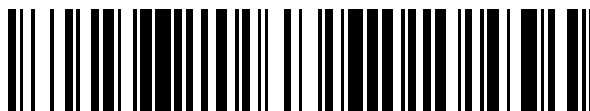


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 679**

51 Int. Cl.:

C07D 209/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2013 E 13700003 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2015 EP 2800739**

54 Título: **Método de preparación de octahidrociclopenta[c]pirrol**

30 Prioridad:

06.01.2012 EP 12150350
06.01.2012 US 201261583703 P
30.01.2012 EP 12153038
14.05.2012 EP 12167873
17.07.2012 EP 12176777
17.07.2012 US 201261672534 P
12.10.2012 EP 12188373

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.03.2016

73 Titular/es:

LONZA LTD (100.0%)
Lonzastrasse
3930 Visp, CH

72 Inventor/es:

ZARAGOZA DOERWALD, FLORENCIO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

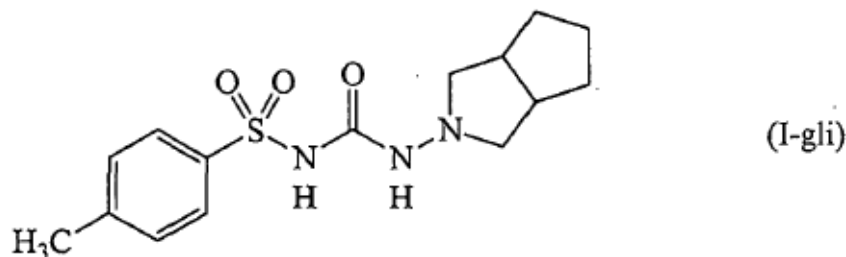
ES 2 564 679 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método de preparación de octahidrociclopenta[c]pirrol

- 5 La invención desvela un método para la preparación de octahidrociclopenta[c]pirrol, también denominado 3-azabicyclo[3.3.0]octano, mediante la hidrogenación de 1,2-dicianociclo-1-penteno. El octahidrociclopenta[c]pirrol es un producto intermedio importante para la preparación de diversos compuestos biológicamente activos tales como antidiabéticos y antivirales.
- 10 El documento WO 2009/140279 A2 desvela el uso del compuesto de fórmula (I) como producto intermedio para la preparación de la gliclazida de sulfonilurea antidiabética, compuesto de fórmula (I-gli).



- 15 Además, los derivados protegidos de 3-azabicyclo[3.3.0]octano se han usado como productos intermedios para la preparación de antivirales tales como el telaprevir.

Se han publicado diversos métodos en la literatura para la preparación del compuesto de fórmula (I). La mayoría de ellos se basa en una ciclación de Dieckmann de adipato de dietilo o dimetilo, seguida de la formación de cianohidrina y la reducción de una amida o imida cíclica intermedia, como se desvela, por ejemplo, en el documento WO 2009/140279 A2. La reducción de las amidas o imidas requiere reactivos reductores caros, tales como LiAlH₄ o borano, que generan grandes cantidades de sales inorgánicas como residuos. Como alternativa, la reducción se puede lograr con un bajo rendimiento mediante la hidrogenación en dos etapas de alta presión y alta temperatura de éster de ácido 2-ciano-1-ciclopentenocarboxílico con, en primer lugar, un catalizador de Raney y, en segundo lugar, un catalizador de cromito de cobre según lo desvelado, por ejemplo, en el documento JP 05-070429 A.

25 El documento DE 1695677 B desvela que se puede preparar 3-aza-biciclo-alcano en dos etapas mediante la conversión de los ácidos 1,2-dicarboxílicos de ciclopropano, ciclobutano o ciclopentano correspondientes en sus imidas, y la posterior reducción de estas imidas con hidruro de litio y aluminio. El documento EP 1127876 A1 desvela la preparación de 3-aza-biciclo-alcano mediante la hidrogenación de ftalonitrilo. El documento US 3 192 262 B desvela que el cis-1,2-dicianociclobutano se puede convertir por hidrogenación en 3-aza(3.2.0)bicicloheptano.

Nada de la técnica anterior desvela un método que parta de diciano-cicloalcano insaturado, en el que se realicen en una etapa tanto la reducción del enlace C-C insaturado como la ciclación de los dos residuos de ciano.

- 35 El 1,2-dicianociclopentano no se conoce en la literatura, y se tendría que sintetizar a partir del compuesto de fórmula (II), como se define a continuación, resultando de nuevo en una síntesis de dos etapas.

Existía la necesidad de un método para la preparación del compuesto de fórmula (I) a partir de materiales de partida económicos sin el uso de hidruros o borano caros como reactivo reductor, o de hidrogenaciones de alta temperatura con cromito de cobre, o de un proceso de dos etapas tal como hidrogenaciones de dos etapas usando dos catalizadores diferentes o tal como una síntesis a partir de 1,2-dicianociclopentano.

En el texto, las siguientes abreviaturas significan:

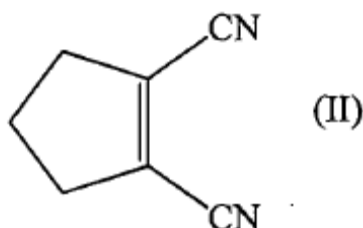
- | | | |
|----|---------|-------------------------------|
| 45 | DABCO | diazabicyclo[2.2.2]octano, |
| | Hexanos | mezcla de hexanos isoméricos, |
| | THF | tetrahidrofurano, |
| | cuant. | cuantitativo, |

- 50 si no se indica lo contrario.

Es objeto de la invención un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I);



método que comprende una reacción (A), en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un reactivo (rea A) en presencia de un catalizador (cat A),



5

el reactivo (rea A) es hidrógeno;

el catalizador (cat A) se selecciona del grupo que consiste en catalizador metálico (catmet A), catalizador metálico (catmet A) en un soporte (sop A) y mezclas de los mismos;

10 el catalizador metálico (catmet A) es una sustancia que se usa convencionalmente en las reacciones de reducción orgánica y es, preferentemente, una sustancia derivada de Pd (0), Pd (I), Pd (II), Ni (0), Ni (I), Ni (II), Pt (0), Pt (I), Pt (II), Pt (IV), Co (0), Co (II), Ru (0), Ir (0), Rh (0), Rh (I), Rh (III), Cr (III), Cu (0), Cu (I) o Cu (II);

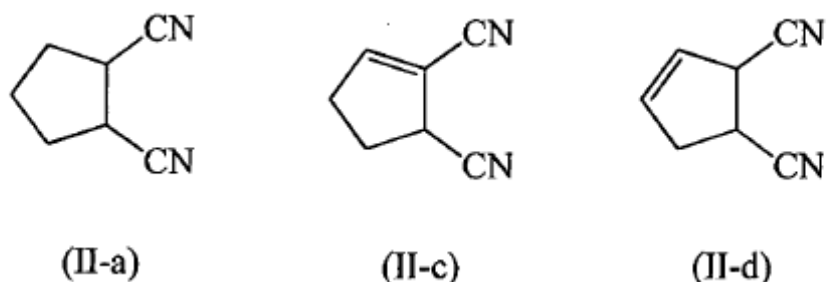
el soporte (sop A) es un soporte usado convencionalmente para soportar catalizadores metálicos que se usan en las reacciones de reducción orgánica.

15

El compuesto de fórmula (II) es 1,2-dicianociclo-1-penteno.

La reacción (A) es una reducción. Se desconoce el mecanismo de reacción. El compuesto insaturado de fórmula (II), que se carga en el reactor al principio, se puede convertir, en el curso de la reacción (A), en uno de los otros compuestos insaturados de fórmula (II-c) o (II-d) por isomerización, o se puede reducir en el compuesto saturado de fórmula (II-a) antes de que la ciclación tenga lugar durante la reacción (A); o primero se produce la ciclación y luego se reduce el doble enlace; o el doble enlace C-C se reduce durante una de las etapas intermedias o entre dos etapas intermedias de la ciclación.

20



25

Preferentemente, la cantidad molar de reactivo (rea A) es de 6.000 equivalentes a 6 equivalentes, más especialmente de 600 equivalentes a 6 equivalentes, incluso más especialmente de 100 equivalentes a 6 equivalentes, basándose los equivalentes en la cantidad molar de compuesto de fórmula (II).

30 La reacción (A) se puede realizar bajo presión, tal como desde la presión atmosférica a 60.000 kPa (600 bar).

La cantidad de reactivo (rea A) usada en la reacción (A) está en exceso molar con respecto al compuesto de fórmula (II) y se puede ajustar mediante la aplicación y, opcionalmente, manteniendo la presión con reactivo (rea A), siendo dicha presión preferentemente de 60.000 a 1.000 kPa (600 a 10 bar), más preferentemente de 30.000 a 2.000 kPa (300 a 20 bar), incluso más preferentemente de 20.000 a 5.000 kPa (200 bar a 50 bar).

35

Preferentemente, la reacción (A) se realiza a una temperatura (temp A) de 300 °C a 10 °C, más preferentemente de 200 °C a 50 °C, incluso más preferentemente de 150 °C a 80 °C, especialmente de 145 °C a 80 °C.

40 Preferentemente, el tiempo de reacción de la reacción (A) es de 10 min a 72 h, más preferentemente de 60 min a 48 h, incluso más preferentemente de 5 h a 36 h.

Preferentemente, el catalizador metálico (catmet A) se selecciona de una sustancia derivada de Pd (0), Ni (0), Pt (0), Pt (IV), Co (0), Co (II), Ru (0), Ir (0), Rh (0), Rh (I), Cr (III), Cu (I) o Cu (II), o mezclas de las mismas; más preferentemente, el catalizador metálico (catmet A) se selecciona de una sustancia derivada de Pd (0), Ni (0), Pt (0), Pt (IV), Ru (0), Rh (0) o Co (0), o mezclas de las mismas; incluso más preferentemente, el catalizador metálico (catmet A) se selecciona de una sustancia derivada de Pd (0), Pt (0), Pt (IV), Ru (0) o Rh (0), o mezclas de las mismas.

Preferentemente, el soporte (sop A) es un soporte usado convencionalmente para soportar catalizadores metálicos que se usan en reacciones orgánicas catalizadas heterogéneamente.

Más preferentemente, el soporte (sop A) es carbono o una sustancia inorgánica usada convencionalmente para soportar catalizadores metálicos que se usan en reacciones orgánicas catalizadas heterogéneamente.

Incluso más preferentemente, el soporte (sop A) se selecciona del grupo que consiste en carbono, alúmina, óxidos, sulfatos y carbonatos de metales, seleccionándose dichos metales del grupo que consiste en metales alcalinotérreos, Al, Si, Ce, Zr, La, Ti y Zn, óxidos de metales mixtos de dichos metales, carbonatos de metales mixtos de dichos metales, carbonatos de óxidos de metales mixtos de dichos metales y sus mezclas.

Especialmente, el soporte (sop A) se selecciona del grupo que consiste en carbono, alúmina, óxidos alcalinotérreos, carbonatos alcalinotérreos, sílice, zeolitas, óxidos, óxidos de metales mixtos y carbonatos de metales mixtos de Ce, Zr, La, Ti y Zn, y mezclas de los mismos.

Más especialmente, el soporte (sop A) es carbono o alúmina.

El carbono como soporte comprende cualquier tipo de carbono, preferentemente, el carbono como soporte se selecciona del grupo que consiste en carbón vegetal y grafito.

Preferentemente, si el catalizador metálico (catmet A) se deriva de Pd (0), Pd (I) o Pd (II), entonces, el catalizador (cat A) se selecciona del grupo que consiste en: Pd, PdO, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd sobre carbono, sobre Al₂O₃ o sobre BaSO₄, y sus mezclas; más preferentemente, se selecciona del grupo que consiste en: Pd, PdO, Pd sobre carbono, sobre Al₂O₃ o sobre BaSO₄, y sus mezclas; incluso más preferentemente se selecciona del grupo que consiste en: Pd, PdO, Pd sobre carbono, y mezclas de los mismos; especialmente, se selecciona del grupo que consiste en Pd y Pd sobre carbono.

Preferentemente, si el catalizador metálico (catmet A) se deriva de Ru (0), entonces el catalizador (cat A) es Ru sobre un soporte (sop A), y el soporte (sop A) es preferentemente carbono o alúmina.

Preferentemente, si el catalizador metálico (catmet A) se deriva de Ni (0), Ni (I) o Ni (II), entonces, el catalizador (cat A) es Ni de Raney o Ni sobre un soporte (sop A), y el soporte (sop A) es preferentemente SiO₂.

Preferentemente, si el catalizador metálico (catmet A) se deriva de Cu (0), Cu (I) o Cu (II), entonces el catalizador (cat A) se selecciona del grupo que consiste en Cu, CuCl, cromito de cobre y CuCl₂.

Preferentemente, si el catalizador metálico (catmet A) se deriva de Co (0) o Co (II), entonces el catalizador (cat A) se selecciona del grupo que consiste en cobalto Raney, Co(OH)₂ y CoO.

Preferentemente, si el catalizador metálico (catmet A) se deriva de Ir (0), entonces el catalizador (cat A) se selecciona del grupo que consiste en Ir, Ir sobre carbono, Ir sobre Al₂O₃ e Ir sobre carbonato de calcio.

Preferentemente, si el catalizador metálico (catmet A) se deriva de Rh (0), Rh (I) o Rh (III), entonces el catalizador (cat A) se selecciona del grupo que consiste en Rh, Rh sobre carbono, Rh sobre alúmina, Rh sobre Al₂O₃, Rh₂O₃ y RhCl(PPh₃)₃.

Preferentemente, si el catalizador metálico (catmet A) se deriva de Pt (0), Pt (II) o Pt (IV), entonces el catalizador (cat A) se selecciona del grupo que consiste en Pt, Pt sobre carbono, Pt sobre Al₂O₃, Pt sobre carbonato de calcio, Pt sobre sulfato de bario, Pt sobre dióxido de silicio, PtO₂ y PtCl₂.

Preferentemente, si el catalizador metálico (catmet A) se deriva de Cr (III), entonces el catalizador (cat A) es cromito de cobre.

Preferentemente, el catalizador (cat A) se selecciona del grupo que consiste en cromita de cobre, níquel Raney, cobalto Raney, platino sobre carbono, paladio sobre carbono, rutenio sobre carbono, rodio sobre alúmina y rodio sobre carbono; más preferentemente, el catalizador (cat A) se selecciona del grupo que consiste en níquel Raney, cobalto Raney, platino sobre carbono, paladio sobre carbono, rutenio sobre carbono, rodio sobre alúmina y rodio sobre carbono; incluso más preferentemente, el catalizador (cat A) se selecciona del grupo que consiste en platino sobre carbono, rutenio sobre carbono, rodio sobre alúmina y rodio sobre carbono; incluso más preferentemente, el

catalizador (cat A) es platino sobre carbono, rodio sobre alúmina o rodio sobre carbono.

Cuando el catalizador (cat A) es platino sobre carbono, rutenio sobre carbono o rodio sobre carbono, entonces el carbono como soporte es preferentemente carbón vegetal.

5 Preferentemente, la cantidad molar de catalizador metálico (catmet A) es del 0,001 al 1.000 %, más preferentemente del 0,001 al 100 %, incluso más preferentemente del 0,5 al 30 %, estando el % basado en la cantidad molar del compuesto de fórmula (II).

10 Preferentemente, cuando el catalizador (cat A) comprende un soporte ort (sop A), la cantidad de soporte (sop A) es del 20 % al 99,99 %, más preferentemente del 40 % al 99,9 %, incluso más preferentemente del 70 % al 99,5 %, siendo el porcentaje % en peso y estando basado en el peso total del catalizador (cat A).

15 En una realización, la reacción (A) se realiza o se lleva a cabo en presencia de una sustancia auxiliar (aux A), sustancia auxiliar (aux A) que se selecciona del grupo que consiste en N(R1)(R2)R3, diazabicyclo[2.2.2]octano, [N(R4)(R5)(R6)R7⁺][X⁻], fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonatos de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, ácido acético, ácido fórmico y cloruro de hidrógeno; R1, R2 y R3 son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄; R4, R5, R6 y R7 son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄; X⁻ se selecciona del grupo que consiste en fluoruro, cloruro, hidróxido y carbonato.

20 Preferentemente, R1, R2 y R3 son idénticos, y se seleccionan del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄; más preferentemente, son idénticos y se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo y butilo; incluso más preferentemente son idénticos y son metilo o etilo.

25 Preferentemente, R4, R5, R6 y R7 son idénticos y se seleccionan del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄; más preferentemente, son idénticos y se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo y butilo; incluso más preferentemente, son idénticos y son butilo.

30 Preferentemente, X⁻ es flúor.

35 En particular, la sustancia auxiliar (aux A) se selecciona del grupo que consiste en amoníaco, trimetilamina, trietilamina, diazabicyclo[2.2.2]octano, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonatos de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, ácido acético, ácido fórmico y cloruro de hidrógeno.

40 Preferentemente, la cantidad molar de la sustancia auxiliar (aux A) es del 1.000 al 1 %, más preferentemente del 500 al 10 %, incluso más preferentemente del 300 al 50 %, estando el % basado en la cantidad molar del compuesto de fórmula (II).

La reacción (A) se puede realizar en fase gaseosa. La reacción (A) se puede realizar con el compuesto gaseoso de fórmula (II).

45 En una realización, la reacción (A) se realiza o se lleva a cabo sin un disolvente. En otra realización, la reacción (A) se realiza o se lleva a cabo en un disolvente (dis A). Preferentemente, el disolvente (dis A) se selecciona del grupo que consiste en agua, ácido acético, ácido propiónico, tetrahydrofurano, 2-metil-tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, butanol, pentanol, etilenglicol, glicerol y mezclas de los mismos; más preferentemente, del grupo que consiste en ácido acético, tetrahydrofurano, 2-metil-tetrahydrofurano, metanol, etanol, 1-propanol y mezclas de los mismos; incluso más preferentemente, el disolvente (dis A) es tetrahydrofurano.

50 Preferentemente, la cantidad de disolvente (dis A) es de 0,5 a 200 veces, más preferentemente de 2 a 100 veces, incluso más preferentemente de 5 a 60 veces, del peso del compuesto de fórmula (II).

55 Preferentemente, la reacción (A) se realiza con bajo contenido de agua o incluso en ausencia de agua. La ausencia de agua significa que el agua no se usa como disolvente, y que el disolvente (dis A) se usa preferentemente en forma seca; el agua residual del disolvente (dis A) es preferentemente no superior al 1 % (p/p), más preferentemente no superior al 0,1 % (p/p), incluso más preferentemente no superior al 0,05 % (p/p), especialmente no superior al 0,01 % (p/p).

60 El compuesto de fórmula (II) es un compuesto conocido y se puede preparar mediante métodos conocidos. La ciclación de adiponitrilo en 1-ciano-2-amino-1-ciclopenteno y la hidrólisis de este producto en 2-cianociclopentanona se han publicado, por ejemplo, en Thompson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 5483-5487. La conversión de 2-cianociclopentanona en 1,2-dicianociclo-1-penteno, es decir, el compuesto de fórmula (II), también se ha publicado, por ejemplo, en Cariou *et al.*, *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris Serie C*, 1974, 278, 1457-1460. El compuesto de fórmula (II) también se puede preparar a partir de ciclopentanona como se desvela en el documento WO 95/06631

A1.

La reacción (A) se puede realizar bajo atmósfera inerte. La atmósfera inerte se puede crear a partir de un gas (gas A) seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, helio, neón, argón, dióxido de carbono y mezclas de los mismos.

El método se puede realizar por lotes o de forma continua. En el caso de una manera continua, es decir, que la reacción (A) se realice de forma continua en un reactor para reacciones continuas, denominado reactor continuo de aquí en adelante, preferentemente, se añaden un material fundido o una mezcla, preferentemente una solución, de compuesto de fórmula (II) en un disolvente (dis A) y el reactivo (rea A) de manera continua al reactor continuo, tal como un reactor de tubo o un microrreactor; pudiéndose añadir el compuesto de la fórmula (II) y el reactivo (rea A) como una mezcla o por separado. Preferentemente, el reactor continuo se carga previamente con el catalizador (cat A), calentado, preferentemente precalentado, a la temperatura deseada (temp A), y el producto se retira en el otro extremo del reactor continuo. Preferentemente, toda la zona del reactor continuo, en la que tiene lugar la reacción (A) y en la que se encuentra un posible catalizador (cat A), se calienta hasta la temperatura deseada (temp A). El tiempo de contacto del compuesto de fórmula (II) con el reactivo (rea A) dependerá de la concentración del compuesto de fórmula (II) y del reactivo (rea A), de la velocidad de adición del compuesto de fórmula (II) y del reactivo (rea A) en el reactor continuo, del caudal (caudal A) del compuesto de fórmula (II) y del reactivo (rea A), y opcionalmente, del caudal de un gas opcional (gas A).

En caso de una reacción continua (A), los parámetros del proceso se pueden ajustar de manera que se obtenga una alta conversión del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (I), pero que se mantenga baja la cantidad de productos secundarios.

En otra realización, se puede realizar una reacción continua (A) de modo que solo se obtenga una tasa de conversión del compuesto de fórmula (II) en el compuesto de fórmula (I) baja, preferentemente igual o inferior al 40 %, estando el % de tasa de conversión en % en peso de compuesto de fórmula (I) basado en el peso del compuesto de fórmula (II). Opcionalmente, en el caso de una reacción continua (A), la mezcla de producto en bruto que comprende el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II), y el reactivo (rea A) se pueden volver a cargar en el reactor continuo y volverse a someter a las condiciones de reacción (A). Dicha técnica sería adecuada para una preparación de reactor de bucle continuo.

Un método continuo o reacción continua (A) tiene la ventaja de que el tiempo de residencia del producto, es decir, del compuesto de fórmula (I), a la temperatura elevada (temp A) y, opcionalmente, en el disolvente (dis A) se puede reducir al mínimo, pudiéndose así evitar reacciones secundarias o al menos reducirlas al mínimo.

El compuesto de fórmula (II) se puede añadir, entre otros, a un reactor, bien en forma de gas, en forma de masa fundida, o como una mezcla con o una solución en disolvente (dis A).

Si se obtiene una mezcla de compuesto de fórmula (I) y compuesto de fórmula (II), el compuesto de fórmula (I) se puede separar mediante técnicas de separación convencionales tales como filtración, destilación o cristalización.

El compuesto de fórmula (I) se puede aislar, purificar y analizar usando técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, en el caso de una reacción por lotes, la mezcla de reacción se puede filtrar para retirar el catalizador y, a continuación, destilarse. Por ejemplo, en el caso de una reacción continua, los gases que salen de un reactor se pueden enfriar, y los productos de la reacción se pueden recoger en una trampa de congelación. Como alternativa, los gases que salen de un reactor se pueden transportar en un disolvente inerte frío, tal como un disolvente (dis A) o diclorometano, preferentemente diclorometano, acetonitrilo o tolueno. La solución o mezcla resultante se pueden destilar. El compuesto de fórmula (I) se puede purificar, preferentemente por destilación, opcionalmente a presión reducida o por cristalización.

Los productos brutos condensados de la reacción (A) también se pueden tratar con agua, opcionalmente con agua que comprende una base, es decir, de pH alcalino, con el fin de hidrolizar el compuesto sin reaccionar de fórmula (II), y que el compuesto de fórmula (I) se pueda aislar mediante la separación de fases y la destilación.

El compuesto de fórmula (I) también se puede purificar mediante disolución en un ácido acuoso, seguida de la extracción del compuesto residual de fórmula (II) y de otros subproductos, no básicos, con un disolvente orgánico inmiscible con el agua tal como tolueno, diclorometano o ésteres de ácido acético, seguida de la basificación de la fase ácida, acuosa, y la extracción o destilación del compuesto de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (I) se puede purificar además mediante la conversión en una sal (por ejemplo, un clorhidrato, un acetato, un benzoato o un formiato), la recristalización en un disolvente adecuado, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en agua, metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos, seguida de la liberación del compuesto desprotonado de fórmula (I) de dicha sal mediante el tratamiento con una base.

El método de la presente invención se puede realizar de forma continua, lo que proporciona una calidad del producto más constante que los procesos por lotes. Un proceso continuo también es más conveniente para la producción a gran escala de compuestos, ya que se requieren menos operaciones y menos operadores, porque no se produce ninguna acumulación peligrosa de materiales de partida, y porque el proceso es más fácil de controlar. Como alternativa, el método de la presente invención se puede realizar por lotes.

El método de la presente invención usa materiales de partida económicos, no requiere el uso de hidruros o borano caros como reactivo reductor, se puede realizar a temperaturas relativamente bajas y no requiere el uso de cromito de cobre. Además, el método de la presente invención requiere menos etapas de proceso que los métodos desvelados anteriormente, lo que genera menos costes de producción para el compuesto de fórmula (I) y sus sales.

Ejemplos

Método de GC

Columna: ZS-G000111, HP-5 ms, 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm
temperatura inicial: 60 °C
tiempo inicial: 1,0 min
número de rampas: 1
velocidad: 20 K/min
temperatura final: 280 °C.

Método de GC-MS

Para la parte de GC de GC-MS, se usaron los mismos parámetros enumerados anteriormente relativos a la GC sola.

Ejemplo A - Preparación del compuesto de fórmula (II)

Se enfrió una mezcla de 2-cianociclopentanona (20,0 g, 183 mmol, preparada como se describe en Fleming *et al.*, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 1431-1436 en la información de apoyo), agua (24,7 ml) y cianuro de sodio (14,8 g, 302 mmol) con un baño de hielo hasta una temperatura de 5 °C a 10 °C. Se añadió una mezcla de ácido sulfúrico (29,3 ml, 550 mmol) y agua (24,7 ml), teniendo dicha mezcla una temperatura de 10 °C, gota a gota en 0,5 h mientras se agitaba. Después, se retiró el baño de hielo, y se agitó la mezcla durante 2,5 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml), y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron los extractos combinados con sulfato de magnesio, y se añadió piridina (51 ml, 631 mmol). Se enfrió la solución con un baño de hielo hasta una temperatura de 5 °C a 10 °C, y se añadió cloruro de acetilo (40,0 ml, 561 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 2 h, y después a temperatura ambiente durante la noche. Tras la filtración y la concentración a presión reducida, se añadieron tolueno (100 ml) y etilidipropilamina (94 ml, 553 mmol) al residuo, y se agitó la mezcla a 100 °C durante 6 h, y a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla en una mezcla de ácido clorhídrico concentrado, acuoso, (68 ml) y agua (70 ml), se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 150 ml), se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida, proporcionando 22,5 g de un aceite oscuro. La destilación (0,2 kPa [2 mbar]) proporcionó 8,6 g (40 %) del compuesto de fórmula (II) (punto de ebullición = 66-71 °C). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz), compuesto de fórmula (II): δ 2,17 (quint, J = 7 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7 Hz, 4H).

Ejemplo B - Preparación del compuesto de fórmula (II-a)

Se dispuso bajo hidrógeno una mezcla de isopropanol (1,0 ml), compuesto de fórmula (II) (0,10 g, 0,85 mmol), preparado de acuerdo con el ejemplo A y paladio sobre carbón vegetal (5 %, que contenía 57 % de agua; 0,10 g, 0,02 mmol), y se agitó vigorosamente a 80 °C durante 21 h. Se filtró la mezcla, y se concentró el filtrado a presión reducida, proporcionando 0,10 g del compuesto de fórmula (II-a).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) compuesto de fórmula (II-a): δ 1,82 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,17 (m, 4H), 3,14 (m, 2H).

El análisis por GC-MS indicó una pureza del 73 % para el compuesto de fórmula (II-a).

El compuesto de fórmula (II-a) se puede usar como sustrato para la preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el ejemplo 1, en el que se usa el compuesto de fórmula (II-a) en lugar del compuesto de fórmula (II).

Ejemplo 1

Se dispuso una mezcla del compuesto de fórmula (II) (496 mg, 4,20 mmol), preparado de acuerdo con el ejemplo A, THF (110 ml) y Pt sobre carbón vegetal (0,88 g, 0,45 mmol, 10 % en peso de Pt basado en el peso total de catalizador) en un autoclave y se agitó bajo hidrógeno (5.500 kPa [55 bar]) a 140 °C durante 16 h. Se filtró la mezcla y se concentró a presión reducida, proporcionando 410 mg de un aceite. El análisis por GC-MS indicó que se había formado el 43 % de compuesto de fórmula (I).

Ejemplo 2

Se dispuso una mezcla del compuesto de fórmula (II) (2,04 g, 17,3 mmol), preparado de acuerdo con el ejemplo A, THF (110 ml) y Pt sobre carbón vegetal (1,66 g, 0,85 mmol, 10 % en peso de Pt) en una autoclave y se agitó bajo hidrógeno (5.500 kPa [55 bar]) a 88 °C durante 16 horas y luego a 100 °C durante 17 h. Se filtró la mezcla y se concentró a presión atmosférica, y se destiló el aceite residual, proporcionando 2,6 g de una mezcla de THF y el compuesto de fórmula (I). El análisis por GC-MS indicó una pureza del 67 % para el compuesto de fórmula (I).

Ejemplo 3

Se dispuso una mezcla del compuesto de fórmula (II) (497 mg, 4,21 mmol), preparado de acuerdo con el ejemplo A, THF (109 ml) y Rh sobre carbón vegetal (0,87 g, 0,42 mmol, 5 % en peso de Rh) en una autoclave y se agitó bajo hidrógeno (5.500 kPa [55 bar]) a 130 °C durante 11 h. Se filtró la mezcla y se concentró a presión atmosférica, y se analizó el aceite residual por GC y GC-MS. El análisis por GC indicó una pureza del 73 % para el compuesto de fórmula (I). Se purificó una muestra por extracción y destilación.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,23 a 1,33 (m, 2H), 1,45 a 1,65 (m, 2H), 1,68 a 1,77 (m, 2H), 2,47 a 2,55 (m, 4H), 2,99 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 26,42; 32,90; 44,45; 54,85.

Ejemplo 4

Se dispuso una mezcla del compuesto de fórmula (II) (494 mg, 4,18 mmol), preparado de acuerdo con el ejemplo A, THF (110 ml) y Ru sobre carbón vegetal (0,89 g, 0,44 mmol, 5 % en peso de Ru) en una autoclave y se agitó bajo hidrógeno (5.500 kPa [55 bar]) a 130 °C durante 24 h. Se filtró la mezcla y se concentró a presión atmosférica, y el aceite residual se analizó por GC y GC-MS. El análisis por GC indicó una pureza del 63 % para el compuesto de fórmula (I).

Ejemplo 5

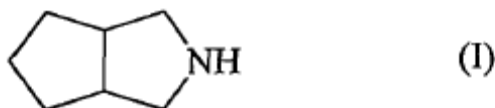
Se dispuso una mezcla del compuesto de fórmula (II) (3,86 g, 32,7 mmol), preparado de acuerdo con el ejemplo A, THF (89 ml) y Rh sobre alúmina (1,35 g, 0,66 mmol, 5 % en peso de Rh) en una autoclave y se agitó bajo hidrógeno (8.000 kPa [80 bar]) a 120 °C durante 22 h. Se filtró la mezcla y se concentró a 25 kPa (250 mbar), y se destiló el aceite residual (5,44 g) a 1,6 kPa (16 mbar). Se analizó la fracción destilada a 160 °C (1,64 g) mediante GC-MS, lo que indicó una pureza del 40 % para el compuesto de fórmula (I).

Ejemplo 6

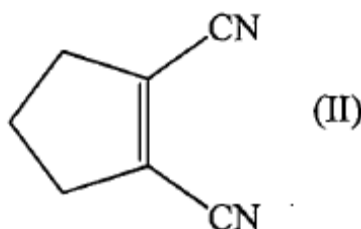
Se dispuso una mezcla del compuesto de fórmula (II) (1,10 g, 9,31 mmol), preparado de acuerdo con el ejemplo A, THF (90 ml) y Rh sobre alúmina (0,39 g, 0,19 mmol, 5 % en peso de Rh) en una autoclave y se agitó bajo hidrógeno (8.000 kPa [80 bar]) a 120 °C durante 22 h. Se filtró la mezcla y se concentró a 25 kPa (250 mbar), y se destiló el aceite residual (1,96 g) a 1,6 kPa (16 mbar). Se analizó la fracción destilada a 160 °C (0,63 g) mediante GC-MS, lo que indicó una pureza del 58 % para el compuesto de fórmula (I). Esto corresponde a un rendimiento del 35 % del compuesto de fórmula (I).

REIVINDICACIONES

1. Método para la preparación de un compuesto de fórmula (I);



método que comprende una reacción (A), en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un reactivo (rea A) en presencia de un catalizador (cat A),



el reactivo (rea A) es hidrógeno;

el catalizador (cat A) se selecciona del grupo que consiste en catalizador metálico (catmet A), catalizador metálico (catmet A) en un soporte (sop A) y mezclas de los mismos;

el catalizador metálico (catmet A) es una sustancia que se usa convencionalmente en las reacciones de reducción orgánica y se deriva de Pd (0), Pd (I), Pd (II), Ni (0), Ni (I), Ni (II), Pt (0), Pt (I), Pt (II), Pt (IV), Co (0), Co (II), Ru (0), Ir (0), Rh (0), Rh (I), Rh (III), Cr (III), Cu (0), Cu (I) o Cu (II);

el soporte (sop A) es un soporte usado convencionalmente para soportar catalizadores metálicos que se usan en las reacciones de reducción orgánica.

2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el catalizador (cat A) se selecciona del grupo que consiste en níquel Raney, cobalto Raney, platino sobre carbono, paladio sobre carbono, rutenio sobre carbono, rodio sobre alúmina y rodio sobre carbono.

3. Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la reacción (A) se lleva a cabo en presencia de una sustancia auxiliar (aux A), sustancia auxiliar (aux A) que se selecciona del grupo que consiste en N(R1)(R2)R3, diazabicyclo[2.2.2]octano, [N(R4)(R5)(R6)R7⁺][X⁻], fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonatos de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, ácido acético, ácido fórmico y cloruro de hidrógeno;

R1, R2 y R3 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄;

R4, R5, R6 y R7 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄;

X⁻ se selecciona del grupo que consiste en fluoruro, cloruro, hidróxido y carbonato.

4. Método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la sustancia auxiliar (aux A) se selecciona del grupo que consiste en amoníaco, trimetilamina, trietilamina, diazabicyclo[2.2.2]octano, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonatos de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, ácido acético, ácido fórmico y cloruro de hidrógeno.

5. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la reacción (A) se realiza en un disolvente (dis A), disolvente (dis A) que se selecciona del grupo que consiste en agua, ácido acético, ácido propiónico, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, butanol, pentanol, etilenglicol, glicerol y mezclas de los mismos.