soluciones acuosas, o se pueden aislar en especial en una forma sólida, especialmente cristalina.

Estas sales se forman, por ejemplo, como las sales de adición de ácido, preferentemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos o de cualquiera de los intermedios mencionados en la presente, con un átomo de nitrógeno básico (por ejemplo, imino o amino), en especial las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, los aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroxi-maleico, ácido metil-maleico, ácido benzoico, ácido metan- o etan-sulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido 2-naftalen-sulfónico, ácido 1,5-naftalen-disulfónico, ácido N-ciclo-hexil-sulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

En la presencia de radicales negativamente cargados, tales como carboxilo o sulfo, también se pueden formar sales con bases, por ejemplo, las sales de metales o de amonio, tales como las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o las sales de amonio con amoniaco o con aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo, trietil-amina o tri-(2-hidroxi-etil)-amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo, N-etil-piperidina o N,N'-dimetil-piperazina.

Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, cualquiera de los intermedios mencionados en la presente también puede formar sales internas.

Para propósitos de aislamiento o de purificación, de cualquiera de los intermedios mencionados en la presente, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, picratos o percloratos.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos y los intermedios en forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermedios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos o de las sales de los mismos, cualquier referencia a "compuestos", "materiales de partida" e "intermedios" anteriormente en la presente y posteriormente en la presente, se debe entender para referirse también a una o más sales de los mismos, o a una mezcla de un compuesto libre, intermedio o material de partida correspondiente, y una o más sales de los mismos, cada una de las cuales pretende incluir también cualquier solvato o una sal de cualquiera o más de los mismos, como sea apropiado y conveniente, y si no se menciona explícitamente de otra manera. Se pueden obtener diferentes formas de cristal, y entonces, también se incluyen.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, materiales de partida, intermedios, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos y similares, esto pretende significar uno (preferido) o más compuestos, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos, o similares individuales; cuando se utiliza el singular o el artículo indefinido ("un", "uno"), esto no pretende excluir al plural, sino que preferentemente significa solamente "uno".

Cualquiera de las lactamas de acuerdo con la presente invención, o las sales de las mismas, en donde R1 es hidrógeno, se puede convertir en una lactama protegida correspondiente, o en una sal de la misma, en donde R1 es un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, de acuerdo con los métodos convencionales de la química orgánica conocidos en la materia, y en particular se hace referencia a los métodos de los grupos protectores de nitrógeno convencionales descritos en J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en P. G. M. Wuts y T. W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Cuarta Edición, Wiley, Nueva Jersey, 2007, y en Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", Segunda Edición, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000, en particular, en los capítulos relevantes de los mismos.

De una manera análoga, cualquiera de las lactamas de acuerdo con la presente invención, o una sal de las mismas, en donde R1 es un grupo protector de nitrógeno, se puede convertir en la lactama correspondiente, o en una sal de la misma, en donde R1 es un hidrógeno, de acuerdo con los métodos convencionales de la química orgánica conocidos en la materia, y en particular se hace referencia a los métodos de los grupos protectores de nitrógeno convencionales descritos en los libros mencionados anteriormente, en particular, en las secciones pertinentes.

- El término "un recipiente" o "un proceso de un recipiente" significa que, en una serie de reacciones, cada producto de reacción se proporciona para la siguiente reacción sin aislamiento y/o purificación. El término "purificación", como se utiliza en la presente, se refiere en particular a cristalización, cromatografía en columna, o destilación. Los procesos de un recipiente definidos en la presente abarcan no solamente una serie de reacciones conducidas en un solo recipiente de reacción, pero también una serie de reacciones conducidas en una pluralidad de recipientes de reacción (por ejemplo, mediante la transferencia de la mezcla de reacción desde un recipiente hasta otro) sin aislamiento y/o purificación. De preferencia, el proceso de un recipiente se conduce en un solo recipiente de reacción.
- 10 El término "formaldehído", como se utiliza en la presente, pretende incluir al formaldehído monomérico y a cualquier fuente de formaldehído que se convierta fácilmente hasta el formaldehído. Por ejemplo, "formaldehído", como se utiliza en la presente, incluye al formaldehído en su forma monomérica, así como a sus diferentes acetales, hemiacetales, y oligómeros de bajo peso molecular, tales como, por ejemplo, para-formaldehído.
- 15 La expresión "catalizador de transferencia de fases", como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad catalítica de un agente químico que aumenta la velocidad de una reacción entre especies químicas localizadas en diferentes fases (por ejemplo, líquidos inmiscibles o sólidos y líquidos) mediante la extracción de uno de los reactivos, más comúnmente un anión, a través de la interfase hacia dentro de la otra fase. Estos catalizadores incluyen las sales de amonio cuaternario o de fosfonio (por ejemplo, las sales de tetra-alkil-amonio, en donde el alkilo puede ser el mismo o diferente), o los agentes que formen complejo con cationes inorgánicos (por ejemplo, éteres de corona u otros criptandos). El catión del catalizador no se consume en la reacción, aunque sí se presenta un intercambio de aniones. En particular, los catalizadores de transferencia de fases adecuados para utilizarse de acuerdo con la presente invención son las sales de amonio cuaternario, por ejemplo, de la fórmula $R_mR_nR_lR_kNX$, en donde $R_mR_nR_lR_k$ son alkilo, ya sea iguales o diferentes, y X es halógeno (por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro) o hidróxido, por ejemplo, hidróxido de tetra-n-butil-amonio.
- 20 El término "pro-fármaco", como se utiliza en la presente, representa en particular los compuestos que se transforman *in vivo* hasta el compuesto progenitor, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre, por ejemplo, como se describe en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Volumen 14 de la A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, Editor, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; H Bundgaard, Editor, Design of Prodrugs, Elsevier, 1985; y Judkins y colaboradores, Synthetic Communications, 26(23), 4351-4367 (1996), y "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Segunda Edición, R B Silverman (en particular el Capítulo 8, páginas 497 a 557), Elsevier Academic Press, 2004.
- 30 Los pro-fármacos, por consiguiente, incluyen los fármacos que tienen un grupo funcional que se ha transformado en un derivado reversible de los mismos. Normalmente, estos pro-fármacos se transforman hasta el fármaco activo mediante hidrólisis. Como los ejemplos, se pueden mencionar los siguientes:

<i>Grupo funcional</i>	<i>Derivado reversible</i>
<i>Ácido carboxílico</i>	<i>Ésteres, incluyendo, por ejemplo, alquil-ésteres</i>
<i>Alcohol</i>	<i>Ésteres, incluyendo, por ejemplo, sulfatos y fosfatos, así como ésteres de ácidos carboxílicos</i>
<i>Amina</i>	<i>Amidas, carbamatos, iminas, enaminas,</i>
<i>Carbonilo (aldehído, cetona)</i>	<i>Iminas, oximas, acetales/cetales, enol-ésteres, oxazolidinas y tiazoxolidinas</i>

- 40 Los pro-fármacos también incluyen los compuestos que se pueden convertir hasta el fármaco activo mediante una reacción oxidativa o reductiva. Como los ejemplos, se pueden mencionar:

Activación oxidativa

- 45
- N- y O-desalquilación
 - Desaminación oxidativa
 - N-oxidación
- 50
- Epoxidación

Activación reductiva

- 55
- Reducción azoica
 - Reducción de sulfóxido
 - Reducción de disulfuro

- Alquilación bio-reductiva
- Reducción de nitro

5 Cada una de las reacciones y/o pasos de reacción anteriormente descritas se puede utilizar individualmente o en combinación en un método para preparar un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP) o un pro-fármaco del mismo, tal como un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP) o un pro-fármaco del mismo que comprenda una estructura base de ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanoico, o de éster de ácido, tal como de alquil-éster. En particular el inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP) es el ácido N-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-
10 4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal del mismo, o un pro-fármaco del mismo. Como se describe anteriormente, la Publicación Internacional Número WO2008/083967 describe un proceso para convertir un compuesto de la fórmula (1), como se describe en la presente, en un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP), o en un pro-fármaco del mismo.

15 Sección C: Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance, aunque, por otra parte, representan las realizaciones preferidas de los pasos de reacción, de los intermediarios, y/o del proceso de la presente invención.

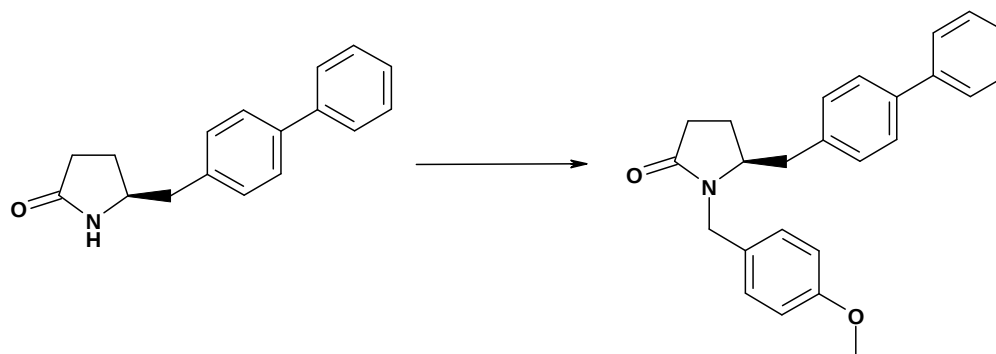
20 Abreviaturas:

	δ	cambio químico
	μ l	microlitros
	Ac	acetilo
25	AcOH	ácido acético
	Bn	bencilo
	Boc	terbutoxi-carbonilo
	BF ₃ ·Et ₂ O	dietil-eterato de trifluoruro de boro
	Bu ₄ NOH	hidróxido de tetra-n-butil-amonio
30	t-BuOK	terbutóxido de potasio
	BOC ₂ O	carbonato de diterbutilo
	CO ₂	dióxido de carbono
	CH ₂ O	formaldehído
	DBU	1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-eno
35	DME	1,2-dimetoxi-etano
	DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
	de	exceso diaestereomérico
	dr	proporción diaestereomérica
	DMF = dmf	N,N-dimetil-formamida
40	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	ee	exceso enantiomérico
	ES	electroaspersión
	ESI	ionización por electroaspersión
	Et	etilo
45	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora(s)
	¹ H RMN	resonancia magnética nuclear de protones
	HCl _(ac)	solución acuosa de cloruro de hidrógeno
50	HMDS	1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazano
	HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	iPr	isopropilo
	iPr ₂ Net	N-etil-dihidropil-amina
	iPrOAc	acetato de isopropilo
55	iPrOH	isopropanol
	IR	infra-rojo
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	l	litros
	LC-MS	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
60	LiCl	cloruro de litio
	LDA	di-isopropil-amida de litio
	LHMDS	bis-(trimetil-silil)-amida de litio
	M	molaridad
	MeONa	metóxido de sodio
65	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	m/e	proporción de la masa a la carga

	Me	metilo
	MeOH	metanol
	mg	miligramos
	min	minuto(s)
5	ml	mililitros
	mmol(s)	milimol(es)
	mol(s)	mol(es)
	MS	espectrometría de masas
	N ₂	nitrógeno
10	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
	Na ₂ SO ₃	sulfito de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	nm	nanómetros
15	RMN	resonancia magnética nuclear
	Ph	fenilo
	Piv	pivaloilo
	Piv-Cl	cloruro de pivaloilo
	Ppm	partes por millón
20	PPTS	p-toluen-sulfonato de piridinio
	pyr	piridina
	TA = ta = t.a.	temperatura ambiente
	TBAH	hidróxido de tetra-n-butil-amonio
	tBu	butilo terciario
25	TFA	ácido trifluoro-acético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa delgada
	Tol	tolueno
	t _R	tiempo de retención
30	Xyl	xileno

Quando se citan los datos de resonancia magnética nuclear (RMN), se pueden utilizar las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; quint., quintuplete; m, multiplete.

35 Ejemplo 1: (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = p-metoxi-bencilo)

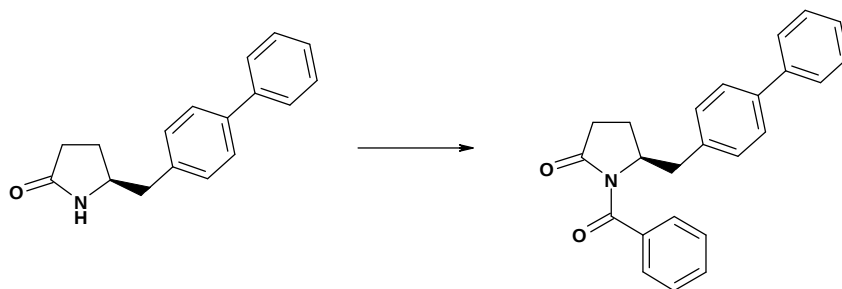


40 En atmósfera de N₂, se agrega hidruro de sodio (55 %, 6,9 g, 158 milimoles) a la mezcla de (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = H) (36 g, 143 milimoles) en 400 ml de dimetil-formamida seca a temperatura ambiente, y entonces se agrega cloruro de 4-metoxi-bencilo (24,7 g, 158 milimoles). La mezcla de reacción se calienta a 55 °C, y se agita durante 3 horas. Se enfría hasta la temperatura ambiente (t.a.), se agregan 5 ml de AcOH, y se agita durante otros 15 min; entonces se retira la dimetil-formamida, el residuo se vuelve a disolver en 400 ml de acetato de etilo, se lava con agua, y se seca con sulfato de sodio. El solvente se retira, el residuo se vuelve a disolver en 100 ml de terbutil-metil-éter, se enfría a 0 °C, y se agita durante 5 horas, se filtra, y se seca, para proporcionar la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = p-metoxi-bencilo). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,78 (m, 1H, 3-CHH), 1,90 (m, 1H, 3-CHH), 2,28 (m, 2H, 2-CH₂), 2,59 (dd, 1H, 5-CHH), 3,05 (dd, 1H, 5-CHH), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (d, 1H, CHH), 5,05 (d, 1H, CHH), 6,80~7,40 (13H, m, aromático).

Método de HPLC

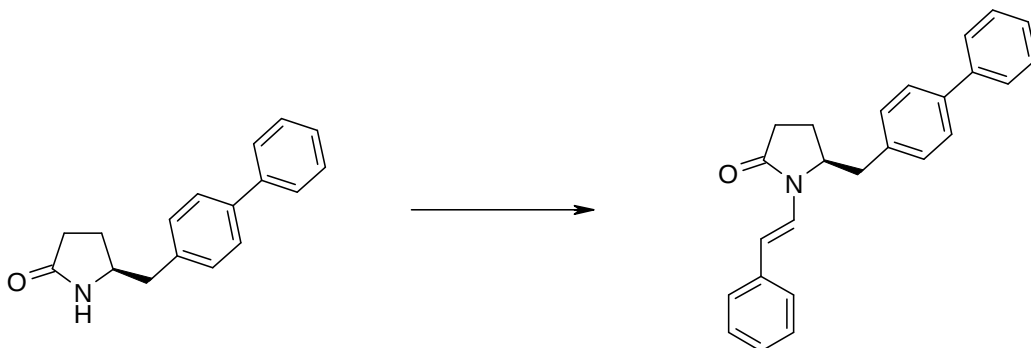
50 Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 µm. Fase móvil A (H₃PO₄ al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (90 % de B); 10 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 0,7 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C. Tiempo de retención: 12,5 min (3a, R1 = p-metoxi-bencilo).

Ejemplo 2: (S)-1-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = benzoílo).



- 5 Una mezcla de la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = H) (10 g, 40 milimoles), y trietil-amina (16,6 ml, 120 milimoles) se calienta a 60 °C, y se agrega cloruro de benzoílo (8,5 g, 60 milimoles) durante 1 hora; después de 4 horas adicionales, se agrega una solución de ácido cítrico (23,7 gramos en 100 ml de agua), y la capa acuosa se lava con tolueno; las porciones orgánicas se combinan, se lavan con agua, la mezcla se concentra al vacío, y se vuelve a disolver en terbutil-metil-éter, y se enfría en un baño de agua helada, se agita durante 4 horas, y se filtra, para proporcionar la (S)-1-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = benzoílo). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,94(m, 1H, 3-CHH), 2,13 (m, 1H, 3-CHH), 2,20(m, 1H, 2-CHH), 2,23 (m, 1H, 2-CHH), 2,71(d, 1H, 5-CHH), 2,96 (d, 1H, 5-CHH), 4,38(m, 1H, 4-CH), 7,20~8,10 (14H, m, aromático). Método de HPLC
- 15 Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 µm. Fase móvil A (H₃PO₄ al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (90 % de B); 10 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 0,7 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C. Tiempo de retención: 13,0 min (3a, R1 = benzoílo).

- 20 Ejemplo 3: (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = estirilo)



Método 1

- 25 La (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = H) (10,0 g, 39,8 milimoles) se disuelve en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro, fenil-acetaldehído (5,3 g, 39,8 mili-moles), y P₂O₅ (6,2 g, 43,8 milimoles), se agregan en secuencia, y la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra, y la torta se lava con acetato de etilo; el filtrado se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10 % y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra al vacío; el residuo se recrystaliza a partir de terbutil-metil-éter para obtener la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = estirilo). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,11(m, 1H, 3-CHH), 2,16(m, 2 H, 5-CH₂), 2,29(m, 1H, 3CHH), 2,95(d, 1H, 5-CH₂), 3,10(d, 1H, 5-CH₂), 4,37(m, 1H, 4-CH), 6,10(d, 1 H, C=CHH), 7,21~7,65 (15H, m, aromático + C=CHH),

Método 2

- 35 La (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = H) (10,0 g, 39,8 milimoles) se disuelve en 40 ml de tolueno anhidro, y se agregan fenil-acetaldehído (5,3 g, 39,8 milimoles), y TsOH * H₂O (0,2 g, 1 milimol). El matraz de la reacción se adapta con una trampa Dean-Stark y un condensador, y la mezcla de reacción se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan 100 ml de acetato de etilo, la capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, seguida por una solución de Na₂SO₃ y salmuera, la capa orgánica se seca entonces sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, para obtener la (S)-5-

bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = estirilo). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 2, Método 1.

Método 3

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = H) (50,2 g, 200 milimoles) se disuelve en 150 ml de p-xileno, y se agregan fenil-acetaldehído (26,4 g, 220 milimoles), y TsOH * H₂O (0,4 g, 2 milimoles). El matraz de la reacción se adapta con una trampa Dean-Stark y un condensador, y se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agita a 0 °C durante 1 hora, entonces se filtra, la torta se lava con terbutil-metil-éter enfriado tres veces (20 ml, 3 veces), se seca bajo un alto vacío, para obtener la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = estirilo) como un sólido blanco. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 2, Método 1.

Método 4

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = H) (5,02 g, 20 milimoles) se disuelve en 50 ml de tolueno, y se agregan dimetil-acetal de fenil-acetaldehído (3,77 g, 22 milimoles), y TsOH * H₂O (0,1 g, 0,5 milimoles). El matraz de la reacción se adapta con una trampa Dean-Stark y un condensador, y se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan 50 ml de acetato de etilo, y se agita durante 10 min, para obtener una solución transparente, se lava con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, Na₂SO₃ acuoso saturado y salmuera, los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, y el solvente se evapora al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, para obtener la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = estirilo) como un sólido blanco. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 2, Método 1.

Método 5

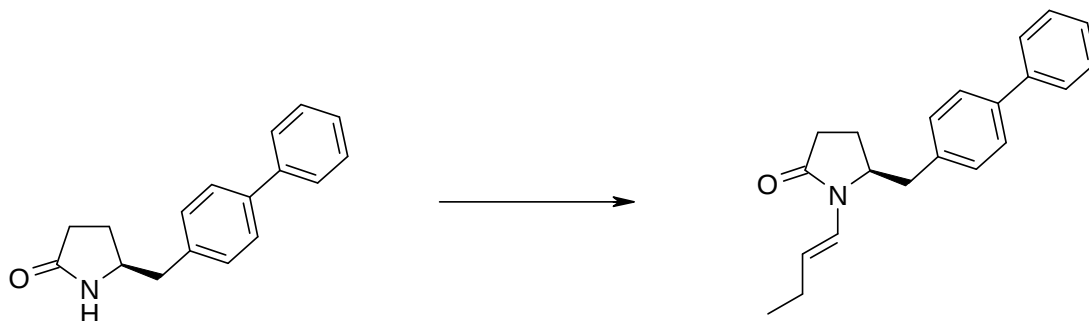
La (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = H) (5,02 g, 20 milimoles) se disuelve en 50 ml de tolueno, y se agregan dimetil-acetal de fenil-acetaldehído (3,77 g, 22 milimoles), y PPTS (0,13 g, 0,5 milimoles). El matraz de la reacción se adapta con una trampa Dean-Stark y un condensador, y se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan 50 ml de acetato de etilo, y se agita durante 10 min, para obtener una solución transparente, se lava con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, Na₂SO₃ acuoso saturado y salmuera, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el solvente al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, para dar la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = estirilo) como un sólido blanco. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 2, Método 1.

Método de HPLC (Métodos 1-6)

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 µm. Fase móvil A (H₃PO₄ al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

Tiempo de retención: 12,3 min (3a, R1 = estirilo).

Ejemplo 4: (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-but-1-enil)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = 1-butenilo)



Método 1

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = H) (10,0 g, 39,8 milimoles) se disuelve en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agregan butil-aldehído (2,9 g, 39,8 milimoles), y pentóxido de fósforo (6,2 g, 43,2 milimoles) en secuencia, la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra, y se lava con acetato de etilo, el filtrado se lava con una solución acuosa de

carbonato ácido de sodio al 10 %, seguida por salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea en heptano / acetato de etilo = 10 : 1, para proporcionar la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = 1-butenilo). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,07 (t, 3H, CH_3H), 2,12(m, 2H, CH_2H), 2,20(m, 2 H, 3- CH_2), 2,35(m, 2H, 2- CH_2), 2,95(m, 1H, 5- CH_2), 3,13(m, 1H, 5- CH_2), 4,14(m, 1H, 4-CH), 5,27 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6,85 (d, 1H, $\text{HC}=\text{CH}-\text{N}$), 7,14~7,51 (9H, m, aromático).

Método 2

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = H) (5,02 g, 20 milimoles) se disuelve en 50 ml de tolueno, se agregan butil-aldehído (1,44 g, 20 milimoles), y $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50 mg, 0,3 milimoles). El matraz de la reacción se adapta con una trampa Dean-Stark y un condensador, y se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan 50 ml de tolueno, se agita durante 10 min para obtener una solución transparente, se lava con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, Na_2SO_3 acuoso saturado y salmuera, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evapora el solvente al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, para obtener la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-but-1-enil)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = 1-butenilo). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 4, Método 1.

Método 3

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = H) (5,02 g, 20 milimoles) se disuelve en 50 ml de tolueno, se agregan butil-aldehído (1,44 g, 20 milimoles), y $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (0,5 ml). El matraz de la reacción se adapta con una trampa Dean-Stark y un condensador, y se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan 50 ml de tolueno, se agita durante 10 min, para obtener una solución transparente, se lava con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, Na_2SO_3 acuoso saturado y salmuera, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evapora el solvente al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, para obtener la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-but-1-enil)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = 1-butenilo). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 4, Método 1.

Método 4

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = H) (5,0 g, 20 milimoles) se disuelve en 50 ml de tetrahidrofurano, se agregan dietil-acetal de butil-aldehído (3,2 g, 22 milimoles), y PPTS (215 mg, 1 milimol). El matraz de la reacción se adapta con un equipo de destilación y un condensador para remover el etanol producido en la reacción, y se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan 50 ml de tolueno, se lava con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, Na_2SO_3 acuoso saturado y salmuera, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evapora el solvente al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, para obtener la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-but-1-enil)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = 1-butenilo). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 4, Método 1.

Método 5

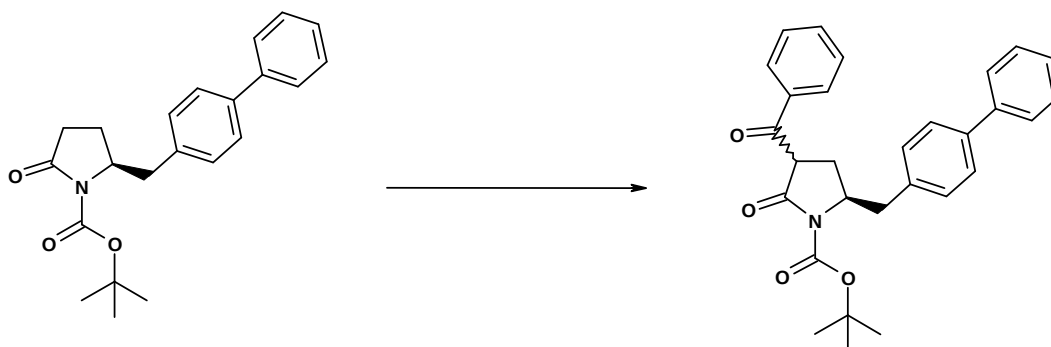
La (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = H) (5,0 g, 20 milimoles) se disuelve en 50 ml de tolueno, se agregan dietil-acetal de butil-aldehído (3,2 g, 22 milimoles), y PPTS (215 mg, 1 milimol). El matraz de la reacción se adapta con un equipo de destilación y un condensador para remover el etanol producido en la reacción, y se calienta hasta el reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan 50 ml de tolueno, se lava con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, Na_2SO_3 acuoso saturado y salmuera, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evapora el solvente al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea, para dar la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-but-1-enil)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = 1-butenilo). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 4, Método 1.

Método de HPLC (Métodos 1-5)

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 μm . Fase móvil A (H_3PO_4 al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min^{-1} . Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 $^\circ\text{C}$.

Tiempo de retención: 9,5 min (3a, R1 = 1-butenilo).

Ejemplo 5: Terbutil-éster del ácido (3R/S)-benzoil-(5S)-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo)



5

Método 1

En atmósfera de N₂, se agrega n-butil-litio (56 ml, 2,5 M en hexano, 0,14 moles) a la mezcla de HMDS (24,2 g, 0,15 moles) en 300 ml tetrahidrofurano seco a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Una mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo) (35,1 g, 0,1 moles) en 50 ml de tetrahidrofurano seco, se agrega a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 30 min, se agrega n-butil-litio (40 ml, 2,5 M en hexano, 0,1 moles) a la mezcla de reacción a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega cloruro de benzoílo (15,5 g, 0,11 moles) a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 1 hora a -10 °C, la mezcla de reacción se diluye con 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior; la fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (200 ml), se filtra, y el filtrado se concentra para dar el terbutil-éster del ácido (R/S)-3-benzoil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo); la proporción de (3S,5R):(3R,5R) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 1,52(s, 9H, (CH₃)₃), 2,05(m, 1H, 3-CHH), 2,60(m, 1H, 3CHH), 2,96(m, 1H, 5-CHH), 3,13(m, 1H, 5-CHH), 4,21(m, 1H, 2-CH), 4,53(m, 1H, 4-CH), 7,10~8,10 (14H, m, aromático).

Método 2

En atmósfera de N₂, se agrega n-butil-litio (2,4 ml, 2,5 M en hexano, 6 milimoles) a la mezcla de di-isopropil-amina (0,71 g, 7 mili-moles) en 20 ml de tetrahidrofurano seco a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega una mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo) (1,76 g, 5 milimoles) en 5 ml de tetrahidrofurano seco, a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 30 min, se agrega n-butil-litio (2 ml, 2,5 M en hexano, 5 milimoles) a la mezcla de reacción a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega cloruro de benzoílo (0,77 g, 5,5 milimoles) a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 1 hora a -10 °C, la mezcla de reacción se diluye con 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (20 ml), se filtra, y el filtrado se concentra para dar el terbutil-éster del ácido (R/S)-3-benzoil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo). La proporción de (3S,5R):(3R,5R) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 5, Método 1.

Método 3

En atmósfera de N₂, se agrega LHMDs (132 ml, 1,0 M en tetrahidrofurano, 132 milimoles) a la mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo) (21,06 g, 60 milimoles) en 150 ml de tetrahidrofurano seco a la mezcla de reacción a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega cloruro de benzoílo (9,28 g, 66 milimoles) a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 1 hora a -10 °C, la mezcla de reacción se diluye con 50 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (100 ml), se filtra, y el filtrado se concentra para dar el terbutil-éster del ácido (R/S)-3-benzoil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo). La proporción de (3S,5R):(3R,5R) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 5, Método 1.

Método 4

En atmósfera de N₂, el *ter*butil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo) (1,4 g, 4 milimoles) se disuelve en 4 ml de tolueno, y se calienta a reflujo; se agrega hidruro de sodio (al 55 % en aceite mineral, 0,23 g, 5,2 milimoles), y se agita durante 2 horas a reflujo; entonces se agrega cloruro de benzoílo (0,62 g, 4,4 milimoles) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agita entonces durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se diluye con 5 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica se concentra a sequedad, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano = 1 / 2), para dar el *ter*butil-éster del ácido (R/S)-3-benzoil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (4a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo). La proporción de (3S,5R):(3R,5R) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 5, Método 1.

Método 5

En atmósfera de N₂, a una solución de *ter*butil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo) (10 g, 28,49 milimoles) en tetrahidrofurano (56 ml), se le agregan MgCl₂ (2,56 g, 28,49 milimoles), y trietil-amina (8,63 g, 85,47 milimoles). La mezcla se enfría a 5 °C, se agita durante 10 min, y entonces se agrega por goteo cloruro de benzoílo (6,40 g, 45,58 milimoles). La mezcla de reacción se agita a 5 °C durante 1 hora, entonces la temperatura se calienta hasta 10 °C. Después de agitar durante 15 horas, se agregan 20 ml de agua, seguidos por una solución de H₃PO₄ (12,0 gramos) en agua (20 ml). La fase acuosa luego se retira, la fase orgánica se lava con salmuera (40 ml) dos veces, y los extractos orgánicos se concentran al vacío, para dar el *ter*butil-éster del ácido (R/S)-3-benzoil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (4a, R1 = *ter*butoxi-carbonilo, R4 = fenilo). La proporción de (3S,5R):(3R,5R) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 5, Método 1.

Método de HPLC (Métodos 1-5)

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 µm. Fase móvil A (H₃PO₄ al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

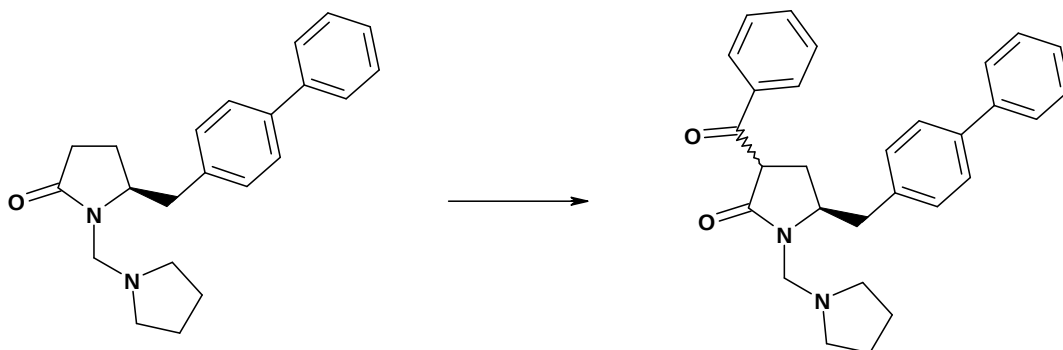
Tiempo de retención:

10,3 min (3S,5R-4, R1 = *ter*butoxi-carbonilo, R4 = fenilo).

10,5 min (3R,5R-4, R1 = *ter*butoxi-carbonilo, R4 = fenilo).

9,2 min (3a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo).

Ejemplo 6: (R/S)-3-benzoil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-1-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = pirrolidinil-metilo, R4 = fenilo).



Método 1

En atmósfera de N₂, la mezcla de la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = pirrolidinil-metilo) (6,68 g, 20 milimoles), y metil-éster de ácido benzoico (3,0 g, 22 milimoles) en 20 ml de tolueno, se calienta a reflujo; se agrega hidruro de sodio (al 55 % en aceite mineral, 1,14 g, 26 milimoles), y se agita durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se diluye con 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica se concentra a sequedad, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano = 1 / 1), para dar la (R/S)-3-benzoil-(R)-5-bifenil-4-il-metil-1-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = pirrolidinil-metilo, R4 = fenilo); la proporción de (3S,5R) y (3R,5R) es de 60 : 40, como se determina mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,68 (m, 4H, 2xCH₂CH₂), 1,98(m, 1H, 3-CHH), 2,23(m, 1H, 3-CHH), 2,51 (m, 4H, 2xNCH₂), 2,65(dd, 1H, N-CHH), 3,15 (dd, 1H, N-CHH), 2,67(d, 1H, 5-CHH), 2,92 (d, 1H, 5-CHH), 3,73(m, 1H, 2-CH), 3,78(m, 1H, 4-CH), 7,20-8,00(14H, m, aromático).

Método 2

En atmósfera de N₂, la mezcla de la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = pirrolidinil-metilo) (1,34 g, 4 milimoles), y metil-éster de ácido benzoico (0,6 g, 4,4 mili-moles) en 4 ml de dimetil-formamida se agita a 20 °C; se agrega hidruro de sodio (al 55 % en aceite mineral, 0,23 g, 5,2 milimoles), y se agita durante la noche a 110 °C. La mezcla de reacción se diluye con 5 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 10 ml de acetato de etilo, se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica se concentra a sequedad, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (acetato de etilo / heptano = 1 / 1), para dar la (R/S)-3-benzoil-(R)-5-bifenil-4-il-metil-1-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = pirrolidinil-metilo, R4 = fenilo); la proporción de (3S,5R), y (3R,5R) es de 60 : 40, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 6, Método 1.

Método 3

En atmósfera de N₂, la mezcla de la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = pirrolidinil-metilo) (1,34 g, 4 milimoles), DMPU (0,56 g, 4,4 milimoles), y metil-éster de ácido benzoico (0,6 g, 4,4 milimoles) en 4 ml de dimetil-formamida se agita a 20 °C; se agrega hidruro de sodio (al 55 % en aceite mineral, 0,23 g, 5,2 milimoles), y se agita durante 3 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se diluye con 5 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 10 ml de acetato de etilo, se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica se concentra a sequedad, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano = 1 / 1), para dar la (R/S)-3-benzoil-(R)-5-bifenil-4-il-metil-1-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = pirrolidinil-metilo, R4 = fenilo); la proporción de (3S,5R), y (3R,5R) es de 60 : 40, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 6, Método 1.

Método 4

En atmósfera de N₂, la mezcla de la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = pirrolidinil-metilo) (1,34 g, 4 milimoles), DMPU (0,56 g, 4,4 milimoles), y metil-éster de ácido benzoico (0,6 g, 4,4 milimoles) en 4 ml de tolueno se agita a 20 °C; se agrega hidruro de sodio (al 55 % en aceite mineral, 0,23 g, 5,2 milimoles), y se agita durante 3 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se diluye con 5 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 10 ml de acetato de etilo, se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica se concentra a sequedad, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (acetato de etilo / heptano = 1 / 1), para dar la (R/S)-3-benzoil-(R)-5-bifenil-4-il-metil-1-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = pirrolidinil-metilo, R4 = fenilo); la proporción de (3S,5R) y (3R,5R) es de 60 : 40, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 6, Método 1.

Método de HPLC (Métodos 1-4)

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 µm. Fase móvil A (H₃PO₄ al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (90 % de B); 10 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 0,7 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

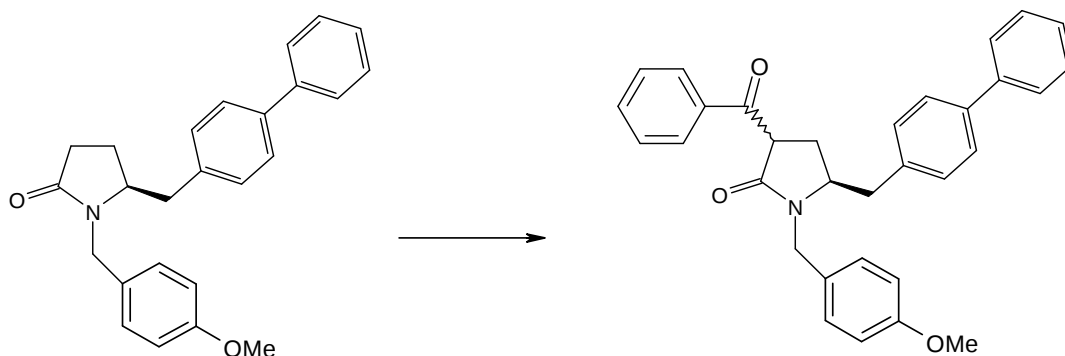
Tiempo de retención:

8,6 min (3S,5R-4, R1 = pirrolidinil-metilo, R4 = fenilo).

8,8 min (3R,5R-4, R1 = pirrolidinil-metilo, R4 = fenilo).

7,5 min (3a, R1 = pirrolidinil-metilo).

Ejemplo 7: (3R/S)-benzoil-(5S)-bifenil-4-il-metil-1-(4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = p-metoxi-bencilo, R4 = fenilo).



A una suspensión de hidruro de sodio (150 mg, al 55 % en aceite mineral, 3,75 milimoles) en tolueno (1 mililitro), se le agregan (5S)-bifenil-4-il-metil-1-(4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = p-metoxi-bencilo) (694 mg, 1,86 milimoles), seguida por la adición del metil-éster de ácido benzoico (253 mg, 1,86 milimoles), la mezcla resultante

entonces se calienta a 130 °C durante 9 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega NH₄Cl (acuoso saturado, 5 ml), seguido por acetato de etilo (3 ml). La capa orgánica se separa, se lava con salmuera y se concentra, para dar la (3R/S)-benzoil-(5S)-bifenil-4-il-metil-1-(4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = p-metoxi-bencilo, R4 = fenilo) como una mezcla de diaestereómeros (3S,5R) y (3R,5R) (50:40, como se determina mediante HPLC). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 1,82-2,08 (m, 2H), 2,25-2,70 (m, 2H), 3,00-3,26 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,20-4,52 (m, 1H), 4,94-5,09 (m, 1H), 6,86-8,10 (18H, m, aromático). MS (ESI, m/e) 476 (MH⁺).

Método de HPLC

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 × 4,6 mm; 5 µm. Fase móvil A (H₃PO₄ al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

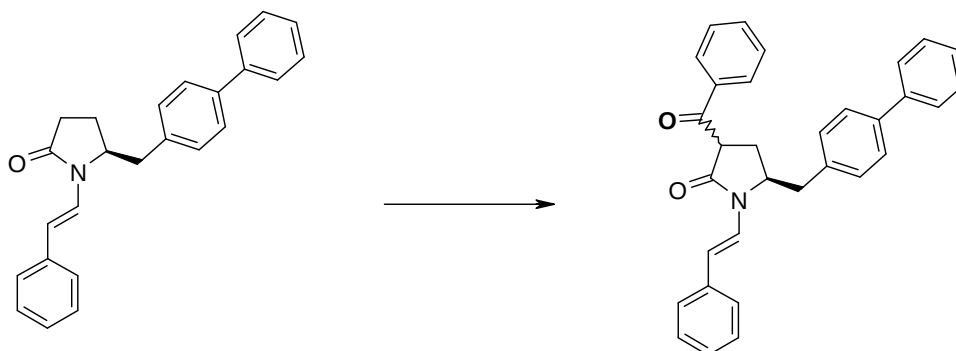
Tiempo de retención:

10,0 min (3S, 5S-4, R1 = p-metoxi-bencilo, R4 = fenilo).

10,1 min (3R, 5S-4a, R1 = p-metoxi-bencilo, R4 = fenilo).

8,8 min (3a, R1 = p-metoxi-bencilo).

Ejemplo 8: (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = bencilo).



Método 1

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = estirilo) (50,0 g, 141,7 milimoles) se calienta para disolverse en 140 ml de tolueno anhidro en atmósfera de N₂, se agrega hidruro de sodio (8,04 g, 184,2 milimoles) en porciones, se agita a esta temperatura durante 10 min, entonces se agrega por goteo benzoato de metilo, se pone a reflujo durante 6 horas, se enfría a temperatura ambiente, se apaga con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se separa la fase orgánica, se extrae con tolueno (100 ml, 3 veces), los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentran al vacío, para obtener la (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = fenilo); la proporción de (3S,5S) a (3R,5S) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,35(m, 1H, 3-CHH), 3,26(m, 3 H, 5-CH₂ + 3-CHH), 3,74(m, 1H, 2-CH), 4,32(m, 1H, 4-CH), 6,21(m, 1 H, C=CHH), 7,21-7,80(m, 20H, aromático + C=CHH).

Método 2

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = estirilo) (10,0 g, 28,3 milimoles) se calienta para disolverse en 30 ml de tolueno anhidro en atmósfera de N₂, se agrega MeONa (1,99 g, 36,8 milimoles) en una porción, se agita a esta temperatura durante 10 min, entonces se agrega por goteo benzoato de metilo, se pone a reflujo durante la noche, se enfría a temperatura ambiente, se apaga con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se separa la fase orgánica, se extrae con tolueno (15 ml, 3 veces), los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 5:1 de heptano/acetato de etilo, para dar la (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = fenilo); la proporción de (3S,5S) a (3R,5S) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 8, Método 1.

Método 3

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = estirilo) (1,00 g, 2,8 milimoles) se calienta para disolverse en 3 ml de tolueno anhidro en atmósfera de N₂, se agrega *t*-BuOK (0,43 g, 3,7 milimoles) en una porción, se agita a esta temperatura durante 10 min, entonces se agrega por goteo benzoato de metilo, la mezcla de reacción se pone a reflujo durante la noche, se enfría a temperatura ambiente, se apaga con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se separa la fase orgánica, se extrae con tolueno (30 ml, 3 veces), los extractos orgánicos combinados se

lavan con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 5:1 de heptano/acetato de etilo, para obtener la (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = fenilo); la proporción de (3S,5S) a (3R,5S) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. Datos

espectroscópicos como en el Ejemplo 8, Método 1.

Método de HPLC (Métodos 1-3)

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 μm . Fase móvil A (H_3PO_4 al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min^{-1} . Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

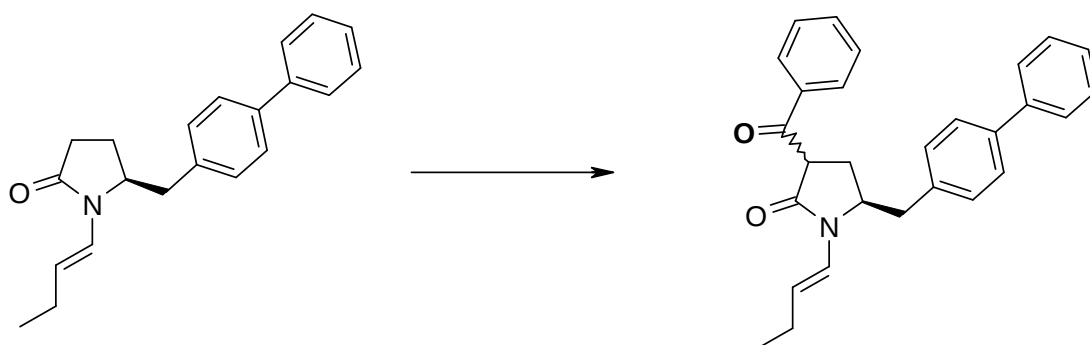
Tiempo de retención:

10,7 min (3S,5S-4, R1 = estirilo, R4 = fenilo).

11,0 min (3R,5S-4, R1 = estirilo, R4 = fenilo).

12,3 min (3a, R1 = estirilo)

Ejemplo 9: (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-but-1-enil)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = 1-butenilo, R4 = fenilo).



Se suspende hidruro de sodio (2,03 g, 46,4 milimoles) en 40 ml de tolueno anhidro, se calienta hasta el reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega a la mezcla una solución de (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-but-1-enil)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = 1-butenilo) (11,02 g, 35,67 milimoles), y benzoato de metilo (4,86 g, 35,67 milimoles) en tolueno anhidro por goteo, la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 4 horas, se enfría a temperatura ambiente, se apaga con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , se extrae con tolueno, los extractos orgánicos combinados se lavan con Na_2CO_3 saturado y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentran al vacío, para obtener la (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-but-1-enil)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = 1-butenilo, R4 = bencilo), la cual se utiliza directamente en el siguiente paso. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,07 (t, 3H, CH_3H), 2,12(m, 2H, CH_2H), 2,20(m, 2 H, 3- CH_2), 2,95(m, 1H, 5- CH_2), 3,13(m, 1H, 5- CH_2), 3,82 (m, H, 2- CH_2H), 4,14(m, 1H, 4-CH), 5,27 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6,85 (d, 1H, $\text{HC}=\text{CH}-\text{N}$), 7,14~8,20 (14H, m, aromático). La proporción de (3S,5S) a (3R,5S) es de 60 : 40, como se determina mediante HPLC.

Método de HPLC

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 μm . Fase móvil A (H_3PO_4 al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min^{-1} . Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

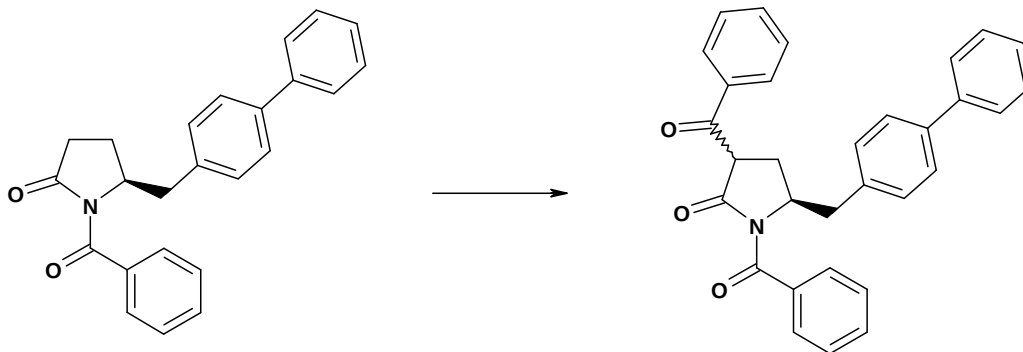
Tiempo de retención:

10,5 min (3S,5S-4, R1 = 1-butenilo, R4 = fenilo).

10,8 min (3R,5S-4, R1 = 1-butenilo, R4 = fenilo).

9,5 min (3a, R1 = 1-butenilo).

Ejemplo 10: (R/S)-1,3-dibenzoil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = benzoílo, R4 = fenilo).



- 5 En atmósfera de N₂, la 1-benzoil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = benzoílo) (1,34 g, 4 milimoles) se disuelve en 4 ml de tolueno, y se calienta a reflujo; se agrega hidruro de sodio (al 55 % en aceite mineral, 0,23 g, 5,2 milimoles), y se agita durante 2 horas a reflujo, entonces se agrega cloruro de benzoílo (0,62 g, 4,4 milimoles) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agita entonces durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se diluye con 5 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica se concentra a sequedad, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano = 1/2), para proporcionar la (R/S)-1,3-dibenzoil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = benzoílo, R4 = fenilo); la proporción de (3S,5S) a (3R,5S) es de 30 : 70, como se determina mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,09(m, 1H, 3-CHH), 2,34 (m, 1H, 3-CHH), 2,71(d, 1H, 5-CHH), 2,96 (d, 1H, 5-CHH), 3,73(m, 1H, 2-CH), 4,38(m, 1H, 4-CH), 7,20-8,10 (19H, m, aromático).

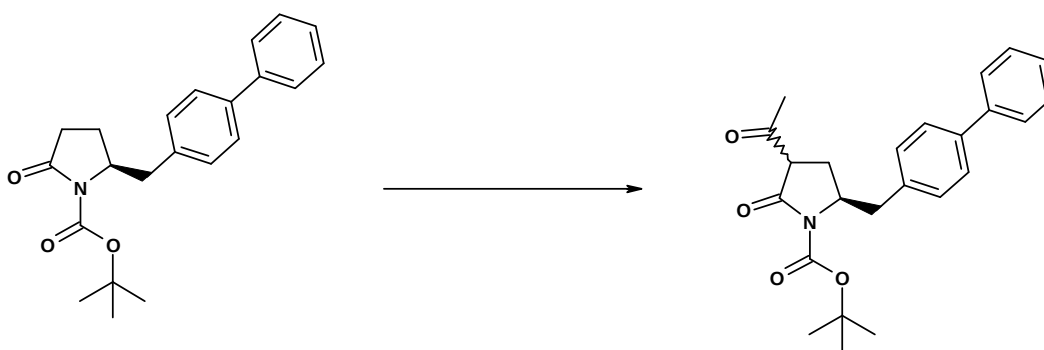
15 Método de HPLC

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 µm. Fase móvil A (H₃PO₄ al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

Tiempo de retención:

- 20 11,0 min (3S,5S-4, R1 = benzoílo, R4 = fenilo).
11,1 min (3R,5S-4, R1 = benzoílo, R4 = fenilo).
9,3 min (3a, R1 = benzoílo).

- 25 Ejemplo 11: Terbutil-éster del ácido (R/S)-3-acetil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = metilo).



- 30 En atmósfera de N₂, se agrega LHMDS (12,5 ml, 1,0 M en tetrahidrofurano, 12,5 milimoles) a la mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo) (1,76 g, 5 milimoles) en 15 ml de tetrahidrofurano seco, y se agrega a la mezcla de reacción a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega cloruro de acetilo (0,47 g, 6 milimoles) a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 1 hora a -10 °C, la mezcla de reacción se diluye con 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (20 ml), se filtra, y el filtrado se concentra, para dar el terbutil-éster del ácido (R/S)-3-acetil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo); la proporción de (3S,5S) a (3R,5S) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,48(s, 9H, (CH₃)₃), 2,17(m, 1H, 3-CHH), 2,31(s, 3H, CH₃), 2,42(m, 1H, 3CHH), 2,67(m, 1H, 5-CHH), 2,92(m, 1H, 5-CHH), 3,09(m, 1H, 2-CH), 4,38(m, 1H, 4-CH), 7,10-7,80 (9H, m, aromático).

Método de HPLC

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 μ m. Fase móvil A (H_3PO_4 al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

5 Tiempo de retención:

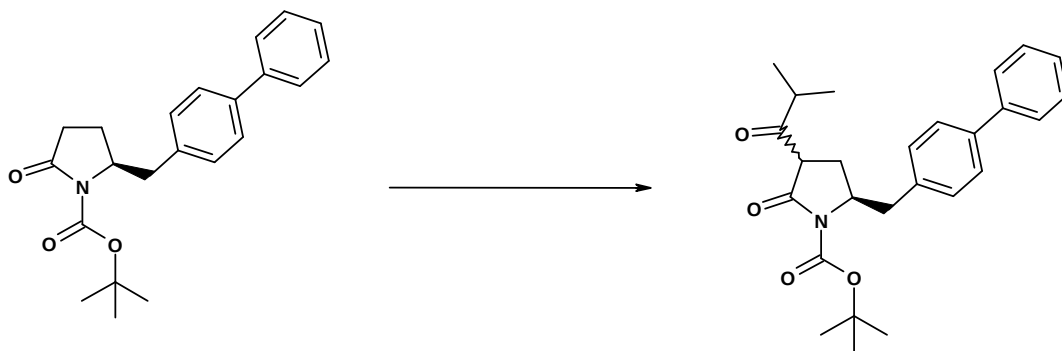
9,3 min (3S,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = metilo)

9,5 min (3R,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = metilo).

9,2 min (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo).

10

Ejemplo 12: Terbutil-éster del ácido (R/S)-3-isobutiril-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = isopropilo).



15

En atmósfera de N_2 , se agrega LHMDs (12,5 ml, 1,0 M en tetrahydrofurano, 12,5 milimoles) a la mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo) (1,76 g, 5 milimoles) en 15 ml de tetrahydrofurano seco, y se agrega a la mezcla de reacción a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega cloruro de isobutirilo (0,64 g, 6 milimoles) a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 1 hora a -10 °C, la mezcla de reacción se diluye con 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (20 ml), se filtra, y el filtrado se concentra, para dar el terbutil-éster del ácido (R/S)-3-isobutiril-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = isopropilo); la proporción de (3S,5S) a (3R,5S) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,03(d, 3H, CH_3), 1,05(d, 3H, CH_3), 1,43(s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 2,18(m, 1H, 3-CHH), 2,43(m, 1H, 3CHH), 2,70(m, 1H, CH), 2,67(m, 1H, 5-CHH), 2,92(m, 1H, 5-CHH), 3,09(m, 1H, 2-CH), 4,38(m, 1H, 4-CH), 7,10-7,80 (9H, m, aromático).

20

25

Método de HPLC

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 μ m. Fase móvil A (H_3PO_4 al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

30

Tiempo de retención:

10,2 min (3S,5S-4, R1= terbutoxi-carbonilo, R4 = isopropilo).

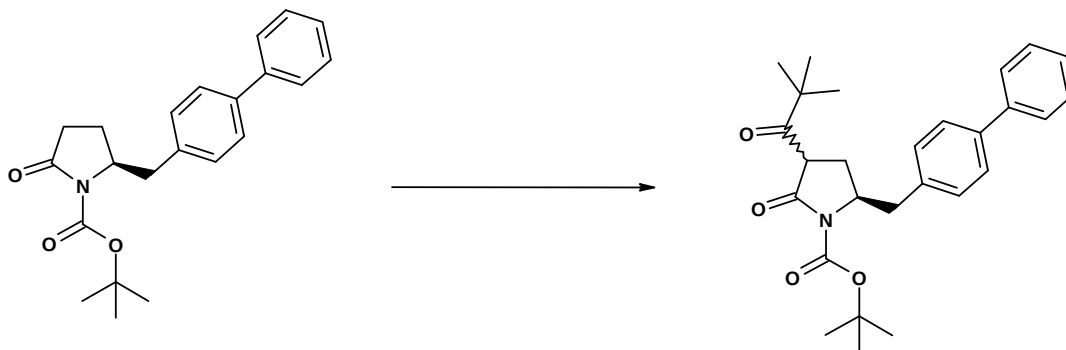
10,5 min (3R,5S-4, R1= terbutoxi-carbonilo, R4 = isopropilo).

9,2 min (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo).

35

Ejemplo 13: Terbutil-éster del ácido (R/S)-3-(2,2-dimetil-propionil)-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = t-butilo)

40



En atmósfera de N_2 , se agrega LHMDs (12,5 ml, 1,0 M en tetrahidrofurano, 12,5 milimoles) a la mezcla del *terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico* (3a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo) (1,76 g, 5 milimoles) en 15 ml de tetrahidrofurano seco, y se agrega a la mezcla de reacción a $-10^\circ C$, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a $-10^\circ C$. Se agrega cloruro de 2,2-dimetil-propionilo (0,72 g, 6 mili-moles) a la mezcla de reacción a $-10^\circ C$; después de aproximadamente 1 hora a $-10^\circ C$, la mezcla de reacción se diluye con 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (20 ml), se filtra, y el filtrado se concentra, para dar el *terbutil-éster del ácido (R/S)-3-(2,2-dimetil-propionil)-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico* (4a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo, R4 = isopropilo); la proporción de (3S,5S) a (3R,5S) es de 80 : 20, como se determina mediante HPLC. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0,98(s, 9H, $3CH_3$), 1,52(s, 9H, $(CH_3)_3$), 2,19(m, 1H, 3-CHH), 2,42(m, 1H, 3CHH), 2,67(m, 1H, 5-CHH), 2,92(m, 1H, 5-CHH), 3,09(m, 1H, 2-CH), 4,38(m, 1H, 4-CH), 7,10~7,80 (9H, m, aromático).

Método de HPLC

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 μm . Fase móvil A (H_3PO_4 al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min^{-1} . Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: $30^\circ C$.

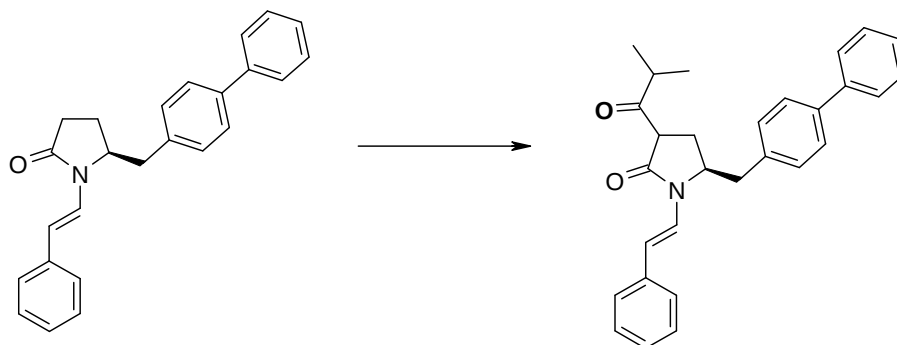
Tiempo de retención:

10,3 min (3S,5S-4, R1 = *t*-butoxi-carbonilo, R4 = isopropilo).

10,5 min (3R,5S-4, R1 = *t*-butoxi-carbonilo, R4 = isopropilo).

9,2 min (3a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo).

Ejemplo 14: (S)-5-bifenil-4-il-metil-3-isobutiril-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = isopropilo).



Método 1

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = estirilo) (5,0 g, 14,2 milimoles) se calienta para disolverse en 15 ml de tolueno anhidro, entonces se agrega hidruro de sodio (0,8 g, 18,4 milimoles) en porciones, se agita bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 min, entonces se agrega por goteo isobutirato de metilo (1,7 g, 15,6 milimoles, 98 % pureza), la mezcla de reacción se pone a reflujo bajo nitrógeno durante la noche, se enfría a temperatura ambiente, se apaga con NH_4Cl saturado, se extrae con tolueno, los extractos combinados se lavan con Na_2CO_3 saturado y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se evapora el solvente al vacío; y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener la (S)-5-bifenil-4-il-metil-3-isobutiril-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = isopropilo). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,02 (m, 6H, $C(CH_3)_2$), 2,05 (m, 1H, 3-CHH), 2,46(m, 1H, 3-CHH), 2,97(m, 1H, 5-CH₂H), 3,10 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 3,17(m, 1H, 5-CH₂H), 3,22(m, 1H, 2-CHH), 4,46(m, 1H, 4-CH), 6,10 (d, 1 H, $C=CHH$), 7,21~7,65 (15H, m, aromático + $C=CHH$). La proporción de (3S,5S) a (3R,5S) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC.

Método 2

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = estirilo) (2,0 g, 5,7 milimoles) se disuelve en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro, se enfría hasta de $-10^\circ C$ a aproximadamente $-15^\circ C$ mediante un baño de hielo/sal, se agrega LiHMDs (14,2 ml, 14,2 milimoles, 1 M en tetrahidrofurano) por goteo bajo una atmósfera de nitrógeno; la mezcla resultante se agita a esta temperatura durante 30 min, entonces se agrega una solución de cloruro de isobutirilo (820 mg, 6,8 milimoles) en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro por goteo, se mantiene la temperatura debajo de $-5^\circ C$, se agita durante 1 hora, se apaga con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , se agregan 50 ml de acetato de etilo, se separa la fase acuosa, se lava con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evapora el solvente al vacío, para obtener la (S)-5-bifenil-4-il-metil-3-isobutiril-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = isopropilo), la cual se utiliza directamente en el siguiente paso. La proporción de (3S,5S) a (3R,5S) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 14, Método 1.

Método de HPLC (Métodos 1 y 2)

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 μ m. Fase móvil A (H_3PO_4 al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

5 Tiempo de retención:

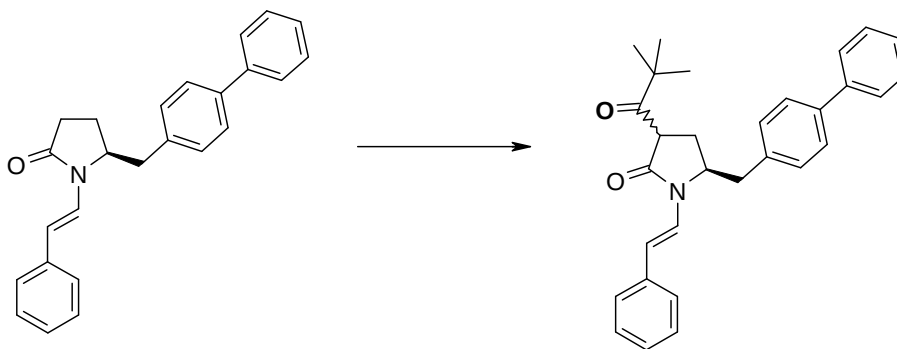
10,7 min (3S,5S-4, R1 = estirilo, R4 = isopropilo).

11,1 min (3R,5S-4, R1= estirilo, R4 = isopropilo).

9,5 min (3a, R1 = estirilo).

10

Ejemplo 15: (S)-5-bifenil-4-il-metil-3-(2,2-dimetil-propionil)-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = t-butilo).



15

Método 1

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (3a, R1 = estirilo) (5,0 g, 14,2 milimoles) se calienta para disolverse en 15 ml de tolueno anhidro, entonces se agrega hidruro de sodio (0,8 g, 18,4 milimoles) en porciones, se agita bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 min, entonces se agrega cloruro de trimetil-acetato de metilo (1,9 g, 15,6 milimoles) por goteo, la mezcla de reacción se pone a reflujo bajo nitrógeno durante la noche, se enfría hasta la temperatura ambiente, se apaga con NH_4Cl saturado, se extrae con tolueno, los extractos combinados se lavan con Na_2CO_3 saturado y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evapora el solvente al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener la (S)-5-bifenil-4-il-metil-3-(2,2-dimetil-propionil)-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = t-butilo). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,02 (s, 9H, C(CH_3)), 2,05 (m, 1H, 3-CHH), 2,46(m, 1H, 3-CHH), 2,97(m, 1H, 5- CH_2H), 3,17(m, 1H, 5- CH_2H), 3,22(m, 1H, 2-CHH), 4,46(m, 1H, 4-CH), 6,15(d, 1 H, C=CHH), 7,21~7,65 (15H, m, aromático + C=CHH). La proporción de (3S,5S) a (3R,5S) es de 82 : 18, como se determina mediante HPLC.

30 Método 2

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (3a, R1= estirilo) (2,0 g, 5,7 milimoles) se disuelve en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro, se enfría hasta de -10 a aproximadamente -15 °C mediante un baño de hielo/sal, se agrega por goteo LiHMDS (14,2 ml, 14,2 milimoles, 1 M en tetrahidrofurano) bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se agita a esta temperatura durante 30 min, entonces se agrega por goteo cloruro de isobutirilo (820 mg, 6,8 milimoles) como una solución en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro, se mantiene la temperatura debajo de -5 °C, se agita durante 1 hora, se apaga con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , se agregan 50 ml de acetato de etilo, se separa la fase acuosa, se lava con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evapora el solvente al vacío, para obtener la (S)-5-bifenil-4-il-metil-3-(2,2-dimetil-propionil)-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = t-butilo), la cual se utiliza directamente en el siguiente paso. La proporción de (3S,5S) a (3R,5S) es de 80 : 20, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 15, Método 1.

Método de HPLC (Métodos 1 y 2)

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 μ m. Fase móvil A (H_3PO_4 al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

Tiempo de retención:

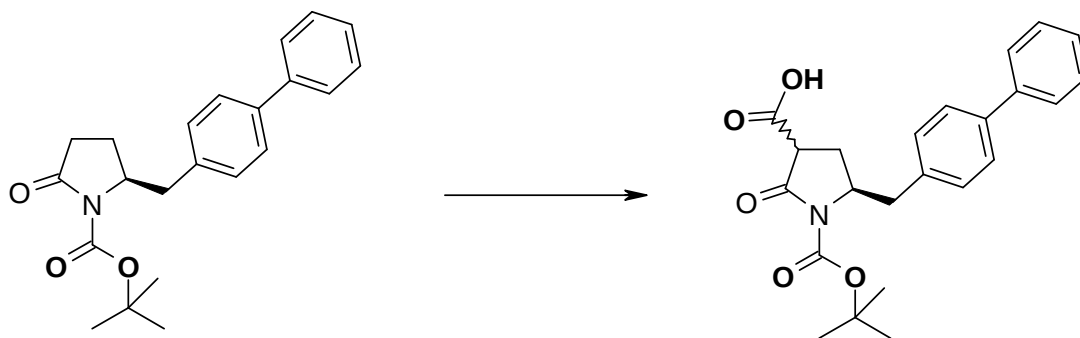
10,7 min (3S,5S-4, R1 = estirilo, R4 = t-butilo).

11,1 min (3R,5S-4, R1 = estirilo, R4 = t-butilo).

9,5 min (3a, R1 = estirilo).

50

Ejemplo 16: 1-terbutil-éster del ácido (S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = hidroxilo).



5

A una solución de di-isopropil-amina (2,4 g, 24,0 mili-moles) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro, se le agrega por goteo n-butil-litio (8,8 ml, 22,0 milimoles, 2,5 M en hexano) en atmósfera de N₂ de -10 °C a aproximadamente 15 °C, se agita a esta temperatura durante 1 hora, se agrega una solución del terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo) (7,0 g, 20,0 milimoles) en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro por goteo, se agita durante 1 hora, se introduce CO₂ durante 1 hora, se apaga con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se evapora el solvente al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener el 1-terbutil-éster del ácido (S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = hidroxilo) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,59 (s, 1H, Boc), 1,85 (m, 1 H, 3CHH), 2,36 (m, 1H, 3CHH), 2,48(m, 1H, 5-CH₂), 2,83(m, 1H, 5-CH₂), 3,09 (m, 1H, 2-CH), 4,40 (m, 1H, 4-CH), 6,10(d, 1 H, C=CHH), 7,23-7,56 (9H, m, aromático). La proporción de (3S,5S) a (3R,5S) es de 36 : 64 como se determina mediante HPLC.

10

15

Método de HPLC

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 µm. Fase móvil A (H₃PO₄ al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

20

Tiempo de retención:

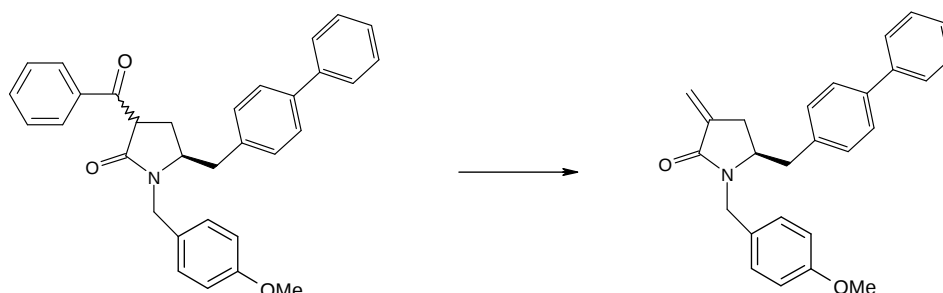
8,0 min (3S,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = hidroxilo).

8,1 min (3R,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = hidroxilo).

25

9,2 min (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo)

Ejemplo 17: (5R)-bifenil-4-il-metil-1-(4-metoxi-bencil)-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = p-metoxi-bencilo).



30

La (3R/S)-benzoi-(5S)-bifenil-4-il-metil-1-(4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = p-metoxi-bencilo, R4 = fenilo) como una mezcla de diaestereómeros *cis* y *trans* (700 mg, 1,47 mili-moles) se disuelve en tetrahidrofurano (5 ml), entonces se agrega hidruro de sodio (60 mg, 1,47 milimoles, al 55 % en aceite mineral) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min, se agrega para-formaldehído (66 mg, 2,2 milimoles), la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 30 min y se deja enfriar a temperatura ambiente. Después de la adición de NH₄Cl (acuoso saturado), la capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca y se concentra, para dar la (5R)-bifenil-4-il-metil-1-(4-metoxi-bencil)-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = p-metoxi-bencilo). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,46-2,52 (m, 2H), 2,61-2,67 (m, 1H), 3,13-3,16 (m, 1H), 3,67-3,71 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,09 (d, J=14,8 Hz, 1H), 5,15 (d, J=14,8 Hz, 1H), 5,30 (1H, m), 6,02 (1H, m), 7,20-7,58 (13H, m, aromático). MS (ESI, m/e) 384 (MH⁺).

35

40

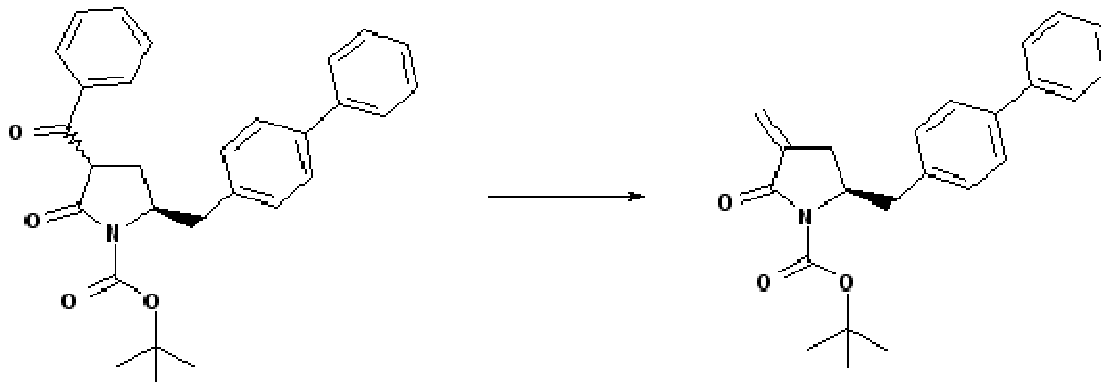
Método de HPLC

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 µm. Fase móvil A (H₃PO₄ al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

Tiempo de retención:

9,3 min (1a, R1 = p-metoxi-bencilo).

- 5 Ejemplo 18: Terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo).



10 Método 1

En atmósfera de N₂, el terbutil-éster del ácido (R/S)-3-benzoil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) (1,82 g, 4 milimoles) en 5 ml de tolueno, se agrega a la mezcla de hidruro de sodio (al 55 % en aceite mineral, 0,23 g, 5,2 milimoles) en 15 ml de tolueno a 0 °C, y entonces se calienta hasta el reflujo. Se agrega para-formaldehído (0,25 g, 8 milimoles) en porciones, y se pone a reflujo durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (20 ml), se filtra, y el filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con 5:1 de heptano/acetato de etilo, para proporcionar el terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo). Los datos espectroscópicos son como se reportan en la Publicación Internacional Número WO2009/090251 (Ejemplo 23, Método 1).

25 Método 2

La mezcla del terbutil-éster del ácido (R/S)-3-benzoil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) (0,455 g, 1 milimol), para-formaldehído (60 mg, 2 milimoles), cloruro de litio (85 mg, 2 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (0,168 g, 1,3 milimoles) en 5 ml de tetrahidrofurano seco, se calienta a reflujo durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 5 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (10 ml), se filtra, y el filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con 5:1 de heptano/acetato de etilo, para proporcionar el terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo). Los datos espectroscópicos son como se reportan en la Publicación Internacional Número WO2009/090251 (Ejemplo 23, Método 1).

Método 3

La mezcla del terbutil-éster del ácido (R/S)-3-benzoil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) (0,455 g, 1 milimol), para-formaldehído (60 mg, 2 milimoles), y KO^tBu (0,148 g, 1,3 milimoles) en 5 ml de tetrahidrofurano seco, se calienta a reflujo durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 5 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (10 ml), se filtra, y el filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con 5:1 de heptano/acetato de etilo, para proporcionar el terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo). Los datos espectroscópicos son como se reportan en la Publicación Internacional Número WO2009/090251 (Ejemplo 23, Método 1).

Método 4

La mezcla del *terbutil-éster del ácido (R/S)-3-benzoil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico* (4a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) (0,455 g, 1 milimol), para-formaldehído (60 mg, 2 milimoles), LiCl (85 mg, 2 milimoles), y DBU (0,2 g, 1,3 milimoles) en 5 ml de tetrahidrofurano seco, se calienta a reflujo durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 5 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (10 ml), se filtra, y el filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con 5:1 de heptano/acetato de etilo, para proporcionar el *terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico* (1a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo). Los datos espectroscópicos son como se reportan en la Publicación Internacional Número WO2009/090251 (Ejemplo 23, Método 1).

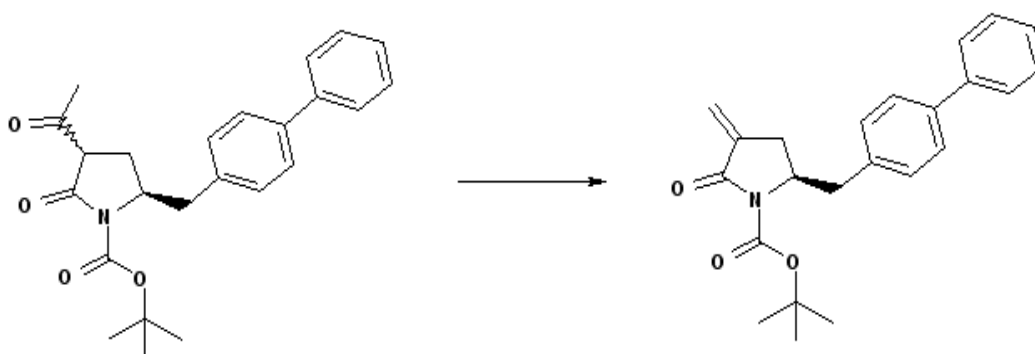
Método 5

La mezcla del *terbutil-éster del ácido (R/S)-3-benzoil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico* (4a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) (0,455 g, 1 milimol), formaldehído (al 37 % en agua, 0,24 g, 3 milimoles), hidróxido de tetrabutil-amonio (6,5 mg, 0,01 milimoles), y K₂CO₃ (0,28 g, 1,3 milimoles, disuelto en 1 mililitro de agua) en 5 ml de tetrahidrofurano seco, se calienta a 50 °C, y se agita durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 5 ml de salmuera, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (10 ml), se filtra, y el filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con 5:1 de heptano/acetato de etilo, para proporcionar el *terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico* (1a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo). Los datos espectroscópicos son como se reportan en la Publicación Internacional Número WO2009/090251 (Ejemplo 23, Método 1).

Método 6

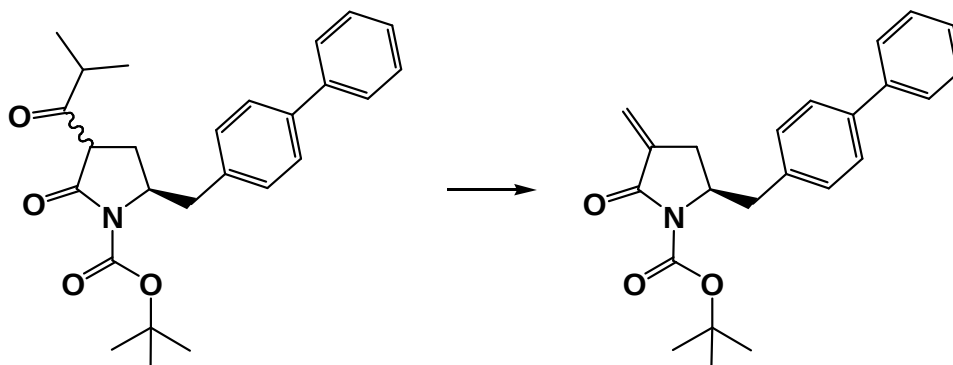
La mezcla del *terbutil-éster del ácido (R/S)-3-benzoil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico* (4a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) (0,455 g, 1 milimol), para-formaldehído (60 mg, 2 milimoles), y *terbutóxido de potasio* (0,148 g, 1,3 milimoles) en 5 ml de 1,2-dimetoxi-etano (DME) seco, se agita durante 2 horas a 20 °C. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 5 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (10 ml), se filtra, y el filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con 5:1 de heptano/acetato de etilo, para proporcionar el *terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico* (1a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo). Los datos espectroscópicos son como se reportan en la Publicación Internacional Número WO2009/090251 (Ejemplo 23, Método 1).

Ejemplo 19: *Terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico* (1a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo).



La mezcla del *terbutil-éster del ácido (R/S)-3-acetil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico* (4a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo, R4 = metilo) (0,79 g, 2 milimoles), formaldehído (al 37 % en agua, 0,49 g, 6 milimoles), hidróxido de tetrabutil-amonio (26 mg, 0,1 milimoles), y K₂CO₃ (0,55 g, 1,3 milimoles, disuelto en 2 ml de agua) en 10 ml de tetrahidrofurano seco, se calienta a 50 °C, y se agita durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 10 ml de salmuera, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (20 ml), se filtra, y el filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con 5:1 de heptano/acetato de etilo, para proporcionar el *terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico* (1a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo). Los datos espectroscópicos son como se reportan en la Publicación Internacional Número WO2009/090251 (Ejemplo 23, Método 1).

Ejemplo 20: Terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1= terbutoxi-carbonilo).



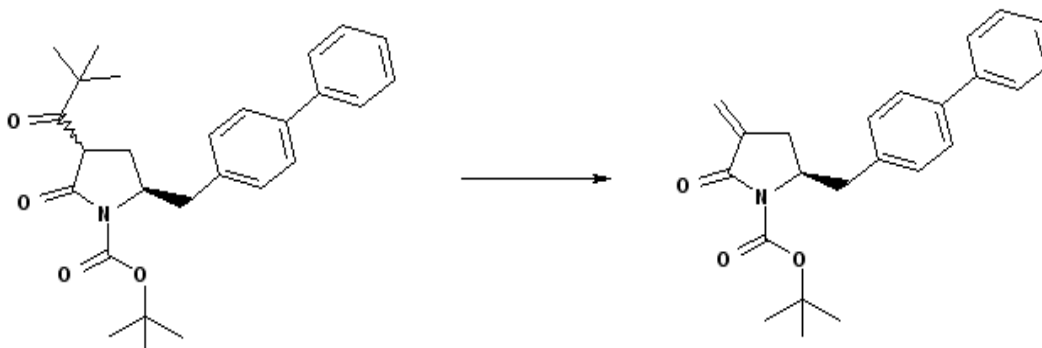
5

La mezcla del terbutil-éster del ácido (R/S)-3-isobutiril-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = isopropilo) (0,84 g, 2 milimoles), formaldehído (al 37 % en agua, 0,49 g, 6 milimoles), hidróxido de tetrabutil-amonio (26 mg, 0,1 milimoles), y K_2CO_3 (0,55 g, 1,3 milimoles, disuelto en 2 ml de agua) en 10 ml de tetrahidrofurano seco, se calienta a 50 °C, y se agita durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 10 ml de salmuera, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (20 ml), se filtra, y el filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con 5:1 de heptano/acetato de etilo, para proporcionar el terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo). Los datos espectroscópicos son como se reportan en la Publicación Internacional Número WO2009/090251 (Ejemplo 23, Método 1).

10

15

Ejemplo 21: Terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo).



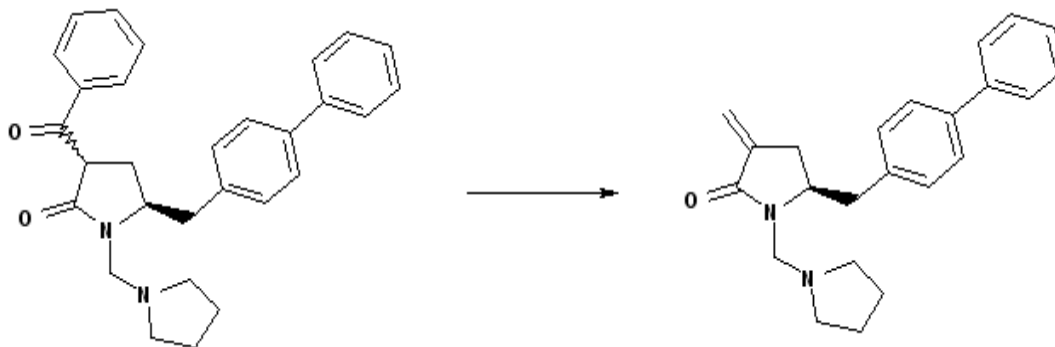
20

25

30

La mezcla del terbutil-éster del ácido (R/S)-3-(2,2-dimetil-propionil)-(S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico 4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = t-butilo) (0,87 g, 2 milimoles), formaldehído (al 37 % en agua, 0,49 g, 6 milimoles), hidróxido de tetrabutil-amonio (26 mg, 0,1 milimoles), y K_2CO_3 (0,55 g, 1,3 milimoles, disuelto en 2 ml de agua) en 10 ml de tetrahidrofurano seco, se calienta a 50 °C, y se agita durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 10 ml de salmuera, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (20 ml), se filtra, y el filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con 5:1 de heptano/acetato de etilo, para proporcionar el terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo). Los datos espectroscópicos son como se reportan en la Publicación Internacional Número WO2009/090251 (Ejemplo 23, Método 1).

Ejemplo 22: (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = pirrolidinil-metilo).

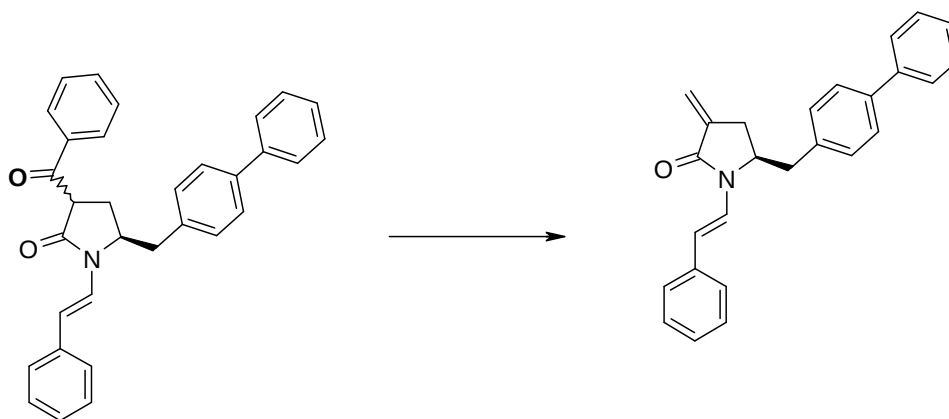


- 5 La mezcla de la (R/S)-3-benzoil-(S)-5-bifenil-4-il-metil-1-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = pirrolidinil-metilo, R4 = fenilo) (0,44 g, 1 milimol), formaldehído (al 37 % en agua, 0,24 g, 3 milimoles), TBAH (6,5 mg, 0,01 mili-moles), y K₂CO₃ (0,28 g, 1,3 milimoles, disuelto en 1 mililitro agua) en 5 ml de tetrahidrofurano seco, se calienta a 50 °C, y se agita durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 5 ml de salmuera, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se
10 agrega acetato de etilo (10 ml), se filtra, y el filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con 5:1 de heptano/acetato de etilo, para proporcionar la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = pirrolidinil-metilo). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,68 (m, 4H, 2xCH₂CH₂), 2,06(m, 1H, 3-CHH), 2,31(m, 1H, 3-CHH), 2,51 (m, 4H, 2xNCH₂), 2,67(d, 1H, 5-CHH), 2,65(dd, 1H, N-CHH), 3,15 (dd, 1H, N-CHH), 2,92 (d, 1H, 5-CHH), 4,01(m, 1H, 4-CH), 5,54(d, 1H, =CHH), 6,02(d, 1H, =CHH), 7,20-7,80(14H, m, aromático).
15 Método de HPLC
Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 μm. Fase móvil A (H₃PO₄ al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (90 % de B); 10 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 0,7 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.
20 Tiempo de retención:

8,1 min (1a, R1 = pirrolidinil-metilo).

Ejemplo 23: (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo).

25



Método 1

- 30 La (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = fenilo) (0,50 g, 1,1 milimoles) se disuelve en 2 ml de tolueno anhidro, se agrega hidruro de sodio (65 mg, 1,5 milimoles) en porciones, luego para-formaldehído (66 mg, 2,2 milimoles) en una porción, y la mezcla resultante se calienta hasta el reflujo durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, entonces se apaga con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrae con tolueno, los extractos orgánicos se lavan con una
35 solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el solvente al vacío, para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo), la cual se podría utilizar en el siguiente paso directamente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,68 (m, 2H, 3-CHH+ 5-CH₂H), 2,81(m, 1H, 3-CHH), 3,28 (m, 1H, 5-CH₂H), 4,32(m, 1H, 4-CH), 5,35 (s, 1H, C=CHH), 6,04 (s, 1H, C=CHH), 6,23 (d, 1H, C=CHH), 7,21~7,72(m, 15H, aromático + C=CHH).

Método 2

La (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = fenilo) (0,50 g, 1,1 milimoles) se disuelve en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agregan terbutóxido de potasio (161 mg, 1,4 milimoles), y para-formaldehído (66 mg, 2,2 milimoles) en una porción, y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan 15 ml de agua, se extrae con tolueno, los extractos orgánicos se lavan con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se evapora el solvente al vacío, para obtener el producto crudo, el cual se purifica mediante cromatografía en columna para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 23, Método 1.

Método 3

La (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = fenilo) (0,50 g, 1,1 milimoles) se disuelve en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agregan terbutóxido de potasio (161 mg, 1,4 milimoles) y para-formaldehído (66 mg, 2,2 milimoles) en una porción, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le agregan 15 ml de agua, se extrae con tolueno, los extractos orgánicos se lavan con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el solvente al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 23, Método 1.

Método 4

La (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = fenilo) (0,50 g, 1,1 milimoles) se disuelve en 2 ml de metanol, se agregan morfolina (125 mg, 1,4 milimoles) y para-formaldehído (66 mg, 2,2 milimoles) en una porción, y se pone a reflujo durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le agregan 10 ml del HCl (acuoso) al 5 %, se extrae con tolueno, los extractos orgánicos se lavan con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el solvente al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 23, Método 1.

Método 5

La (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = fenilo) (54,3 g, 118,8 milimoles) se disuelve en 120 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agregan para-formaldehído (4,28 g, 142,6 milimoles), iPr₂NEt (20,0 g, 154,5 milimoles), y cloruro de litio anhidro (2,56 g, 59,4 milimoles), y se pone a reflujo durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan 200 ml de tolueno, se lava con HCl (acuoso) al 5 %, Na₂CO₃ saturado y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el solvente al vacío, para dar la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 23, Método 1.

Método 6

La (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = fenilo) (1,0 g, 2,2 milimoles) se disuelve en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agregan para-formaldehído (80 mg, 2,6 milimoles), trietil-amina (288 mg, 2,8 milimoles), y cloruro de litio anhidro (186 mg, 4,4 milimoles), y se pone a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan 20 ml de tolueno, se lava con HCl (acuoso) al 5 %, Na₂CO₃ saturado y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el solvente al vacío, para dar la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 23, Método 1.

Método 7

La (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = fenilo) (1,0 g, 2,2 milimoles) se disuelve en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agregan para-formaldehído (80 mg, 2,6 milimoles), DBU (434 mg, 2,8 milimoles), y cloruro de litio anhidro (186 mg, 4,4 milimoles), y se pone a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan 20 ml de tolueno, se lava con HCl (acuoso) al 5 %, Na₂CO₃ saturado y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el solvente al vacío, para dar la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 23, Método 1.

Método 8

La (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = fenilo) (1,0 g, 2,2 milimoles) se disuelve en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agrega una solución acuosa de formaldehído al 37 % (0,36 ml,

4,4 milimoles), una solución acuosa de K_2CO_3 1 M (4,4 ml, 4,4 milimoles), y $n\text{-Bu}_4\text{NOH}$ (12 mg, 0,05 milimoles), se calienta hasta 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se extrae con acetato de etilo, los extractos se lavan con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentran al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 23, Método 1.

Método 9

La (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = fenilo) (1,0 g, 2,2 milimoles) se disuelve en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agregan iPr_2NEt (370 mg, 2,8 milimoles), cloruro de litio anhidro (49 mg, 1,1 milimoles), y Na_2SO_4 anhidro (260 mg, 2,2 milimoles), se pone a reflujo durante 30 min bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se agrega para-formaldehído (80 mg, 2,7 milimoles), y se pone a reflujo durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan 20 ml de tolueno y 10 ml del HCl (acuoso) al 5 %, se separa la fase acuosa, se lava con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentra al vacío, para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 23, Método 1.

Método 10

La (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = fenilo) (1,0 g, 2,2 milimoles) se disuelve en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agregan iPr_2NEt (370 mg, 2,8 milimoles), cloruro de litio anhidro (49 mg, 1,1 milimoles), y $MgSO_4$ anhidro (260 mg, 2,2 milimoles), se pone a reflujo durante 30 min bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se agrega para-formaldehído (80 mg, 2,7 milimoles), y se pone a reflujo durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan 20 ml de tolueno y 10 ml del HCl (acuoso) al 5 %, se separa la fase acuosa, se lava con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentra al vacío, para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo).

Método 11

La (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = estirilo, R4 = fenilo) (10,0 g, 21,9 milimoles) se disuelve en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agregan iPr_2NEt (3,7 g, 28,5 milimoles), cloruro de litio anhidro (490 mg, 11,0 milimoles), y tamices moleculares (2,0 gramos), se pone a reflujo durante 30 min bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se agrega para-formaldehído (790 mg, 26,3 milimoles), y se pone a reflujo durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan 100 ml de tolueno, se filtra para remover los tamices moleculares, la filtración se lava con HCl (acuoso) al 5 % (50 ml, 2 veces), Na_2CO_3 saturado y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentra al vacío, para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo), la cual se utiliza directamente en el siguiente paso. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 23, Método 1.

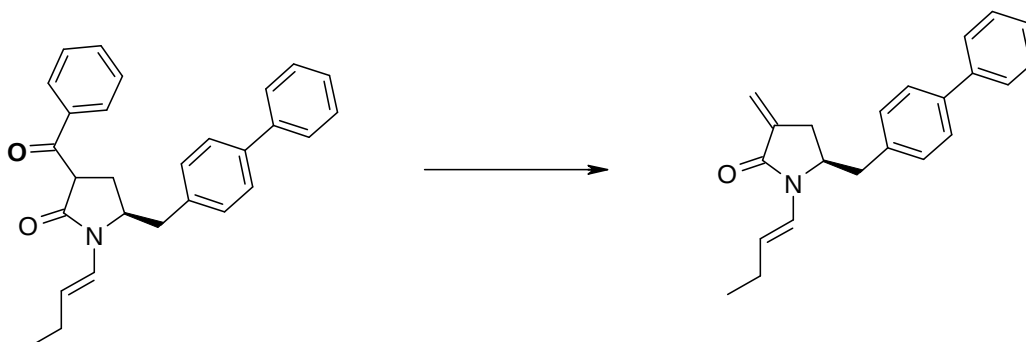
Método de HPLC (Métodos 1-11)

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 μm . Fase móvil A (H_3PO_4 al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min^{-1} . Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

Tiempo de retención:

10,2 min (1a, R1 = estirilo).

Ejemplo 24: (R)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-but-1-enil)-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = 1-butenilo).



Método 1

Una suspensión de hidruro de sodio (2,03 g, 46,3 milimoles) en 40 ml de tolueno anhidro se enfría a 0 °C mediante un baño de hielo, se agrega una solución de (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-but-1-enil)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = 1-butenilo, R4 = fenilo) (14,7 g, 35,7 milimoles) en tolueno anhidro por goteo, se agita durante 30 min, entonces se agrega para-formaldehído (2,2 g, 71,4 milimoles) en porciones, se calienta hasta el reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas, se enfría a temperatura ambiente, se apaga con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrae con tolueno, los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran, para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-but-1-enil)-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = 1-butenilo). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,07 (t, 3H, CH₃H), 2,12(m, 2H, CH₂H), 2,57(m, 2 H, 3-CH₂), 2,65(m, 1H, 5-CH₂), 3,16(m, 1H, 5-CH₂), 4,14(m, 1H, 4-CH), 5,22 (s, 1 H, C=CHH), 5,27 (m, 1H, CH=CH), 5,91(d, 1 H, HC=CHH), 6,85 (d, 1H, HC=CH-N), 7,14~7,51 (9H, m, aromático).

Método 2

A una solución de la (S)-3-benzoil-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-but-1-enil)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = 1-butenilo, R4 = fenilo) (5,5 g, 13,2 milimoles) en 25 ml de tetrahidrofurano, se le agregan una solución acuosa de K₂CO₃ 1 M (26,4 ml, 26,4 milimoles), una solución acuosa de CH₂O al 37 % (2,2 ml, 26,4 milimoles), y n-Bu₄NOH (0,4 ml, 0,7 milimoles), se calienta hasta 45 °C en atmósfera de N₂ durante 2 horas, se enfría a temperatura ambiente, se extrae con tolueno, la capa orgánica combinada se lava con HCl (acuoso) al 5 %, una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se evapora el solvente, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-but-1-enil)-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = 1-butenilo). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 24, Método 1.

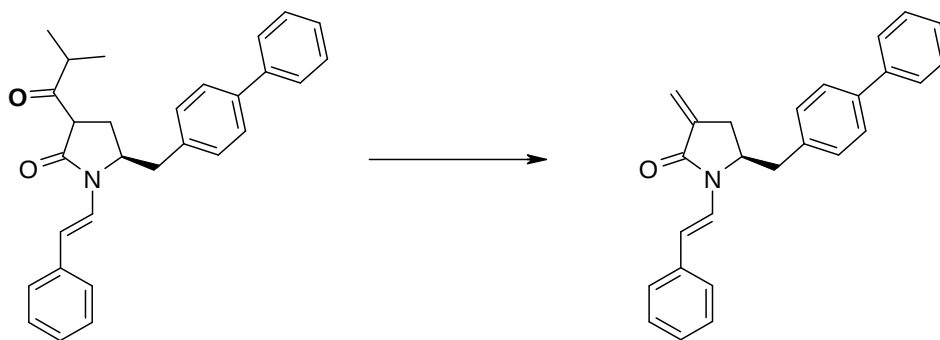
Método de HPLC (Métodos 1 y 2)

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 µm. Fase móvil A (H₃PO₄ al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

Tiempo de retención:

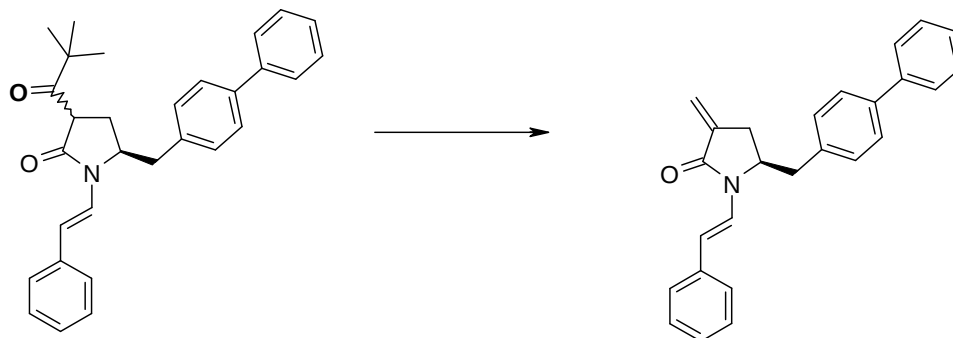
9,9 min (1a, R1 = 1-butenilo).

Ejemplo 25: (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo).



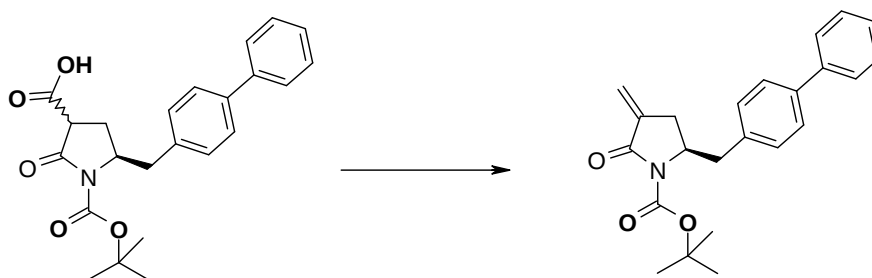
La (S)-5-bifenil-4-il-metil-3-isobutiril-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = isopropilo) (2,5 g, 6,2 milimoles) se disuelve en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agregan iPr₂NEt (1,1 g, 8,2 milimoles), LiCl anhidro (140 mg, 3,2 milimoles), y tamices moleculares (0,5 gramos); la mezcla se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 min, entonces se agrega para-formaldehído (230 mg, 7,6 milimoles) en una porción, y se pone a reflujo durante 2 horas, se enfría a temperatura ambiente, se agregan 50 ml de tolueno, se filtra, la filtración se lava con HCl (acuoso) al 10 %, Na₂CO₃ saturado y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 23, Método 1.

Ejemplo 26: (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo).



- 5 La (S)-5-bifenil-4-il-metil-3-(2,2-dimetil-propionil)-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = t-butilo) (2,7 g, 6,2 milimoles) se disuelve en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agregan $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1,1 g, 8,2 milimoles), LiCl anhidro (140 mg, 3,2 milimoles), y tamices moleculares (0,5 gramos), la mezcla se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 min, entonces se agrega para-formaldehído (230 mg, 7,6 milimoles) en una porción, y se pone a reflujo durante 2 horas, se enfría a temperatura ambiente, se agregan 50 ml de tolueno, se filtra, la filtración se lava con HCl (acuoso) al 10 %, Na_2CO_3 saturado y salmuera, se seca sobre NaSO_4 anhidro, y se evapora al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1= estirilo). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 23, Método 1.

15 Ejemplo 27: Terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo).



- 20 El 1-terbutil-éster del ácido bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (4a, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = hidroxilo) (3,95 g, 10,0 milimoles) se disuelve en 10 ml de metanol, se agregan para-formaldehído (0,60 g, 20,0 milimoles), y morfolina (1,05 g, 12,0 milimoles), la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfría a temperatura ambiente, y se evapora el solvente al vacío; el residuo se disuelve en 50 ml de acetato de etilo, se lava con HCl (acuoso) al 1 %, carbonato ácido de sodio (acuoso) al 10 %, y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentra al vacío, para obtener el terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1= terbutoxi-carbonilo). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,62(s, 9H, (CH₃)₃), 2,56(m, 1H, 3-CHH), 2,60(m, 1H, 3CHH), 2,70(d, 1H, 5-CHH), 3,26(d, 1H, 5-CHH), 4,43(m, 1H, 4-CH), 5,45(d, 1H, C=CHH), 6,17(d, 1H, C=CHH), 7,20-7,60 (9H, m, aromático); m/z (+ESI) 381([MNa]⁺, 7 %), 364([MH]⁺, 12), 308(100), 264(10).

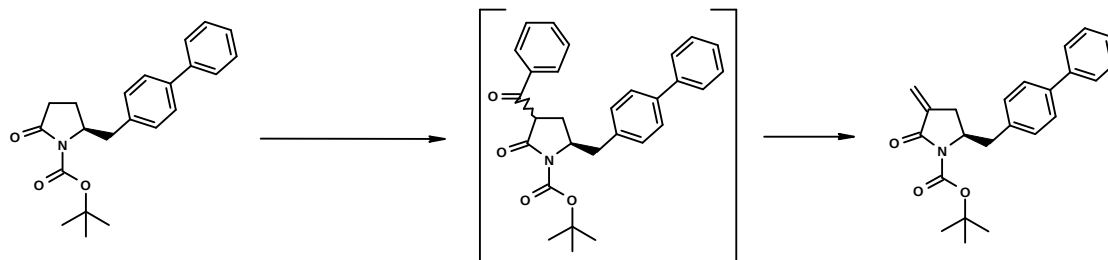
Método de HPLC

- 30 Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 μm . Fase móvil A (H_3PO_4 al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

Tiempo de retención: 9,7 min (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo).

35

Ejemplo 28: Terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo).



5

Método 1

En atmósfera de N₂, se agrega n-butil-litio (56 ml, 2,5 M en hexano, 0,14 moles) a la mezcla de HMDS (24,2 g, 0,15 moles) en 300 ml de tetrahidrofurano seco a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega una mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo) (35,1 g, 0,1 moles) en 50 ml de tetrahidrofurano seco a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 30 min, se agrega n-butil-litio (40 ml, 2,5 M en hexano, 0,1 moles) a la mezcla de reacción a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega cloruro de benzoílo (15,5 g, 0,11 moles) a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 1 hora a -10 °C, la mezcla de reacción se diluye con 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. Se agregan formaldehído (al 37 % en agua, 24,3 g, 0,3 moles), una solución acuosa de K₂CO₃ (27,6 gramos en 100 ml de agua, 0,2 moles), y una solución de hidróxido de tetrabutil-amonio (al 40 % en agua, 1,3 g, 5 milimoles) a la fase orgánica restante, y se calienta a 50 °C, y se agita durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 100 ml de salmuera, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (200 ml), se filtra, y el filtrado se concentra, para dar el terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo). El terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico crudo (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo) se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con 3:1 de heptano/acetato de etilo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,62(s, 9H, (CH₃)₃), 2,56(m, 1H, 3-CHH), 2,60(m, 1H, 3CHH), 2,70(d, 1H, 5-CHH), 3,26(d, 1H, 5-CHH), 4,43(m, 1H, 4-CH), 5,45(d, 1H, C=CHH), 6,17(d, 1H, C=CHH), 7,20~7,60 (9H, m, aromático).; m/z (+ESI) 381([MNa]⁺, 7 %), 364([MH]⁺, 12), 308(100), 264(10). La proporción del Intermedio (3S,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) al (3R,5S -4, R1= terbutoxi-carbonilo, R4 = fenilo) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC.

Método 2

En atmósfera de N₂, se agrega n-butil-litio (56 ml, 2,5 M en hexano, 0,14 moles) a la mezcla de di-isopropil-amina (14,2 g, 0,15 moles) en 300 ml de tetrahidrofurano seco a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega una mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo) (35,1 g, 0,1 moles) en 50 ml de tetrahidrofurano seco a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 30 min, se agrega n-butil-litio (40 ml, 2,5 M en hexano, 0,1 moles) a la mezcla de reacción a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega cloruro de benzoílo (15,5 g, 0,11 moles) a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 1 hora a -10 °C, la mezcla de reacción se diluye con 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. Se agregan formaldehído (al 37 % en agua, 24,3 g, 0,3 moles), una solución acuosa de K₂CO₃ (27,6 gramos en 100 ml de agua, 0,2 moles), y una solución de hidróxido de tetrabutil-amonio (al 40 % en agua, 1,3 g, 5 milimoles) a la fase orgánica restante, y se calienta a 50 °C, y se agita durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 100 ml de salmuera, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (200 ml), se filtra, y el filtrado se concentra, para dar el terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo). El terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico crudo (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo) se puede purificar mediante cromatografía en columna, eluyendo con 3:1 de heptano/acetato de etilo. La proporción del Intermedio (3S,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) al (3R,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 28, Método 1.

Método 3

En atmósfera de N₂, se agrega LHMDs (25 ml, 1,0 M en tetrahidrofurano, 25 milimoles) a la mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo) (3,51 g, 10 milimoles) en 20 ml de tetrahidrofurano seco, y se agrega a la mezcla de reacción a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces

durante 30 min a -10 °C. Se agrega cloruro de benzoílo (1,55 g, 11 milimoles) a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 1 hora a -10 °C, la mezcla de reacción se diluye con 15 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. Se agregan formaldehído (al 37 % en agua, 2,43 g, 0,03 moles), una solución acuosa de K₂CO₃ (2,76 gramos en 10 ml de agua, 0,02 moles), y una solución de hidróxido de tetrabutil-amonio (al 40 % en agua, 0,13 g, 0,5 milimoles) a la fase orgánica restante, y se calienta a 50 °C, y se agita durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 15 ml de salmuera, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (20 ml), se filtra, y el filtrado se concentra, para dar el terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo). El terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico crudo (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo) se puede purificar mediante cromatografía en columna, eluyendo con 3:1 de heptano/acetato de etilo. La proporción del Intermedio (3S,5S-4a, R1= terbutoxi-carbonilo, R4= bencilo) al (3R,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 28, Método 1.

Método 4

En atmósfera de N₂, se agrega LDA (25 ml, 1,0 M en tetrahydrofurano, 25 milimoles) a la mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo) (3,51 g, 10 milimoles) en 20 ml de tetrahydrofurano seco, y se agrega a la mezcla de reacción a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega cloruro de benzoílo (1,55 g, 11 milimoles) a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 1 hora a -10 °C, la mezcla de reacción se diluye con 15 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. Se agregan formaldehído (al 37 % en agua, 2,43 g, 0,03 moles), una solución acuosa de K₂CO₃ (2,76 gramos en 10 ml de agua, 0,02 moles), y una solución de hidróxido de tetrabutil-amonio (al 40 % en agua, 0,13 g, 0,5 milimoles) a la fase orgánica restante, y se calienta a 50 °C, y se agita durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 15 ml de salmuera, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (20 ml), se filtra, y el filtrado se concentra, para dar el terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo). El terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico crudo (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo) se puede purificar mediante cromatografía en columna, eluyendo con 3:1 de heptano/acetato de etilo. La proporción del Intermedio (3S,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) al (3R,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 28, Método 1.

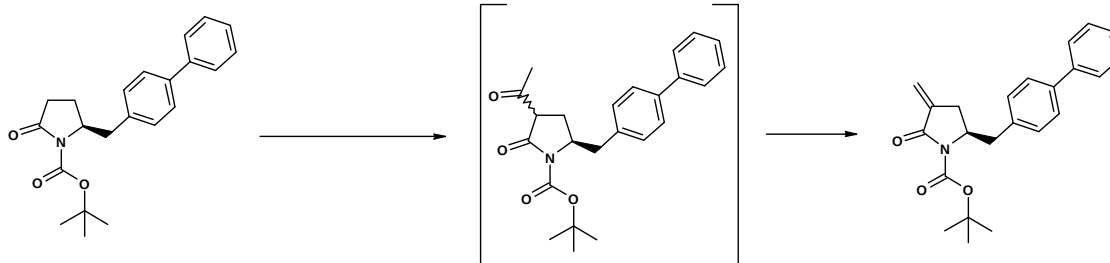
Método de HPLC (Métodos 1-4)

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 µm. Fase móvil A (H₃PO₄ al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

Tiempo de retención:

9,7 min (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo).

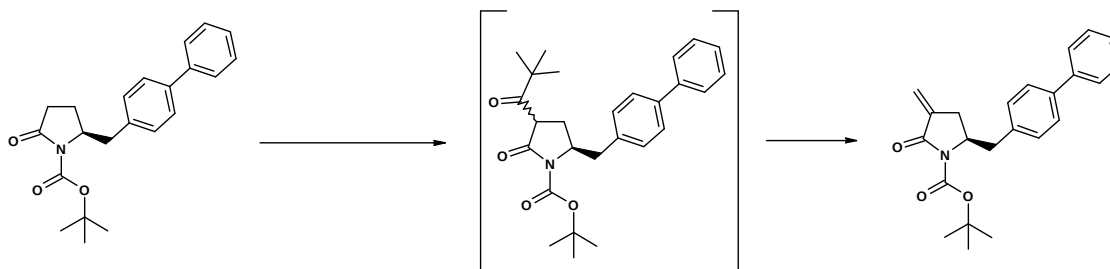
Ejemplo 29: Terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo)



En atmósfera de N₂, se agrega LHMDs (12,5 ml, 1,0 M en tetrahydrofurano, 12,5 milimoles) a la mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo) (1,76 g, 5 milimoles) en 15 ml de tetrahydrofurano seco, y se agrega a la mezcla de reacción a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega cloruro de acetilo (0,47 g, 6 milimoles) a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 1 hora a -10 °C, la mezcla de reacción se diluye con 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. Se agregan formaldehído (al 37 % en agua, 1,2 g, 15 milimoles), una solución acuosa de K₂CO₃ (1,4 gramos en 5 ml de agua, 0,01 moles), y una solución de hidróxido de tetrabutil-amonio (al 40 % en agua, 0,06 g, 0,25 milimoles) a la fase orgánica restante, y se calienta a 50 °C, y se agita durante 2 horas. Entonces la mezcla de

reacción se diluye con 10 ml de salmuera, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (20 ml), se filtra, y el filtrado se concentra, para dar el terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo). El terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico

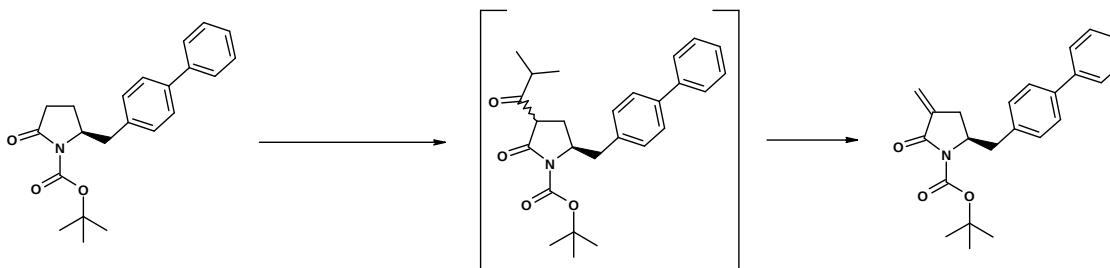
- 5 crudo (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo) se puede purificar mediante cromatografía en columna, eluyendo con 3:1 de heptano/acetato de etilo. La proporción del Intermedio (3S,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = metilo) al (3R,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = metilo) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 28, Método 1.
- 10 Ejemplo 30: Terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo)



- 15 En atmósfera de N₂, se agrega LHMDs (12,5 ml, 1,0 M en tetrahidrofurano, 12,5 milimoles) a la mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo) (1,76 g, 5 milimoles) en 15 ml de tetrahidrofurano seco, y se agrega a la mezcla de reacción a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega cloruro de 2,2-dimetil-propionilo (0,72 g, 6 milimoles) a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 1 hora a -10 °C, la mezcla de reacción se diluye con 10 ml de una
- 20 solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. Se agregan formaldehído (al 37 % en agua, 1,2 g, 15 milimoles), una solución acuosa de K₂CO₃ (1,4 gramos en 5 ml de agua, 0,01 moles), y una solución de hidróxido de tetrabutil-amonio (al 40 % en agua, 0,06 g, 0,25 milimoles) a la fase orgánica restante, y se calienta a 50 °C, y se agita durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 10 ml de salmuera, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se
- 25 retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (20 ml), se filtra, y el filtrado se concentra, para dar el terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo). El terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico crudo (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo) se puede purificar mediante cromatografía en columna, eluyendo con 3:1 de heptano/acetato de etilo. La proporción del Intermedio (3S,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = t-butilo) al
- 30 (3R,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = t-butilo) es de 80 : 20, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 28, Método 1.

Ejemplo 31: Terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = t-butoxi-carbonilo)

35

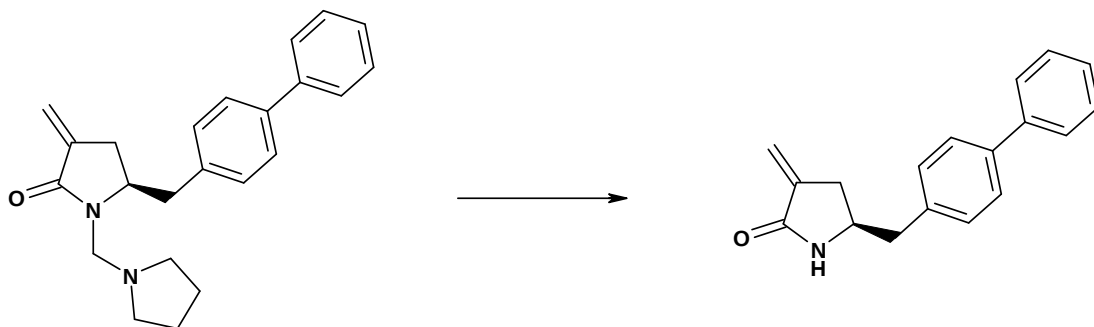


- En atmósfera de N₂, se agrega LHMDs (12,5 ml, 1,0 M en tetrahidrofurano, 12,5 milimoles) a la mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo) (1,76 g, 5 milimoles)
- 40 en 15 ml de tetrahidrofurano seco, y se agrega a la mezcla de reacción a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega cloruro de isobutirilo (0,64 g, 6 milimoles) a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 1 hora a -10 °C, la mezcla de reacción se diluye con 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. Se agregan formaldehído (al 37 % en agua, 1,2 g, 15 milimoles), una solución acuosa de K₂CO₃ (1,4
- 45 gramos en 5 ml de agua, 0,01 moles), y una solución de hidróxido de tetrabutil-amonio (al 40 % en agua, 0,06 g, 0,25 milimoles) a la fase orgánica restante, y se calienta a 50 °C, y se agita durante 2 horas. Entonces la mezcla de

reacción se diluye con 10 ml de salmuera, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. La fase orgánica entonces se concentra al vacío. Se agrega acetato de etilo (20 ml), se filtra, y el filtrado se concentra, para dar el *tert*-butil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo). El *tert*-butil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico

5 crudo (1a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo) se puede purificar mediante cromatografía en columna, eluyendo con 3:1 de heptano/acetato de etilo. La proporción del Intermedio (3S,5S-4, R1 = *t*-butoxi-carbonilo, R4 = isopropilo) al (3R,5S-4, R1 = *t*-butoxi-carbonilo, R4 = isopropilo) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 28, Método 1.

10 Ejemplo 32: (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = H)



La (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = pirrolidinil-metilo) (0,35 g, 1 milimol)

15 se mezcla con una mezcla de ácido acético, y ácido clorhídrico concentrado (10 ml, proporción de 1:1), y se agita bajo reflujo durante aproximadamente 3 horas. La solución se concentra entonces al vacío, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con 1:1 de heptano/acetato de etilo, para dar la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,58 (m, 1H, 3-CHH), 2,76 (m, 1H, 3CHH), 2,90 (dd, 1H, 5-CHH), 2,99 (dd, 1H, 5-CHH), 3,92 (m, 1H, 4-CH), 5,37 (d, 1H, C=CHH), 6,01 (d, 1H, C=CHH), 7,20–7,60 (9H, m, aromático).

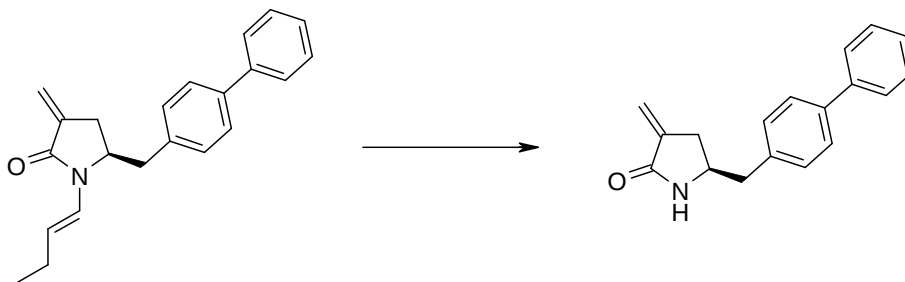
Método de HPLC

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 μm. Fase móvil A (H₃PO₄ al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

25 Tiempo de retención:

6,7 min (1a, R1 = H).

30 Ejemplo 33: (R)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-but-1-enil)-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = H)

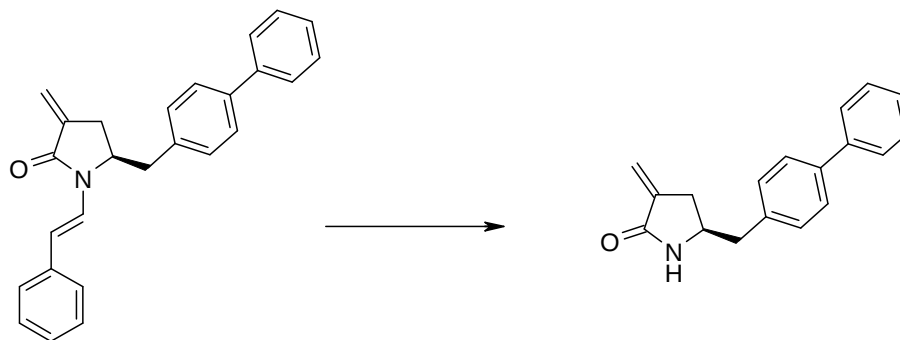


La (R)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-but-1-enil)-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1= 1-butenilo) (11,5 g, 35,6 milimoles) se disuelve en 100 ml de tolueno, se agregan 35 ml de HCl concentrado, se pone a reflujo en atmósfera de N₂ durante

35 5 horas, se enfría a temperatura ambiente, se separa la fase acuosa, se lava con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra al vacío; el residuo se recrystaliza a partir de tolueno / *tert*-butil-metil-éter = de 1 : 3 a aproximadamente 1 : 4, para dar la (R)-5-bifenil-4-il-metil-1-((E)-but-1-enil)-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = H). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 32.

40

Ejemplo 34: (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = H)



5 Método 1

La (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo) (1,0 g, 2,7 milimoles) se disuelve en 10 ml de etanol, se agrega HCl concentrado (5 ml), y se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se concentra al vacío; el residuo se extrae con tolueno, la fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de Na₂SO₃, una solución acuosa de Na₂CO₃ y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el solvente al vacío, para obtener el producto crudo, el cual se recrystaliza a partir de tolueno / terbutil-metil-éter = de 1 : 3 a aproximadamente 1 : 4, para dar la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,56 (m, 1H, 3-CHH), 2,77 (m, 1H, 5-CHH), 2,89 (m, 1H, 5-CHH), 3,03 (m, 1H, 3-CHH), 3,92(m, 1H, 4-CH), 5,36 (s, 1H, C=CHH), 6,01(s, 1H, C=CHH), 6,32 (s, 1H, NHH), 7,24~7,58(m, 9H, aromático).

Método 2

La (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo) (1,0 g, 2,7 milimoles) se disuelve en 10 ml de tolueno, se agrega HCl concentrado (5 ml), y se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se concentra al vacío; el residuo se extrae con tolueno, la fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de Na₂SO₃, una solución acuosa de Na₂CO₃ y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el solvente al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = H). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 34, Método 1.

Método 3

La (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo) (1,0 g, 2,7 milimoles) se disuelve en 10 ml de etanol, se agrega H₂SO₄ concentrado (1 mililitro), y se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se concentra al vacío; el residuo se disuelve en 20 ml de tolueno, la fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de Na₂SO₃, una solución acuosa de Na₂CO₃ y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el solvente al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = H). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 34, Método 1.

Método 4

La (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo) (1,0 g, 2,7 milimoles) se disuelve en 10 ml del ácido acético, se agrega 1 mililitro de agua, y se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se concentra al vacío; el residuo se disuelve en 20 ml de tolueno, se lava con una solución acuosa saturada de Na₂SO₃, una solución acuosa de Na₂CO₃ y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el solvente al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = H). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 34, Método 1.

Método 5

La (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo) (1,0 g, 2,7 milimoles) se disuelve en 10 ml de ácido trifluoro-acético, se agrega 1 mililitro de agua, y se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se concentra al vacío; el residuo se disuelve en 20 ml de tolueno, se lava con una solución acuosa saturada de Na₂SO₃, una solución acuosa de Na₂CO₃ y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el solvente al vacío; el residuo se purifica mediante

cromatografía en columna para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = H). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 34, Método 1.

Método 5

La (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo) (1,0 g, 2,7 milimoles) se disuelve en 10 ml de ácido trifluoro-acético, se agrega 1 mililitro de agua, y se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se concentra al vacío; el residuo se disuelve en 20 ml de tolueno, se lava con una solución acuosa saturada de Na_2SO_3 , una solución acuosa de Na_2CO_3 y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evapora el solvente al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = H). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 34, Método 1.

Método 6

A una solución de la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo) (1,0 g, 2,7 milimoles) en 10 ml de tetrahidrofurano, se le agrega 1 mililitro de ácido metan-sulfónico y 1 mililitro de agua, y se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se concentra al vacío; el residuo se disuelve en 20 ml de tolueno, se lava con una solución acuosa saturada de Na_2SO_3 , una solución acuosa de Na_2CO_3 y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evapora el solvente al vacío; el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para obtener la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = H). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 34, Método 1.

Método 7

La (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-1-((E)-estiril)-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = estirilo) (10,0 g, 27 milimoles) se disuelve en 30 ml de tolueno anhidro, se agrega $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6,2 g, 32,4 milimoles), y se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan 100 ml de tolueno, la fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de Na_2SO_3 , una solución acuosa de Na_2CO_3 y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evapora el solvente al vacío, para obtener el producto crudo, el cual se recrystaliza a partir de tolueno / terbutil-metil-éter = de 1 : 3 a aproximadamente 1 : 4, para dar la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metilen-pirrolidin-2-ona (1a, R1 = H). Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 34, Método 1.

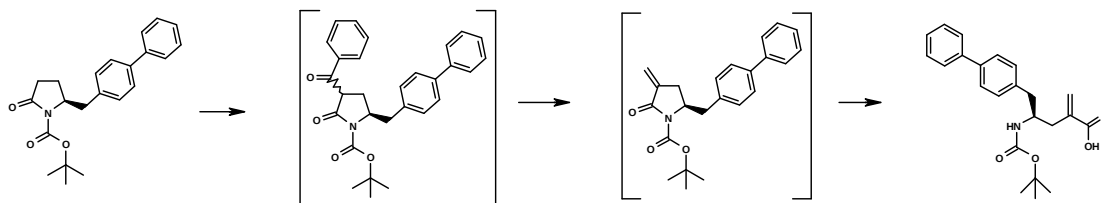
Método de HPLC (Métodos 1-7)

Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 μm . Fase móvil A (H_3PO_4 al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min^{-1} . Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

Tiempo de retención:

6,7 min (1a, R1 = H).

Ejemplo 35: Ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metilen-pentanoico



Método 1

En atmósfera de N_2 , se agrega n-butil-litio (56 ml, 2,5 M en hexano, 0,14 moles) a la mezcla de HMDS (24,2 g, 0,15 moles) en 300 ml de tetrahidrofurano seco a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega una mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo) (35,1 g, 0,1 moles) en 50 ml de tetrahidrofurano seco a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 30 min, se agrega n-butil-litio (40 ml, 2,5 M en hexano, 0,1 moles) a la mezcla de reacción a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega cloruro de benzoílo (15,5 g, 0,11 moles) a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 1 hora a -10 °C, la mezcla de reacción se diluye con 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. Se agregan formaldehído (al 37 % en agua, 24,3 g, 0,3 moles), una solución acuosa de K_2CO_3 (27,6 gramos en 100 ml de agua, 0,2 moles), y una solución de hidróxido de tetrabutilamonio (al 40 % en agua, 1,3 g, 5 milimoles) a la fase orgánica restante, y se calienta a 50 °C, y se agita durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 100 ml de salmuera, y se agita durante 15 min, se interrumpe la

agitación, y se retira la capa acuosa inferior. Se agregan una solución de monohidrato de hidróxido de litio (15 gramos en 100 ml de agua, 0,36 moles), y bromuro de tetrabutil-amonio (0,32 g, 1 milimol) a la fase orgánica restante, y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces, se agregan aproximadamente 50 gramos de ácido fosfórico al 85 %, con el objeto de establecer el pH en 3,0-4,0. Entonces se agregan 100 ml de tolueno y 100 ml de salmuera. Después de la separación de fases, se concentra al vacío. El residuo se disuelve en 200 ml de acetonitrilo a 80 °C, se filtra caliente (80 °C) para remover la sal inorgánica, y se enfría a 0 °C, mientras que se presenta la cristalización, y se deja reposando durante 3 horas; los cristales se recolectan mediante filtración, se lavan con 50 ml de acetonitrilo, y se secan al vacío a 50 °C, para proporcionar el ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metilen-pentanoico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 1,27(s, 9H, (CH₃)₃), 2,26(m, 1H, 3-CHH), 2,49(m, 1H, 3CHH), 2,71(d, 1H, 5-CH₂), 3,85(m, 1H, 4-CH), 5,60(s, 1H, C=CHH), 6,05(s, 1H, C=CHH), 6,65(d, 1H, NH), 7,20~7,70 (9H, m, aromático), 12,34(s, 1H, COOH). La proporción del Intermedio (3S,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) al (3R,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 35, Método 1.

Método 2

En atmósfera de N₂, se agrega n-butil-litio (56 ml, 2,5 M en hexano, 0,14 moles) a la mezcla de di-isopropil-amina (14,2 g, 0,15 moles) en 300 ml de tetrahidrofurano seco a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega una mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo) (35,1 g, 0,1 moles) en 50 ml de tetrahidrofurano seco a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 30 min, se agrega n-butil-litio (40 ml, 2,5 M en hexano, 0,1 moles) a la mezcla de reacción a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega cloruro de benzoílo (15,5 g, 0,11 moles) a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 1 hora a -10 °C, la mezcla de reacción se diluye con 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. Se agregan formaldehído (al 37 % en agua, 24,3 g, 0,3 moles), una solución acuosa de K₂CO₃ (27,6 gramos en 100 ml de agua, 0,2 moles), y una solución de hidróxido de tetrabutil-amonio (al 40 % en agua, 1,3 g, 5 milimoles) a la fase orgánica restante, y se calienta a 50 °C, y se agita durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 100 ml de salmuera, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. Se agrega una solución de monohidrato de hidróxido de litio (15 gramos en 100 ml de agua, 0,36 moles), y bromuro de tetrabutil-amonio (0,32 g, 1 milimol) a la fase orgánica restante, se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces, se agregan aproximadamente 50 gramos de ácido fosfórico al 85 %, con el objeto de establecer el pH en 3,0-4,0. Entonces se agregan 100 ml de tolueno y 100 ml de salmuera. Después de la separación de fases, se concentra al vacío. El residuo se disuelve en 200 ml de acetonitrilo a 80 °C, se filtra caliente (80 °C) para remover la sal inorgánica, y se enfría a 0 °C, mientras que se presenta la cristalización, y se deja reposando durante 3 horas; los cristales se recolectan mediante filtración, se lavan con 50 ml de acetonitrilo, y se secan al vacío a 50 °C, para proporcionar el ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metilen-pentanoico. La proporción del Intermedio (3S,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) al (3R,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4=fenilo) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 35, Método 1.

Método 3

En atmósfera de N₂, se agrega LHMDs (25 ml, 1,0 M en tetrahidrofurano, 25 milimoles) a la mezcla del terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3a, R1 = t-butoxi-carbonilo) (3,51 g, 10 milimoles) en 20 ml de tetrahidrofurano seco, y se agrega a la mezcla de reacción a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega cloruro de benzoílo (1,55 g, 11 milimoles) a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 1 hora a -10 °C, la mezcla de reacción se diluye con 15 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. Se agregan formaldehído (al 37 % en agua, 2,43 g, 0,03 moles), una solución acuosa de K₂CO₃ (2,76 gramos en 10 ml de agua, 0,02 moles), y una solución de hidróxido de tetrabutil-amonio (al 40 % en agua, 0,13 g, 0,5 milimoles) a la fase orgánica restante, y se calienta a 50 °C, y se agita durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 15 ml de salmuera, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. Se agrega una solución de monohidrato de hidróxido de litio (1,5 gramos en 10 ml de agua, 0,036 moles), y bromuro de tetrabutil-amonio (32 mg, 0,1 milimoles) a la fase orgánica restante, y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces, se agregan aproximadamente 5 gramos de ácido fosfórico al 85 %, con el objeto de establecer el pH en 3,0-4,0. Entonces se agregan 15 ml de tolueno y 15 ml de salmuera. Después de la separación de fases, se concentra al vacío. El residuo se disuelve en 20 ml de acetonitrilo a 80 °C, se filtra caliente (80 °C) para remover la sal inorgánica, y se enfría a 0 °C, mientras que se presenta la cristalización, y se deja reposando durante 3 horas; los cristales se recolectan mediante filtración, se lavan con 5 ml de acetonitrilo, y se secan al vacío a 50 °C, para proporcionar el ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metilen-pentanoico. La proporción del Intermedio (3S,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) al (3R,5S-4, R1 = t-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 35, Método 1.

Método 4

En atmósfera de N₂, se agrega LDA (25 ml, 1,0 M en tetrahidrofurano, 25 milimoles) a la mezcla del *terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico* (3a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo) (3,51 g, 10 milimoles) en 20 ml de tetrahidrofurano seco, y se agrega a la mezcla de reacción a -10 °C, y la mezcla resultante se agita entonces durante 30 min a -10 °C. Se agrega cloruro de benzoílo (1,55 g, 11 milimoles) a la mezcla de reacción a -10 °C; después de aproximadamente 1 hora a -10 °C, la mezcla de reacción se diluye con 15 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior.

Se agregan formaldehído (al 37 % en agua, 2,43 g, 0,03 moles), una solución acuosa de K₂CO₃ (2,76 gramos en 10 ml de agua, 0,02 moles), y una solución de hidróxido de *tetrabutil-amonio* (al 40 % en agua, 0,13 g, 0,5 milimoles) a la fase orgánica restante, y se calienta a 50 °C, y se agita durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluye con 15 ml de salmuera, y se agita durante 15 min, se interrumpe la agitación, y se retira la capa acuosa inferior. Se agrega una solución de monohidrato de hidróxido de litio (1,5 gramos en 10 ml de agua, 0,036 moles), y bromuro de *tetrabutil-amonio* (32 mg, 0,1 milimoles) a la fase orgánica restante, y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces, se agregan aproximadamente 5 gramos de ácido fosfórico al 85 %, con el objeto de establecer el pH en 3,0-4,0. Entonces se agregan 15 ml de tolueno y 15 ml de salmuera. Después de la separación de fases, se concentra al vacío. El residuo se disuelve en 20 ml de acetonitrilo a 80 °C, se filtra caliente (80 °C) para remover la sal inorgánica, y se enfría a 0 °C, mientras que se presenta la cristalización, y se deja reposando durante 3 horas; los cristales se recolectan mediante filtración, se lavan con 5 ml de acetonitrilo, y se secan al vacío a 50 °C, para proporcionar el ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-*ter*butoxi-carbonil-amino-2-metilen-pentanoico. La proporción del Intermedio (3S,5S-4, R1 = *t*-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) al (3R,5S-4, R1 = *t*-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 35, Método 1.

Método 5

En atmósfera de N₂, a un matraz de 1 litro, se le agregan el *terbutil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico* (3a, R1 = *t*-butoxi-carbonilo) (40 g, 159 milimoles), y DMAP (2,43 g, 20 milimoles), seguida por 500 ml de tolueno y trietil-amina (26,1 g, 258 milimoles). La mezcla se calienta hasta 65 °C, se agrega dicarbonato de *diterbutilo* (48,6 g, 223 milimoles) durante 30 min, y entonces se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a 25 °C, se lava con 200 ml de agua tres veces, y entonces se concentra. El residuo se disuelve en 400 ml de tetrahidrofurano, y se agregan MgCl₂ (18,0 g, 159 milimoles), y trietil-amina (26,1 g, 258 milimoles). La mezcla de reacción se enfría a 5 °C, y se agrega por goteo lentamente cloruro de benzoílo (36,4 g, 259 milimoles); después de la adición, la mezcla se agita a 5 °C durante 1 hora, entonces se calienta hasta 10 °C, y se agita durante 15 horas. Se agregan 100 ml de agua, seguida por una solución de H₃PO₄ (57,4 g, 510 moles) en agua (100 ml). Después de 10 min, la fase acuosa se retira, y la fase orgánica se lava con salmuera (200 ml) dos veces. A los extractos orgánicos se les agregan una solución de carbonato de potasio (65,4 g, en 200 ml de agua), *N*-metil-imidazol (32,6 g, 398 milimoles), una solución de hidróxido de *tetrabutil-amonio* (3,68 g, 40 % en peso/peso, 5,7 milimoles), y una solución de formaldehído en agua (48,4 g, 37 % en peso/peso, 613 milimoles). Esta mezcla se calienta a 55 °C, y se agita durante 20 horas. Después de este tiempo, la temperatura de la reacción se enfría a 25 °C, y la fase acuosa se retira. La fase orgánica se lava con cloruro de sodio saturado (200 ml) dos veces. Se agrega una solución de monohidrato de hidróxido de litio (29,3 gramos en 200 ml de agua, 698 milimoles), y bromuro de *tetrabutil-amonio* (0,65 g, 2 milimoles). La mezcla se agita a 25 °C durante 4 horas. Entonces se agrega ácido fosfórico (97,6 g, 85 % en peso/peso) a la mezcla de reacción, el pH se ajusta a 4-5 de 10 °C a 20 °C. La fase acuosa se retira, y se agrega una solución saturada de cloruro de sodio en agua (200 ml). La fase orgánica se separa y se concentra. El residuo se disuelve en acetato de etilo (500 ml), y luego se retira al vacío. Se agregan acetato de etilo (1000 ml) y agua (400 ml). La fase orgánica se separa, se lava con agua (400 ml) tres veces, y se concentra. Al residuo resultante, se le agrega tolueno (400 ml), y luego se retira al vacío. Se agrega acetonitrilo (400 ml). La mezcla de reacción se pone a reflujo y se enfría en aproximadamente 2 horas hasta 4 °C. El sólido resultante se separa mediante filtración. La torta del filtro se lava con acetonitrilo frío (50 ml), seguido por heptano (100 ml), y se seca para dar el ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-*ter*butoxi-carbonil-amino-2-metilen-pentanoico como un sólido blanco. La proporción del Intermedio (3S,5S-4, R1 = *t*-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) al (3R,5S-4, R1 = *t*-butoxi-carbonilo, R4 = fenilo) es de 70 : 30, como se determina mediante HPLC. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 35, Método 1.

Método de HPLC (Métodos 1-5)

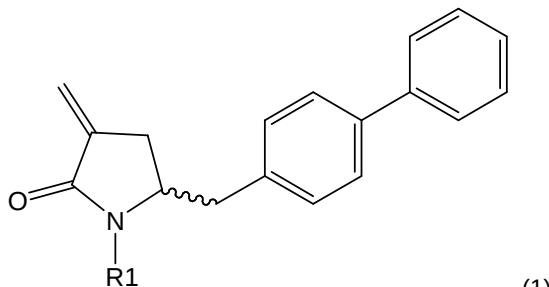
Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 µm. Fase móvil A (H₃PO₄ al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Caudal: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C.

Tiempo de retención:

8,0 min, ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-*ter*butoxi-carbonil-amino-2-metilen-pentanoico

REIVINDICACIONES

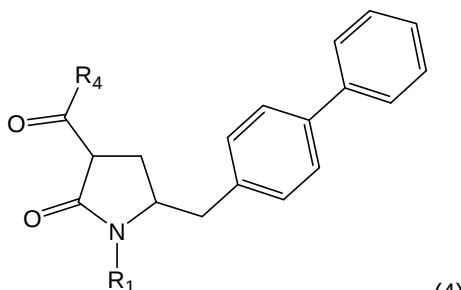
1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (1), o una sal del mismo,



(1)

en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; comprendiendo dicho proceso los pasos de

(i) preparar un compuesto de la fórmula (4), o una sal del mismo,

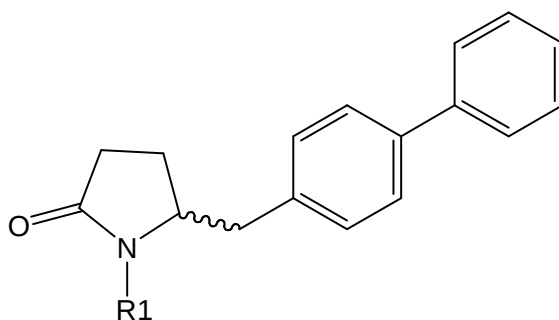


(4)

en donde:

R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y
R4 se selecciona a partir de alquilo, arilo y aril-alquilo;

haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (3), o una sal del mismo:

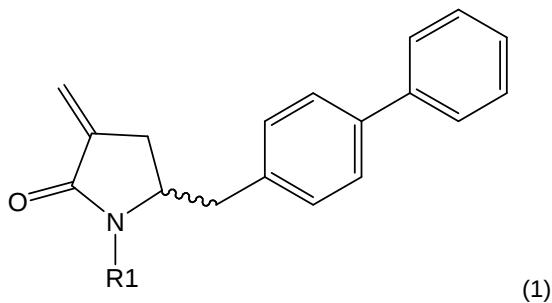


(3)

en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;
primero con una base y luego con un compuesto de la fórmula R4COY,
en donde R4 se selecciona a partir de alquilo, arilo y aril-alquilo, e Y es halógeno o -OR', en donde R' se
selecciona a partir de alquilo, arilo y aril-alquilo,
para obtener el compuesto de la fórmula (4), o una sal del mismo; y
(ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (4) obtenido, o una sal del mismo,

con una base y formaldehído, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fases, para obtener
el compuesto de la fórmula (1), o una sal del mismo.

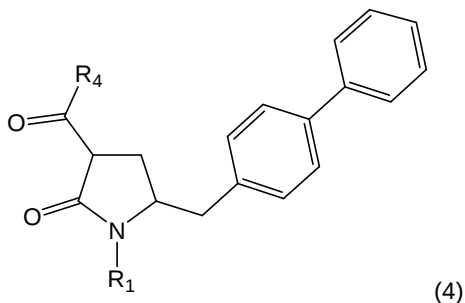
2. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (1), o una sal del mismo,



5

en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; comprendiendo dicho proceso los pasos de

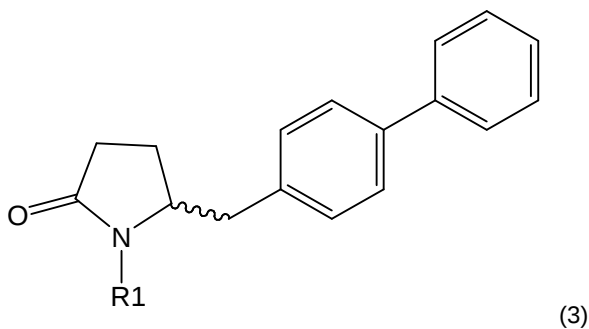
(i) preparar un compuesto de la fórmula (4), o una sal del mismo,



10

en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y
R4 es hidroxilo;

haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (3), o una sal del mismo:



15

en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;
primero con una base y luego con un compuesto de la fórmula CO₂ para obtener el compuesto de la fórmula
(4), o una sal del mismo; y

20

(ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (4) obtenido, o una sal del mismo,

con una base y formaldehído, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fases, para obtener
el compuesto de la fórmula (1), o una sal del mismo.

25

3. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde
el compuesto de la fórmula (3) es de la fórmula (3a):

en donde R1 es como se ha definido para el compuesto de la fórmula (3); el compuesto de la fórmula (4) es de la fórmula (4a):

en donde R1 y R4 son como se han definido para el compuesto de la fórmula (4); y en donde el compuesto de la fórmula (1) es de la fórmula (1a):

en donde R1 es como se ha definido para el compuesto de la fórmula (1).

15 4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde en el paso (i) la base se selecciona a partir de:

- 20 - un hidruro de metal;
- un alcóxido de metal alcalino;
- una amina, opcionalmente en presencia de un aditivo seleccionado a partir de un haluro de metal alcalinotérreo;
- una base de la fórmula MRa, en donde M es un metal alcalino, y Ra es alquilo o arilo;
- una base de la fórmula RcRdNM, en donde Rc y Rd se seleccionan independientemente a partir de alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o sililo, y M es un metal alcalino; y
25 - mezclas de los mismos.

5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde en el paso (ii) la base se selecciona a partir de:

- 30 - un hidruro de metal;
 - una amina;
 - una base inorgánica;
 - una base de la fórmula MRa, en donde M es un metal alcalino, y Ra es alquilo o arilo;

- una base de la fórmula R_cR_dNM , en donde R_c y R_d se seleccionan independientemente a partir de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o sililo, y M es un metal alcalino; y
- mezclas de los mismos.

6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde en el paso (ii) la reacción comprende además agregar una sal de metal alcalino y opcionalmente un agente de secado.

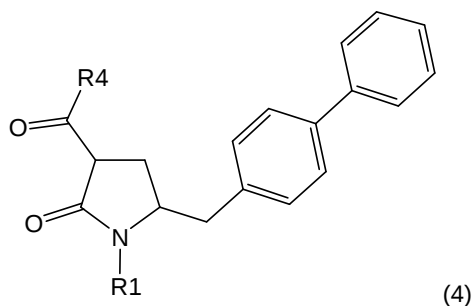
7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde los pasos (i) y (ii) tienen lugar por medio de una reacción única.

8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde:

R_1 se selecciona a partir de t-butoxi-carbonilo, benzoílo, estirilo, 1-butenilo, bencilo, p-metoxi-bencilo y pirrolidinil-metilo; y

R_4 se selecciona a partir de t-butilo, metilo, isopropilo y fenilo.

9. Un compuesto de la fórmula (4), o una sal del mismo:

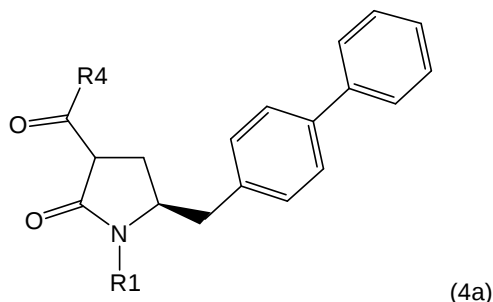


en donde:

R_1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado a partir de t-butoxi-carbonilo, benzoílo, estirilo, 1-butenilo, bencilo, p-metoxi-bencilo y pirrolidinil-metilo; y

R_4 se selecciona a partir de t-butilo, metilo, isopropilo y fenilo.

10. Un compuesto de la fórmula (4) de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el compuesto de la fórmula (4) es de la fórmula (4a):



en donde R_1 y R_4 son como se han definido para el compuesto de la fórmula (4).

11. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10 en la síntesis de un inhibidor de NEP o de un pro-fármaco del mismo, en donde el inhibidor de NEP es ácido N-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil-4-amino-(2R)-metil-butanoico o una sal del mismo, y el pro-fármaco del inhibidor de NEP es el éster etílico del ácido N-(3-carboxil-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico o una sal del mismo.

12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende además el paso de preparar el éster etílico del ácido N-(3-carboxil-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal del mismo.