

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 566**

51 Int. Cl.:

C07C 227/22 (2006.01)
C07C 227/32 (2006.01)
C07C 229/34 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01)
C07D 207/26 (2006.01)
C07D 207/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2008 PCT/EP2008/000142**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2008 WO08083967**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2008 E 08706986 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2121578**

54 Título: **Proceso para preparar ácido 5-bifenil-4-amino-2-metil pentanoico**

30 Prioridad:

12.01.2007 EP 07100451

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOOK, DAVID;
RUCH, THOMAS;
RISS, BERNHARD;
WIETFELD, BERNHARD;
SEDELMEIER, GOTTFRIED;
NAPP, MATTHIAS;
BÄNZIGER, MARKUS;
HAWKER, STEVEN;
CISZEWSKI, LECH y
WAYKOLE, LILADHAR, MURLIDHAR**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

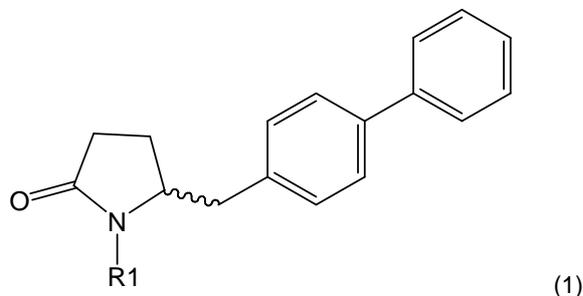
ES 2 602 566 T3

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

Proceso para preparar ácido 5-bifenil-4-amino-2-metil pentanoico

La presente invención se refiere a pirrolidin-2-onas de acuerdo con la fórmula (1), o sales de las mismas,



5 en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define en el presente documento, a métodos para su preparación, y a su uso en la preparación de inhibidores de NEP, en particular en la preparación del etil éster del ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal del mismo.

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

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

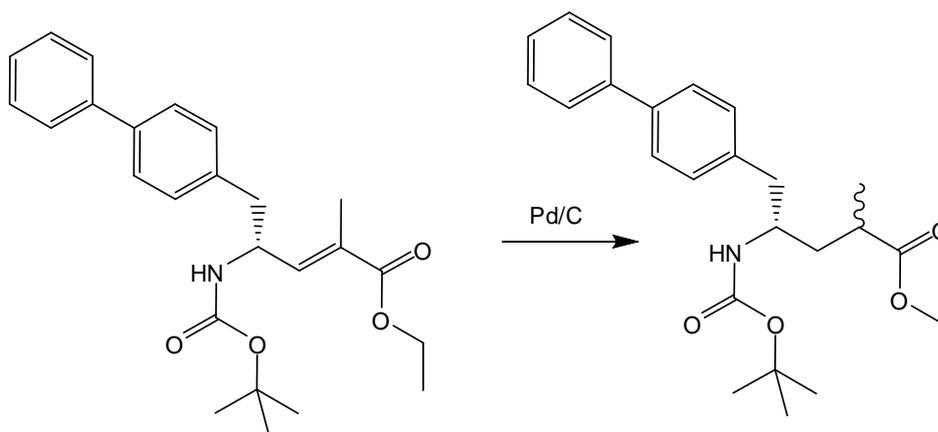
20 Se conocen procesos para la preparación de inhibidores de la NEP.

25 La patente de los Estados Unidos US 5 217 996 describe derivados de amida del ácido 4-amino-butírico sustituidos por biarilo, los cuales son útiles como inhibidores de la NEP (NEP), por ejemplo, como inhibidores de la enzima degradante del factor natriurético auricular en mamíferos. Como realización preferida, la patente de Estados Unidos US 5 217 996 divulga el etil éster del ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico y un método para su preparación.

30 Varios inhibidores de la NEP (NEP) de dipéptido de ácido dicarboxílico se describen adicionalmente en G.M. Ksander et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 1689-1700, "Dicarboxylic Acid Dipeptide Neutral Endopeptidase Inhibitors". Entre otros, se divulga el etil éster del ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico y un método para su preparación.

Fue un objeto de la presente invención proporcionar una ruta de reacción alternativa en un proceso para producir inhibidores de la NEP, o profármacos de los mismos; en particular fue un objeto proporcionar una ruta de reacción alternativa en un proceso para producir el etil éster del ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal del mismo.

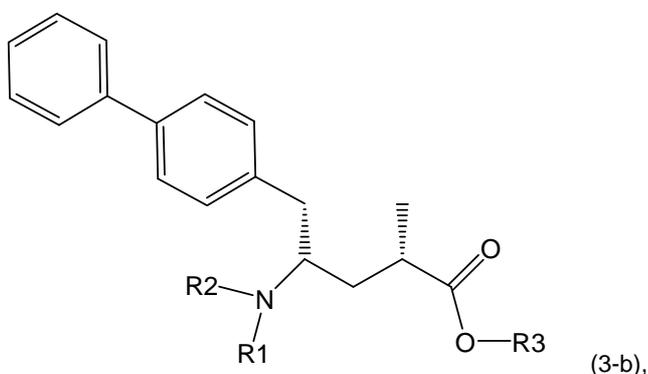
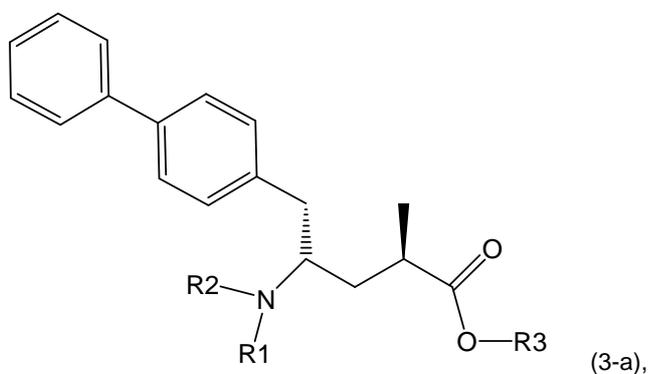
35 La patente de Estados Unidos US 5 217 996 divulga la preparación del etil éster del ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico. En la preparación del compuesto mencionado, se hidrogena el etil éster del ácido N-terbutoxi-carbonil-(4R)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metil-2-butenico en la presencia de paladio sobre carbón. Un inconveniente importante de este proceso es que el paso de hidrogenación no es muy selectivo, y proporciona el etil éster del ácido N-terbutoxi-carbonil-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metil-2-butenico como una mezcla de diaestereómeros en 80 : 20. Más aún, el proceso para la preparación del etil éster del ácido N-terbutoxi-carbonil-(4R)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2)-metil(2)-butenoico requiere de D-tirosina como material de partida, la cual es un aminoácido no natural y no está fácilmente disponible.



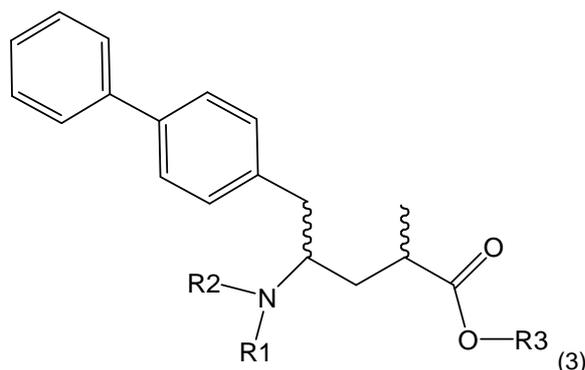
5 Por consiguiente, fue un objeto de la presente invención proporcionar una ruta de reacción alternativa para la preparación del compuesto de etil éster del ácido N-terbutoxi-carbonil-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metil-butanoico, o una sal del mismo, preferentemente una ruta de reacción que eliminara los inconvenientes anteriormente mencionados del proceso de la técnica anterior. En particular, fue un objeto de la presente invención proporcionar un proceso para la preparación del compuesto de etil éster del ácido N-terbutoxi-carbonil-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal del mismo, en la que se elimine el paso de hidrogenación anteriormente mencionado.

10 Fue un objeto adicional proporcionar un proceso para la producción del compuesto de etil éster del ácido N-terbutoxi-carbonil-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metil-butanoico, o una sal del mismo, que tenga una alta proporción diastereomérica, en la que se prefiere la configuración (2R, 4S) de acuerdo con la fórmula (3-a). En particular, la proporción diastereomérica es deseablemente mayor de 60 : 40, preferentemente mayor de 70 : 30, y se prefiere particularmente mayor de 80 : 20. De una manera más preferible, la proporción diastereomérica es mayor de 90 : 10. La proporción diastereomérica puede ser de hasta 99 : 1, preferentemente de 100 : 0. Las proporciones diastereoméricas preferidas se refieren a la proporción de diaestereómeros (3-a) a (3-b), o sales de los mismos,

15



en la que R1 es H, R2 es terc-butoxicarbonilo, y R3 es etilo. La conversión de un compuesto de la fórmula (3),



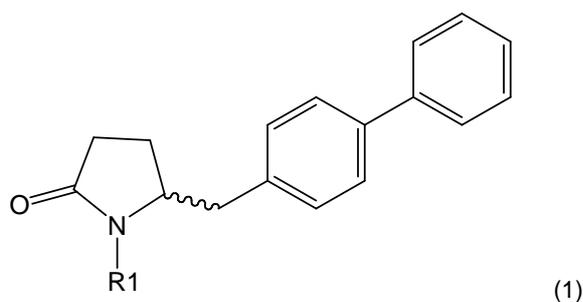
5 en la que R1 es H, R2 es terc-butoxicarbonilo, y R3 es etilo, en un inhibidor de la endopeptidasa neutra o un profármaco del mismo, en particular en el etil éster del ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal del mismo, se ha descrito por ejemplo en el Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 38, 1689.

También fue un objeto proporcionar un proceso alternativo, en la que se puede proporcionar el compuesto resultante de etil éster del ácido N-terbutoxi-carbonil-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal del mismo, en una forma pura o inclusive en una forma cristalina.

10 Adicionalmente, fue un objeto de la presente invención proporcionar un proceso en la que se pueden utilizar compuestos de partida fácilmente disponibles, por ejemplo, aminoácidos naturales o derivados de los mismos, y se eliminan los aminoácidos no naturales como materiales de partida. Preferentemente fue un objeto de la presente invención proporcionar un proceso en la que los materiales de partida están disponibles a partir de una reserva quiral.

15 Los objetos de la presente invención se pueden lograr proporcionando una lactama específica como un intermediario clave. Empezando a partir de esa lactama específica, es posible tener rutas de reacción convenientes que produzcan los inhibidores de la neuropeptidasa neutra deseados y profármacos de los mismos.

Por consiguiente, la materia sujeto de la presente invención es una pirrolidin-2-ona de acuerdo con la fórmula (1), o una sal de la misma,



20 en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define posteriormente en la presente. El compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo, es referido posteriormente en la presente como "Lactama Clave (1)".

La invención como un todo comprende las siguientes secciones:

- 25 Sección A: La Lactama Clave (1) como tal.
 Sección B: El uso de la Lactama Clave (1) en la preparación de inhibidores de la NEP.
 Sección C: Métodos de preparación de la Lactama Clave (1).
 Sección D: Compuestos novedosos e inventivos que se presenten en una de las secciones anteriores.
 Sección E: Ejemplos.

30 La invención se refiere en especial a los procesos descritos en cada sección. La invención de la misma manera se refiere independientemente a cada paso individual descrito en una secuencia de proceso dentro de la sección correspondiente. Por consiguiente, todos y cada uno de los pasos individuales de cualquier proceso, consistente en una secuencia de pasos, descrito en el presente documento, es por sí mismo una realización preferida de la

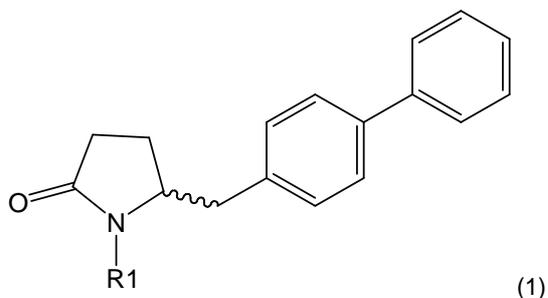
presente invención. Por consiguiente, la invención también se refiere a las realizaciones del proceso, de acuerdo con las cuales se utiliza un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier paso del proceso como un material de partida.

5 La invención de la misma manera se refiere a los materiales de partida novedosos que se han desarrollado específicamente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, a su uso, y a procesos para su preparación.

Se observa que, en la presente solicitud, usualmente las explicaciones dadas en una sección son también aplicables para otras secciones, a menos que se informe de otra manera. Por ejemplo, las explicaciones para el resto R1 en la fórmula (1) dadas en la sección A, también se aplican si la fórmula (1) se presenta en las secciones B, C, D y E, 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 diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos.

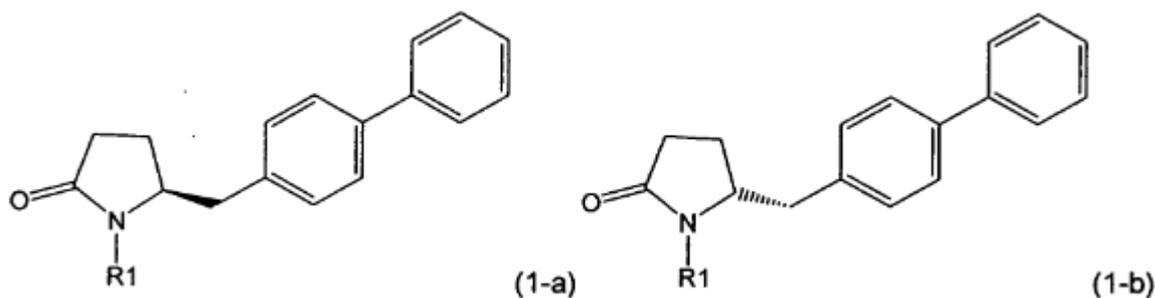
Sección A: La Lactama Clave (1) como tal.

La materia sujeto de la presente invención es una lactama de acuerdo con la fórmula (1), o una sal de la misma,



20 en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define posteriormente en el presente documento.

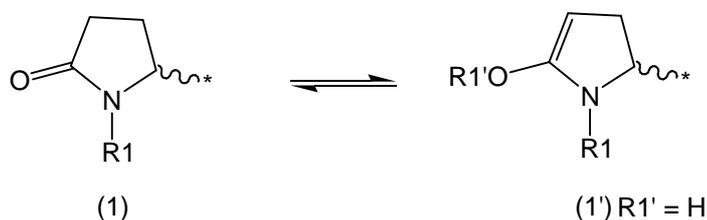
Con respecto a la fórmula (1), son posibles dos enantiómeros de acuerdo con las fórmulas (1-a) y (1-b), o sales de los mismos.



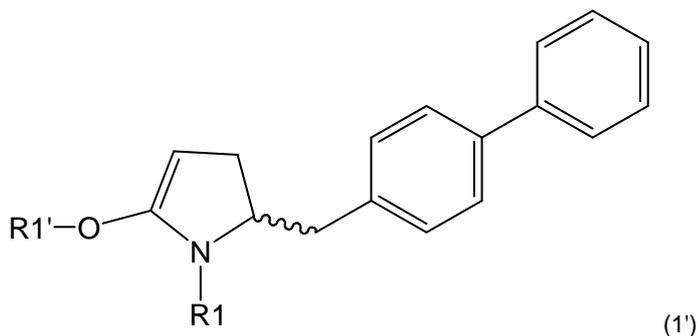
25 En la presente invención, se prefieren los compuestos de acuerdo con la fórmula (1-a) (= enantiómero-S). En las fórmulas (1), (1-a) y (1-b), o sales de las mismas, el resto R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define posteriormente en el presente documento; preferentemente el grupo protector de nitrógeno es pivaloilo, pirrolidinil-metilo, terc-butoxicarbonilo, bencilo, sililo (tal como TES), acetilo, benciloxi-carbonilo (Cbz) y trimetilsililetoxi-metilo (SE M); más preferentemente pivaloilo, pirrolidinil-metilo, terc-butoxicarbonilo, bencilo y sililo (tal como TES).

30 En términos generales, en la presente solicitud, todos los compuestos de pirrolidin-2-ona, o sales de los mismos, normalmente se muestran en su forma ceto. Sin embargo, en vista del tautomerismo ceto-enol que posiblemente esté presente, la presente invención se refiere también a los compuestos descritos, o sales de los mismos, en su

forma de enol correspondiente, como se muestra más adelante, en la que el asterisco (*) denota el punto de enlace con el resto de la molécula.



En el caso de la fórmula (1), se muestra un derivado de enol correspondiente en la fórmula (1'):



en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define posteriormente en el presente documento, y R1' es hidrógeno o un grupo protector de oxígeno, como se define posteriormente en el presente documento.

Lo anterior se aplica a todos los compuestos respectivos de la presente invención que tengan una estructura de pirrolidin-2-ona, en particular a los compuestos de acuerdo con las fórmulas (1), (2), (4), (5), (12) y (13), o sales de los mismos, así como a los compuestos que tengan una configuración preferida, como se muestra en las fórmulas (1-a), (2-a), (4-a), (5-a), (12-a) y (13-a), o sales de los mismos.

En la presente solicitud, el término "grupo protector de nitrógeno" en términos generales comprende cualquier grupo que sea capaz de proteger reversiblemente una funcionalidad de nitrógeno, preferentemente una funcionalidad de amino y/o amida. El término "grupo protector de oxígeno", en términos generales, comprende cualquier grupo que sea capaz de proteger reversiblemente la funcionalidad de oxígeno.

Preferentemente, 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 T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, 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 Weil, 4a. Edición, Volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

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

alquilo C₁-C₆, preferentemente alquilo C₁-C₄, más preferentemente alquilo C₁-C₂, más preferentemente alquilo C₁, el cual está mono-, di- o tri-sustituido por trialquil C₁-C₇-sililalcoxilo (por ejemplo, trimetilsililetoxi)-arilo, preferentemente fenilo, o un grupo heterocíclico, preferentemente pirrolidinilo, en el que el anillo de arilo o el grupo heterocíclico está no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo dos o tres, restos, por ejemplo, seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcanoiloxilo C₂-C₈, halógeno, nitro, ciano, y CF₃;

aril-alcoxi C₁-C₂-carbonilo (preferentemente fenil-alcoxi C₁-C₂-carbonilo, por ejemplo benciloxycarbonilo); alquenilo C₁-C₁₀-carbonilo; alquil C₁-C₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo o pivaloilo); aril C₆-C₁₀-carbonilo; alcoxi C₁-C₆-carbonilo (por ejemplo, terc-butoxicarbonilo); aril C₆-C₁₀-alcoxi C₁-C₆-carbonilo; alilo o cinamilo; sulfonilo o sulfenilo; grupo succinimidilo, sililo, por ejemplo, triarilsililo o trialquilsililo (por ejemplo, trietilsililo).

Los ejemplos de grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, bencilo, cumilo, benzohidrilo, tritilo,

- benciloxycarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), benciloxi-metilo (BOM), pivaloiloximetilo (POM), tricloroetoxycarbonilo (Troc), 1-adamantiloxycarbonilo (Adoc), alilo, aliloxycarbonilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, trietilsililo (TES), tri-isopropilsililo, trimetilsililetoximetilo (SE M), terc-butoxycarbonilo (BOC), terc-butilo, 1-metil-1,1-dimetilbencilo, (fenil)-metil-benceno, pirridinilo y pivaloilo. Los grupos protectores de nitrógeno más preferidos son acetilo, bencilo, benciloxi-carbonilo (Cbz), trietilsililo (TES), trimetilsililetoxi-metilo (SE M), terc-butoxycarbonilo (BOC), pirrolidinil-metilo y pivaloilo.
- Los ejemplos de los grupos protectores de nitrógeno más preferidos son pivaloilo, pirrolidinilmetilo, terc-butoxycarbonilo, grupos bencilo y sililo, en particular grupos sililo de acuerdo con la fórmula SiR7R8R9, en la que R7, R8 y R9 son, independientemente unos de otros, alquilo o arilo. Los ejemplos preferidos para R7, R8 y R9 son metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo y fenilo.
- Como los grupos protectores de nitrógeno se prefieren en particular pivaloilo y terc-butoxycarbonilo (BOC).
- Los grupos protectores de oxígeno preferidos son los grupos sililo de acuerdo con la fórmula SiR7R8R9, en la que R7, R8 y R9 son, independientemente unos de otros, alquilo o arilo. Los ejemplos preferidos para R7, R8 y R9 son metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo y fenilo.
- En particular, R7, R8 y R9 son etilo o metilo. Los grupos protectores de oxígeno preferidos particulares son SiMe₃ y SiEt₃.
- Alquilo formando parte de un radical o como parte de un radical 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 C₁-C₄.
- 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 C₃-C₇ y es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefieren ciclopentilo y ciclohexilo.
- Alcoxilo es, por ejemplo, alcoxilo C₁-C₇ y es, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propiloxilo normal, isopropiloxilo, butiloxilo normal, isobutiloxilo, butiloxilo secundario, butiloxilo terciario, y también incluye los radicales correspondientes de pentiloxilo, hexiloxilo y heptiloxilo. Se prefiere alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.
- Alcanoilo es, por ejemplo, alcanoilo de C₂-C₈, y es, por ejemplo, acetilo [-C(=O)Me], propionilo, butirilo, isobutirilo o pivaloilo. Se prefiere alcanoilo de 2 a 5 átomos de carbono, en especial acetilo.
- Halo o halógeno es Preferentemente flúor, cloro, bromo o yodo, más preferentemente flúor, cloro o bromo.
- Haloalquilo es, por ejemplo, haloalquilo C₁-C₇ y es en particular haloalquilo C₁-C₄, tal como trifluorometilo, 1,1,2-trifluoro-2-cloroetilo o clorometilo. El haloalquilo C₁-C₇ preferido es trifluorometilo.
- 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 átomos de carbono. En particular, se prefiere un alquenilo C₂-C₄ lineal. Algunos ejemplos de grupos alquilo son etilo y los isómeros de propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo y eicosilo, conteniendo cada uno de los cuales un doble enlace. Se prefiere en especial alilo.
- Alquilenilo es un radical bivalente derivado a partir de alquilo C₁-C₇, y es en especial alquilenilo C₂-C₇, o alquilenilo C₂-C₇ que está interrumpido por uno o más de O, NR₁₄ o S, en la que R₁₄ es alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de, por ejemplo, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ -alquilo C₁-C₇ o alcoxilo C₁-C₇.
- Alquilenilo es un radical bivalente derivado a partir de alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, y puede estar interrumpido por uno o más de O, NR₁₄ o S, en la que R₁₄ es alquilo, y está no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres, sustituyentes Preferentemente independientemente seleccionados a partir de los sustituyentes mencionados anteriormente para alquilenilo.
- Arilo como radical o parte de un radical es, por ejemplo arilo de C₆ a C₁₀, y es Preferentemente una fracción de arilo monocíclico o policíclico, en especial monocíclico, bicíclico, o tricíclico con 6 a 10 átomos de carbono, preferentemente fenilo, y el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente a partir de, por ejemplo, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇ o alcoxilo C₁-C₇.

Ariloxilo se refiere a un aril-O- en la que arilo es como se define anteriormente.

5 Heterociclilo no sustituido o sustituido es un sistema de anillo monocíclico o policíclico, preferentemente mono-, bi- o tricíclico, más preferentemente monocíclico, insaturado, parcialmente saturado, saturado, o aromático, con Preferentemente 3 a 14 (más preferentemente 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 no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes Preferentemente independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇, haloalcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo y alcoxi C₁-C₇,-alcoxilo C₁-C₇,. Cuando el heterociclilo es un sistema de anillo aromático, también se denomina como heteroarilo.

Acetilo es -C(=O)-alquilo C₁-C₇, preferentemente -C(=O)Me.

Sililo es -SiRR'R", en la que R, R' y R" son independientemente unos de otros, alquilo C₁-C₇, arilo o fenilalquilo C₁-C₄.

15 Sulfonilo es alquil C₁-C₇-sulfonilo, tal como metilsulfonilo (no sustituido o sustituido), fenilalquilo o naftilalquil C₁-C₇ -sulfonilo (no sustituido o sustituido), tal como fenilmetanosulfonilo, o fenilsulfonilo o naftilsulfonilo (no sustituido o sustituido); en el que, si hay más de un sustituyente presente, por ejemplo, uno a tres sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de ciano, halógeno, haloalquilo C₁-C₇, haloalquioxilo C₁-C₇, y alquioxilo C₁-C₇. Se prefiere en especial alquil C₁-C₇-sulfonilo, tal como metilsulfonilo, y (fenil o naftil)-alquil C₁-C₇ -sulfonilo, tal como fenilmetanosulfonilo.

20 Sulfenilo es aril C₆-C₁₀-alquil C₁-C₇ -sulfenilo (no sustituido o sustituido), o aril C₆-C₁₀-sulfenilo (no sustituido o sustituido), en el que, si hay más de un sustituyente presente, por ejemplo, de uno a cuatro sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de nitro, halógeno, haloalquilo C₁-C₇ y alquioxilo C₁-C₇.

25 La expresión "reactivo de saponificación" se debe entender como una base, la cual es capaz de hidrolizar un éster para formar un alcohol y la sal de un ácido carboxílico, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, tal como KOH o NaOH.

30 La expresión "grupo que se puede saponificar" se debe entender como un grupo éster-CO₂R, en el que R es alquilo, arilo o arilalquilo, que se puede hidrolizar, por ejemplo en condiciones básicas (por ejemplo, base de metal alcalino, tal como NaOH, LiOH o KOH), o en condiciones ácidas (por ejemplo, mediante el uso de ácidos minerales, tales como HCl, H₂SO₄, HBr, H₃PO₄), para proporcionar un ácido carboxílico. Como extensión, la expresión "grupo que puede ser saponificado" también puede incluir un grupo éster-CO₂R, en el que R es arilo o arilalquilo, el cual se puede hacer reaccionar mediante el uso de un catalizador de hidrogenación (por ejemplo, Pd/C, Pt/C, Rh/C, Pd/Al₂O₃, PtO₂), en la presencia de un ácido (por ejemplo, ácido acético), o de una base (por ejemplo, trietilamina), o en condiciones neutras, para proporcionar un ácido carboxílico.

35 La expresión "grupo que se puede ser descarboxilar" se debe entender como un grupo -CO₂R, en el que R es hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo, el cual puede ser reemplazado por hidrógeno en condiciones de reacción tales como calentamiento, opcionalmente en la presencia de un disolvente, preferentemente iniciado mediante ebullición. Una extensión de esta definición puede incluir un grupo éster-CO₂M, en la que M es un metal alcalino, por ejemplo Na o K, en la presencia de un éter de corona, por ejemplo, 18-corona-6. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, tolueno, o-/m-/p-xileno, benceno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, agua, terc-butil-metil-éter. Preferentemente se utiliza un disolvente de alto punto de ebullición, idealmente un disolvente con un punto de ebullición a presión atmosférica mayor de 50 °C. Más preferentemente, un disolvente con un punto de ebullición mayor de 100 °C.

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.

45 El término "bifenilo" o "bifenílico", en las expresiones de la presente, tales como, "haluro de bifenil-magnesio" o "compuesto bifenílico", se debe entender para significar 4-bifenilo o 4-bifenílico, también denominados como *para*-bifenilo o *para*-bifenílico, por ejemplo, bromuro de 4-bifenil-magnesio o 4-bromo-bifenilo.

Los términos "PG", "PG1" y "PG2" se refieren independientemente a un grupo protector de nitrógeno como se define en el presente documento.

50

En las fórmulas de la presente solicitud, el término " " en un C-sp³ representa un enlace covalente, en la que no se define la estereoquímica del enlace. Esto significa que el término " " en un C-sp³ comprende una configuración (S), así como una configuración (R) del centro quiral respectivo. Adicionalmente, también se abarcan mezclas.

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

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

- 10 Las sales son en especial las sales farmacéuticamente aceptables, o en términos generales, la persona experta entenderá fácilmente las sales de cualquiera de los intermediarios mencionados en el presente documento, en la que no se excluyan las sales por razones químicas. Se pueden formar en la que 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, en especial en una forma cristalina.

- 15 Estas sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferentemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos o de cualquiera de los intermediarios mencionados en el presente documento, 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
20 ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroxí-maleico, ácido metil-maleico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico o etanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido
25 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 sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio con amoniaco o con
30 aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina 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 intermediarios mencionados en el presente documento también puede formar sales internas.

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

- 35 En vista de la estrecha relación entre los compuestos e intermediarios en forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos o sales de los mismos, cualquier referencia a "compuestos", "materiales de partida" e "intermediarios" anteriormente en el presente documento y posteriormente en el presente documento, se debe entender para referirse también a una o más sales de los mismos o una mezcla de un compuesto libre, intermediario o material de
40 partida correspondiente, y una o más sales de los mismos, cada uno de los 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.

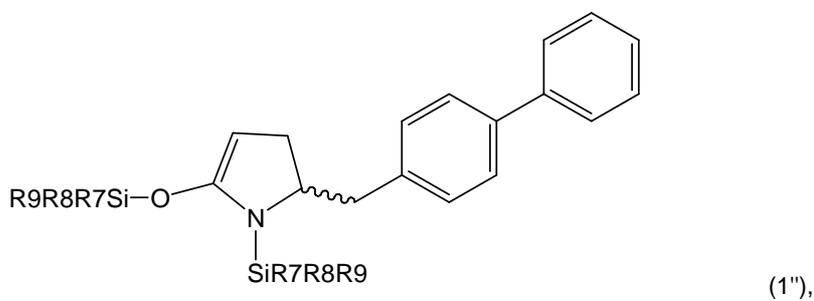
- Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, materiales de partida, intermediarios, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos y similares, esto pretende significar uno (preferido) o más compuestos, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos, o similares individuales; en la que se utiliza el singular o el artículo indefinido ("un", "uno"), éste no pretende excluir el plural, pero solamente Preferentemente significa "uno".
45

- Los compuestos de la presente invención pueden poseer uno o más centros asimétricos. Las configuraciones absolutas preferidas son como se indican en el presente documento de una manera específica. Sin embargo, cualquier posible enantiómero puro, diastereoisómero puro, o mezclas de los mismos, por ejemplo, las mezclas de enantiómeros, tales como racematos, están abarcados por la presente invención.
50

La Lactama Clave de acuerdo con la fórmula (1), o una sal de la misma, en la que R1 es hidrógeno, se puede convertir en una Lactama Clave de acuerdo con la fórmula (1), o una sal de la misma, en la que R1 es un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, de acuerdo con los métodos de química orgánica convencionales conocidos en este campo, en particular se hace referencia a los métodos de grupos protectores de nitrógeno convencionales descritos en J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999 y en Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", Segunda Edición, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000.

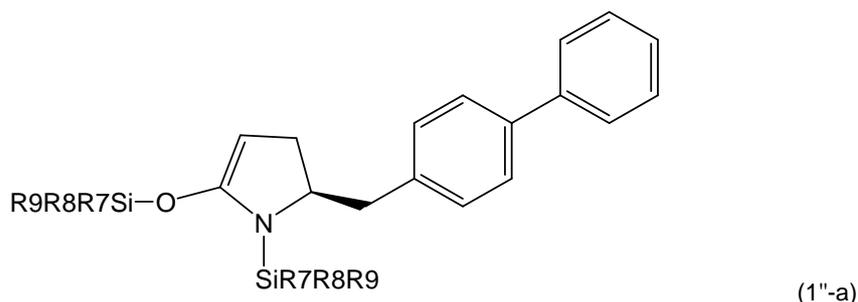
Se aplica lo mismo para la Lactama Clave de acuerdo con la fórmula (1'), o una sal de la misma, en la que R1' es hidrógeno. La conversión de R1' a partir de hidrógeno hasta un grupo protector de oxígeno, como se define anteriormente, se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos; las condiciones convencionales para estos métodos se describen, por ejemplo en los libros de referencia anteriormente mencionados.

En una primera realización preferida, R1' es hidrógeno y R1 es un grupo protector de sililo, como se define más adelante. En una segunda realización preferida, R1 y R1' son ambos un grupo protector de sililo, como se define más adelante. La preparación de compuestos de acuerdo con estas dos realizaciones se puede llevar a cabo, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos US 4,604,383. De acuerdo con la segunda realización preferida, se proporcionan compuestos de acuerdo con la fórmula (1''), o sales de los mismos:



en la que R7, R8 y R9 son independientemente unos de otros, arilo o alquilo, preferentemente metilo o etilo. Los ejemplos preferidos para R7, R8 y R9 son metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, fenilo. En particular, R7, R8 y R9 son etilo o metilo. Los grupos protectores preferidos particulares son SiMe₃ y SiEt₃.

Como se menciona anteriormente, la configuración estereoquímica preferida es independiente de si los compuestos se proporcionan en la forma ceto o como derivados de enol. Por consiguiente, en una realización preferida, se proporcionan compuestos de acuerdo con la fórmula (1''), o sales de los mismos, como enantiómeros-S de acuerdo con la fórmula (1''-a):



en la que R7, R8 y R9 se definen como anteriormente.

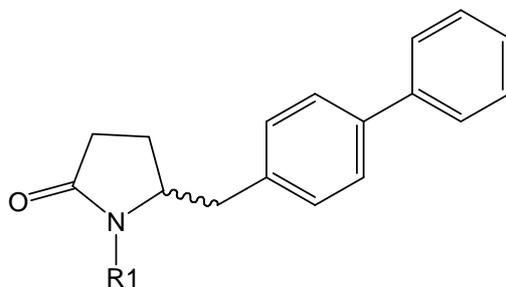
En una realización preferida, los compuestos de acuerdo con la fórmula (1''), o sales de los mismos, se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno, con un compuesto R7R8R9SiX, en la que R7, R8 y R9 se definen como anteriormente, y X es un grupo saliente, preferentemente, cloro, bromo, triflato o tosilato. Preferentemente, el compuesto R7R8R9SiX es cloruro de trimetilsililo o cloruro de trietilsililo.

Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base. Las bases preferidas son trietilamina, dietil-amina, lutidina y mezclas de las mismas. Los ejemplos para otras bases adecuadas son LDA y KHMDS.

La formación del derivado de silil-enol de acuerdo con la fórmula (1''), o una sal del mismo, se puede llevar a cabo bajo un control termodinámico. Por consiguiente, la reacción se puede impulsar hasta terminar.

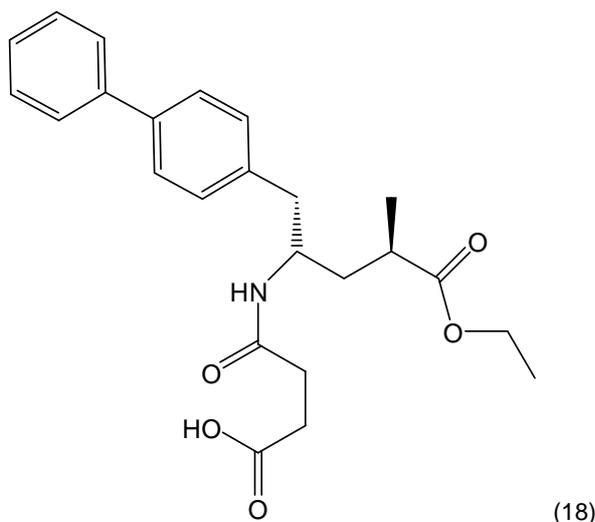
Sección B: Uso de la Lactama Clave en la preparación de inhibidores de la NEP.

Es un objeto de la presente invención utilizar la Lactama Clave de acuerdo con la fórmula (1), o una sal de la misma,



en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, en la síntesis de un inhibidor de la endopeptidasa neutra o un profármaco del mismo. Preferentemente la Lactama Clave utilizada tiene una configuración-S de acuerdo con la fórmula (1-a).

10 En una realización preferida, el profármaco del inhibidor de endopeptidasa neutra es el etil éster del ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, como se muestra en la fórmula (18), o una sal del mismo:

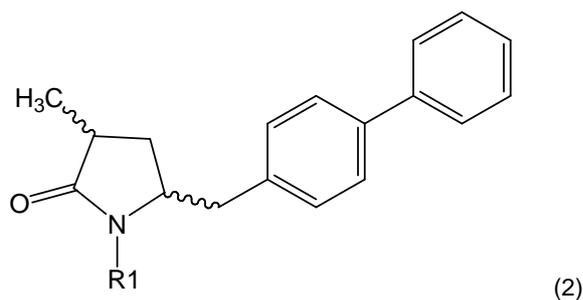


La Sección B de la presente invención comprende 3 subsecciones:

- 15 Subsección B-1: Hacer reaccionar un compuesto (1) para obtener una lactama metilada (2).
 Subsección B-2: Hacer reaccionar la lactama metilada (2) para obtener un intermediario (3).
 Subsección B-3: Hacer reaccionar el Intermediario (3) para obtener un inhibidor de la endopeptidasa neutra o un profármaco del mismo, preferentemente un profármaco del inhibidor de la endopeptidasa neutra de acuerdo con la fórmula (18) o una sal del mismo.

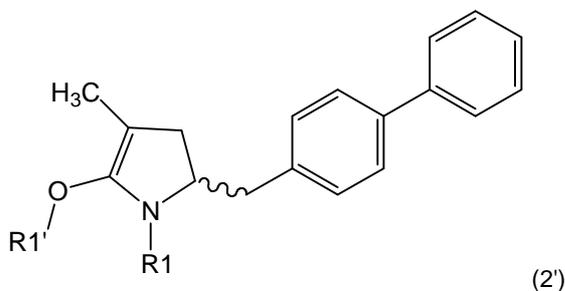
Subsección B-1: Hacer reaccionar el compuesto (1) para obtener una lactama metilada (2).

20 Otro objeto de la presente invención es un proceso para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (2) o una sal del mismo:

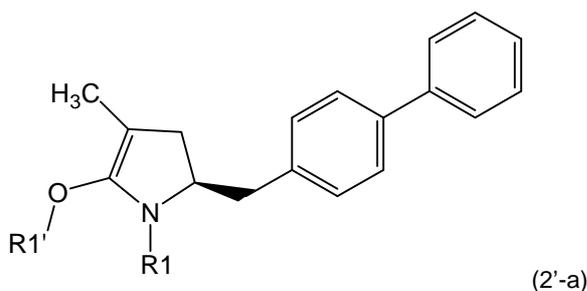


5 en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, que comprende metilar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo, preferentemente metilar un compuesto de la fórmula (1-a), o una sal del mismo. En términos generales, todas las explicaciones hechas anteriormente acerca de las realizaciones preferidas de la Lactama Clave (1) también se aplican en el presente documento sección.

Como se mencionó anteriormente, el compuesto de acuerdo con la fórmula (2), o una sal del mismo, se muestra en su forma ceto. Sin embargo, también las formas de enol correspondientes de acuerdo con la fórmula (2') están también comprendidas por la presente invención:



10 en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, y R1' es hidrógeno o un grupo protector de oxígeno, como se define anteriormente. En una realización preferida, el compuesto de la fórmula (2'), o una sal del mismo, está de acuerdo con la fórmula (2'-a):



15 En términos generales, la reacción de metilación anteriormente descrita se lleva a cabo en la presencia de un agente metilante. Usualmente, es adecuado cualquier agente metilante conocido en la materia. Los ejemplos para los agentes metilantes adecuados son yoduro de metilo, bromuro de metilo, cloruro de metilo, fluoruro de metilo, sulfato de dimetilo, triflato de metilo (MeOTf), 4-metil-sulfonil-tolueno, y mezclas de los mismos. Preferentemente, se utilizan yoduro de metilo o sulfato de dimetilo, o mezclas de los mismos.

20 La reacción de metilación se puede llevar a cabo en un amplio intervalo de temperatura, por ejemplo, entre -100 °C y +50 °C. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo entre -80 °C y +20 °C, más preferentemente la reacción se lleva a cabo entre -10 °C y +10 °C, y de una manera muy preferible, la reacción se lleva a cabo a 0 °C. La reacción se puede llevar a cabo en una variedad de disolventes, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), terc-butil-metil-éter (TBME), 1,2-dimetoxi-etano, dietil-éter, tolueno, y mezclas de los mismos. Preferentemente, se utiliza tetrahidrofurano o tolueno.

25 En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base. La base es, por ejemplo, R_cR_dNM, en la que R_c y R_d se seleccionan independientemente a partir de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o sililo, y M es un metal alcalino, tal como Na, Li o K. Los ejemplos para las bases adecuadas son bis-(trimetilsilil)-amida de litio (LHMDS), bis-(trimetilsilil)-amida de sodio (NaHMDS), bis-(trimetilsilil)-amida de potasio (KHMDS), di-

isopropilamida de litio (LDA), *n*/sec/ter-butil-litio, cloruro de isopropil-magnesio, fenil-litio, y mezclas de los mismos. Las bases alternativas adecuadas son dicitclohexil-amina de litio y tetrametil-piperidina de litio. Preferentemente se utilizan di-isopropilamida de litio, bis-(trimetilsilil)-amida de potasio, o mezclas de los mismos. Más preferentemente, la base es tetrametil-piperidina de litio y bis-(trimetilsilil)-amida de potasio.

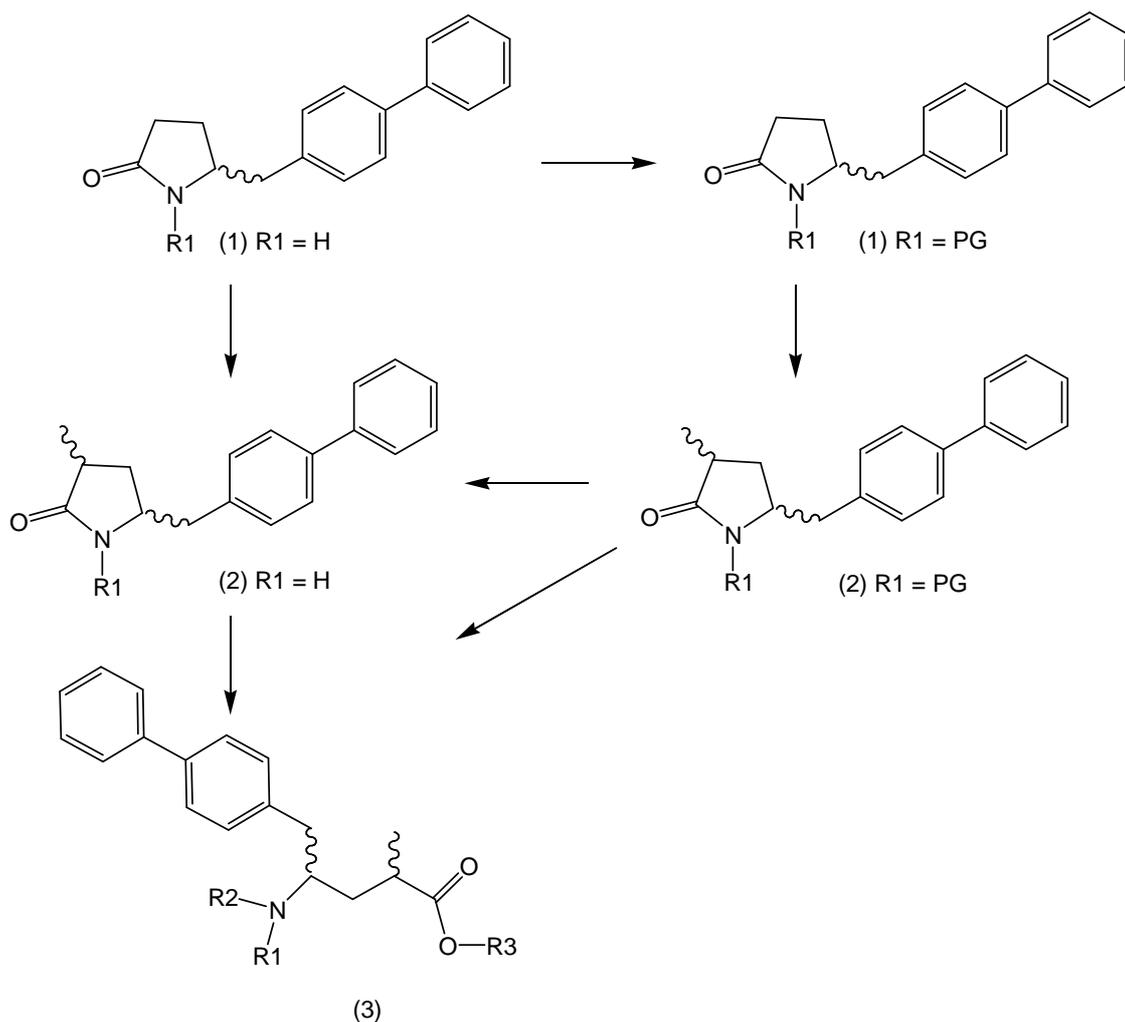
5 También se puede preferir que se agregue un "potenciador de la reacción". En términos generales, como el potenciador de la reacción, son adecuados los compuestos que mejoren la solubilidad de los productos formados, o que ayuden a deshacer la base, haciéndola de esta manera más reactiva. Los potenciadores de reacción adecuados se describen en los capítulos pertinentes de FA Carey, RJ Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, 1995 (traducción al alemán del original en inglés). Los ejemplos de los potenciadores de reacción preferidos son
10 hexametil-fosforamida (HMPA), N,N'-dimetil-propilen-urea (DMPU), tetrametil-etilendiamina (TMEDA), sulfóxido de dimetilo (DMSO), o mezclas de los mismos. Los éteres de corona o los éteres de corona quirales también son adecuados para este propósito.

15 En una realización preferida, la reacción se puede llevar a cabo en dos pasos. Primeramente, se hace reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo, en la que R1 es un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente. En segundo lugar, se hace reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo, en la que R1 es un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (2), o una sal del mismo, en la que R1 es un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente.

20 De una manera alternativa, el compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno, se puede hacer reaccionar directamente, por ejemplo, en la presencia de sec-BuLi como base, y yoduro de metilo como el agente metilante, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (2), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno.

25 El compuesto de acuerdo con la fórmula (2), o una sal del mismo, en la que R1 es un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, se puede desproteger (es decir, el grupo protector se remueve, de tal manera que R1 es hidrógeno), o bien se puede convertir directamente en un compuesto de acuerdo con la fórmula (3), o una sal del mismo, en la que R1 y R2 son independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, y R3 es hidrógeno o alquilo. (Esta reacción se explica con detalle más adelante en la subsección B-2.) El compuesto desprotegido de acuerdo con la fórmula (2) (es decir, en la que R1 es hidrógeno), o
30 una sal del mismo, también se puede hacer reaccionar para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (3), o una sal del mismo, como se detalla más adelante, en la que R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, y R3 es hidrógeno o alquilo.

35 Las rutas de reacción anteriormente descritas se muestran en el Esquema de Reacción 1, en la que "PG" significa un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, preferentemente bencilo, benciloxi-carbonilo (Cbz), trietilsililo (TES), trimetilsililetoximetilo (SE M), terc-butoxicarbonilo (BOC), pirrolidinilmetilo y pivaloilo, más preferentemente bencilo, trimetilsililetoximetilo, pirrolidinilmetilo y pivaloilo, y de una manera muy preferible, pivaloilo o terc-butoxicarbonilo (BOC):



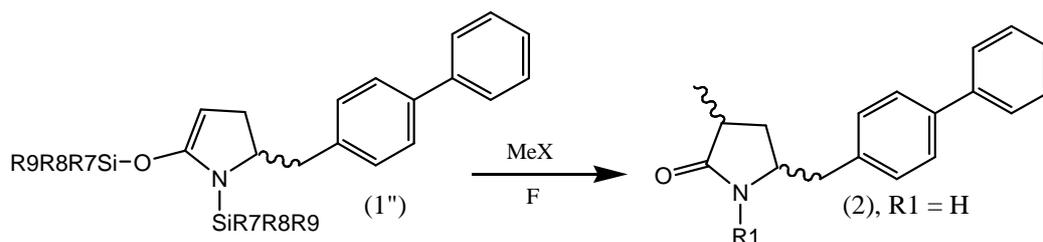
Esquema 1

En otra realización, la presente invención se refiere a la secuencia de reacción completa descrita en el Esquema 1, y también se refiere a cada uno de los pasos de reacción reivindicados. En otra realización más, la presente invención se refiere al producto obtenido de acuerdo con la secuencia de reacción completa descrita en el Esquema 1, y también se refiere al producto obtenido de acuerdo con cada uno de los pasos de reacción reivindicados mostrados en el Esquema 1.

Si una realización requiere de la eliminación del grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, la eliminación usualmente se puede llevar a cabo mediante el empleo de los métodos conocidos. Preferentemente, el grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, se remueve mediante el empleo de condiciones ácidas o básicas. Los ejemplos para las condiciones ácidas son ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico. Los ejemplos de las condiciones básicas son hidróxido de litio y etóxido de sodio. Se pueden utilizar nucleófilos, tales como borohidruro de sodio.

En el caso de N-bencilo como el grupo protector de nitrógeno, se puede remover mediante hidrogenación, o mediante el uso de algunos agentes oxidantes adecuados, por ejemplo, nitrato de amonio cérico (CAN) o 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ).

En otra realización preferida, un compuesto de acuerdo con la fórmula (1"), o una sal del mismo, en la que R7, R8 y R9 son como se definen anteriormente, se metila para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (2), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno, como se muestra en el Esquema 2. Los compuestos de la fórmula (1"), o sales de los mismos, se puede preparar a partir de los compuestos de la fórmula (1), o sales de los mismos, de acuerdo con los métodos bien conocidos en este campo, como se describe 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, y en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999.



Esquema 2

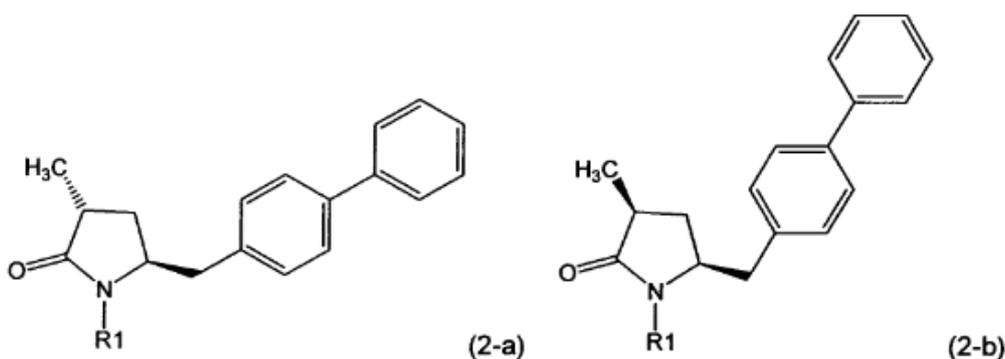
La reacción de metilación se lleva a cabo en la presencia de un agente metilante (por ejemplo, MeX). Los agentes metilantes preferidos son como se describen anteriormente. Adicionalmente, la reacción Preferentemente se lleva a cabo en la presencia de una fuente de fluoruro. Las fuentes de fluoruro preferidas son las sales de fluoruro de metales alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, LiF, CaF₂, CsF, KF), u otras sales de fluoruro, por ejemplo, fluoruro de tetrabutil-amonio (TBAF). La fuente de fluoruro se puede utilizar catalíticamente o estequiométricamente. Preferentemente, se utiliza fluoruro de potasio o TBAF, en particular en cantidades catalíticas.

En una realización preferida, la conversión de un compuesto de la fórmula (1'') en un compuesto de la fórmula (2) se puede lograr mediante un proceso de dos pasos, es decir, la reacción del (1'') con un agente metilante, seguida por la reacción del producto metilado resultante con una fuente de fluoruro (por ejemplo, sal de fluoruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como LiF, CaF₂, CsF y KF, u otras sales de fluoruro, tales como TBAF).

La utilización de un compuesto de acuerdo con la fórmula (1''), o una sal del mismo, como material de partida, puede tener la ventaja de que se evita una protección separada del grupo-N, debido a que se puede remover el grupo N-sililo *in situ* bajo las condiciones de reacción de metilación anteriormente descritas.

La estereoquímica de las reacciones anteriores, mostradas en los Esquemas 1 y 2, podría ser de interés. En una realización preferida, el compuesto de la fórmula (1), o una sal del mismo, en el Esquema 1, se caracteriza porque la configuración está de acuerdo con la fórmula (1-a), (enantiómero-S). De una manera análoga, en una realización preferida, el compuesto de la fórmula (1''), o una sal del mismo, en el Esquema 2, se caracteriza porque la configuración está de acuerdo con la fórmula (1''-a), (enantiómero-S).

Si un compuesto de acuerdo con la fórmula (1-a), o una sal del mismo, se utiliza como material de partida, se pueden obtener dos compuestos de acuerdo con la fórmula (2), o sales de los mismos, es decir, dos diaestereómeros de acuerdo con las fórmulas (2-a) y (2-b), o sales de los mismos,



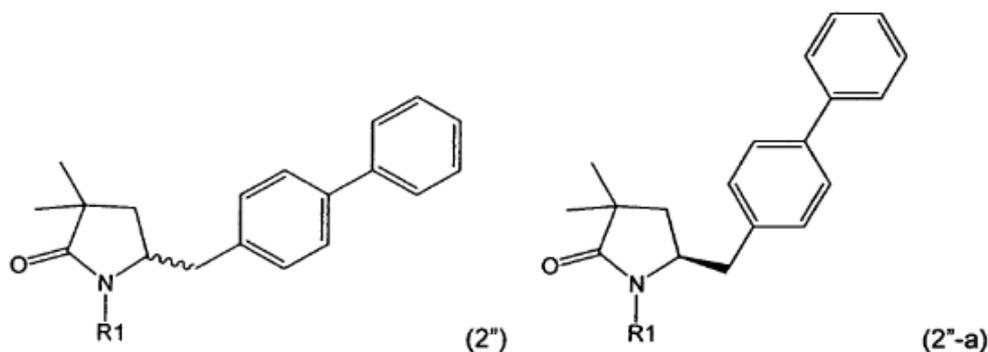
en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno anteriormente descrito. De la misma manera, si se utiliza un compuesto de acuerdo con la fórmula (1''-a), o una sal del mismo, como material de partida, se pueden obtener dos compuestos de acuerdo con la fórmula (2), o sales de los mismos, es decir dos diaestereómeros de acuerdo con las fórmulas (2-a) y (2-b), o sales de los mismos, en la que R1 es hidrógeno. En una realización preferida, un compuesto de la fórmula (2) o (3), o sales del mismo, en el Esquema 1, es de la fórmula (2-a) o (3-a), respectivamente. En una realización también preferida, un compuesto de la fórmula (1'') o (2), o sales de los mismos, en el Esquema 2, es de la fórmula (1''-a) o (2-a), respectivamente.

La proporción diastereomérica alcanzada depende de las condiciones de reacción seleccionadas, en particular del grupo protector de nitrógeno y de la base utilizada. En una realización preferida, se produce un compuesto de

acuerdo con la fórmula (2-a). En particular, se utiliza un compuesto de acuerdo con la fórmula (1-a) como material de partida, y se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula (2-a), en una proporción diastereomérica mayor de 60 : 40, preferentemente mayor de 70 : 30, de una manera particularmente preferible mayor de 80 : 20. La proporción diastereomérica más preferida es mayor de 90 : 10. La proporción diastereomérica puede ser de hasta 99 : 1, preferentemente de 100 : 0.

Se ha descubierto que, mediante el empleo de un proceso de acuerdo con la presente invención, se puede lograr la alquilación de un compuesto de la fórmula (1), o una sal del mismo, en una alta diaestereoselectividad. El proceso de la presente invención proporciona medios para obtener el compuesto de la fórmula (2), o una sal del mismo, con una alta diaestereoselectividad, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (1) con una base, como se describe anteriormente, y un agente metilante, como se describe anteriormente. En particular, la metilación de un compuesto de la fórmula (1-a), de acuerdo con esta realización, proporciona el compuesto de la fórmula (2), en la que la proporción de diaestereómeros (2-a) a (2-b) es de cuando menos 80 : 20, más preferentemente de cuando menos 85 : 15, todavía más preferentemente de cuando menos 91 : 9. En una realización de esta reacción de metilación preferida, la base es, por ejemplo, R_cR_dNM, en la que R_c y R_d se seleccionan independientemente a partir de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o sililo, y M es un metal alcalino, tal como Na, Li o K. Las bases preferidas son di-isopropilamida de litio, dicitclohexil-amina de litio, tetrametil-piperidina de litio, bis-(trimetilsilil)-amida de litio y bis-(trimetilsilil)-amida de potasio; más preferentemente tetrametil-piperidina de litio y bis-(trimetilsilil)-amida de potasio. El agente metilante es Preferentemente sulfato de dimetilo, yoduro de metilo o bromuro de metilo, preferentemente yoduro de metilo o sulfato de dimetilo, más preferentemente sulfato de dimetilo. Preferentemente, la metilación se lleva a cabo a una temperatura de entre -78 °C y 20 °C, preferentemente de entre -10 °C y 20 °C, más preferentemente de entre -10 °C y 0 °C. De una manera sorprendente, se ha descubierto que la reacción de metilación procede en una alta diaestereoselectividad y con un alto rendimiento a 0 °C. La metilación normalmente se lleva a cabo en un disolvente, como se describe en lo anterior, preferentemente tetrahidrofurano, tolueno, o mezclas de los mismos.

En una realización adicional, la metilación del compuesto de la fórmula (1) o (1''), preferentemente de la fórmula (1-a) o (1'-a), o sales de los mismos, con una base, como se describe anteriormente, y un agente metilante, como se describe anteriormente, puede conducir a un compuesto de la fórmula (2''), preferentemente de la fórmula (2''-a), o sales del mismo,

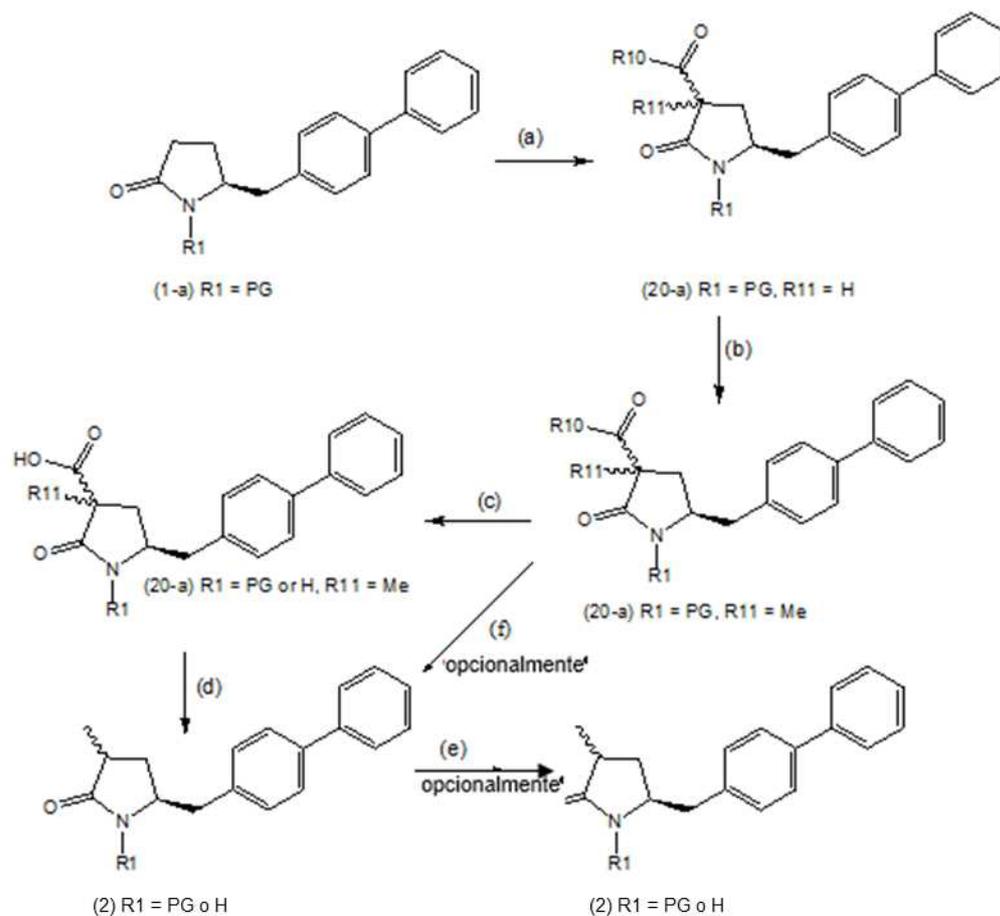


en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente.

En una realización todavía adicional, un compuesto de la fórmula (2''), preferentemente de la fórmula (2''-a), o sales del mismo, en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, también se puede preparar mediante el tratamiento del compuesto de la fórmula (2), preferentemente de la fórmula (2-a), o sales de los mismos, en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, con una base, como se describe anteriormente, y un agente metilante, como se describe anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (2-a), o sales de los mismos, se pueden obtener como sólidos cristalinos. Preferentemente, R1 es pivaloilo o terc-butoxicarbonilo, más preferentemente R1 es pivaloilo. Opcionalmente, los compuestos de acuerdo con la fórmula (2-a), o sales de los mismos, se pueden purificar mediante cristalización.

En una realización preferida, se puede mejorar el rendimiento del isómero deseado. En esta realización, se llevan a cabo los pasos de reacción de acuerdo con el Esquema 3. En una realización de acuerdo con el Esquema 3, cuando R1 es PG, es Preferentemente pivaloilo o terc-butoxicarbonilo.



Esquema 3

En otra realización, la presente invención se refiere a la secuencia de reacción completa descrita en el Esquema 3, y también se refiere a cada uno de los pasos de reacción reivindicados. En otra realización más, la presente invención se refiere al producto obtenido de acuerdo con la secuencia de reacción completa descrita en el Esquema 3, y también se refiere al producto obtenido de acuerdo con cada uno de los pasos de reacción reivindicados mostrados en el Esquema 3.

En el Esquema 3, "PG" significa un grupo protector de nitrógeno anteriormente definido. R10 es cualquier grupo que se pueda saponificar y/o descarboxilar de una manera adecuada. Preferentemente, R10 es -O-alquilo, o -O-arilo en particular -O-Et, -O-fenilo, o es -O-alquil-arilo tal como -O-bencilo; preferentemente R10 es -O-Et u -O-fenilo. Para cada una de las reacciones del Esquema 3 Preferentemente se emplean las siguientes condiciones de reacción:

(a): El tratamiento con una base (por ejemplo, NaH, NaHMDS o KHMDS, preferentemente NaH o NaHMDS) y entonces con un reactivo adicional que, después de eliminar un grupo saliente, proporciona un grupo -C(=O)-, por ejemplo un grupo -C(=O)OR, en la que R es alquilo o arilo o alquil-arilo; preferentemente alquilo o arilo. Los reactivos adicionales son Preferentemente carbonatos de la fórmula (RO)-(R'O)CO o compuestos de la fórmula XCOOR, en la que R y R', independientemente uno del otro, son alquilo, arilo o arilalquilo, preferentemente alquilo o arilo, y en la que X es halógeno, en particular cloruro; los reactivos adicionales preferidos de las fórmulas (RO)-(R'O)CO o XCOOR son (MeO)₂CO, (EtO)₂CO, (BnO)₂CO, ClCO₂Me, ClCO₂Et, ClCO₂Bn; más preferentemente, el reactivo adicional es (MeO)₂CO, (EtO)₂CO, ClCO₂Me o ClCO₂Et;

(b): El tratamiento con una base, preferentemente como se describe en el paso (a), y un agente metilante como se describe anteriormente;

(c): El tratamiento con un reactivo de saponificación (tal como una base), por ejemplo, hidróxido de sodio, o el tratamiento en condiciones de hidrogenación, por ejemplo, Pd/C e hidrógeno; preferentemente el tratamiento con un reactivo de saponificación. Si bajo estas condiciones de reacción de saponificación hay una desprotección simultánea de nitrógeno, se forman los compuestos de acuerdo con la fórmula (20-a) en la que R1 = H. Si se desea, antes del paso (d), se puede llevar a cabo la re-protección del nitrógeno de tal manera que R1 = PG. La re-

protección se puede hacer sobre el tratamiento con un agente protector de nitrógeno adecuado, como se define anteriormente, en la que PG puede ser igual o diferente del PG original utilizado;

(d): El tratamiento en condiciones de reacción de descarboxilación, por ejemplo, calentamiento, preferentemente en la presencia de un disolvente, más preferentemente iniciado por ebullición;

5 (e): El tratamiento con un agente de desprotección de nitrógeno adecuado, preferentemente un agente de desprotección de amina, por ejemplo el tratamiento con un ácido o una base, preferentemente el tratamiento con ácido p-toluenosulfónico; o el tratamiento con un agente protector de nitrógeno adecuado, preferentemente un agente protector de amina, como se define anteriormente, para proteger el N con un grupo protector PG, el cual puede ser igual o diferente del PG original utilizado. El paso (e) es opcional.

10 (f): El tratamiento en condiciones de reacción de descarboxilación, por ejemplo, calentamiento, preferentemente en la presencia de un disolvente, más preferentemente iniciado por ebullición, opcionalmente en la presencia de una base, por ejemplo como se describe para el compuesto 3c en el Esquema 3 de Org. Lett., 2004, 6(25), 4727

15 El paso de descarboxilación (d) proporciona medios para obtener el compuesto de la fórmula (2), o una sal del mismo, de una manera diaestereoselectiva. En una realización, la descarboxilación del compuesto de la fórmula (20-a), en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, preferentemente pivaloilo, y R11 es metilo, proporciona el compuesto de la fórmula (2), en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, preferentemente pivaloilo, en una proporción de los diaestereómeros (2-a) a (2-b) de cuando menos 55 : 45. En otra realización, la descarboxilación del compuesto de la fórmula (20-a), en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, preferentemente hidrógeno, y R11 es metilo, proporciona el compuesto de la fórmula (2), en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, preferentemente hidrógeno, en una proporción de los diaestereómeros (2-a) a (2-b) de cuando menos 29 : 79.

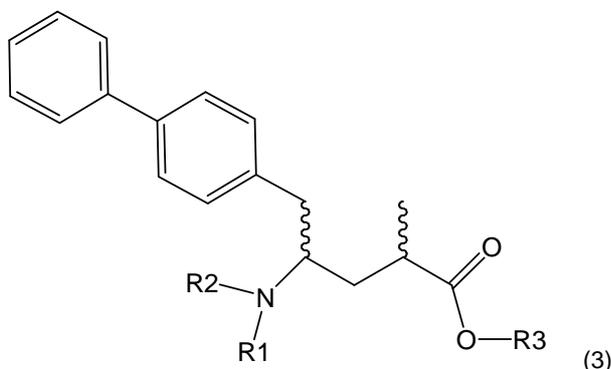
El paso de descarboxilación (f) también puede proporcionar medios para obtener el compuesto de la fórmula (2), en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, o una sal del mismo, con diaestereoselectividad.

25 En una realización preferida, los compuestos de la fórmula (2) obtenidos con los pasos (d), (e) o (f), en el Esquema 3, están de acuerdo con la fórmula (2-a). En otra realización preferida para el paso (d), R es pivaloilo o hidrógeno. En otra realización más preferida, R1 es un grupo protector de nitrógeno para los compuestos de la fórmula (20-a) y/o (2).

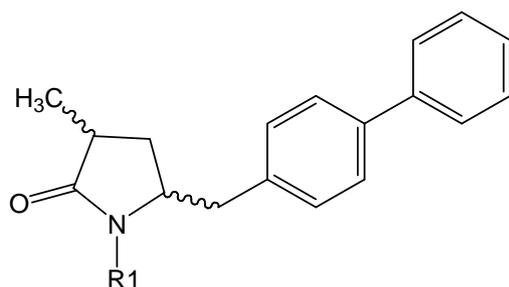
Los pasos (c) o (d) se pueden llevar a cabo, por ejemplo, como se describe en Org. Biomol. Chem 2007, 5, 143 y en Org. Lett. 2003, 5, 353.

30 Subsección B-2: Hacer reaccionar la lactama metilada de acuerdo con la fórmula (2) para obtener un intermediario de acuerdo con la fórmula (3).

Otro objeto de la presente invención es un proceso para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (3) o una sal del mismo:



35 en la que R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, y R3 es hidrógeno o alquilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (2), o una sal del mismo,



en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, con un agente de apertura de anillo, como se define más adelante. En una realización preferida, R1 y R2 son hidrógeno, y R3 es un grupo etilo.

- 5 De una manera alternativa, en la fórmula (3), o una sal de la misma, R1 y R2, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, pueden formar juntos una estructura de anillo cíclica, preferentemente un anillo de cinco miembros (y por consiguiente, forman un grupo protector de nitrógeno cíclico bifuncional, el cual, junto con el átomo de nitrógeno, da como resultado, por ejemplo, una estructura de anillo de succinimida o maleimida de cinco miembros).
 10 El compuesto de acuerdo con la fórmula (2), o una sal del mismo, preferentemente se obtiene mediante una reacción como se describe anteriormente en la subsección B-1.

En la fórmula (3), o una sal de la misma, preferentemente R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno como se define anteriormente, y R2 es hidrógeno. Adicionalmente, R3 es Preferentemente hidrógeno o etilo.

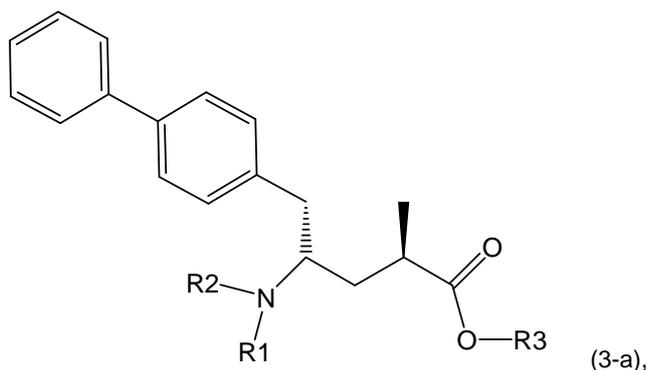
- En términos generales, en seguida de la reacción de metilación anteriormente descrita, un compuesto de la fórmula (2) o una sal del mismo, preferentemente un compuesto de la fórmula (2-a) o una sal del mismo, se puede hacer
 15 reaccionar con un agente de apertura de anillo para proporcionar un compuesto de la fórmula (3) o una sal del mismo. La reacción de apertura del anillo de lactama puede presentarse en condiciones básicas, neutras o ácidas. Los ejemplos para los agentes de apertura de anillo son las bases nucleofílicas, tales como los hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de litio) o los compuestos neutros, tales como peróxidos ácidos (de hidrógeno) (tales como peróxido ácido de litio). Los ejemplos adicionales son los ácidos de Lewis o de Brønsted, preferentemente en la presencia de agua. Los ácidos preferidos son los ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico, perclórico y clorhídrico. Los ácidos sulfónicos, tales como el ácido para-toluenosulfónico también son adecuados, así como los ácidos enlazados con polímero, tales como Amberlyst[®]. En especial se utiliza el ácido clorhídrico como un agente de apertura de anillo.
 20

- El agente de apertura de anillo se puede utilizar catalíticamente o estequiométricamente. Preferentemente, el agente de apertura de anillo se utiliza en una cantidad de 1 a 10 equivalentes.
 25

- Los compuestos de acuerdo con la fórmula (3) pueden existir como sales, por ejemplo como sales de carboxilato o como sales de adición de ácido. Se prefieren las sales de adición de ácido. En términos generales, diferentes ácidos son adecuados para producir una sal de adición de ácido. Se prefieren los ácidos minerales, en particular ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido perclórico. También son adecuados los ácidos sulfónicos, tales como el ácido para-toluenosulfónico. En especial se utiliza el ácido clorhídrico. De una manera alternativa, los compuestos de acuerdo con la fórmula (3) también pueden existir como la base libre (zwitteriones).
 30

- La reacción de apertura de anillo se puede llevar a cabo en un amplio intervalo de temperatura, por ejemplo, entre -10 °C y +150 °C. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo entre +20 °C y +125 °C. La reacción se puede llevar a cabo en una variedad de disolventes, por ejemplo, agua, o etanol, o mezclas de los mismos. Se pueden utilizar disolventes adicionales, tales como tolueno, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano o terc-butil-metil-éter. Preferentemente, se utiliza etanol y/o agua.
 35

En una realización preferida, la reacción de apertura de anillo se lleva a cabo de tal manera que se obtiene un compuesto que tiene una configuración de acuerdo con la fórmula (3-a) o una sal del mismo:

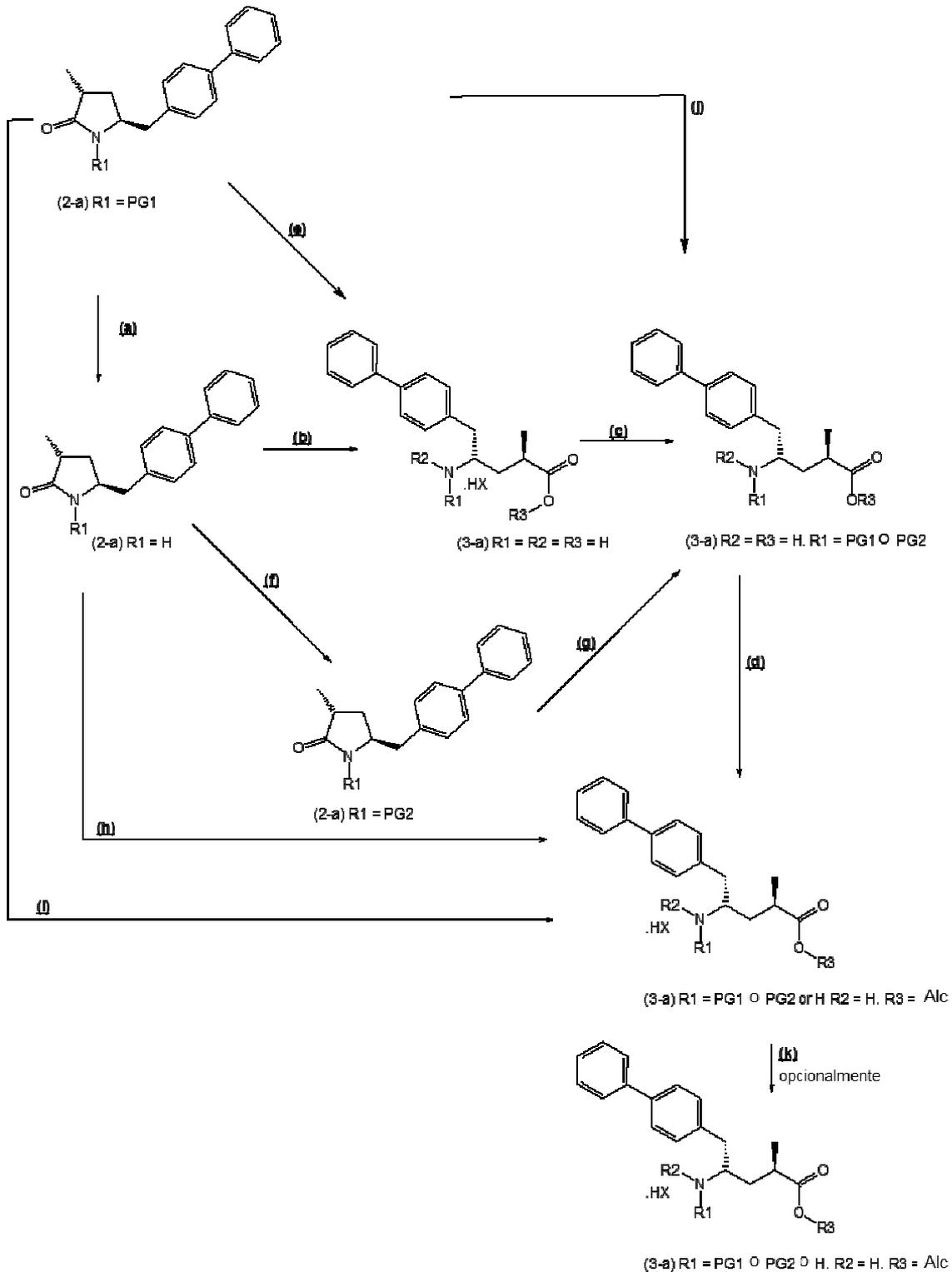


5 en la que R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, y R3 es hidrógeno o alquilo. En una realización preferida, R1 y R2 son hidrógeno y R3 es etilo. El compuesto de acuerdo con la fórmula (3-a), o una sal del mismo, se puede obtener si se utiliza un compuesto de acuerdo con la fórmula (2-a), o una sal del mismo, como material de partida.

El compuesto de acuerdo con la fórmula (3-a), o una sal del mismo, es el denominado como diaestereoisómero-2R,4S. De una manera alternativa, también se pueden producir el diaestereoisómero-2R,4R, el diaestereoisómero-2S,4S, y el diaestereoisómero-2S,4R.

10 La reacción a partir del compuesto (2), o una sal del mismo, hasta el compuesto (3), o una sal del mismo, se puede llevar a cabo en diferentes realizaciones. Por ejemplo, se puede utilizar como material de partida un compuesto de acuerdo con la fórmula (2), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno. También un compuesto de acuerdo con la fórmula (2), o una sal del mismo, en la que R1 es un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, preferentemente un grupo pivaloilo o un grupo BOC. Si se utiliza como material de partida un compuesto de acuerdo con la fórmula (2), o una sal del mismo, en la que R1 es un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, preferentemente se remueve el grupo protector de nitrógeno durante la reacción de abertura de anillo. Esto significa que Preferentemente se obtiene un compuesto de acuerdo con la fórmula (3), o una sal del mismo, en la que R1 y R2 son hidrógeno.

20 Si se desea, un compuesto de la fórmula (3), o una sal del mismo, en la que R1 y R2 son hidrógeno, se puede convertir nuevamente en un compuesto de la fórmula (3), o una sal del mismo, en la que cualquiera de R1 y/o R2 son, independientemente uno del otro, un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente. Éste podría ser el caso si R3 de la fórmula (3) se tuviera que cambiar desde un átomo de hidrógeno hasta un residuo de alquilo. En el Esquema 4 más adelante, se ejemplifican las realizaciones preferidas.



Esquema 4

5 En otra realización, la presente invención se refiere a las secuencias de reacción completas descritas en el Esquema 4 que convierten el compuesto de la fórmula (2-a), como se define en el presente documento, en el compuesto de la fórmula (3-a), como se define en el presente documento, y también se refiere a cada uno de los pasos de reacción reivindicados. En otra realización más, la presente invención se refiere al producto obtenido de acuerdo con la secuencia de reacción completa descrita en el Esquema 4, y también se refiere al producto obtenido de acuerdo con cada uno de los pasos de reacción reivindicados mostrados en el Esquema 4.

En el Esquema 4, "PG1" es un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, preferentemente pivaloilo. "PG2" también es un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, preferentemente diferente de PG1, en particular BOC. "Alc" es un grupo alquilo, preferentemente etilo. El término ".HX" indica que el compuesto está Preferentemente presente como una sal de adición de ácido, en especial en la forma de HCl.

5 Las reacciones mostradas en el Esquema 4 no están limitadas a la estereoquímica divulgada. Por el contrario, también se pueden llevar a cabo con compuestos que tengan cualquier otra posible configuración.

En términos generales, las reacciones (a) a (j) se pueden llevar a cabo bajo diferentes condiciones. Las condiciones preferidas para cada una de las reacciones (a) a (j) del Esquema 4 son como se dan en seguida.

10 (a): El tratamiento con un agente de desprotección de nitrógeno adecuado, preferentemente un agente de desprotección de amina, por ejemplo el tratamiento con un ácido o una base, preferentemente el tratamiento con ácido p-toluenosulfónico;

(b): El tratamiento con los agentes de apertura de anillo anteriormente descritos, preferentemente con ácido clorhídrico o una mezcla de ácido acético y ácido clorhídrico;

15 (c): El tratamiento con un agente protector de nitrógeno adecuado, preferentemente un agente protector de amina, más preferentemente con dicarbonato de diterc-butilo;

(d): El tratamiento con un alcohol alifático, preferentemente etanol. Opcionalmente en la presencia de cloruro de tionilo o un ácido, tal como un ácido mineral, por ejemplo HCl, H₂SO₄, H₃PO₄ o HBr; preferentemente opcionalmente en la presencia de cloruro de tionilo. Opcionalmente, cuando PG1 o PG2 son lábiles al ácido, este paso puede incluir el tratamiento con un reactivo alquilante adecuado, por ejemplo, un haluro de alquilo (tal como cloruro de etilo, bromuro de etilo o yoduro de etilo, preferentemente yoduro de etilo) en la presencia de una base (por ejemplo, NaH, Cs₂CO₃).

20

(e): El tratamiento con ácido o base en la presencia de agua, preferentemente ácido clorhídrico en agua. Este paso puede incluir además el tratamiento con un agente de desprotección de nitrógeno adecuado, por ejemplo Pd/C e hidrógeno, cuando PG1 no sea un grupo protector de nitrógeno lábil al ácido ni lábil a la base. Se prefiere el tratamiento con ácido o base en la presencia de agua;

25

(f): El tratamiento con un agente protector de nitrógeno adecuado, preferentemente un agente protector de amina, más preferentemente con BOC;

(g): El tratamiento con un agente de apertura de anillo, como se describe anteriormente, preferentemente hidróxido de litio;

30 (h): El tratamiento con ácido o base en una solución alcohólica, preferentemente ácido clorhídrico en etanol;

(i): El tratamiento con ácido o base en una solución alcohólica, preferentemente ácido clorhídrico en etanol;

(j): El tratamiento con un agente de apertura de anillo, como se describe anteriormente, preferentemente hidróxido de litio; opcionalmente, cuando PG1 es un grupo protector de nitrógeno lábil a la base, este paso puede incluir además el tratamiento con un agente protector de nitrógeno adecuado, el cual puede ser igual o diferente del PG1 original utilizado;

35

(k): El tratamiento con un agente protector de nitrógeno adecuado, como se define anteriormente, preferentemente un agente protector de amina, preferentemente en la presencia de una base, tal como trietilamina; o el tratamiento con un agente de desprotección de nitrógeno adecuado, preferentemente un agente de desprotección de amina, por ejemplo el tratamiento con Pd/C e hidrógeno, o el tratamiento con una base. el paso (k) es opcional.

40 El grupo protector preferentemente cambia en las rutas de reacción (a)/(f) y (e)/(c), por ejemplo, desde PG1 hasta PG2. El grupo protector Preferentemente no cambia en la ruta de reacción (j).

En una realización preferida, R1 y R2 son H para el compuesto de la fórmula (3-a) mostrado en el Esquema 4.

45 Se prefiere que las reacciones (d), (h) y (i) del Esquema 4 conduzcan a un compuesto en la que "Alc" es etilo. El compuesto mencionado se utiliza Preferentemente en la producción de un inhibidor de endopeptidasa neutra como se describe más adelante en la subsección B-3.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al paso (d), preferentemente en la que un compuesto de la

5 fórmula (3-a), en la que R1 y R3 son H, y R2 es un grupo protector de nitrógeno, preferentemente un grupo protector de nitrógeno lábil al ácido, tal como BOC, se convierte hasta el compuesto de la fórmula (3-a), o una sal del mismo, en la que R1 y R2 son H, y R3 es alquilo, preferentemente etilo, mediante el tratamiento con cloruro de tionilo y un alcohol alifático, preferentemente etanol. En una realización preferida, el compuesto de la fórmula (3-a), obtenido de acuerdo con este proceso, en la que R1 y R2 son H, y R3 es alquilo, es etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico, o una sal del mismo.

10 El Esquema 4 abarca la configuración absoluta preferida de los compuestos de las fórmulas (2) y (3). Sin embargo, la presente invención también se refiere a las secuencias de reacción completas y a cada uno de los pasos de reacción reivindicados, en la que cualquiera de los compuestos (producto o material de partida) es un diaestereómeros puro, o una mezcla de los mismos, o un enantiómero, o mezclas de los mismos, por ejemplo, las mezclas de enantiómeros, tales como racematos. En una realización preferida, el paso (d) proporciona un método para preparar un compuesto de la fórmula (3), preferentemente en la que R1 y R2 son H, y R3 es etilo, o una sal del mismo, en una proporción diastereomérica de (3-a) a (3-b) de cuando menos 60 : 40, preferentemente de cuando menos 70 : 30, más preferentemente de cuando menos 80 : 20, todavía más preferentemente de cuando menos 90 : 10, y de una manera muy preferible, de cuando menos 99 : 1.

15 Subsección B-3: Hacer reaccionar el Intermediario (3) para obtener un inhibidor de la endopeptidasa neutra o un profármaco del mismo, preferentemente un profármaco del inhibidor de la endopeptidasa neutra de acuerdo con la fórmula (18).

20 El compuesto de acuerdo con la fórmula (3), o una sal del mismo, en especial el compuesto de acuerdo con la fórmula (3-a), o una sal del mismo, se puede utilizar en la producción de un inhibidor de endopeptidasa neutra o un profármaco del mismo.

La expresión "inhibidor de NEP " describe un compuesto que inhibe la actividad de la enzima endopeptidasa neutra (NEP, EC 3,4.24,11) y se entiende que se incluyen las sales del mismo.

25 El término "profármaco" describe una sustancia farmacológica que se administra en una forma inactiva (o menos activa). Una vez administrado, el profármaco se metaboliza en el cuerpo *in vivo* hasta el compuesto activo.

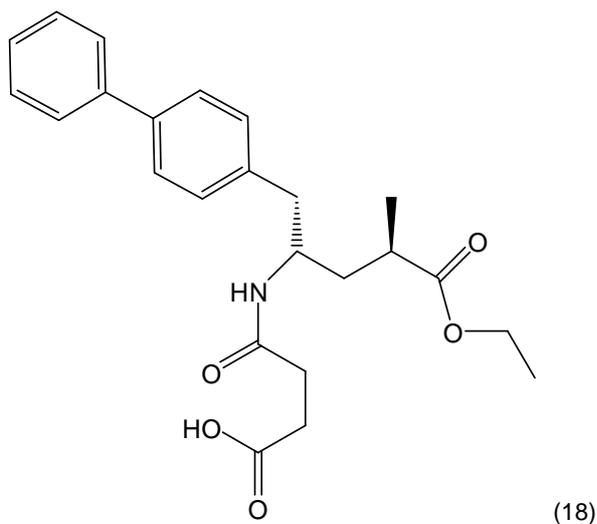
Por consiguiente, una realización del proceso de la presente invención comprende uno o más pasos adicionales en la que el compuesto de acuerdo con la fórmula (1) se hace reaccionar adicionalmente para obtener un inhibidor de NEP o un profármaco del mismo.

30 En la presente invención, los términos "inhibidor de NEP" o " profármaco de inhibidor de NEP", se refiere a las sustancias como tales, o a las sales de las mismas, preferentemente las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Los ejemplos son las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio o amonio. Se prefieren las sales de calcio.

Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la fórmula (1-a), o las sales de los mismos, se hacen reaccionar adicionalmente para obtener un inhibidor de NEP o un profármaco del mismo. En particular se prefiere un compuesto de acuerdo con la fórmula (3-a), o una sal del mismo, en la que R1 y R2 son hidrógeno, y R3 es etilo.

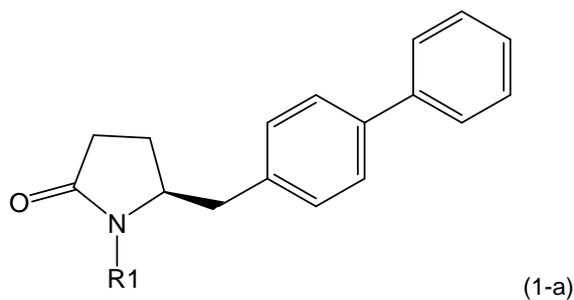
35 En una realización preferida, un compuesto de acuerdo con la fórmula (3-a) se hace reaccionar adicionalmente para obtener el profármaco del inhibidor de endopeptidasa neutra de etil éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal del mismo, de acuerdo con la fórmula (18) (conocido en la técnica como AHU 377) o una sal del mismo.

40 Por consiguiente, otro objeto de la presente invención es un proceso para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (18) o una sal del mismo:

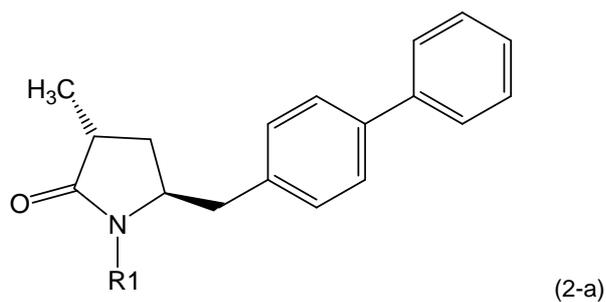


que comprende los pasos de:

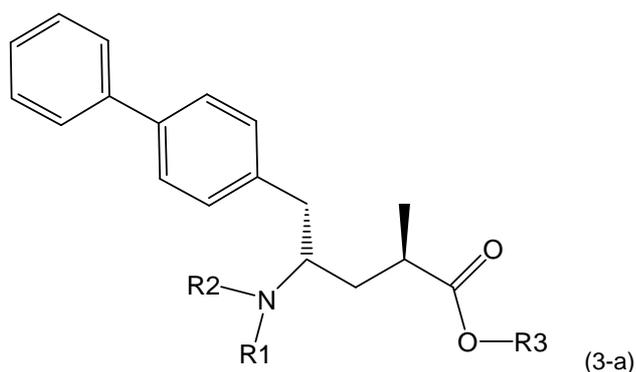
a) proporcionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1-a), o una sal del mismo,



5 b) metilar el compuesto de acuerdo con la fórmula (1-a), o una sal del mismo, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (2-a), o una sal del mismo,



c) hacer reaccionar el compuesto de acuerdo con la fórmula (2-a), o una sal del mismo, con un agente de apertura de anillo, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (3-a) o una sal del mismo:



- 5 d) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (3-a) o una sal del mismo, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (18) o una sal del mismo, en las que, en las fórmulas anteriores, R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, y R3 es hidrógeno o alquilo.

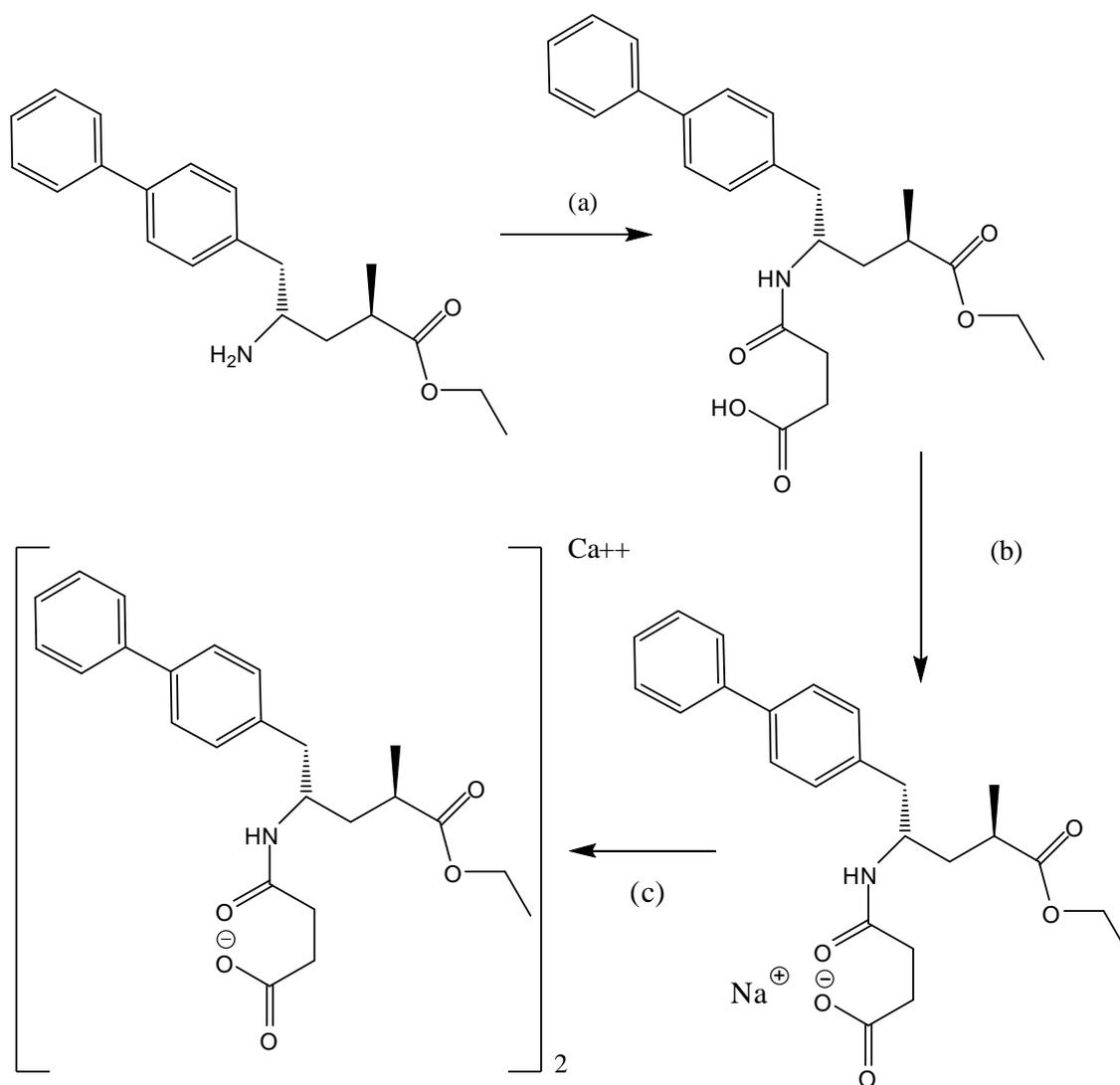
En otra realización, la presente invención se refiere al proceso anterior, que comprende los pasos (a) a (d), y también se refiere a cada uno de los pasos de reacción (a) a (d) reivindicados. En otra realización más, la presente invención también se refiere al producto obtenido de acuerdo con cada uno de los pasos de reacción (a) a (d) reivindicados y al producto obtenido de acuerdo con la secuencia de reacción completa (a) a (d).

- 10 Las reacciones a partir del compuesto (1-a), o una sal del mismo, hasta el (2-a), o una sal del mismo, y a partir del compuesto (2-a), o una sal del mismo, hasta el (3-a), o una sal del mismo, se describen anteriormente en las subsecciones previas B-1 y B-2, respectivamente.

- 15 En términos generales, la presente invención comprende cualquier sal farmacéuticamente aceptable del etil éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, en la que se prefiere la sal de calcio.

El profármaco del inhibidor de NEP de etil éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal del mismo, opcionalmente se hace reaccionar adicionalmente para obtener el inhibidor de NEP activo del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal del mismo.

- 20 En una realización preferida de la presente invención, la síntesis del etil éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal del mismo, se lleva a cabo de acuerdo con el Esquema 5:



Esquema 5

En términos generales, las reacciones (a) a (c) se pueden llevar a cabo bajo diferentes condiciones. Los pasos (b) y (c), que proporcionan, respectivamente, las sales de sodio y calcio de los mismos, son pasos opcionales. Las condiciones preferidas para cada una de las reacciones (a) a (c) del Esquema 5 reivindicadas son como se dan más adelante.

(a): El tratamiento con anhídrido succínico, preferentemente en la presencia de una base. Las bases preferidas son trietilamina, piridina, carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, y carbonato de potasio; más preferentemente la base es trietilamina;

(b): El tratamiento con una base de sodio, preferentemente NaOH;

(c): El tratamiento con una sal de calcio, preferentemente CaCl₂.

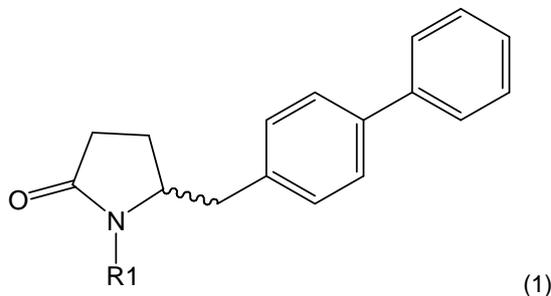
En una realización preferida, el material de partida para la síntesis de etil éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal del mismo, de acuerdo con el Esquema 5, está en la forma de una sal de adición de ácido HX, preferentemente HCl. En esta realización preferida, el paso (a) de acuerdo con el Esquema 5 requiere de una base, tal como trietilamina, piridina, carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, o carbonato de potasio, preferentemente la base es trietilamina.

Sección C: Métodos de preparación para la Lactama Clave (1).

La presente invención comprende siete métodos para la preparación de la Lactama Clave (1), o una sal de la misma, los cuales se describen más adelante en las subsecciones C-1 a C-7.

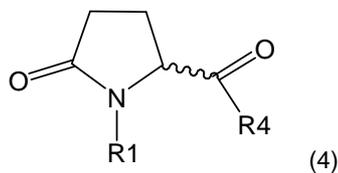
Subsección C-1: Método 1.

En una realización, el objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo,



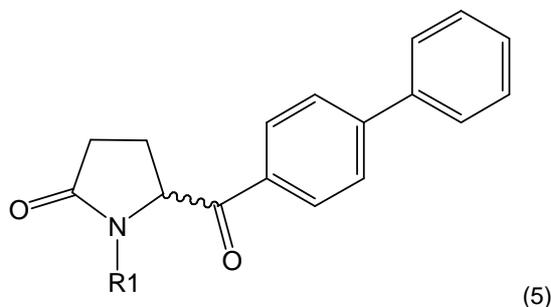
5 en la que R1 es como se define anteriormente, que comprende los siguientes pasos:

a) proporcionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (4), o una sal del mismo,



10 en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, y R4 es un grupo activador de CO, como se define más adelante,

b) hacer reaccionar el compuesto de acuerdo con la fórmula (4), o una sal del mismo, con un compuesto bifenílico, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (5):



en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, y

15 c) reducción, por ejemplo mediante hidrogenación o mediante la utilización de un agente reductor conocido en la materia (por ejemplo, un reactivo de hidruro, tal como borohidruro de sodio), preferentemente mediante hidrogenación, de un compuesto de acuerdo con la fórmula (5), o una sal del mismo, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo.

20 En otra realización, la presente invención se refiere al proceso anterior, que comprende los pasos (a) a (c). En otra realización más, la presente invención también se refiere al producto obtenido de acuerdo con la secuencia de reacción completa (a) a (c).

Explicaciones con respecto al paso (4) → (5):

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (4), o las sales de los mismos, están fácilmente disponibles a partir del ácido glutámico y/o del ácido piroglutámico, o derivados de los mismos, es decir, a partir de la reserva quiral.

5 En la fórmula (4), R4 es un grupo activador de CO. Un grupo activador de CO adecuado, en términos generales, es cualquier grupo que pueda actuar como un grupo saliente. Los ejemplos de los grupos que pueden actuar como un grupo activador de CO son -NR₂, -OR, -SR o halógeno, en la que R es hidrógeno o alquilo (opcionalmente sustituido) o arilo (opcionalmente sustituido).

Preferentemente, los siguientes grupos son adecuados como el grupo activador de CO R4 en la fórmula (4):

a) R4 puede ser un grupo amino, en particular, -NR₁₂R₁₃, en la que R₁₂ y R₁₃:

10 - son independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo, alcoxilo, arilo, ariloxilo, arilalquilo y aril-alcoxilo; preferentemente R₁₂ es alquilo (por ejemplo, metilo) y R₁₃ se selecciona a partir del grupo que consiste en alcoxilo (por ejemplo, metoxilo o etoxilo), ariloxilo (por ejemplo, feniloxilo) y aril-alcoxilo (por ejemplo, benciloxilo); o

15 - son juntos alquilenos no sustituido o sustituido, o alquilenos no sustituido o sustituido; por ejemplo piperidinilo, morfolinilo, 1-alquil-piperazinilo (por ejemplo, 1-metil-piperazinilo), 2-, 3-, 4-alquil-piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, pirrolidinilo o imidazolilo; o

- R₁₂ es alquilo (por ejemplo, metilo), y R₁₃ es -X-R₁₄, en la que X es S y R₁₄ es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo), arilo (por ejemplo, fenilo), o arilalquilo (por ejemplo, bencilo); o

20 - R₁₂ es alquilo (por ejemplo, metilo), y R₁₃ es -NR_aR_b, en la que R_a y R_b se seleccionan independientemente a partir de alquilo (por ejemplo, metilo o etilo), arilo (por ejemplo, fenilo), o arilalquilo (por ejemplo, bencilo).

R4 preferido es un grupo amino dialquilado, el cual puede ser cíclico (por ejemplo, morfolinilo o imidazolilo), o acíclico (por ejemplo, dimetilamino). Los grupos amino cíclicos Preferentemente comprenden un anillo de 5 miembros o de 6 miembros, con o sin sustitución adicional, en particular sustitución se refiere a uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxilo, arilo, ariloxilo, arilalquilo y aril-alcoxilo. También son adecuados los grupos alquil-arilamino (por ejemplo, fenil-metilamino), o los grupos diarilamino (por ejemplo, difenilamino). Además son adecuados los denominados como derivados de Weinreb (es decir, los derivados de metil-metoxi-amina), en particular -NR₁₂R₁₃, en la que R₁₂ es metilo o metoxilo, y R₁₃ se selecciona independientemente a partir de alquilo, alcoxilo, arilo, ariloxilo, arilalquilo o aril-alcoxilo. Además, son adecuados los grupos amino que poseen un grupo alquilo/arilo y un grupo coordinador, por ejemplo, alcoxilo, tialquilo.

b) R4 puede ser un grupo de la fórmula -X-R, en la que X es O o S, y R es alquilo o arilo. Adicionalmente, R4 puede ser un grupo de la fórmula -O-CO-R, en la que R es alquilo o arilo.

c) R4 puede ser un halógeno, preferentemente cloro.

35 d) R4 puede ser -O-R₁₅, en la que R₁₅ es -NR₁₂R₁₃, como se define anteriormente, o R₁₅ es heterocicli no sustituido o sustituido.

Preferentemente, el grupo activador de CO se selecciona a partir de dimetilamino, morfolinilo, imidazolilo, metil-metoxi-amino, -O-metilo, -O-etilo, cloro, bromo, pivaloilo y acetilo. En particular el grupo activador de CO es morfolina.

40 Si el grupo activador de CO se selecciona a partir de los grupos anteriores a) o b) en la fórmula (4), el resto R1 es Preferentemente un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, o de una manera alternativa hidrógeno. Si el grupo activador de CO se selecciona a partir del grupo c) anterior en la fórmula (4), el resto R1 es Preferentemente hidrógeno.

El compuesto de acuerdo con la fórmula (4), o una sal del mismo, se hace reaccionar con un compuesto bifenílico.

45 En una realización preferida, el compuesto bifenílico puede ser activado. Un método adecuado para la activación es la preparación de un complejo organometálico que comprende un ligando de bifenilo.

Los compuestos bifenílicos activados preferidos son:

Haluro de bifenil-magnesio o di-(bifenil)-magnesio (reactivos de Grignard). Los haluros adecuados, en términos generales, son cloruro, bromuro y yoduro, en la que se prefiere en especial el bromuro.

Los ejemplos adicionales para los compuestos bifenílicos activados son bifenil-litio, cuprato de bifenilo (cupratos de bajo y alto orden) y bifenil-zinc. Estos compuestos se pueden utilizar individualmente o en la presencia de otro metal, por ejemplo, cobre, zinc, paladio, platino, hierro, iridio, o rutenio.

En términos generales, se utilizan de 2,0 a 2,5 equivalentes de haluro de bifenil-magnesio o di-(bifenil)-magnesio. En una realización, se puede llevar a cabo la desprotonación inicial del grupo N-H con, por ejemplo, otro reactivo de Grignard (por ejemplo, cloruro de isopropil-magnesio), o una base (por ejemplo, hidruro de sodio), antes de la adición del compuesto bifenílico activado para reducir la cantidad requerida de haluro de bifenil-magnesio o di-(bifenil)-magnesio. En esta realización, se utilizan de 0,7 a 1,5 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 1,25 equivalentes.

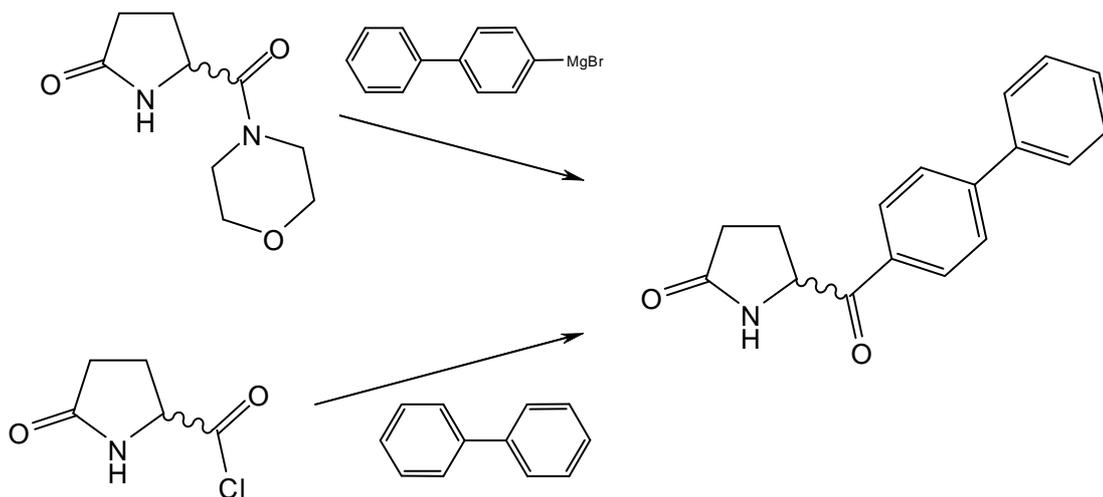
En términos generales, hay dos realizaciones preferidas para llevar a cabo la reacción anteriormente mencionada:

1) Hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (4), o una sal del mismo, en la que R4 (el grupo activador de CO) se selecciona a partir de los grupos anteriores a) o b). En este caso, preferentemente se utiliza un compuesto bifenílico activado (por ejemplo, metalado), en particular se utiliza un haluro de bifenil-magnesio.

2) Hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (4), o una sal del mismo, en la que R4 (el grupo activador de CO) se selecciona a partir del grupo c) anterior. En este caso, preferentemente se utiliza bifenilo como el compuesto bifenílico. La reacción Preferentemente se lleva a cabo en la presencia de un ácido de Lewis adecuado, por ejemplo, tricloruro de aluminio. De una manera alternativa, el compuesto bifenílico se puede activar con un grupo funcional adecuado (por ejemplo para-sililo), con el fin de permitir que se utilicen condiciones más ligeras durante la acilación de Friedel-Crafts. Adicionalmente, se hace referencia al método de Friedel-Crafts descrito en J. Am. Chem. Soc., Volumen 103, Número 20, 1981, 6157.

Por consiguiente, se prefiere que R4 de la fórmula (4) sea morfolinilo, y que el compuesto bifenílico utilizado en el paso b) sea un haluro de bifenil-magnesio,
o
R4 de la fórmula (4) es cloruro, y el compuesto bifenílico utilizado en el paso b) es bifenilo.

Las realizaciones 1) y 2) se ejemplifican en el siguiente Esquema 6.



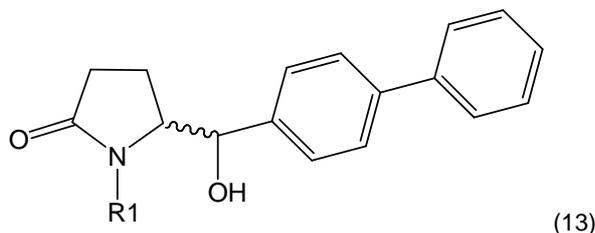
Esquema 6

30 Explicaciones con respecto al paso (5) → (1):

La reducción del grupo carbonilo de un compuesto de acuerdo con la fórmula (5), o una sal del mismo, por ejemplo mediante hidrogenación o mediante la utilización de un agente reductor conocido en la materia (por ejemplo, un reactivo de hidruro, tal como borohidruro de sodio) forma un compuesto de acuerdo con la fórmula (1) o una sal del mismo. Preferentemente la reducción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (5), o una sal del mismo, se lleva a cabo mediante hidrogenación. Dependiendo de las condiciones de reacción, la reacción se puede llevar a cabo directamente, o por medio del alcohol correspondiente de acuerdo con la fórmula (13), o una sal del mismo, como

35

intermediario:



en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente.

5 La reducción completa del grupo carbonilo (es decir, la reacción (5) \rightarrow (1)) se puede lograr utilizando un catalizador de hidrogenación, tal como paladio sobre carbón (referido posteriormente en el presente documento como Pd/C). Esto se puede hacer en la presencia o en ausencia de un ácido. Se prefiere Pd/C seleccionado a partir del grupo que consiste en Pd/C tipo K-0218 al 10 % (comercialmente disponible en Heraeus GmbH), CP 4505 D/R tipo PD al 10 % (comercialmente disponible en BASF), Pd/C tipo 39 al 5 %, Pd/C tipo 39 al 10 %, Pd/C tipo 39 al 10 % (7200), Pd/C tipo 91 al 20 %, Pd/C tipo 338 al 10 %, Pd/C tipo 394 al 10 %, Pd/C tipo 394 al 10 % (6065), Pd/C tipo 394 al 10 % (6249), Pd/C tipo 395 al 10 %, Pd/C tipo 395 al 10 % (6002), Pd/C tipo mod (72595) al 10 %, Pd/C tipo A101023 al 15 % y Pd/C tipo A502085 al 15 % (los cuales están comercialmente disponibles en Johnson Matthey); más preferentemente Pd/C tipo 338 al 10 %, Pd/C Mod (72595) al 10 %, Pd/C tipo 39 al 10 %, Pd/C tipo 394 al 10 % (6065) y Pd/C tipo 395 al 10 %; y de una manera muy preferible, Pd/C tipo 39 al 10 % y Pd/C tipo 394 al 10 % (6065).

15 En una realización, la hidrogenación usualmente se lleva a cabo a una temperatura de entre 0 °C y 60 °C, preferentemente de entre 20 °C y 50 °C. La presión de hidrógeno aplicada usualmente está en el intervalo de entre 1 bar y 30 bar, preferentemente de entre 2 bar y 25 bar. El tiempo de reacción usualmente está en el intervalo de entre 1 hora y 30 horas, preferentemente de entre 5 horas y 20 horas.

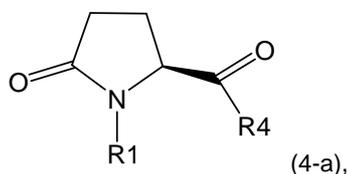
20 En otra realización, la hidrogenación usualmente se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 80 °C, más preferentemente de 40 °C a 80 °C, y de una manera muy preferible, de 50 °C a 80 °C.

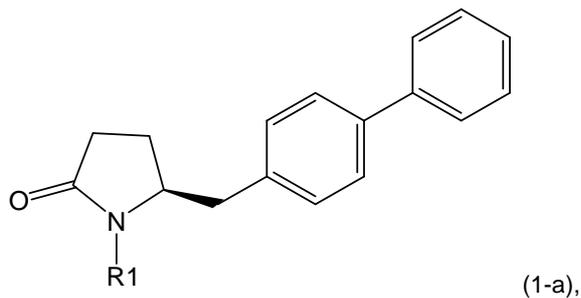
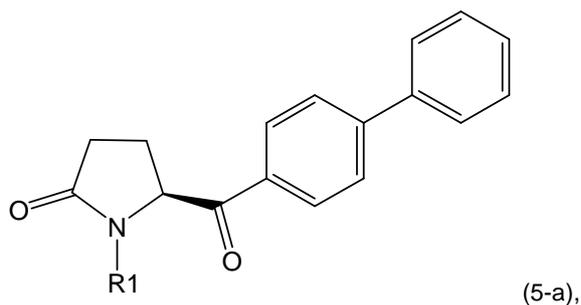
25 Se pueden utilizar los disolventes generalmente conocidos en la materia. Los disolventes preferidos son, por ejemplo, acetato de isopropilo, metil-tetrahidrofurano, tolueno, o un alcohol monovalente, tal como metanol o etanol. Más preferentemente, se utiliza tolueno. La cantidad de disolvente empleada puede ser de tal manera que la concentración de sustrato esté en el intervalo de 0,1 a 1,5 M, preferentemente de 0,2 a 0,8 M.

La cantidad de catalizador de hidrogenación para el sustrato, típicamente empleada en el proceso, puede estar en el intervalo del 1 al 30 % en peso húmedo, preferentemente del 2 al 25 % en peso húmedo, más preferentemente del 5 al 20 % en peso húmedo.

30 Dependiendo de las condiciones de reacción, la hidrogenación se puede detener en el alcohol secundario correspondiente (13) (como una mezcla de diastereoisómeros), el cual entonces se puede aislar. La reducción del carbonilo hasta el alcohol en términos generales se puede lograr utilizando agentes de reducción conocidos en la materia (por ejemplo, borohidruro de sodio). La conversión del OH hasta un grupo saliente, tal como halógeno, mediante métodos bien conocidos para una persona experta en este campo, y el siguiente tratamiento con un reactivo de hidruro (por ejemplo, con borohidruro de sodio o hidruro de di-isobutil-aluminio) produciría un compuesto de acuerdo con la fórmula (1). Si se requiere, el alcohol intermediario de acuerdo con la fórmula (13), o una sal del mismo, también se puede obtener como un solo diastereoisómero (ya sea R o S) mediante el uso, por ejemplo, de un catalizador de hidrogenación enantioselectivo / diaestereoselectivo, por ejemplo como se describe en Angew. Chem. Int. Ed 2001, 40, 40-73, en particular como se describe en el Esquema 36 del mismo.

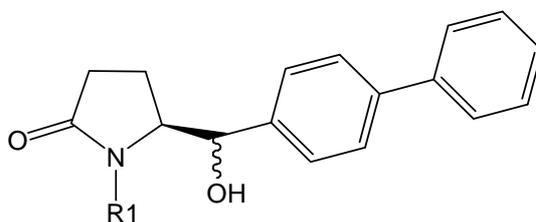
40 En las reacciones (4) \rightarrow (5) y (5) \rightarrow (1) la estereoquímica podría ser importante. En una realización preferida la configuración de los compuestos de las fórmulas (4), (5) y (1), o las sales de los mismos, está de acuerdo con las fórmulas (4-a), (5-a) y (1-a):





en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, y R4 es un grupo activador de CO, como se define anteriormente.

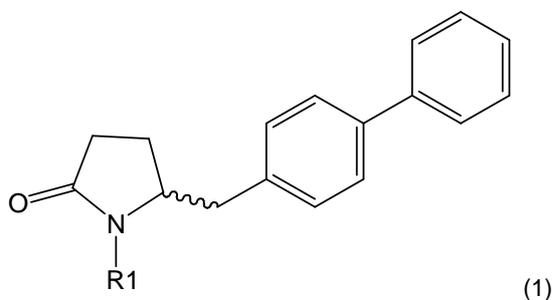
- 5 Si se produce un alcohol secundario de acuerdo con la fórmula (13), o una sal del mismo, como intermediario, preferentemente tiene una configuración como se muestra en la fórmula (13-a):



en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente.

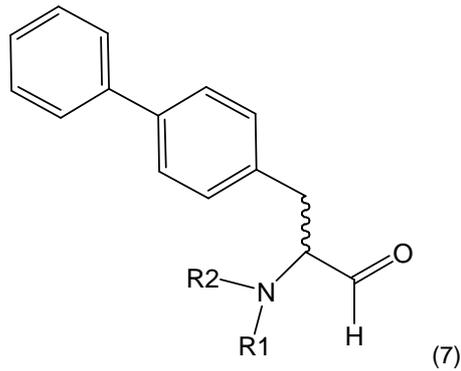
Subsección C-2: Método 2.

- 10 En otra realización, el objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo,



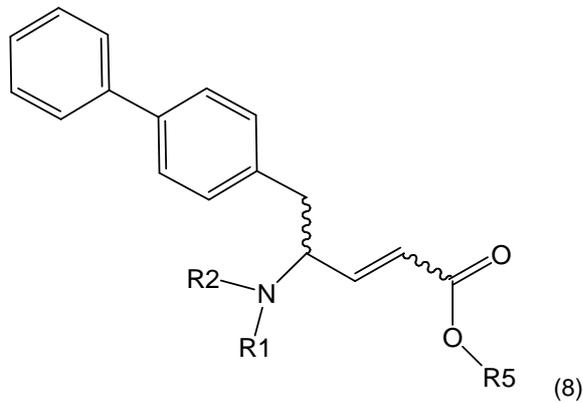
en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, que comprende los siguientes pasos:

- 15 a) proporcionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (7), o una sal del mismo,



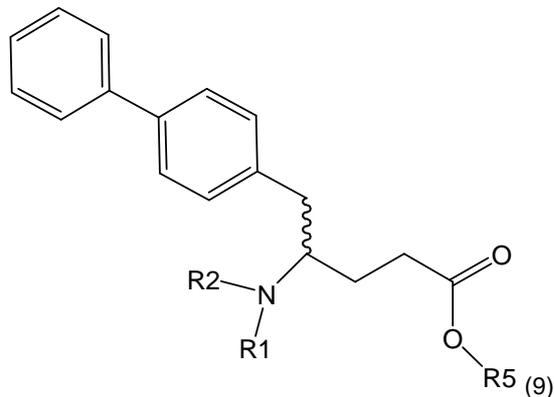
en la que R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente,

- 5 b) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (7), o una sal del mismo, en una reacción de Wittig, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (8), o una sal del mismo,



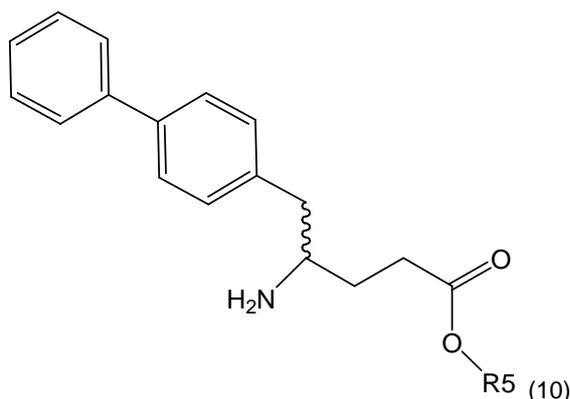
en la que R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, y R5 es hidrógeno o alquilo,

- 10 c) reducción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (8), o una sal del mismo, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (9), o una sal del mismo,



en la que R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, y R5 es hidrógeno o alquilo,

- 15 d) opcionalmente remover los grupos protectores de nitrógeno, proporcionando de esta manera un compuesto de acuerdo con la fórmula (10) o una sal del mismo:



en la que R5 es hidrógeno o alquilo, y

- 5 e) hacer reaccionar el compuesto de acuerdo con la fórmula (10) o (9), o una sal del mismo, preferentemente hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (10), en condiciones de cierre de anillo, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, preferentemente R1 es hidrógeno.

La presente invención se refiere al proceso anterior, que comprende los pasos (a) a (e). Más aún, la presente invención también se refiere al producto obtenido de acuerdo con la secuencia de reacción completa (a) a (e).

- 10 Opcionalmente, después de hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (10), o una sal del mismo, en condiciones de cierre de anillo para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno, puede seguir el tratamiento con un agente protector de nitrógeno adecuado, como se define anteriormente, para proporcionar un compuesto de la fórmula (1) en la que R1 es un grupo protector de nitrógeno.

En una realización preferida en la fórmula (7), R1 es un grupo protector de nitrógeno (como se define anteriormente en la sección A), y R2 es hidrógeno. Se aplica lo mismo a las fórmulas (8) y (9).

- 15 El compuesto de acuerdo con la fórmula (7), o una sal del mismo, se hace reaccionar en una reacción de Wittig, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (8), o una sal del mismo. En la reacción de Wittig, usualmente el aldehído de acuerdo con la fórmula (7), o una sal del mismo, se trata con un iluro de fósforo (también denominado como un fosforano) para obtener la olefina de la fórmula (8), o una sal de la misma. Los iluros de fósforo normalmente se preparan mediante el tratamiento de una sal de fosfonio con una base, y las sales de fosfonio usualmente se preparan a partir de una fosfina y un haluro de alquilo, mediante métodos bien conocidos por la persona experta en la materia.
- 20

En la presente solicitud, preferentemente se utiliza un compuesto de acuerdo con la fórmula $(Ar)_3P=CH-CO_2-R$ en la reacción de Wittig, en la que Ar es arilo y R es alquilo. En particular, se utiliza $Ph_3P=CH-CO_2-C_2H_5$ en la reacción de Wittig.

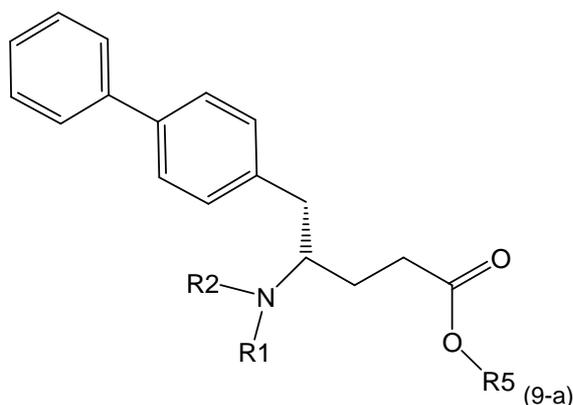
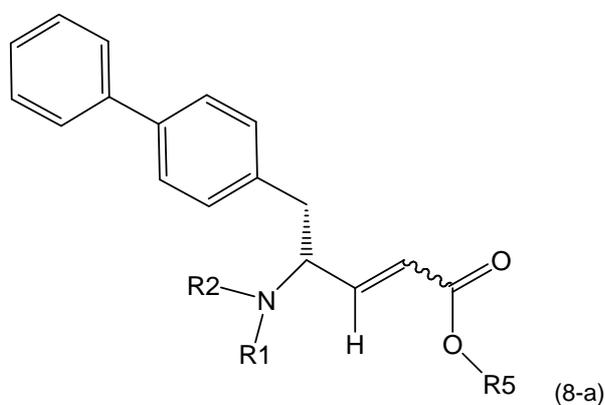
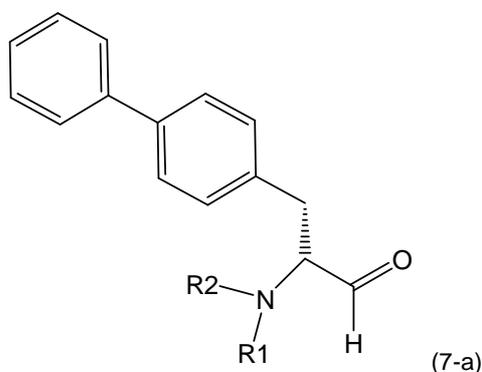
- 25 El término " " sobre las olefinas de la presente solicitud representa un enlace covalente, que comprende un estereoisómero (E) así como un estereoisómero (Z) de la olefina respectiva. Adicionalmente, también se abarcan las mezclas de los estereoisómeros (E) y (Z).

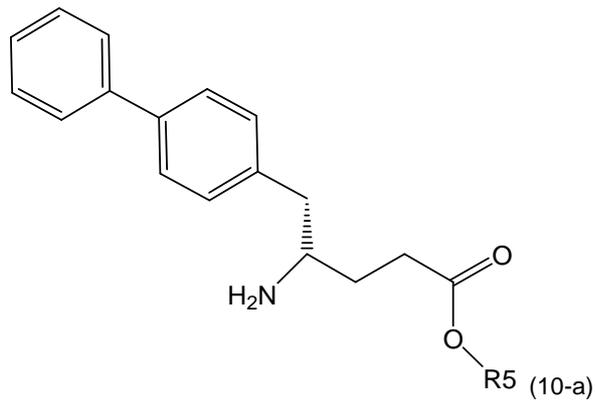
Adicionalmente, en la fórmula (8), el resto R5 es hidrógeno o alquilo. Preferentemente, R5 es alquilo C_1-C_6 , más preferentemente etilo. Se aplica lo mismo a las fórmulas (9) y (10).

- 30 El doble enlace del compuesto de acuerdo con la fórmula (8), o una sal del mismo, se hidrogena para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (9), o una sal del mismo. En términos generales, la hidrogenación se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos. Preferentemente, la hidrogenación se lleva a cabo en la presencia de Pd/C como catalizador.

- 35 La hidrogenación usualmente se lleva a cabo a una temperatura de entre 0 °C y 60 °C, preferentemente de entre 20 °C y 50 °C. La presión de hidrógeno aplicada usualmente está en el intervalo de entre 1 bar y 30 bar, preferentemente de entre 2 bar y 25 bar. El tiempo de reacción usualmente está en el intervalo de entre 1 hora y 30 horas, preferentemente de entre 5 horas y 20 horas.

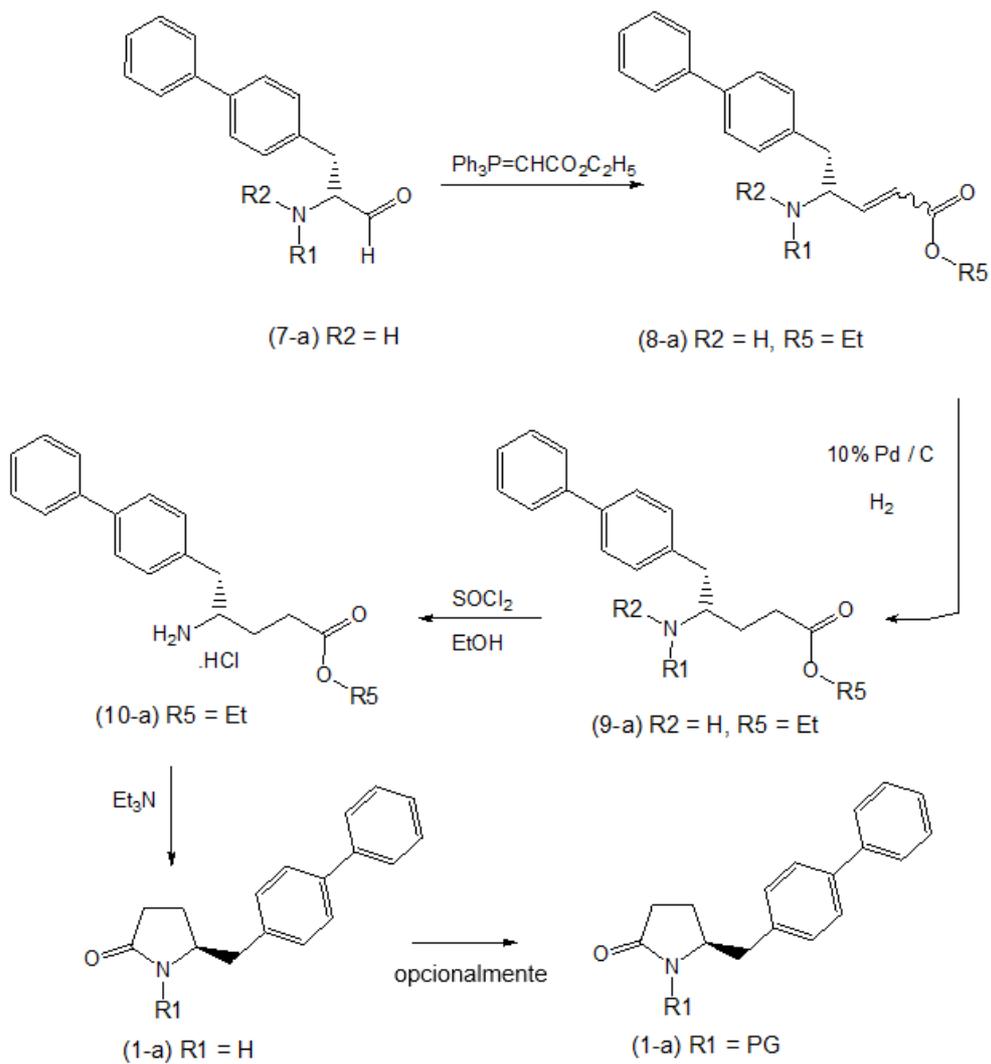
- Si cuando menos un resto R1 o R2 de la fórmula (9) es un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, se puede remover en un paso de reacción opcional, mediante métodos bien conocidos en la técnica, en particular como se describe en los libros de referencia mencionados anteriormente, en los capítulos pertinentes de los mismos, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (10). Si una realización requiere de la eliminación del grupo protector de nitrógeno, la eliminación usualmente se puede llevar a cabo mediante el empleo de los métodos conocidos. Preferentemente, el grupo protector de nitrógeno se remueve utilizando SOCl_2 , ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido trifluoro-acético. En el caso del N-bencilo, como el grupo protector de nitrógeno, se puede remover mediante hidrogenación, o con algunos agentes oxidantes adecuados, por ejemplo, nitrato de amonio cérico (CAN) o 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ).
- 5 El compuesto de acuerdo con la fórmula (10), o una sal del mismo, se somete a condiciones de cierre de anillo para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (1) o una sal del mismo. Las condiciones de cierre de anillo adecuadas son aquéllas que emplean una base. Las bases preferidas utilizadas son alquil-aminas o alcóxidos de metales alcalinos. Se prefieren en particular trietilamina o metóxido de sodio.
- 10 En las reacciones anteriores, la estereoquímica podría ser de importancia. En una realización preferida, se utilizan compuestos o sales de los mismos, que tengan una configuración como se muestra en la fórmula (7-a), (8-a), (9-a) y (10-a):
- 15





en la que, en las fórmulas anteriores, R1, R2 y R5 son como se definen anteriormente para las fórmulas (7) a (10). Adicionalmente, preferentemente se obtiene un compuesto de acuerdo con la fórmula (1-a), o una sal del mismo, como se define anteriormente.

- 5 En el Esquema 7 que se encuentra más adelante, se muestra una realización preferida para la preparación de la Lactama Clave (1), o una sal de la misma, empezando a partir del compuesto de acuerdo con la fórmula (7), o una sal del mismo.



Esquema 7

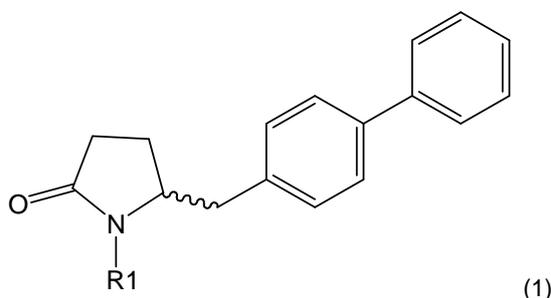
En el Esquema 7, "R1" es un grupo protector de nitrógeno, preferentemente BOC.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a las secuencias de reacción completas descritas en el Esquema 7 que convierten el compuesto de la fórmula (7-a), como se define en el presente documento, en el compuesto de la fórmula (1-a), como se define en el presente documento, pero también se refiere a cada uno de los pasos de reacción. En otra realización más, la presente invención se refiere al producto obtenido de acuerdo con la secuencia de reacción completa descrita en el Esquema 7, pero también se refiere al producto obtenido de acuerdo con cada uno de los pasos de reacción mostrados en el Esquema 7.

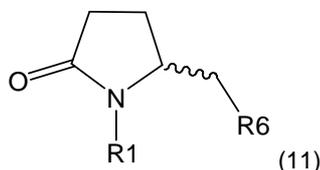
Subsección C-3: Método 3.

10 Como una alternativa para la reducción de la aril-cetona de acuerdo con la fórmula (5) que se forma en el método 1, se puede llevar a cabo la adición de un anión de bifenilo a un grupo saliente sp^3 hibridado.

Por consiguiente, un objeto adicional de la presente invención es un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo,



15 en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (11), o una sal del mismo,



en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, y R6 es un grupo saliente, como se define más adelante, con un compuesto bifenílico activado (por ejemplo, metalado), preferentemente con un haluro de bifenil-magnesio.

20 R1 puede ser un grupo protector de nitrógeno como se describe anteriormente en la sección A: La Lactama Clave (1), o una sal de la misma, como tal. Preferentemente, R1 es hidrógeno.

25 En términos generales, R6 es un grupo saliente adecuado. Los ejemplos de los grupos salientes adecuados son amino, alcoxilo (por ejemplo, metoxilo, etoxilo), carboxilato, halógeno (por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro), azida, tiocianato, nitro, cianuro, tosilato, triflato y mesilato. Preferentemente, R6 es yoduro, tosilato o mesilato.

Con respecto al término "compuesto bifenílico activado", se refiere a las explicaciones anteriores para el método 1 en la subsección C-1. Preferentemente, el compuesto bifenílico activado es un haluro de bifenil-magnesio, en especial bromuro de bifenil-magnesio.

La reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con la siguiente realización preferida, en la que R1 es hidrógeno:

30 Empezando a partir del piro-glutaminol conocido (CAS# 17342-08-4), el reemplazo del alcohol con un grupo saliente (por ejemplo, yoduro [CAS# 29266-73-7], tosilato [CAS# 51693-17-5], o mesilato), de acuerdo con los métodos bien conocidos, por ejemplo como se describen en Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", Segunda Edición, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000, en particular como se describe en los capítulos pertinentes del mismo, proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (11). La siguiente adición de haluro de bifenil-magnesio, en particular bromuro de bifenil-magnesio, (o un bifenilo metalado alternativo, por ejemplo, Li, Zn), opcionalmente en la presencia de otro metal (por ejemplo, cobre, zinc, paladio) en cantidades

35

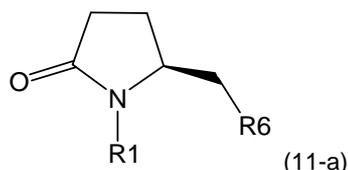
ya sea catalíticas o bien estequiométricas, proporciona el compuesto de acuerdo con la fórmula (1).

En otra realización, el acoplamiento del compuesto de la fórmula (11), o una sal del mismo, en la que R6 es un grupo saliente, preferentemente halógeno (tal como bromo o yodo) o un grupo tosilato o mesilato, con un haluro de bifenil-magnesio, tiene lugar en condiciones de reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Fe o por Mn, por ejemplo mediante el uso de FeCl₃, Fe(acac)₃ o MnCl₂, como se describe, por ejemplo, en Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43 3955-3957, en Org. Lett., 2004, 6, 1297-1299, en Chem. Commun., 2004, 2822-2823, en J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 3686-3687, en Synlett, 2001, 1901-1903 o en Synthesis, 1998, 1199-1205. Las condiciones de reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Fe Preferentemente tienen lugar mediante el uso de FeCl₃.

En otra realización más, el acoplamiento del compuesto de la fórmula (11), o una sal del mismo, en la que R6 es un grupo saliente, preferentemente halógeno (tal como bromo o yodo), o un grupo tosilato o mesilato, con un haluro de bifenil-magnesio, tiene lugar en la presencia de un aditivo de sal de metal, el cual se utiliza en cantidades catalíticas o estequiométricas. Un aditivo de sal de metal útil es, por ejemplo, una sal de cobre(I), cobre(II), zinc(II), plata(I), cadmio(II), mercurio(II), aluminio(III), galio(III), indio(III), estaño(IV), titanio(IV) o zirconio(IV). Los ejemplos de estas sales son los correspondientes cloruro, bromuro, yoduro, carbonato, hidróxido, óxido, alcanoatos de 1 a 7 átomos de carbono, tales como el acetato y propionato, alcóxidos de 1 a 7 átomos de carbono, tales como el metóxido y etóxido, trifluoroacetato, acetilacetato, nitrato, cianuro, sulfato, trifluoro-metanosulfonato, metanosulfonato, bencenosulfonato, o para-toluenosulfonato. Los aditivos de sales de metales preferidos son las sales de cobre, tales como cianuro de cobre, el cual se utiliza Preferentemente en una cantidad estequiométrica.

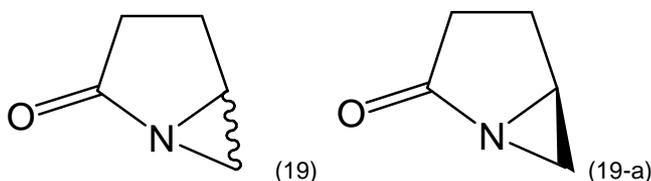
En términos generales, se puede prevenir el uso de más de un equivalente de un reactivo de Grignard (u otra especie metalada), mediante la adición de una base adicional (por ejemplo, cloruro de isopropil-magnesio o NaH), para remover el protón de NH si R1 es hidrógeno.

La estereoquímica de la reacción podría ser de interés. Preferentemente se utiliza un compuesto o una sal del mismo, que tenga una configuración de acuerdo con la fórmula (11-a):



en la que R1 y R6 se definen como anteriormente para los compuestos de acuerdo con la fórmula (11), o sales de los mismos. Adicionalmente, preferentemente se obtiene un compuesto de acuerdo con la fórmula (1-a), o una sal del mismo.

En adición al compuesto de la fórmula (1), preferentemente de la fórmula (1-a), se puede formar la aziridina correspondiente de acuerdo con la fórmula (19), preferentemente de la fórmula (19-a), o una sal de la misma, cuando R1, para el compuesto de la fórmula (11), preferentemente de la fórmula (11-a) es hidrógeno.

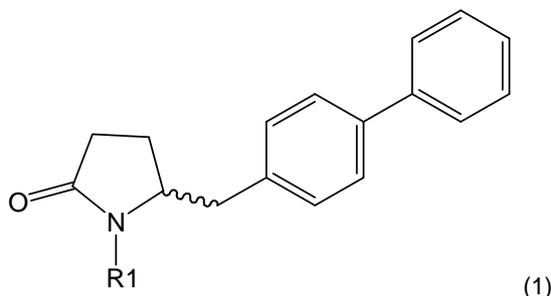


Se puede aislar el compuesto de acuerdo con la fórmula (19), el cual se describe en J. Org. Chem., 1988, 53, 4006, o una sal del mismo, permitiendo que proceda la conversión del compuesto de la fórmula (11) hasta el compuesto de la fórmula (1) en una forma por pasos. De una manera alternativa, el compuesto de la fórmula (19) se puede generar *in situ*.

Subsección C-4: Método 4.

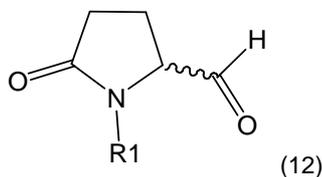
Un método de preparación alternativo de la Lactama Clave (1), o una sal de la misma, es la oxidación del alcohol primario del piroglutaminol hasta el aldehído, seguida por la adición del bifenilo activado (por ejemplo, metalado) y la eliminación del alcohol secundario (por ejemplo, mediante hidrogenación o reducción). La adición del bifenilo activado (por ejemplo, metalado) a un aldehído de la fórmula (12), o una sal del mismo, se puede lograr mediante métodos bien conocidos en este campo, por ejemplo, como se describe en J. Org. Chem., 1987, 52, 4352. Más aún, en la literatura se describen métodos para preparar los compuestos de la fórmula (12), o sales de los mismos, por ejemplo, en Biochemistry, 1985, 24, 3907.

Por consiguiente, un objeto adicional de la presente invención es un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo,



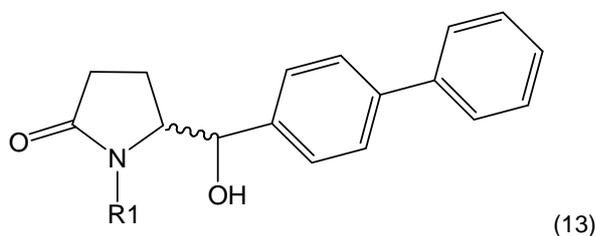
5 en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, que comprende los siguientes pasos:

a) proporcionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (12), o una sal del mismo,



en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente,

10 b) hacer reaccionar el compuesto (12), o una sal del mismo, con un compuesto bifenílico activado (por ejemplo, metalado), para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (13), o una sal del mismo,



en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, y

c) reducir el compuesto de acuerdo con la fórmula (13), o una sal del mismo, para obtener el compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo.

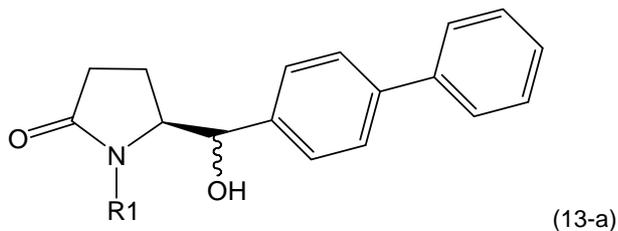
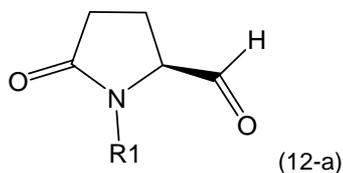
15 En otra realización, la presente invención se refiere al proceso anterior, que comprende los pasos (a) a (c), y también se refiere a cada uno de los pasos de reacción (a) a (c) reivindicados. En otra realización más, la presente invención también se refiere al producto obtenido de acuerdo con cada uno de los pasos de reacción (a) a (c) reivindicados y al producto obtenido de acuerdo con la secuencia de reacción completa (a) a (c).

20 R1 puede ser un grupo protector de nitrógeno como se describe anteriormente en la sección A: La Lactama Clave (1), o una sal de la misma, como tal. Preferentemente, R1 es hidrógeno.

Con respecto al término "compuesto bifenílico activado" se refiere a las explicaciones anteriores para el método 1 en la sección C-1. Preferentemente el compuesto bifenílico activado es un bifenilo metalado, por ejemplo, haluro de bifenil-magnesio, en especial bromuro de bifenil-magnesio.

25 El alcohol secundario de acuerdo con la fórmula (13), o una sal del mismo, en términos generales, se puede reducir de acuerdo con los métodos conocidos. En una realización preferida, el grupo OH se convierte en un grupo saliente. Los grupos salientes preferidos se describen anteriormente en la subsección C-4. El siguiente tratamiento con un agente reductor conduciría a un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo. Los agentes de reducción adecuados se describen, por ejemplo, anteriormente en la subsección C-1.

En una realización preferida, los compuestos (12) y (13), o las sales de los mismos, tienen una configuración de acuerdo con las fórmulas (12-a) y (13-a):



- 5 en la que R1 se define como anteriormente para los compuestos (12) y (13). Adicionalmente, preferentemente se obtiene un compuesto de acuerdo con la fórmula (1-a), o una sal del mismo.

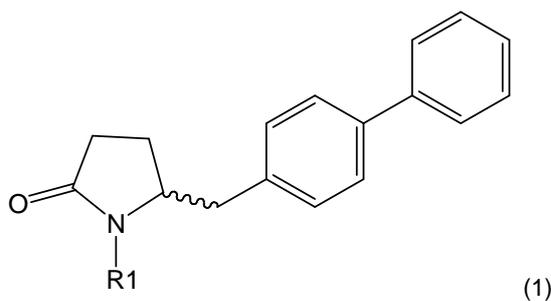
La preparación de los compuestos de la fórmula (12) se describe en la literatura, por ejemplo en *Biochemistry*, 1985, 24, 3907.

- 10 En una realización preferida, la reacción de un compuesto de la fórmula (12) para proporcionar un compuesto de la fórmula (13) es análoga a la adición de Grignard descrita en *JOC* 1987, 52, 4352.

Subsección C-5: Método 5.

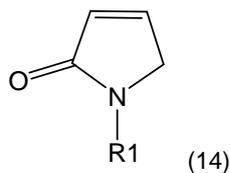
Un método de preparación alternativo de la Lactama Clave (1) es una reacción empezando a partir de la 1,5-dihidropirrol-2-ona, o una sal de la misma, empleando una hidrogenación quimio- y enantio-selectiva como el paso clave.

- 15 Por consiguiente, un objeto adicional de la presente invención es un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo,



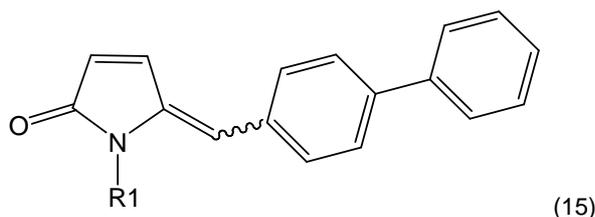
en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, que comprende los siguientes pasos:

- a) proporcionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (14), o una sal del mismo,

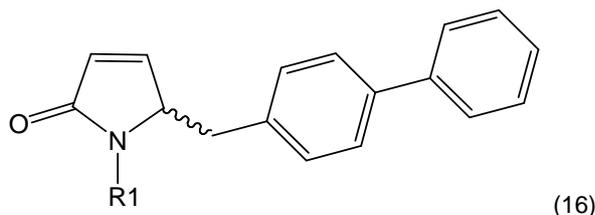


20

- b) hacer reaccionar el compuesto de acuerdo con la fórmula (14), o una sal del mismo, con 4-formil-bifenilo para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (15), o una sal del mismo,



c) hidrogenar el compuesto (15), o una sal del mismo, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (16), o una sal del mismo,



5 y

d) reducir el compuesto de acuerdo con la fórmula (16), o una sal del mismo, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo, en la que en las fórmulas (14) a (16), R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente.

10 En otra realización, la presente invención se refiere al proceso anterior, que comprende los pasos (a) a (d), y también se refiere a cada uno de los pasos de reacción (a) a (d) reivindicados. En otra realización más, la presente invención también se refiere al producto obtenido de acuerdo con cada uno de los pasos de reacción (a) a (d) reivindicados y al producto obtenido de acuerdo con la secuencia de reacción completa.

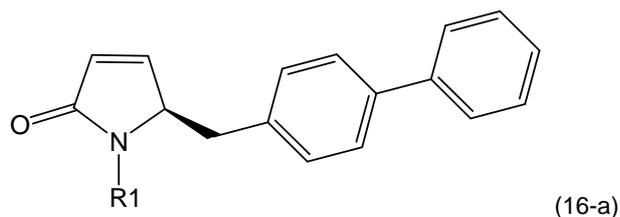
15 R1 puede ser un grupo protector de nitrógeno como se describe anteriormente en la sección A: La Lactama Clave (1), o una sal de la misma, como tal. Preferentemente, R1 es hidrógeno.

La reacción del compuesto de acuerdo con la fórmula (14), o una sal del mismo, con 4-formil-bifenilo Preferentemente se lleva a cabo en la presencia de una base, en particular hidróxido de sodio.

20 La hidrogenación del compuesto (15), o una sal del mismo, para obtener el compuesto (16), o una sal del mismo, preferentemente se lleva a cabo mediante una hidrogenación enantioselectiva, preferentemente como se describe más adelante.

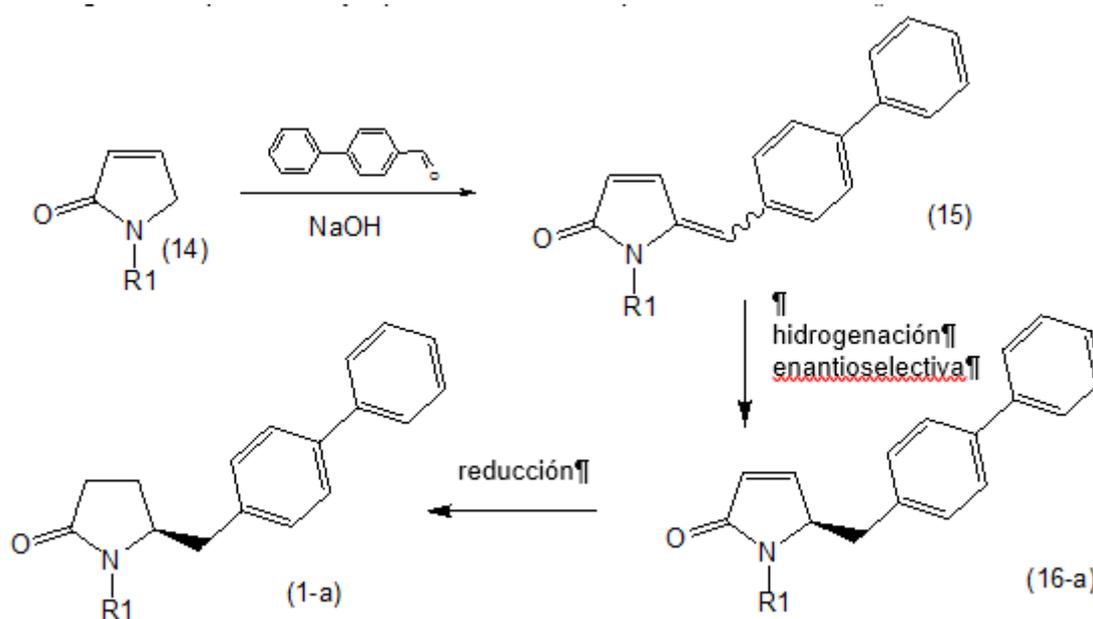
25 La hidrogenación del compuesto (16), o una sal del mismo, para obtener el compuesto (1), o una sal del mismo, preferentemente se lleva a cabo con paladio sobre carbón como catalizador. De una manera alternativa, un compuesto de la fórmula (16), o una sal del mismo, se puede convertir en un compuesto de la fórmula (1), o una sal del mismo, en condiciones de reducción, por ejemplo, mediante el uso de un agente reductor de hidruro, tal como NaBH₄-NiCl₂, NaBH₄-BiCl₃, o NaBH₄-InCl₃.

En una realización preferida, la configuración del compuesto (16), o una sal del mismo, está de acuerdo con la fórmula (16-a):



30 en la que R1 es como se define anteriormente en la fórmula (16). Adicionalmente, preferentemente se obtiene un compuesto de acuerdo con la fórmula (1-a), o una sal del mismo.

En el siguiente Esquema 8 se ejemplifica una realización preferida del método 5.



Esquema 8

En otra realización, la presente invención se refiere a las secuencias de reacción completas descritas en el Esquema 8, que convierten el compuesto de la fórmula (14), como se define en el presente documento, en el compuesto de la fórmula (1-a), como se define en el presente documento, y también se refiere a cada uno de los pasos de reacción reivindicados mostrados en el Esquema 8. En otra realización más, la presente invención se refiere al producto obtenido de acuerdo con la secuencia de reacción completa descrita en el Esquema 8, y también se refiere al producto obtenido de acuerdo con cada uno de los pasos de reacción reivindicados mostrados en el Esquema 8.

El compuesto de la fórmula (14), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno está comercialmente disponible, por ejemplo con proveedores tales como J & W PharmaLab LLC. El tratamiento de un compuesto de la fórmula (14), en la que R1 es H, con un agente protector de nitrógeno adecuado, como se define anteriormente, para proteger al nitrógeno con un grupo protector PG, se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

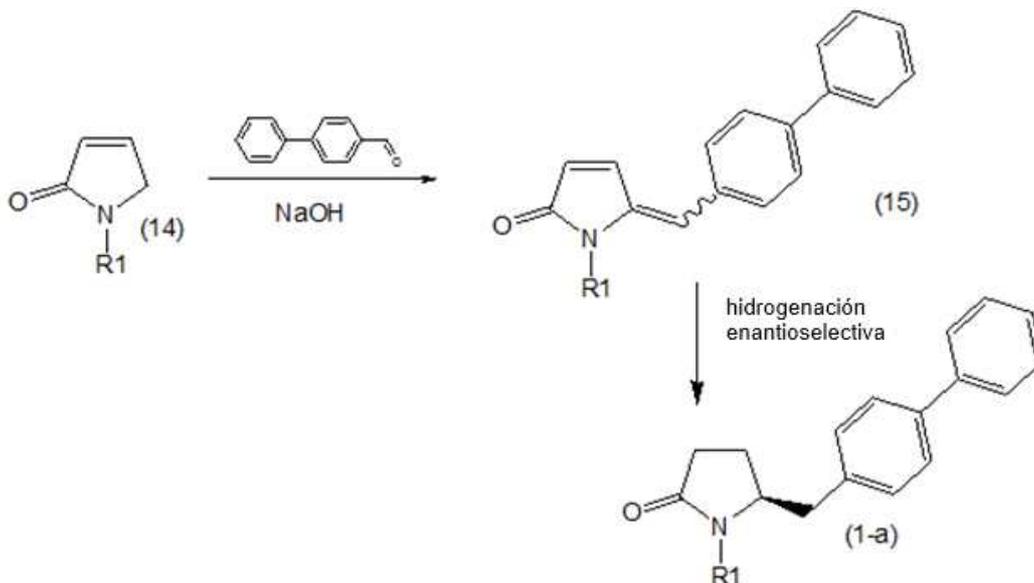
La conversión de un compuesto de la fórmula (14), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, hasta un compuesto de la fórmula (15), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, se puede lograr mediante la reacción con bifenil-4-carbaldehído en la presencia de una base, tal como una base de metal alcalino (por ejemplo, NaOH o KOH), por ejemplo, como se describe en J. Org. Chem., 2002, 67 (14), 4702, en Synthesis, 2004, (10), 1560, y en Synth. Commun., 2002, 32 (7), 1031.

La hidrogenación quimioselectiva y enantioselectiva de un compuesto de la fórmula (15), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, hasta un compuesto de la fórmula (16-a), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, se puede lograr mediante el uso de, por ejemplo, condiciones de hidrogenación asimétrica empleadas para los sustratos de enamida, tales como las condiciones descritas en Tetrahedron Asymm., 1991, 2(1), 51, en particular para los compuestos de las fórmula 8a y 8b del mismo, o como se describe en J Org Chem 1994, 59(2), 297.

La reducción del compuesto de la fórmula (16-a), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, hasta el compuesto de la fórmula (1-a), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, se puede efectuar, por ejemplo, en condiciones de hidrogenación, por ejemplo, mediante el uso de Pd/C como se describe, por ejemplo, en Synthesis, 1993, 216, o mediante el uso de un agente reductor, por ejemplo mediante el uso de un reactivo de hidruro, tal como NaBH₄, como se describe, por ejemplo, en J. Org. Chem, 2006, 71(5), 2173, en particular, como se describe en la conversión del compuesto 8 hasta el compuesto 15, en el mismo.

Una realización preferida del método descrito en el Esquema 8 se refiere a compuestos en la que R1 es hidrógeno. Una realización preferida adicional del método descrito en el Esquema 8 se refiere a compuestos en la que R1 es hidrógeno y en la que la reducción del compuesto (16-a) hasta (1-a) tiene lugar con Pd/C e hidrógeno.

De una manera alternativa, un compuesto de la fórmula (14), o una sal del mismo, se puede convertir en un compuesto de la fórmula (1), preferentemente de la fórmula (1-a), o sales del mismo, como se detalla en los Esquemas 9 a 12 más adelante. En una realización preferida de los métodos descritos en los Esquemas 9 a 12, R1 para los compuestos de los mismos es hidrógeno.



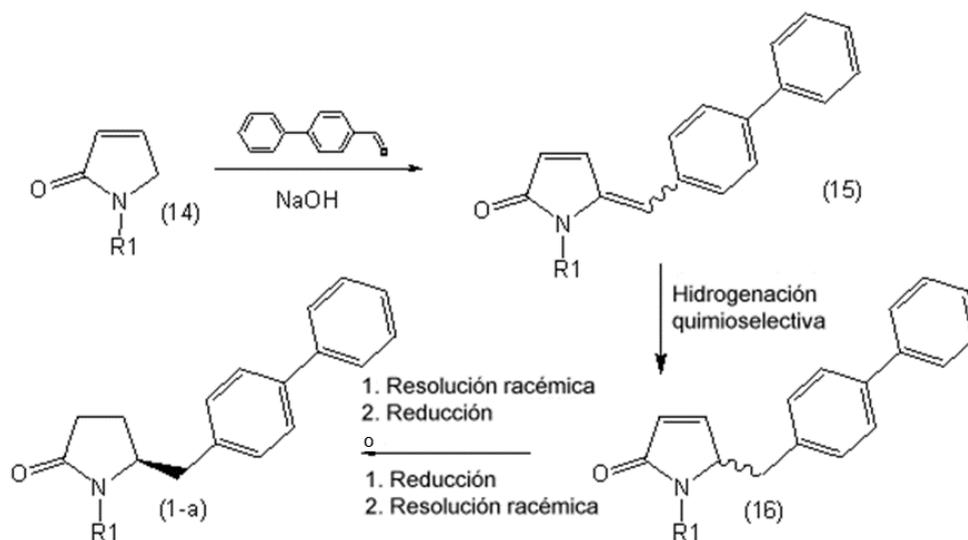
5

Esquema 9

En otra realización, la presente invención se refiere a las secuencias de reacción completas descritas en el Esquema 9, que convierten el compuesto de la fórmula (14), como se define en el presente documento, hasta el compuesto de la fórmula (1-a), como se define en el presente documento, y también se refiere a cada uno de los pasos de reacción mostrados reivindicados en el Esquema 9. En otra realización más, la presente invención se refiere al producto obtenido de acuerdo con la secuencia de reacción completa descrita en el Esquema 9, y también se refiere al producto obtenido de acuerdo con cada uno de los pasos de reacción reivindicados mostrados en el Esquema 9.

El Esquema 9 abarca una realización particular del Esquema 8, en la que la hidrogenación enantioselectiva del compuesto de la fórmula (15), como se detalla anteriormente, conduce directamente al compuesto de la fórmula (1-a). Es decir, esta realización se refiere a la hidrogenación enantioselectiva del compuesto de la fórmula (15), o una sal del mismo, en la que no hay quimioselectividad y, por consiguiente, ambos enlaces C=C endo y exo de la fracción de pirrolidina se reducen bajo las condiciones de hidrogenación enantioselectivas.

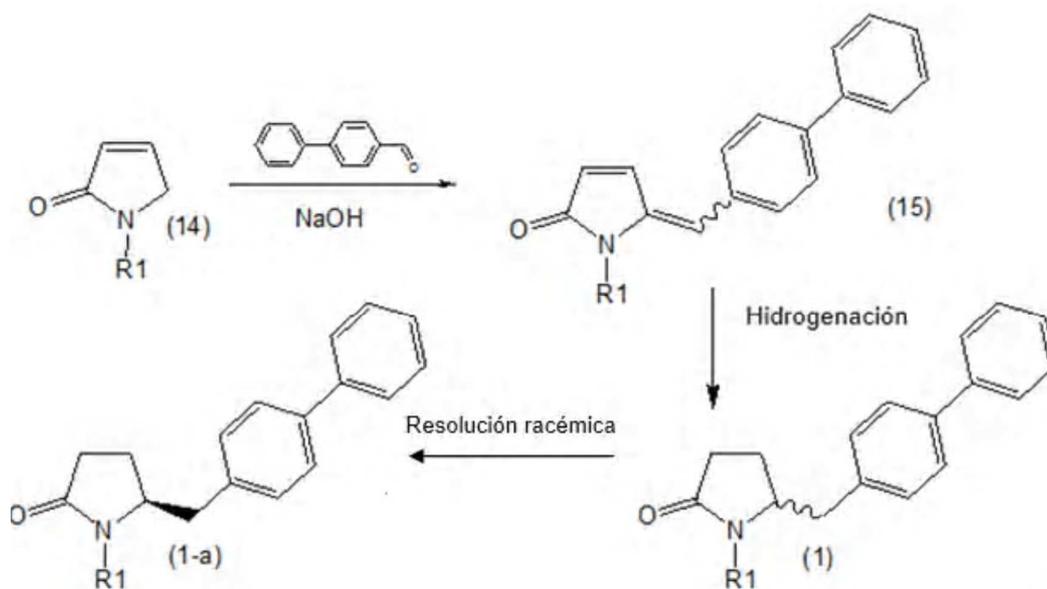
15



Esquema 10

En otra realización, la presente invención se refiere a las secuencias de reacción completas descritas en el Esquema 10 que convierten el compuesto de la fórmula (14), como se define en el presente documento, en el compuesto de la fórmula (1-a), como se define en el presente documento, y también se refiere a cada uno de los pasos de reacción reivindicados mostrados en el Esquema 10. En otra realización más, la presente invención se refiere al producto obtenido de acuerdo con la secuencia de reacción completa descrita en el Esquema 10, y también se refiere al producto obtenido de acuerdo con cada uno de los pasos de reacción reivindicados mostrados en el Esquema 10.

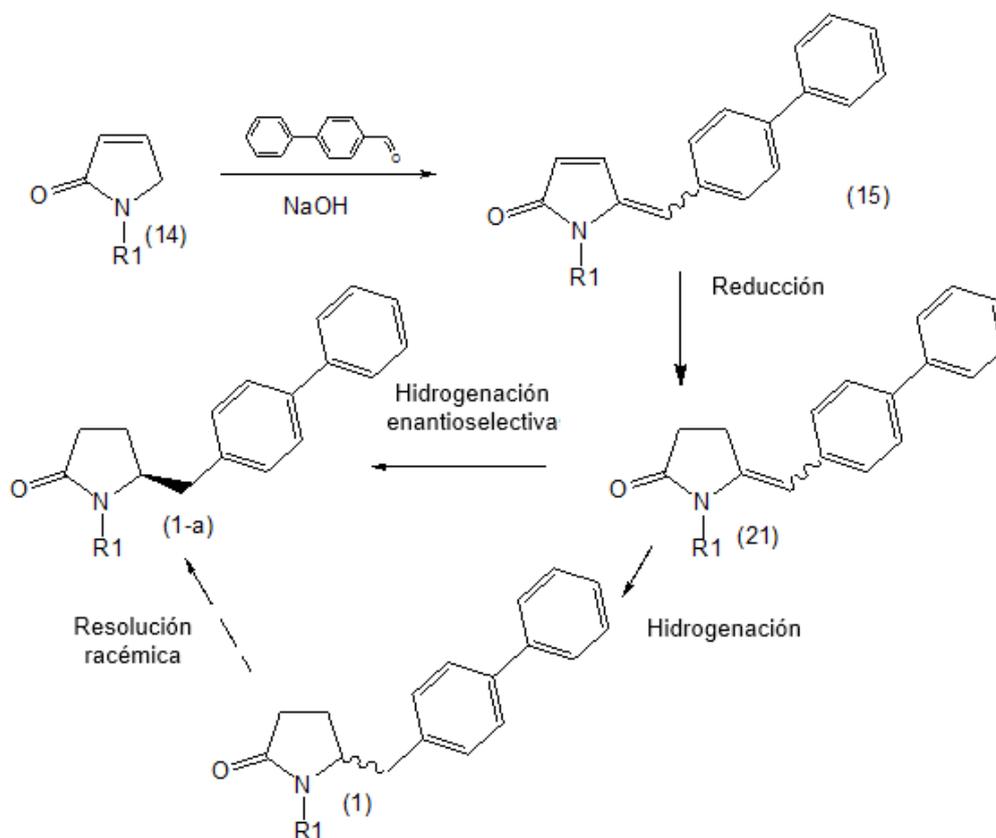
El Esquema 10 describe una ruta alternativa, en la que la reducción de un compuesto de la fórmula 15, o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, es quimioselectiva y proporciona el compuesto de la fórmula (16), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno. Esta hidrogenación quimioselectiva se puede llevar a cabo, por ejemplo, en condiciones que empleen $\text{Na}_2(\text{S}_2\text{O}_4)$ y NaHCO_3 en N,N-dimetilformamida, como se describe en Monatshefte fuer Chemie 1995, 126(3), 355, en Monatshefte fuer Chemie 1986, 117(2), 185 y en Liebigs Annalen der Chemie, 1986, 1241. De una manera alternativa, se puede lograr mediante el uso de Pd/C, por ejemplo, como se describe en Helv. Chim. Acta, 1987, 70(8), 2098. La resolución racémica del compuesto de la fórmula (16), o una sal del mismo, por ejemplo, como se describe para el compuesto de la fórmula 5 en Helv Chim Acta 1987, 70, 2098, y la subsiguiente reducción del compuesto resultante de la fórmula (16-a), por ejemplo, bajo las mismas condiciones de reacción descritas en el Esquema 8, pueden conducir al compuesto de la fórmula (1-a), o una sal del mismo. Estos dos últimos pasos de resolución racémica y reducción, se pueden llevar a cabo en un orden inverso, es decir, reducción del compuesto de la fórmula (16), o una sal del mismo, por ejemplo bajo las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente para el compuesto de la fórmula (16-a) en el Esquema 8, seguida por resolución racémica del compuesto de la fórmula (1), o una sal del mismo, por ejemplo, bajo las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente para el compuesto de la fórmula (16).



Esquema 11

En otra realización, la presente invención se refiere a las secuencias de reacción completas descritas en el Esquema 11, que convierten el compuesto de la fórmula (14), como se define en el presente documento, en el compuesto de la fórmula (1-a), como se define en el presente documento, y también se refiere a cada uno de los pasos de reacción reivindicados mostrados en el Esquema 11. En otra realización más, la presente invención se refiere al producto obtenido de acuerdo con la secuencia de reacción completa descrita en el Esquema 11, y también se refiere al producto obtenido de acuerdo con cada uno de los pasos de reacción reivindicados mostrados en el Esquema 11.

Otra ruta alternativa para convertir el compuesto de la fórmula (14), o una sal del mismo, en el compuesto de la fórmula (1-a), o una sal del mismo, se detalla en el Esquema 11. De acuerdo con esta ruta, la reducción del compuesto de la fórmula (15), como se define anteriormente, o una sal del mismo conduce directamente al compuesto de la fórmula (1), como se define en el presente documento, o una sal del mismo. Esta reducción se puede lograr, por ejemplo, en condiciones de hidrogenación convencionales, tales como Pd/C e hidrógeno. Subsecuentemente, la resolución racémica, como se describe anteriormente, puede conducir al compuesto de la fórmula (1-a), como se define en el presente documento, o una sal del mismo.



Esquema 12

En otra realización, la presente invención se refiere a las secuencias de reacción completas descritas en el Esquema 12, que convierten el compuesto de la fórmula (14), como se define en el presente documento, en el compuesto de la fórmula (1-a), como se define en el presente documento, y también se refiere a cada uno de los pasos de reacción reivindicados mostrados en el Esquema 12. En otra realización más, la presente invención se refiere al producto obtenido de acuerdo con la secuencia de reacción completa descrita en el Esquema 12, y también se refiere al producto obtenido de acuerdo con cada uno de los pasos de reacción mostrados reivindicados en el Esquema 12.

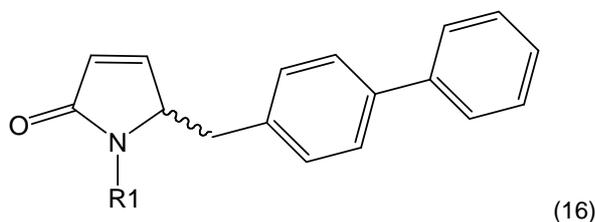
De acuerdo con el Esquema 12, el compuesto de la fórmula (15), como se define en el presente documento, o una sal del mismo, de una manera alternativa, se puede reducir quimiosselectivamente hasta el compuesto de la fórmula (21), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno. Esta reducción se puede efectuar, por ejemplo, como se describe para el compuesto de la fórmula (16-a) en el Esquema 8. Subsecuentemente, el compuesto de la fórmula (21), como se describe en el presente documento, o una sal del mismo, se puede convertir en el compuesto de la fórmula (1-a), o una sal del mismo, en condiciones de reacción de hidrogenación enantioselectiva, por ejemplo, como se describe en J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1998, 1403, en particular como se describe para los compuestos 7a-d del mismo. De una manera alternativa, la hidrogenación convencional, por ejemplo mediante el uso de Pd/C e hidrógeno, del compuesto mencionado de la fórmula (21), o una sal del mismo, puede proporcionar el compuesto de la fórmula (1) o una sal del mismo. La resolución racémica, como se describe anteriormente, puede conducir al compuesto de la fórmula (1-a), como se define en el presente documento, o una sal del mismo.

Subsección C-6: Método 6.

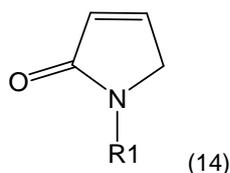
El método 6 para preparar la Lactama Clave (1), o una sal de la misma, también comprende el paso de reacción de reducir un compuesto de acuerdo con la fórmula (16), o una sal del mismo. Sin embargo, el método para preparar el compuesto (16), o una sal del mismo, difiere del método 5.

El método 6 comprende una síntesis a partir de la 1,5-dihidro-pirrol-2-ona, o una sal de la misma, opcionalmente utilizando un catalizador de transferencia de fases quiral para establecer la configuración deseada en el centro quiral del compuesto de la fórmula (16). La subsiguiente reducción, por ejemplo mediante hidrogenación, por ejemplo, como se describe anteriormente para un compuesto de la fórmula (16-a) en el Esquema 8, proporciona la Lactama Clave (1), o una sal de la misma.

Por consiguiente, un objeto adicional de la presente invención es un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (16), o una sal del mismo,



que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (14), o una sal del mismo,



5

con un 4-metil-bifenilo activado, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (16), o una sal del mismo, en la presencia de una base, preferentemente en la presencia de una base y un catalizador de transferencia de fases quiral, en la que, en las fórmulas (14) y (16), R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente.

10 R1 puede ser un grupo protector de nitrógeno como se describe anteriormente en la sección A: La Lactama Clave (1), o una sal de la misma, como tal. Preferentemente, R1 es hidrógeno.

Preferentemente, se utiliza un catalizador de transferencia de fases quiral para producir el compuesto (16), o una sal del mismo, que tiene una configuración como se muestra en la fórmula (16-a). Preferentemente se produce la Lactama Clave, o una sal de la misma, que tiene una configuración de acuerdo con la fórmula (1-a).

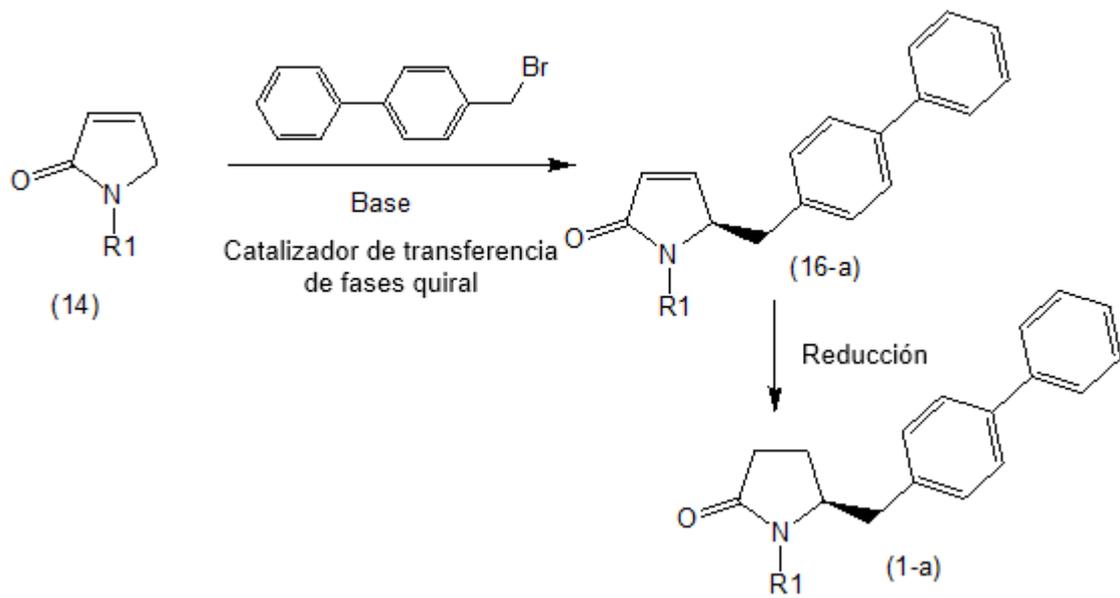
15 En términos generales, son adecuados los catalizadores de transferencia de fases conocidos. Los ejemplos de los catalizadores de transferencia de fases quirales incluyen éteres de corona quirales o, más preferentemente, alcaloides de cincona. Los ejemplos específicos de los catalizadores de transferencia de fases quirales adecuados se dan en la Publicación 17, páginas 1 a 15 de "Industrial Phase -Transfer Catalysis", publicada por PTC Communications, Inc., 900 Briggs Road, Suite 145, Mt. Laurel, NJ 08054 EUA.

20 El 4-metil-bifenilo activado es un compuesto de la fórmula Ph-Ph-CH₂-X, en la que X es un grupo saliente. En términos generales, se aplican las explicaciones dadas anteriormente en la subsección C-3 para los grupos salientes. Preferentemente, X es halógeno, en especial bromuro.

25 En una realización preferida, la base utilizada en este paso es una base de alquil-litio, tal como BuLi, o un hidróxido de metal alcalino, tal como KOH, o es LDA.; por ejemplo, como se describe en Synlett, 2003, (2), 271, en Synlett, 2004, (2), 247 y en Perkin Transactions 1, 1990, (8), 2350.

En una realización particular de esta ruta, se pueden resolver los compuestos de la fórmula (16) o (1), o sales de los mismos, como se detalla en la subsección C-5, para proporcionar los compuestos de la fórmula (16-a) o (1-a), o sales de los mismos, respectivamente.

Una realización preferida del método 6 se ejemplifica en el siguiente Esquema 13.



Esquema 13

En otra realización, la presente invención se refiere a las secuencias de reacción completas descritas en el Esquema 13, que convierten el compuesto de la fórmula (14), como se define en el presente documento, en el compuesto de la fórmula (1-a), como se define en el presente documento, y también se refiere a cada uno de los pasos de reacción reivindicados mostrados en el Esquema 13. En otra realización más, la presente invención se refiere al producto obtenido de acuerdo con la secuencia de reacción completa descrita en el Esquema 13, y también se refiere al producto obtenido de acuerdo con cada uno de los pasos de reacción reivindicados mostrados en el Esquema 13.

Una realización preferida del método descrito en el Esquema 13 se refiere a compuestos en la que R1 es hidrógeno. Una realización preferida adicional del método descrito en el Esquema 13 se refiere a compuestos en la que R1 es hidrógeno, y en la que la reducción del compuesto (16-a) hasta el (1-a) tiene lugar con Pd/C e hidrógeno.

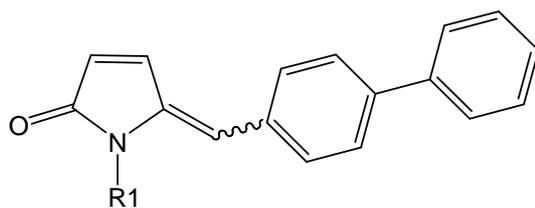
Las bases y catalizadores de transferencia quiral particularmente preferidos del primer paso (conversión de un compuesto de la fórmula (14), o una sal del mismo, en un compuesto de la fórmula (16-a), o una sal del mismo), en esta realización, se seleccionan, por ejemplo, a partir del grupo de bases y catalizadores quirales anteriormente mencionados. La subsiguiente reducción del compuesto de la fórmula (16-a), o una sal del mismo, para proporcionar el compuesto de la fórmula (1-a), o una sal del mismo, se puede llevar a cabo, por ejemplo, en condiciones de hidrogenación, mediante el uso de Pd/C, o como se describe en la subsección C-5 anterior.

Subsección C-7: Método 7.

El método 7 para preparar la Lactama Clave (1), o una sal de la misma, también comprende los pasos de reacción de hidrogenar un compuesto de acuerdo con la fórmula (15), o una sal del mismo, para obtener el compuesto (16), o una sal del mismo, y reducir un compuesto de acuerdo con la fórmula (16), o una sal del mismo, para obtener la Lactama Clave (1), o una sal de la misma. Sin embargo, el método para preparar el compuesto (15), o una sal del mismo, difiere del método 5.

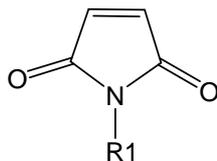
El método 7 empieza a partir de una succinimida N-prottegida, o una sal de la misma, seguida por una hidrogenación quimiosselectiva y enantioselectiva como el paso clave.

Por consiguiente, un objeto adicional de la presente invención es un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (15), o una sal del mismo,



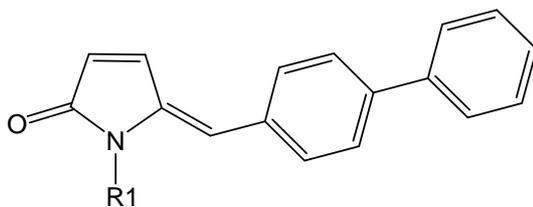
(15)

en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (17), o una sal del mismo,



(17)

- 5 con un reactivo organometálico derivado del 4-metil-bifenilo, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (15), o una sal del mismo. En una realización preferida de acuerdo con este proceso, el compuesto de la fórmula (15) tiene la siguiente estereoquímica:



(15-a)

en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente.

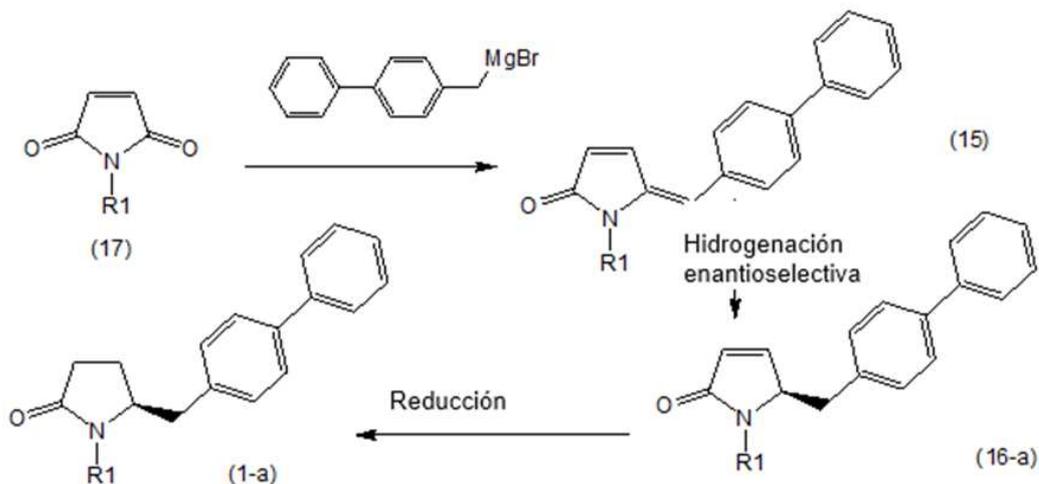
- 10 Preferentemente, R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se describe anteriormente en la sección A: La Lactama Clave (1), o una sal de la misma, como tal. En particular, R1 es pivaloilo o BOC.

- 15 El reactivo organometálico derivado a partir del 4-metil-bifenilo Preferentemente es un compuesto de la fórmula Ph-Ph-CH₂-Y, preferentemente 4-bifenil-CH₂-Y, en la que y es un grupo nucleofílico. Los compuestos preferidos de la fórmula Ph-Ph-CH₂-Y, preferentemente 4-bifenil-CH₂-Y, son, por ejemplo, haluros de 4-bifenilmetil-magnesio (reactivos de Grignard). El grupo nucleofílico y es Preferentemente un grupo MX, en la que X es un halógeno y M es Mg o Zn. Los haluros adecuados en términos generales son cloruro, bromuro y yoduro, en la que se prefiere en especial el bromuro.

- 20 Otros ejemplos para los reactivos organometálicos derivados a partir del 4-metil-bifenilo son 4-bifenilmetil-litio, cuprato de 4-bifenilmetilo (cupratos de bajo y alto orden), 4-bifenilmetil-zinc. Estos compuestos se pueden utilizar individualmente o en la presencia de otro metal, por ejemplo, cobre, zinc, paladio, platino, hierro, iridio, o rutenio.

Preferentemente, en la fórmula anterior, y es MgBr (bromuro de 4-bifenilmetil-magnesio).

Una realización preferida del método 7 se ejemplifica en el siguiente Esquema 14.



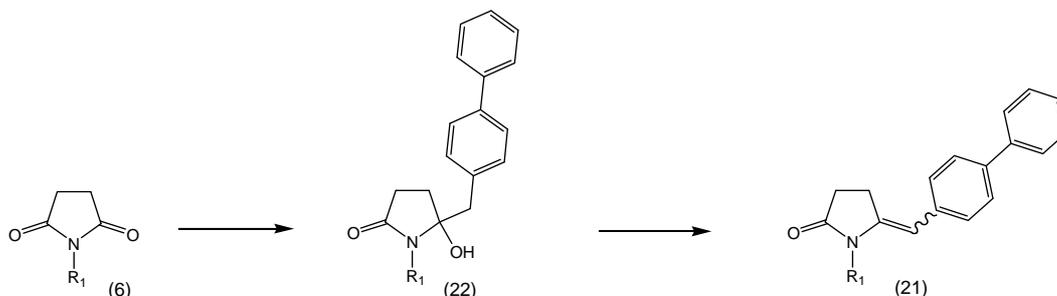
Esquema 14

En otra realización, la presente invención se refiere a las secuencias de reacción completas descritas en el Esquema 14, que convierten el compuesto de la fórmula (17), como se define en el presente documento, en el compuesto de la fórmula (1-a), como se define en el presente documento, y también se refiere a cada uno de los pasos de reacción reivindicados mostrados en el Esquema 14. En otra realización más, la presente invención se refiere al producto obtenido de acuerdo con la secuencia de reacción completa descrita en el Esquema 14, y también se refiere al producto obtenido de acuerdo con cada uno de los pasos de reacción reivindicados mostrados en el Esquema 14.

En esta realización, un compuesto de la fórmula (15), o una sal del mismo, se prepara a partir de un compuesto de la fórmula (17), o una sal del mismo, en condiciones de Grignard, por ejemplo, análogas a aquéllas descritas en Perkin Transactions 1, 1993, (21), 2567. En seguida, el compuesto de la fórmula (15), o una sal del mismo, se puede convertir en el compuesto de la fórmula (16-a), o una sal del mismo, mediante hidrogenación enantioselectiva, por ejemplo, como se describe anteriormente. La reducción adicional del compuesto de la fórmula (16-a), o una sal del mismo, para proporcionar el compuesto de la fórmula (1-a), o una sal del mismo, se puede llevar a cabo, por ejemplo, en condiciones de hidrogenación. En una realización preferida, la reducción del compuesto de la fórmula (16-a), o una sal del mismo, se logra mediante el uso de Pd/C. De una manera alternativa, el compuesto de la fórmula (15), el cual se prepara a partir de un compuesto de la fórmula (17) como se describe anteriormente, se puede convertir en el compuesto de la fórmula (1), preferentemente de la fórmula (1-a), como se describe en los Esquemas 9 a 12.

20 Subsección C-8: Método 8.

En otra realización más de la presente invención, el compuesto de la fórmula (21), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se describe anteriormente, se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula (6), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, como se describe en Esquema 14.



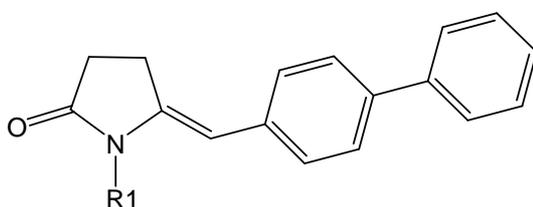
25

Esquema 14

En otra realización, la presente invención se refiere a las secuencias de reacción completas descritas en el Esquema 14, que convierten el compuesto de la fórmula (6), como se define en el presente documento, en el compuesto de la fórmula (21), como se define en el presente documento, y también se refiere a cada uno de los pasos de reacción mostrados en el Esquema 14. En otra realización más, la presente invención se refiere al producto obtenido de acuerdo con la secuencia de reacción completa descrita en el Esquema 14, y también se refiere al producto obtenido de acuerdo con cada uno de los pasos de reacción mostrados en el Esquema 14.

En esta realización, un compuesto de la fórmula (22), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, se prepara a partir de un compuesto de la fórmula (6), o una sal del mismo, en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, mediante el uso de un reactivo organometálico derivado a partir del 4-metil-bifenilo, como se describe anteriormente. En seguida, el compuesto de la fórmula (22), o una sal del mismo, se convierte en el compuesto de la fórmula (21), en la que R1 es como se describe anteriormente, o una sal del mismo, en condiciones de deshidratación, por ejemplo mediante el uso del reactivo de Burgess. De una manera alternativa, el alcohol terciario se puede activar, por ejemplo mediante su mesilación y el subsiguiente tratamiento con una base, por ejemplo, NaOH, para proporcionar el compuesto de la fórmula (21) o una sal del mismo.

En una realización preferida de acuerdo con el proceso ilustrado en el Esquema 14, el compuesto de la fórmula (21) tiene la siguiente estereoquímica:



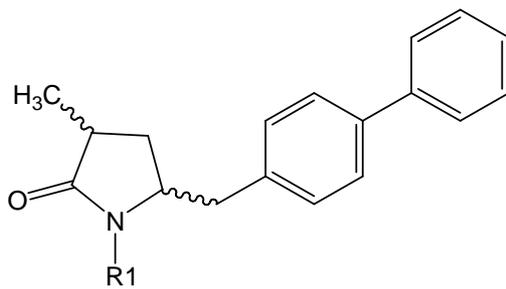
en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente.

El compuesto de la fórmula (21), o una sal del mismo, preferentemente de la fórmula (21-a), se puede convertir en el compuesto de la fórmula (1), o una sal del mismo, preferentemente de la fórmula (1-a), o una sal del mismo, por ejemplo, como se describe anteriormente.

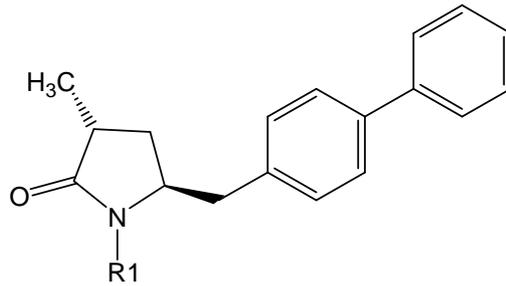
Sección D: Compuestos novedosos e inventivos que se presentan en una de las secciones anteriores.

En los procesos mostrados anteriormente están involucrados varios compuestos novedosos e inventivos. En consecuencia, los objetos adicionales de la presente invención son los compuestos mostrados enseguida.

Un compuesto de acuerdo con la fórmula (2), o una sal del mismo,

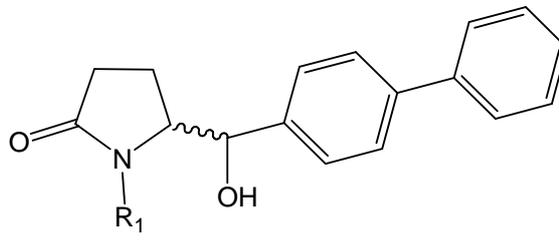


en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, preferentemente con una configuración de acuerdo con la fórmula (2-a):



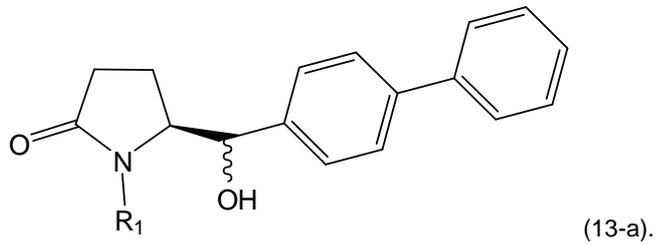
En una realización preferida de la fórmula (2-a), R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado a partir de pivaloilo y terc-butiloxi-carbonilo (BOC).

Un compuesto de acuerdo con la fórmula (13), o una sal del mismo,

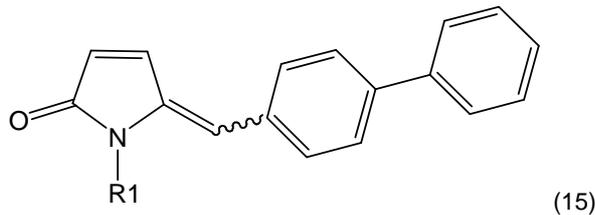


5

en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, preferentemente con una configuración de acuerdo con la fórmula (13-a):



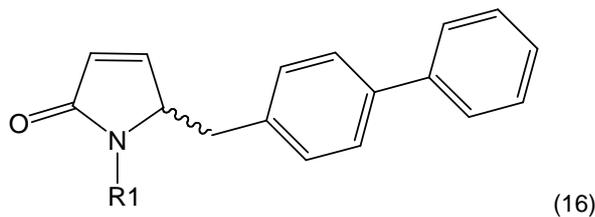
Un compuesto de acuerdo con la fórmula (15), o una sal del mismo,



10

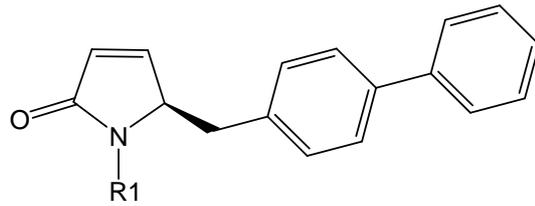
en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente.

Un compuesto de acuerdo con la fórmula (16), o una sal del mismo,



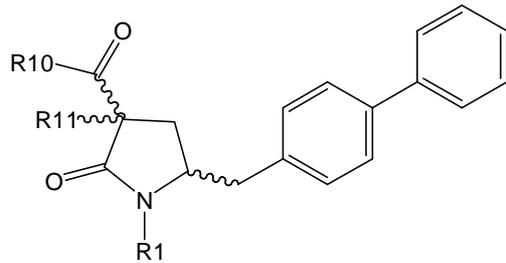
15

en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, preferentemente con una configuración de acuerdo con la fórmula (16-a):



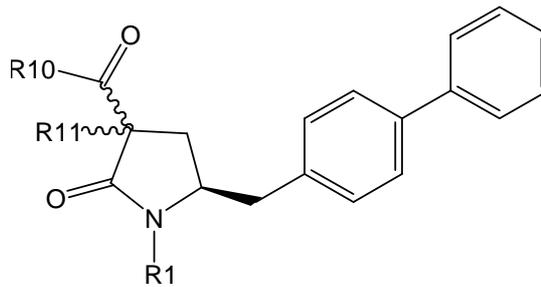
(16-a).

Un compuesto de acuerdo con la fórmula (20), o una sal del mismo,



(20),

Preferentemente con una configuración de acuerdo con la fórmula (20-a):



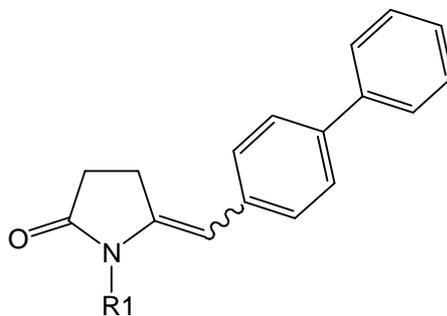
(20-a),

5

en la que, en las fórmulas anteriores, R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, R10 es un grupo que se puede saponificar y/o descarboxilar, como se define en el presente documento, y R11 es hidrógeno o metilo. Preferentemente, R10 es -O-alquilo, en particular -O-Et u -O-Me, preferentemente -O-Et, o es -O-arilo, en particular arilo es fenilo. En otra realización preferida, R10 es -O-alquil-

10

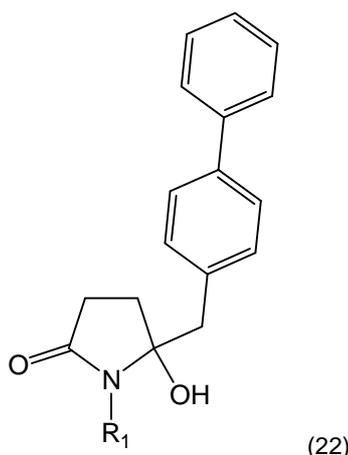
Un compuesto de acuerdo con la fórmula (21), o una sal del mismo,



(21)

en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente.

Un compuesto de acuerdo con la fórmula (22), o una sal del mismo,



en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente.

5 En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (1), (1-a), (1-b), (1'), (1''), (1'-a), (1''-a), (2), (2-a), (2-b), (2'), (2'-a), (2''), (2''-a), (10), (10-a), (11), (11-a), (12), (12-a), (13), (13-a), (14), (15), (15-a), (16), (16-a), (17), (18), (19), (20), (20-a), (21), (21-a) o (22), o sales de los mismos, como se definen anteriormente en el presente documento o posteriormente en el presente documento; más preferentemente un compuesto de la fórmula (1), (1-a), (1-b), (1'), (1''), (1'-a), (2), (2-a), (2-b), (2'), (2'-a), (10), (10-a), (13), (13-a), (15), (16), (16-a), (20), (20-a), (21) o (22), o sales de los mismos, como se definen anteriormente en el presente documento o posteriormente en el presente documento; en particular en la que R1 se selecciona a partir de las definiciones preferidas descritas anteriormente en el presente documento.

10 En una realización todavía adicional, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (1), (2), o (10), preferentemente (1-a), (2-a) o (10-a), o sales de los mismos, en una forma cristalina, como se definen anteriormente en el presente documento o posteriormente en el presente documento.

15 Las realizaciones particulares de la invención se proporcionan en los Ejemplos – la invención por consiguiente, en una realización muy preferida, se refiere a un compuesto de la fórmula mencionada anteriormente o una sal del mismo, seleccionado a partir de los compuestos dados en los Ejemplos, así como al uso de los mismos de acuerdo con la invención.

Sección E: Ejemplos.

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

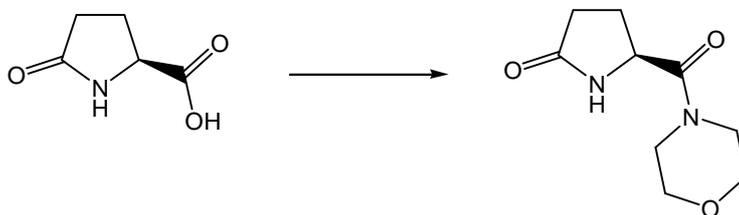
Abreviaturas:

δ	desplazamiento químico
μl	microlitro
25 Ac	acetilo
Bn	bencilo
Boc	terc-butoxicarbonilo
BOC ₂ O	carbonato de di-terc-butilo
Cbz	carbamato de bencilo
30 Cbz-Cl	cloroformiato de bencilo
de	exceso diaestereomérico
DMAP	4-(dimetilamino)-piridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
35 DMSO	sulfóxido de dimetilo
ee	exceso enantiomérico
ES	electropulverización
ESI	ionización por electropulverización
Et	etilo
40 EtOAc	acetato de etilo
h	hora(s)

H-RMN	resonancia magnética nuclear de protones
HOBt	1-hidroxi-benzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
i-Pr	isopropilo
5 iPrOAc	acetato de isopropilo
IR	infrarrojo
KHMDS	bis-(trimetilsilil)-amida de potasio
L	litro
CL-EM	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
10 LDA	di-isopropilamida de litio
LHMDS	bis(trimetilsilil)-amida de litio
M	molaridad
m/e	proporción de masa a carga
Me	metilo
15 mg	miligramo
min	minuto(s)
ml	mililitro
mmol(s)	milimol(es)
mol(s)	mole(s)
20 MS	espectrometría de masas
NaHMDS	bis-(trimetilsilil)-amida de sodio
nm	nanómetro
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbón
25 Ph	fenilo
Piv	pivaloilo
Piv-Cl	cloruro de pivaloilo
ppm	partes por millón
psi (kg/cm ²)	libras por pulgada cuadrada (kilogramos por centímetro cuadrado)
30 RT	temperatura ambiente
SEM	2-(trimetilsilil)-etoxi-metilo
SEM-Cl	(2-cloro-metoxi-etil)-trimetil-silano
TES	trietsililo
TFA	ácido trifluoro-acético
35 THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa delgada
TMEDA	N,N,N,N-tetrametil-etilendiamina
t _R	tiempo de retención
Ts	tosilato / tosilo

40 Al citar los datos de resonancia magnética nuclear (RMN), se utilizan las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; quint., quintete; m, multiplete.

Ejemplo 1-1: (S)-5-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona



Método 1

45 A una mezcla de 48 gramos de dicitclohexil-carbodiimida, 30 gramos del ácido L-piroglutámico comercialmente disponible, y 3,1 gramos de hidroxibenzotriazol, se le agregaron 20,2 gramos de morfolina 170 ml de diclorometano a aproximadamente -15 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se diluyó con 290 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se concentró para obtener una suspensión, la cual se filtró, proporcionando 41 gramos de la (S)-5-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona.

50 Punto de fusión (citado posteriormente en el presente documento como "p.f."): 130-132 °C. ¹H-RMN (DMSO): 1,87 (1H); 2,19 (1H); 2,28 (1H); 3,35-3,65 (8H); 4,51 (1H); 7,70 (1H). MS (ESI, m/e) 199 [M+H]⁺; 397 [2M+H]⁺.

Exceso enantiomérico (ee): 98,0 % (4-a, R1 = H; R4 = morfolina) tal como se determinó mediante CG.

Método 2

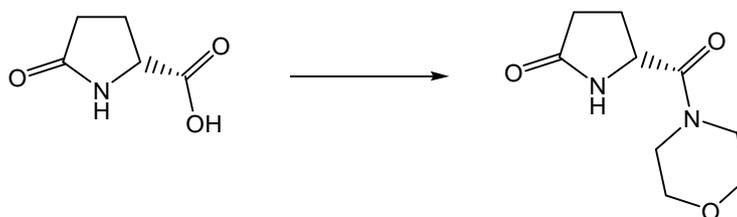
5 Una suspensión de 5 gramos del ácido S-piroglutámico (38,737 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano y 250 μ l de dimetilformamida, se enfría a 0 °C, y se añaden 3,09 ml (5,07 gramos, 42,611 mmol) de cloruro de tionilo en un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución transparente resultante se enfría nuevamente a 0 °C, y entonces se trata con 7,25 ml (7,25 gramos, 170,1 mmol) de morfolina. Después de calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, la suspensión se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida para dar un residuo bruto.

Exceso enantiomérico (ee): 98,0 % (4-a, R1 = H; R4 = morfolina) tal como se determinó mediante CG

10 Método 3

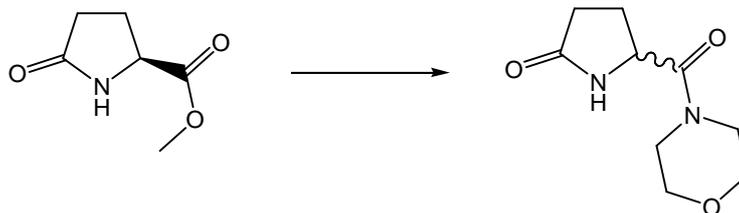
El recipiente de reacción se carga con 30 gramos del ácido L-piroglutámico, y 4,71 gramos de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol. Los sólidos se suspenden entonces en 190 ml de acetonitrilo anhidro, y la mezcla se calienta luego a 45 °C. Subsecuentemente, se añaden 20,24 ml de morfolina mediante un embudo de adición durante 20 minutos, y entonces se lava el embudo de adición con 5 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla resultante se calienta luego a 65 °C, y se añaden 29,32 gramos de N,N'-di-isopropil-carbodiimida durante 1 hora mediante un embudo de adición. Después de la adición completa, el embudo de adición se lava con 5 ml de acetonitrilo anhidro, y la mezcla de reacción se agita a 65 °C durante 30 minutos adicionales. La suspensión resultante se enfría entonces a temperatura ambiente, se filtra, y la torta del filtro se lava con 30 ml de acetonitrilo 3 veces. El filtrado se concentra con calentamiento y presión reducida hasta aproximadamente la mitad de su volumen original, y entonces el residuo se siembra con 16 miligramos de (S)-5-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona. La concentración a presión reducida se continúa hasta que se alcanza aproximadamente una tercera parte del volumen original del filtrado. Mientras se concentra adicionalmente el filtrado a presión reducida y se remueven aproximadamente 95 ml del destilado, simultáneamente se añaden 210 ml de 2-metil-tetrahidrofurano. La suspensión se enfría entonces a 0 °C y los sólidos se aíslan mediante filtración. La torta del filtro se lava con 20 ml de 2-metil-tetrahidrofurano helado 3 veces, y se seca a 55 °C al vacío, para dar 42,54 gramos de la (S)-5-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona como cristales blancos finos (pureza del 98,0 % mediante HPLC, Exceso enantiomérico (HPLC) > 99,6 % [4-a, R1 = H; R4 = morfolina]).

Ejemplo 1-2: (R)-5-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona

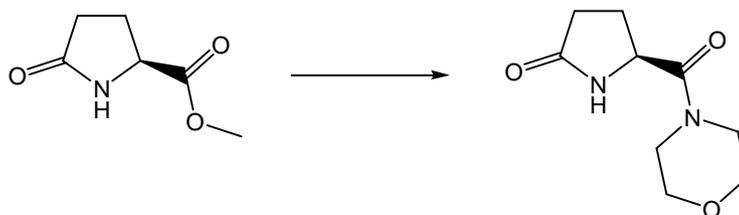


30 A una mezcla de 30 gramos del ácido R-piroglutámico y 4,71 gramos de hidroxibenzotriazol en 200 ml de acetonitrilo, se le añaden 20,24 gramos de morfolina a 50 °C. La mezcla se calienta a 60 °C, y se añaden 29,32 gramos de N,N'-di-isopropil-carbodiimida. Después de 1 hora, la suspensión se enfría a temperatura ambiente y el precipitado se elimina mediante filtración. El licor madre se destila a presión reducida. Durante la destilación, se agrega metil-tetrahidrofurano. La suspensión resultante se enfría a 0 °C y entonces se filtra. La torta del filtro se lava con metil-tetrahidrofurano y se seca a presión reducida, para proporcionar la (R)-5-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona. ¹H-RMN (DMSO): 1,88 (1H); 2,11 (1H); 2,32 (1H); 3,46 (4H); 3,59 (4H); 4,54 (1H, dd, J = 3,3, 8,8); 7,72 (1H). MS (ESI, m/e) 199 [M+H]⁺; 397 [2M+H]⁺. IR (solución en CH₂Cl₂, v/cm⁻¹): 3341; 2860; 1709; 1694; 1639; 1462; 1270; 1255; 1116; 655. Exceso enantiomérico (ee): 99,6 % (4-b, R1 = H; R4 = morfolina) tal como se determinó mediante CG.

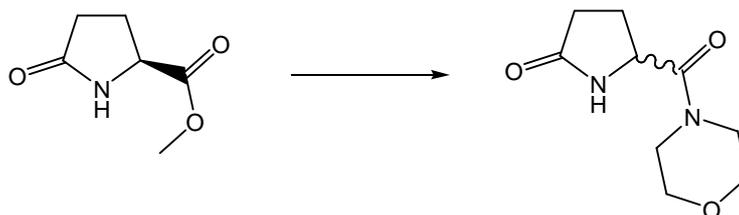
40

Ejemplo 1-3: (R/S)-5-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona

Una mezcla de 143 gramos del metil éster del ácido piroglutámico (1 mol) y 139 gramos de morfolina (1,60 moles) en 900 ml de xileno, se calienta a 140 °C durante 20 horas. El xileno se evapora hasta un volumen de 500 ml. A partir de la suspensión obtenida, el precipitado se filtra, y se lava con tetrahidrofurano, para proporcionar el compuesto deseado después de secar al vacío. A partir del filtrado, se evapora el disolvente completamente. Este producto bruto [(R/S)-5-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona] se filtra sobre 800 gramos de gel de sílice con tetrahidrofurano como el disolvente, y se evapora a sequedad para proporcionar una segunda cosecha del compuesto deseado. Este compuesto se utiliza directamente en el siguiente paso. El análisis de HPLC muestra el material en una proporción enantiomérica: 55,8 :44,2 [(4-a, R1 = H; R4 = morfolina): (4-b, R1 = H; R4 = morfolina), respectivamente].

Ejemplo 1-4: (S)-5-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona

El metil éster del ácido L-piroglutámico (23,91 gramos, 177 mmol), morfolina (21,8 gramos, 250 mmol), y 4-dimetilamino-piridina (0,2 gramos, 1,64 mmol), se calientan bajo reflujo en tolueno (130 ml) durante 12 horas. El producto se precipita como un aceite. El aceite se separa del tolueno, se diluye con diclorometano (100 ml), y se lava sucesivamente con HCl 0,1 M, NaOH 0,1 M, y agua (50 ml de cada uno). La fase de diclorometano se concentra para obtener una suspensión, la cual se filtra, proporcionando el producto bruto. El producto bruto se disuelve en tetrahidrofurano (200 ml) a 45 °C y, después de enfriarse en un baño de hielo, se precipita la (S)-5-morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona como cristales blancos. Enantiopureza (CG) 88,7 % del Enantiómero-(S).

Ejemplo 1-5: (R/S)-5-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona

Una mezcla de 14,5 gramos del metil éster del ácido piroglutámico (100 mmol) y 13,1 gramos de morfolina (150 mmol) en 80 ml de tolueno, se calienta a reflujo (110 °C) durante 48 horas. Durante este tiempo de reacción, el metanol formado se destila a partir de la mezcla de reacción. Finalmente se forman dos fases. La fase de tolueno superior se decanta, y la fase del producto inferior se filtra sobre gel de sílice (180 gramos) con acetato de etilo: metanol = 70 : 30. El disolvente se evapora para proporcionar el producto como un aceite. La proporción enantiomérica es de 93:7 [(4-a, R1 = H; R4 = morfolina) a (4-b, R1 = H; R4 = morfolina), respectivamente] y la pureza de CG es de 96,4 % de área.

Método de HPLC (Ejemplo 1):

Columna: Chirobiotic-T; 100 x 4,6 milímetros; 5 micras. Fase móvil A (NH₄OAc 0,01 M en metanol + ácido trifluoroacético al 0,1 %). Isocrática: 0 minutos (100 %); 10 minutos (100 % de A);. Velocidad de flujo: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura de la columna: 10 °C.

Tiempos de retención:

4-a (R1 = H; R4 = morfolina): 2,3 minutos.
4-b (R1 = H; R4 = morfolina): 2,8 minutos.

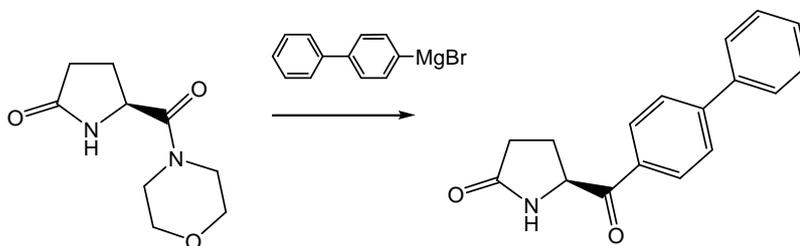
Método de CG (Ejemplo 1):

- 5 Columna: Fusiónada-Sílice-Capillar, CHIRALDEX G-BP; 20 metros x 0,25 milímetros. Pre-columna: Sílice fusionado desactivado, 1 metro x 0,53 milímetros. Temperatura del bloque de inyección: 250 °C. Temperatura del detector: 300 °C. Gas portador: helio, 3,0 ml min⁻¹, flujo constante. Volumen de inyección: 2,0 µl. Proporción de división: 20 : 1. Temperatura del horno: 200 °C (inicial) isocrática durante 50 minutos.

Tiempos de retención:

- 10 4-a (R1 = H; R4 = morfolina): 27,5 minutos.
4-b (R1 = H; R4 = morfolina): 30,1 minutos.

Ejemplo 2-1: (S)-5-(bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona



Método 1

- 15 39 gramos de la (S)-5-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona del Ejemplo 1 se suspendieron en 300 ml de tetrahidrofurano desgasificado seco. La solución se enfrió a aproximadamente -15 °C. Se agregaron 200 ml de una solución 2,2 M de bromuro de 4-bifenil-magnesio en tetrahidrofurano durante aproximadamente 20 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 19 horas. La mezcla se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M helado, y la capa orgánica se separó. Una concentración parcial
- 20 proporcionó un precipitado, el cual se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y tolueno para obtener 44 gramos de la (S)-5-(bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona. P.f. 163-203 °C (descomposición). ¹H-RMN (DMSO): 1,88 (1H); 2,15 (2H); 2,53 (1H); 5,30 (1H); 7,34-7,60 (3H); 7,77 (2H); 7,90 (3H); 8,11 (2H). Exceso enantiomérico (ee): 98,08 % (5-a, R1 = H) tal como se determinó mediante HPLC.

- 25 La estructura de rayos-X de los cristales obtenidos se muestra en la Figura 4. Los datos de cristal respectivos son como sigue:

Fórmula empírica C₁₇H₁₅NO₂; peso de la fórmula 265,30; temperatura 100(2) K; longitud de onda 1,54178 Å; sistema del cristal monoclinico; grupo de espacio P21. Dimensiones celulares unitarias a = 10,362(3) Å, a = 90°, b = 8,236(2) Å, b = 90,872(15)°, c = 15,583(4) Å, g = 90°; Volumen 1329,7(6) Å³; Z 4; densidad (calculada) 1,325 mg/m³; coeficiente de absorción 0,698 mm⁻¹; F(000) 560.

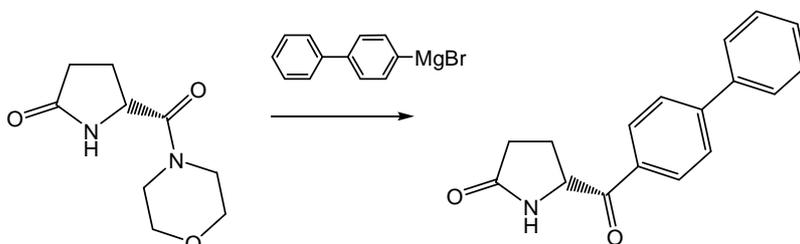
- 30 Las reflexiones en el patrón de difracción de rayos-X muestran los siguientes intervalos del plano inter-celosa (el promedio 2θ en [°] se indica con un límite de error de ±0,2): 2θ en [°]: 3,8, 5,6, 8,3, 10,1, 13,4, 14,2, 14,6, 17,6, 18,9, 19,8, 20,4, 20,7, 21,1, 22,7. Datos tomados utilizando un difractorómetro Bruker D8 Advance utilizando radiación de Cu-Kα.

Método 2

- 35 50 gramos de la (S)-5-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona se suspenden en 450 ml de tetrahidrofurano. La solución entonces se enfría a aproximadamente -5 °C. En seguida, se añaden 127 ml de una solución de cloruro de isopropil-magnesio en tetrahidrofurano (1,90 M) durante 30 minutos. La mezcla se agita durante 30 minutos adicionales, y entonces se añaden 300 ml de solución de bromuro de 4-bifenil-magnesio en tetrahidrofurano (1,01 M). La mezcla se calienta a temperatura ambiente. La agitación se continúa durante 10 horas. La mezcla se agrega entonces a
- 40 585 ml de ácido clorhídrico (2 M) a 0 °C. La mezcla entonces se calienta a temperatura ambiente. Subsecuentemente, se añaden 162 ml de hidróxido de sodio (2 M). La mezcla se calienta a 60 °C, y los disolventes

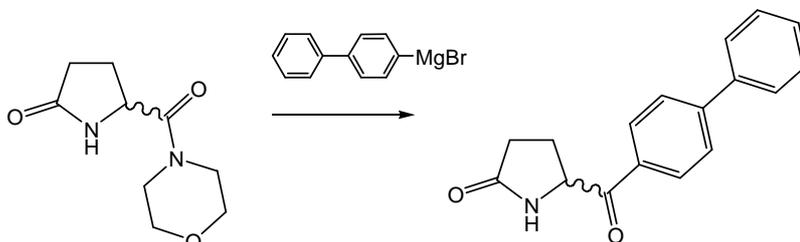
volátiles se eliminan al vacío. Al residuo se le añaden 250 ml de tolueno, y la mezcla se agita durante 30 minutos. La mezcla se enfría a temperatura ambiente. Se recolecta un sólido mediante filtración y se lava con 150 ml tolueno y 150 ml de agua para proporcionar, después del secado, la (S)-5-(bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona. Exceso enantiomérico (ee): 99,8 % (5-a, R1 = H) tal como se determinó mediante HPLC.

5 Ejemplo 2-2: (R)-5-(bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona



35,48 gramos de la (R)-5-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona se suspenden en 302 ml de tetrahydrofurano desgasificado seco. La solución se enfría a -5 °C. Se añaden 92,3 ml de una solución de cloruro de isopropil-magnesio en tetrahydrofurano (1,9 M) durante 30 minutos. Subsiguientemente, se añaden 210 ml de una solución de bromuro de 4-bifenil-magnesio en tetrahydrofurano (1,0 M) durante 20 minutos. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla se apaga mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M helado, y el disolvente orgánico se remueve a presión reducida. A la suspensión resultante, se le añaden 133 ml de tolueno y el precipitado, el cual se recolecta mediante filtración, se lava con agua y tolueno. La torta del filtro se seca a presión reducida, para proporcionar la (R)-5-(bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona. ¹H-RMN (DMSO): 1,93 (1H); 2,17 (2H); 2,55 (1H); 5,33 (1H, dd, J=4,5, 9,6); 7,45 (1H); 7,53 (2H, t, J=7,6); 7,77 (2H, d, J=7,1); 7,89 (3H, t, J=8,5); 8,11 (2H, d, J=8,5). MS (ESI, m/e) 266 [M+H]⁺. IR (solución en CH₂Cl₂, v/cm⁻¹): 3203; 3103; 2880; 1699; 1684; 1604; 1407; 1238; 980; 769; 733; 698. Exceso enantiomérico (ee): 99,0 % (5-b, R1 = H) tal como se determinó mediante HPLC.

Ejemplo 2-3: (R)-5-(bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona y (S)-5-(bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona



A 32 gramos de viruta de Mg, se les agregó una solución de 289 gramos de 4-bromo-bifenilo en 1100 ml de tetrahydrofurano. La adición del 4-bromo-bifenilo de partida se hace a una velocidad tal que la mezcla de reacción queda a reflujo. Después de la adición completa, la mezcla se calienta durante otras 1,5 horas a reflujo. Esta solución de Grignard se agrega entonces a una solución de 100 gramos de (R/S)-5-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona en 1000 litros de tetrahydrofurano a < -50 °C. Se remueve el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agita durante la noche. La mezcla de reacción se apaga entonces con H₂O / NH₄Cl y HCl 2M. El pH de la mezcla de reacción es un pH de 8. La mezcla de reacción se concentra hasta un volumen de 360 ml, y el precipitado se elimina mediante filtración. El precipitado se agita entonces en 400 ml de tolueno a 70 °C y entonces se filtra, para proporcionar después del secado, la (S)-5-(bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona y la (R)-5-(bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona en una proporción de 64 : 38, respectivamente, tal como se determinó mediante HPLC. ¹H-RMN: (400 MHz; CDCl₃): 2,04 – 2,16 (m, 1H), 2,26 – 2,45 (mm, 2H), 2,54-2,67 (m, 1H), 5,08 – 5,13 (m, 1H), 7,32 – 7,94 (m, 9 H).

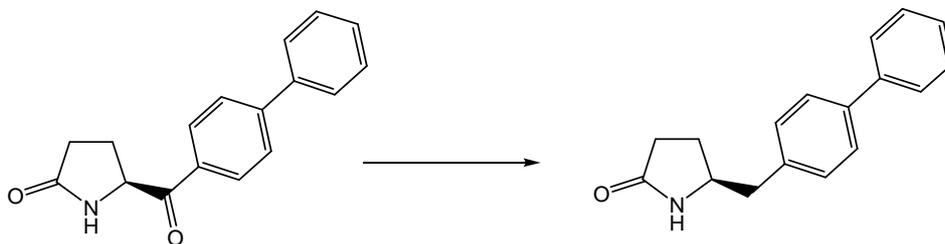
Método de HPLC (Ejemplo 2):

Columna: Chiralpak AS-RH (DAICEL); 150 x 4,6 milímetros; 5 micras. Fase móvil A (agua); Fase móvil B (acetonitrilo). Isocrática: 0 minutos (50 % de B); 15 minutos (50 % de B). Velocidad de flujo: 0,8 ml min⁻¹. Longitud de onda: 285 nm. Temperatura 25 °C.

Tiempos de retención:

5-a (R1 = H): 7,1 minutos.

5-b (R1 = H): 6,5 minutos.

Ejemplo 3-1: (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona [Lactama Clave (1-a, R1 = H)]**Método 1**

200 miligramos de la (S)-5-(bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona del Ejemplo 2 se suspendieron en 3 ml de tetrahidrofurano. Se agregaron 20 miligramos de ácido sulfúrico y 5 miligramos de paladio sobre carbón al 10 % masa/masa (W. C. Heraeus GmbH, tipo K-0218), y la mezcla se agitó bajo 3 bar de hidrógeno durante aproximadamente 20 horas. La mezcla se neutralizó con 50 miligramos de carbonato de sodio, y el precipitado se removió mediante filtración. El filtrado se concentró a sequedad para obtener la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona. ¹H-RMN (DMSO): 1,66 (1H, m, 4-CHH); 1,94 (1H, m, 4-CHH); 2,01 (2 H, m, 3-CH₂); 2,65 (1H, dd, 1-CHH); 2,84 (1H, dd, 1-CHH); 3,78 (1H, m, 5-CH); 7,30 (2 H, d, aromático); 7,33 (1H, m, aromático); 7,43 (2 H, t, aromático); 7,57 (2 H, d, aromático); 7,63 (2 H, m, aromático); 7,81 (1H, s, NH). m/z: 252 (MH⁺, 100 %).

La estructura de rayos-X de los cristales obtenidos se muestra en la Figura 1.

Datos de cristal [registrados a 100(2) K]

15	Fórmula empírica	C ₁₇ H ₁₇ NO
	Peso de la fórmula	251,32
	Sistema del cristal	Monoclínico
	Grupo espacial	P21
20	Parámetros celulares	a = 5,725(2) Å b = 26,815(9) Å c = 25,932(8) Å α = 90 ° β = 94,280(18) ° γ = 90 °
25	Volumen de celdilla unidad	3970(2) Å ³
	Z*	12
	Densidad calculada	1,261 miligramos m ⁻³
	* (número de unidades asimétricas en la celdilla unidad).	

Método 2

100 gramos de la (S)-5-(bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona se suspenden en 860 ml de tetrahidrofurano. Entonces se añaden 2,4 gramos de ácido sulfúrico y 10 gramos de paladio sobre carbón al 10 % masa/masa (W. C. Heraeus GmbH, tipo K-0218). La mezcla se calienta entonces a 40 °C y se aplica una presión de 3 bar de gas de hidrógeno. Después de 10 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se filtra, y la torta del filtro se lava con 300 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 100 ml de agua a los filtrados combinados, y se agrega una solución de 21,9 gramos de hidróxido de sodio (2 M). La mezcla se calienta entonces a 60 °C, y los disolventes volátiles se eliminan al vacío. La suspensión resultante se filtra, y la torta se lava con 200 ml de agua. Entonces se agrega el sólido a 820 ml de acetato de isopropilo a 65 °C, y se concentra parcialmente. La mezcla se enfría entonces a 3 °C y el sólido se recolecta mediante filtración para proporcionar, después del secado, la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona.

Método 3

Se agrega la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (106 miligramos) a tolueno (2 ml) y se agrega Pd/C al 10 % (10,6 miligramos, carga del 10 % en peso húmedo, catalizador tipo 394 (6249), Johnson Matthey). Se aplica presión de hidrógeno a 30 psi (2,1 kg/cm²), y la mezcla se calienta a 70 °C. Después de 16 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente. El análisis mediante HPLC mostró una pureza del 94 %.

Método 4

Se agrega la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (106 miligramos) a tolueno (2 ml), y se agrega Pd/C al 10 % (10,6 miligramos, carga del 10 % en peso húmedo, catalizador tipo 338, Johnson Matthey).

5 Se aplica presión de hidrógeno a 30 psi (2,1 kg/cm²) y la mezcla se calienta a 70 °C. Después de 16 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente. El análisis mediante HPLC mostró una pureza del 98 %.

Método 5

10 Se agrega la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (106 miligramos) a tolueno (2 ml), y se agrega Pd/C al 10 % (10,6 miligramos, carga del 10 % en peso húmedo, catalizador tipo Mod (72595), Johnson Matthey). Se aplica presión de hidrógeno a 30 psi (2,1 kg/cm²) y la mezcla se calienta a 70 °C. Después de 16 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente. El análisis mediante HPLC mostró una pureza del 96 %.

Método 6

15 Se agrega la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (848 miligramos) a tolueno (4 ml), y se agrega Pd/C al 10 % (85 miligramos, carga del 10 % en peso húmedo, catalizador tipo 39, Johnson Matthey). Se aplica presión de hidrógeno a 30 psi (2,1 kg/cm²), y la mezcla se calienta a 70 °C. Después de 16 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente. El análisis mediante HPLC mostró una pureza del 97 %.

Método 7

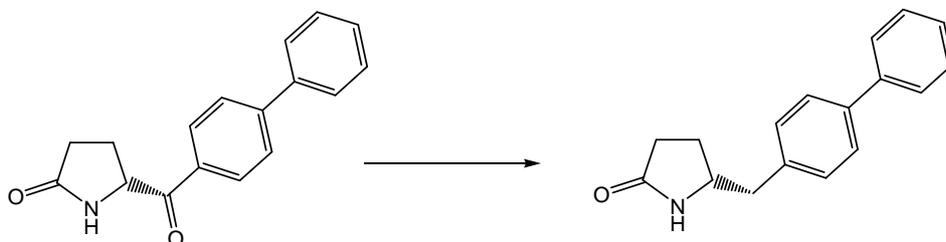
20 Se agrega la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (5,07 gramos) a tolueno (24 ml), y se agrega Pd/C al 10 % (0,25 gramos, carga del 5 % en peso húmedo, catalizador tipo 39, Johnson Matthey). Se aplica presión de hidrógeno a 30 psi (2,1 kg/cm²), y la mezcla se calienta a 70 °C. Después de 16 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente. El catalizador se filtra. El producto se obtiene mediante precipitación con heptano. El análisis mediante HPLC mostró una pureza del 97 %.

Método 8

25 Se agrega la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (848 miligramos) a tolueno (4 ml), y se agrega Pd/C al 10 % (85 miligramos, carga del 5 % en peso húmedo, catalizador tipo 394 (6065), Johnson Matthey). Se aplica presión de hidrógeno a 30 psi (2,1 kg/cm²), y la mezcla se calienta a 70 °C. Después de 16 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente. El análisis mediante HPLC mostró una pureza del 97 %.

Método 9

30 Se agrega la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (848 miligramos) a tolueno (4 ml), y se agrega Pd/C al 10 % (42 miligramos, carga del 5 % en peso húmedo, catalizador tipo 394 (6065), Johnson Matthey). Se aplica presión de hidrógeno a 30 psi (2,1 kg/cm²), y la mezcla se calienta a 70 °C. Después de 16 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente. El análisis mediante HPLC mostró una pureza del 97 %.

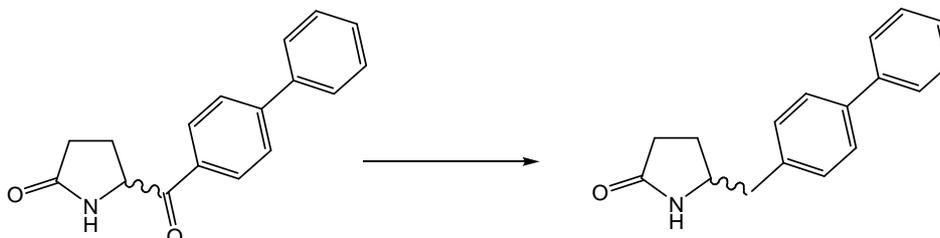
Ejemplo 3-2: (R)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona [Lactama Clave (1-b, R1 = H)]

35 14 gramos de la (R)-5-(bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona se suspenden en 80 ml de tetrahidrofurano. Subsiguientemente, se añaden 331 miligramos de ácido sulfúrico concentrado, y el recipiente de reacción se purga con argón. Se añaden 1,4 gramos de paladio sobre carbón al 10 %, masa/masa (W. C. Heraeus GmbH, tipo K-0218), y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno (3 bar) a 30 °C durante 20 horas. La suspensión negra se filtra y la torta del filtro se lava con tetrahidrofurano. Después de la adición de 50 ml agua, se ajusta el pH de la emulsión a un pH de 5,5 utilizando una solución de hidróxido de sodio (2 M). A presión reducida, se remueve el disolvente orgánico, y se añaden 100 ml de acetato de isopropilo. La capa acuosa se separa entonces, y la capa

40

orgánica restante se concentra hasta aproximadamente la mitad de su volumen original. La suspensión se enfría a -5 °C y se filtra. La torta del filtro se lava con acetato de isopropilo enfriado, y se seca a presión reducida para dar la (R)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona como cristales incoloros. ¹H-RMN (CDCl₃): 1,93 (1H); 2,37 (3H); 2,80 (1H, dd, J=8,5, 13,5); 2,92 (1H, dd, J=5,4, 13,5); 3,95 (1H); 5,70 (1H); 7,29 (1H, d, J=7,5); 7,38 (1H); 7,47 (2H); 7,59 (4H). MS (ESI, m/e) 252 [M+H]⁺; 503 [2M+H]⁺. IR (solución en CH₂Cl₂, v/cm⁻¹): 3191; 3055; 2930; 1692; 1489; 1272; 762; 692.

Ejemplo 3-3: (R/S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona [Lactama Clave (1, R1 = H)]



Una mezcla de 26,5 gramos (100 mmol) (R/S)-5-(bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona, 3,0 gramos de Pd/C (al 10 %, Catalizador PD CP 4505 D/R, BASF), 5 gramos de H₂SO₄ concentrado en 300 ml de tetrahidrofurano, y 300 ml de metanol, se hidrogena a una presión de 1 atmósfera, y se calienta a 50 °C. Después de 10 horas, termina la absorción de hidrógeno. El catalizador se filtra, se lava con metanol, y el filtrado resultante se concentra al vacío. El residuo de la evaporación se disuelve en tolueno y se lava con una solución acuosa de Na₂CO₃. Una parte del producto se precipita y se filtra, y se seca al vacío (96,5 % HPLC % de área). La fase de tolueno se lava dos veces con H₂O y se evapora completamente, para proporcionar producto bruto adicional. Este producto bruto adicional se purifica en cromatografía sobre gel de sílice con tolueno / metanol = 4 :1, para proporcionar el producto. Este producto se agita en 70 ml de tolueno a 60 °C durante 2 horas. Entonces se añaden 70 ml de una fracción de heptanos, y el precipitado se filtra. El precipitado se seca al vacío para proporcionar la (R/S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (96,5 % HPLC % de área). ¹H RMN (DMSO): 1,69 (1H), 1,96-2,05 (2H), 2,67 (1H), 2,84 (1H), 3,80 (1H), 7,31 (2H), 7,44 (2H), 7,57 (2H), 7,63 (2H), 7,74 (1H).

Método de HPLC 1 (Ejemplo 3):

Columna: YMC-Pack ODS-AQ HP; 150 x 3,0 milímetros; 3 micras. Fase móvil A (10 mM KH₂PO₄ en agua); Fase móvil B (acetonitrilo). Gradiente: 0 minutos (25 % de B); 7 minutos (40 % de B); 10 minutos (40 % de B); 12 minutos (80 % de B); 20 minutos (80 % de B); 20,1 minutos (25 % de B). Velocidad de flujo: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura 45 °C.

Tiempos de retención:

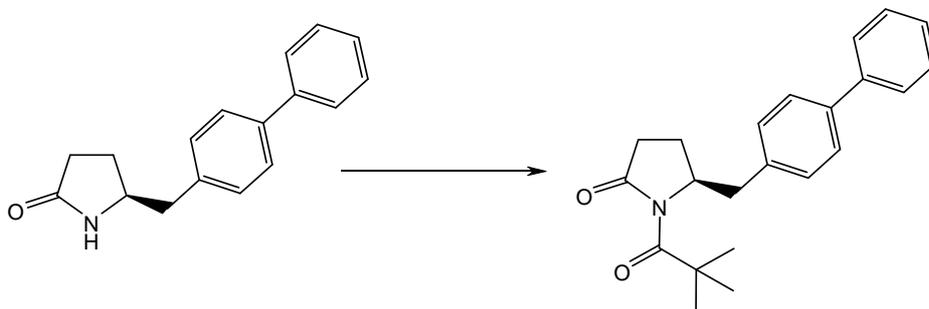
13 (R1 = H):	7,3 minutos y 7,4 minutos.
5 (R1 = H):	8,9 minutos.
1 (R1 = H):	10,9 minutos.

Método de HPLC 2 (Ejemplo 3):

Columna: Chiralpak AS-RH (DAICEL); 150 x 4,6 milímetros; 5 micras. Fase móvil A (agua); Fase móvil B (acetonitrilo). Isocrática: 0 minutos (60 % de B); 15 minutos (60 % de B). Velocidad de flujo: 0,8 ml min⁻¹. Longitud de onda: 254 nm. Temperatura 25 °C.

1-a (R1 = H):	9,9 minutos.
1-b (R1 = H):	8,3 minutos.

35

Ejemplo 4: (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = pivaloilo).**Método 1**

20 gramos de la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = H) del Ejemplo 3 se disolvieron en 200 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a aproximadamente -78 °C, y se agregaron 55 ml n-butil-litio (1,6 M). Después de aproximadamente 0,5 horas, se agregaron 11,8 ml de cloruro de pivaloilo. Después de 1 hora, la mezcla se inactivó con 210 ml de una solución de cloruro de amonio y se extrajo con 70 ml de acetato de etilo. La mezcla se concentró a sequedad para obtener 26,7 gramos de la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidin-2-ona (1, R1 = pivaloilo). ¹H-RMN (CDCl₃): 1,40 (9H, s, C(CH₃)₃); 1,91 (1H, m, 4-CHH); 2,03 (1H, m, 4-CHH); 2,47 (1H, m, 3-CHH); 2,55 (1H, m, 3-CHH); 2,74 (1H, dd, 1-CHH); 3,18 (1H, dd, 1-CHH); 4,67 (1H, m, 5-CH); 7,34 (2 H, m, aromático); 7,36 (1H, m, aromático); 7,46 (2 H, m, aromático); 7,58 (4H, m, aromático). m/z: 336 (MH⁺, 100 %).

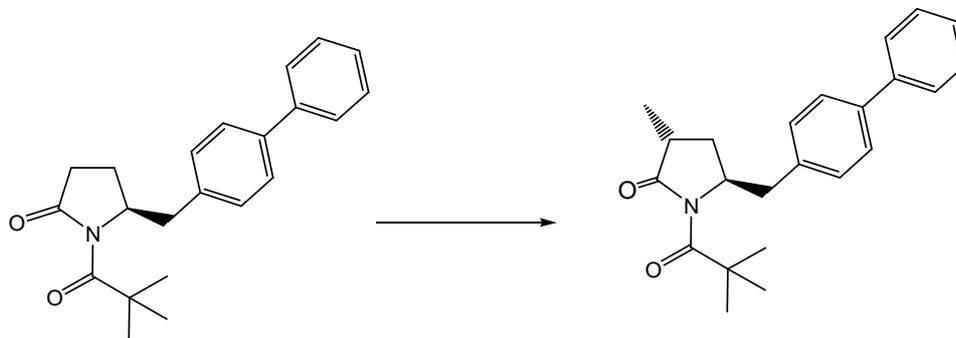
La estructura de rayos-X de los cristales obtenidos se muestra en la Figura 9. El cristal individual para esta determinación se obtiene a partir de di-isopropil-éter como disolvente.

Datos de cristal [registrados a 100(2) K]

15	Fórmula empírica	C ₂₂ H ₂₅ NO ₂
	Peso de la fórmula	335,43
	Sistema del cristal	Monoclínico
	Grupo espacial	P21
20	Parámetros celulares	a = 11,633(4) Å b = 8,486(3) Å c = 18,894(6) Å α = 90 ° β = 94,429(15) ° γ = 90 °
25	Volumen de celdilla unidad	1859,6(11) Å ³
	Z*	4
	Densidad calculada	1,198 miligramos m ⁻³
	* (número de unidades asimétricas en la celdilla unidad).	

Método 2

30 Se añaden (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = H) (100 gramos, 398 mmol) y trietilamina (166 ml, 1,2 moles) a tolueno (1 litro) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 60 °C. Se agrega cloruro de pivaloilo (73,5 ml, 597 mmol) durante 2 horas. Después de 1 hora adicional, se agrega una solución de ácido cítrico (237 gramos en 1 litro), y las fases se separan. La fase de agua se lava con tolueno (0,5 litros). Las porciones orgánicas se combinan, se lavan con agua (0,5 litros), y entonces se secan (MgSO₄). La mezcla se concentra al vacío. El residuo se suspende en heptano (550 ml) y se calienta a reflujo. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se enfría a 0 °C, y entonces se filtra para dar la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidin-2-ona (1, R1 = pivaloilo).

Ejemplo 5-1: (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = pivaloilo).**Método 1**

5 Se agregaron 0,37 ml de n-butil-litio (1,6 M) a una solución de 88 μ l de di-isopropil-amina en 1 mililitro de tetrahidrofurano a aproximadamente 0 °C. Después de aproximadamente 15 minutos, se agregaron 200 miligramos de (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = pivaloilo) del Ejemplo 4, disueltos en 2 ml de tetrahidrofurano. Después de aproximadamente 15 minutos, se agregaron 59 μ l de sulfato de dimetilo. Después de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 0 °C, la mezcla se diluyó con una solución de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, y se concentró a sequedad (196 miligramos). De acuerdo con el análisis de H-RMN, la proporción de diastereoisómeros es de 83 : 17 [(3R, 5S): (3S, 5S)]. El material se purificó mediante cromatografía para proporcionar 43 miligramos de la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona = ¹H-RMN (DMSO): (2-a, R1 = pivaloilo) 1,07 (3H, d, 1-CH₃); 1,29 (9H, s, C(CH₃)₃); 1,63 (1H, m, 4-CHH); 2,03 (1H, m, 4-CHH); 2,81 (2 H, m, 3-CH, 1-CHH); 2,94 (1H, dd, 1-CHH); 4,45 (1H, m, 5-CH); 7,34 (3H, m, aromático); 7,44 (2 H, m, aromático); 7,61 (4H, m, aromático). m/z: 350 (MH⁺, 100 %). Datos espectroscópicos para (2-b, R1 = pivaloilo) como en el Ejemplo 5-2.

En la Figura 2, se muestra una estructura de rayos-X del diastereoisómero preferido (el compuesto de acuerdo con la fórmula (2-a)).

Datos de cristal [registrados a 100(2) K]

20	Fórmula empírica	C ₂₃ H ₂₇ NO ₂
	Peso de la fórmula	349,46
	Sistema del cristal	Monoclínico
	Grupo espacial	P21
25	Parámetros celulares	a = 5,645(3) Å b = 9,949(5) Å c = 17,443(9) Å α = 90 ° β = 91,47(3) ° γ = 90 °
30	Volumen de celdilla unidad	979,3(9) Å ³
	Z*	2
	Densidad calculada	1,185 miligramos m ⁻³
	* (número de unidades asimétricas en la celdilla unidad).	

Método 2

35 Se disolvieron 10 gramos de (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = pivaloilo) en 150 ml de tolueno. La mezcla se enfrió a aproximadamente 0 °C, y se agregaron 71,5 ml de una solución de bis-(trimetilsilil)-amida de potasio (0,5 M en tolueno). Después de 15 minutos, se agregaron 11 ml de sulfato de dimetilo, y la mezcla se agitó durante una hora adicional. La reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a sequedad para obtener 15,3 gramos de la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona cruda. De acuerdo con el análisis de H-RMN, sobre el bruto, la proporción de diastereoisómeros es de 83 : 17 [(3R, 5S): (3S, 5S)]. Los datos espectroscópicos para (2-a, R1 = Pivaloilo) se reportan en el Ejemplo 5-1, Método 1. Los datos espectroscópicos para (2-b, R1 = Pivaloilo) se reportan en el Ejemplo 5-2.

Método 3

Se disuelven 65 μ l (60 miligramos, 0,323 mmol) de diciclohexil-amina en 1 mililitro de tetrahidrofurano seco, y la solución se enfría entonces a 0 °C. Después de agregar 197 μ l de butil-litio en hexano (1,59 M), la solución se agita a 0 °C durante 15 minutos. Entonces se agrega por goteo una solución de 100 miligramos (2,84 mmol) de (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = pivaloilo) en 1 mililitro de tetrahidrofurano, y se agita a 0 °C durante 15 minutos adicionales. 20 μ l (47 miligramos, 0,328 mmol); entonces se agrega yoduro de metilo dentro de 20 minutos. La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se apaga a través de la adición de 2 ml de una solución saturada de NH₄Cl, 2 ml de agua, y 20 ml de acetato de isopropilo. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se evapora. La HPLC del resto Revela dos compuestos diaestereoméricos metilados 2-a (R1 = Piv) y 2-b (R1 = Piv). Proporción de (3R,5S) a (3S,5S) 85 : 15, tal como se determinó mediante HPLC.

Método 4

Se disuelven 65 μ l (60 miligramos, 0,323 mmol) de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina en 1 mililitro de tetrahidrofurano seco, y la solución se enfría entonces a 0 °C. Después de la adición de 197 μ l de butil-litio en hexano (1,59 M), la solución se agita a 0 °C durante 15 minutos. Entonces se agrega por goteo una solución de 100 miligramos (2,84 mmol) de (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = pivaloilo) en 1 mililitro de tetrahidrofurano, y la mezcla se agita a 0 °C durante 15 minutos adicionales. Entonces se añaden 20 μ l (47 miligramos, 0,328 mmol) de yoduro de metilo dentro de 20 minutos. La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 2,5 horas. La mezcla se apaga a través de la adición de 2 ml de una solución saturada de NH₄Cl, 2 ml de agua, y 20 ml de acetato de isopropilo. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se evapora. La HPLC del resto Revela dos compuestos diaestereoméricos metilados 2-a (R1 = Piv) y 2-b (R1 = Piv); proporción de (3R,5S) a (3S,5S) 88 : 12.

Método 5

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = pivaloilo) (10 gramos, 29,8 mmol) se disuelve en tolueno (50 ml) y se enfría a 0 °C. Se agrega una solución de bis-(trimetilsilil)-amida de potasio 0,5 M en tolueno (77,5 ml, 38,7 mmol) durante un período de 30 minutos. Entonces se agrega sulfato de dimetilo (4,2 ml, 44,7 mmol) durante 0,5 horas. Después de 15 minutos, se agrega HCl 1 M (50 ml) y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. Las fases se separan, y la fase orgánica se lava con NaOH 1 M (50 ml) y luego con agua (50 ml). Entonces se remueve el disolvente de la fase orgánica al vacío, para proporcionar un residuo que contiene el producto. El residuo contiene la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = pivaloilo). Proporción de (3R,5S) a (3S,5S) 86 : 14 tal como se determinó mediante HPLC.

El residuo se calienta a reflujo en metanol (50 ml). Entonces se agrega agua (5 ml), y la mezcla se enfría a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se enfría a 0 °C y se agita durante 1 hora adicional. Se recolecta un sólido mediante filtración, se lava con MeOH/H₂O (5 ml, 9:1), entonces se seca al vacío, para dar producto purificado adicional. Proporción de (3R,5S) a (3S,5S) 84 : 16 tal como se determinó mediante HPLC.

Método 6

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = pivaloilo) (5 gramos, 14,9 mmol) se disuelve en tolueno (25 ml) y se enfría a -10 °C. Se agrega una solución de bis-(trimetilsilil)-amida de potasio 0,5 M en tolueno (38,8 ml, 19,4 mmol) durante un período de aproximadamente 30 minutos. Entonces se agrega sulfato de dimetilo (2,1 ml, 22,4 mmol) durante 40 minutos. Después de 30 minutos, se agrega una solución saturada de NH₄Cl (25 ml) y agua (25 ml). Las fases se separan, y la fase acuosa se lava con tolueno (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan (MgSO₄). Entonces se remueve el disolvente de la fase orgánica al vacío, para proporcionar un residuo que contiene el producto: Proporción de (3R,5S) a (3S,5S) 92 : 8 tal como se determinó mediante HPLC.

Método 7

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidin-2-ona (1, R1 = pivaloilo) (10 gramos, 29,8 mmol) se disuelve en tolueno (50 ml) y se enfría a 0 °C. Se agrega una solución de bis-(trimetilsilil)-amida de potasio 0,5 M en tolueno (77,5 ml, 38,7 mmol) durante un período de 30 minutos. Entonces se agrega sulfato de dimetilo (4,2 ml, 44,7 mmol) durante 0,5 horas. Después de 15 minutos, se agrega morfolina (2,6 ml, 29,8 mmol). Después de 0,5 horas, se agrega HCl 1 M (50 ml), y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. Las fases se separan, y la fase orgánica se lava con NaOH 1 M (50 ml) y luego con agua (50 ml). Entonces se remueve el disolvente al vacío de la fase orgánica para proporcionar un residuo que contiene el producto: La proporción de (3R,5S) a (3S,5S) es de 86 : 14 tal como se determinó mediante HPLC.

El residuo se calienta a reflujo en metanol (50 ml). Entonces se agrega agua (5 ml), y la mezcla se enfría a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se enfría a 0 °C y se agita durante 1 hora adicional. Se recolecta un sólido mediante filtración, se lava con MeOH/H₂O (5 ml, 9:1) y entonces se seca al vacío, para dar un sólido purificado adicional que contiene el producto: proporción de (3R,5S) a (3S,5S) 86 : 14 tal como se determinó

mediante HPLC.

Método 8

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidin-2-ona (1, R1 = pivaloilo) (5 gramos, 14,9 mmol) se disuelve en tolueno (25 ml) y se enfría a -10 °C. Se agrega una solución de bis-(trimetilsilil)-amida de potasio 0,5 M en tolueno (19,4 ml, 38,8 mmol) durante un período de 30 minutos. Entonces se agrega sulfato de dimetilo (2,1 ml, 22,4 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (6 ml) durante 20 minutos. Después de 30 minutos, se agrega morfolina (2,0 ml, 22,4 mmol). Después de 1 hora, se agrega HCl 1 M (50 ml), y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua (50 ml, 3 veces). Las fases se separan. Entonces se remueve el disolvente de la fase orgánica al vacío para proporcionar un residuo que contiene el producto: Proporción de (3R,5S) a (3S,5S) 85 : 15 tal como se determinó mediante HPLC.

Método 9

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidin-2-ona (1, R1 = pivaloilo) (5 gramos, 14,9 mmol) se disuelve en tolueno (15 ml) y se enfría a aproximadamente 0 °C. Se agrega una solución de bis-(trimetilsilil)-amida de potasio 0,5 M en tolueno (19,4 ml, 38,8 mmol) durante un período de 30 minutos. Esta mezcla se transfiere entonces, durante 30 minutos, a una solución de sulfato de dimetilo (2,1 ml, 22,4 mmol) en tolueno (2 ml) a 0 °C. Después de 30 minutos, se agrega morfolina (2,0 ml, 22,4 mmol). Después de 1 hora, se agrega HCl 1 M (50 ml), y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua (50 ml, 3 veces). Las fases se separan, y luego se remueve el disolvente de la fase orgánica al vacío, para proporcionar un residuo que contiene el producto: proporción de (3R,5S) a (3S,5S) 91 : 9 tal como se determinó mediante HPLC.

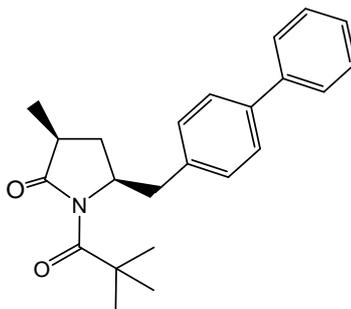
Método 10

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidin-2-ona (1, R1 = pivaloilo) (5 gramos, 14,9 mmol) se disuelve en tolueno (10 ml) y se enfría a 0 °C. Esta solución se transfiere a un recipiente que contiene una solución de bis-(trimetilsilil)-amida de potasio 0,5 M en tolueno (19,4 ml, 38,8 mmol) mantenida a 0 °C. La mezcla se transfiere entonces, durante 30 minutos, a una solución de sulfato de dimetilo (2,1 ml, 22,4 mmol) en tolueno (2 ml) a 0 °C. Después de 30 minutos, se agrega morfolina (2,0 ml, 22,4 mmol). Después de 1 hora, se agrega HCl 1 M (50 ml), y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. Las fases se separan, y la fase orgánica se lava con agua (50 ml, 3 veces). Las fases se separan, y luego se remueve el disolvente de la fase orgánica al vacío, para proporcionar un residuo que contiene el producto: proporción de (3R,5S) a (3S,5S) 91 : 9 tal como se determinó mediante HPLC.

Método 11

La (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidin-2-ona (1, R1 = pivaloilo) (10 gramos, 29,8 mmol) se disuelve en tolueno (50 ml) y se enfría a 0 °C. se agrega una solución de bis-(trimetilsilil)-amida de potasio 0,66 M en tolueno (58,6 ml, 38,7 mmol) durante un período de aproximadamente 30 minutos. Entonces se agrega sulfato de dimetilo (4,2 ml, 44,7 mmol) durante 0,5 horas. Después de aproximadamente 15 minutos, se agrega morfolina (3,9 ml, 44,7 mmol). Después de 0,5 horas, se agrega HCl 1 M (50 ml), y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. Las fases se separan, y la fase orgánica se lava con NaOH 1 M (50 ml), y luego con agua (50 ml). Entonces se remueve el disolvente de la fase orgánica al vacío para proporcionar un residuo que contiene el producto: proporción de (3R,5S) a (3S,5S) 87 : 13 tal como se determinó mediante HPLC.

Ejemplo 5-2: (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-b, R1 = pivaloilo).



Se prepara durante la reacción (1) a (2) como se da en el Ejemplo 5-1, Método 1. Se separa mediante cromatografía eluyendo con 7:1 de Heptano/Acetato de etilo [R_f (2-a = 0,33); (2-b = 0,26)]. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO): 1,10 (3H, d, CH_3); 1,29 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,46 (1H, m, 4- CHH); 2,15 (1H, m, 4- CHH); 2,57 (2 H, m, 3- CH , 1- CHH); 3,19 (1H, m, 1- CHH);

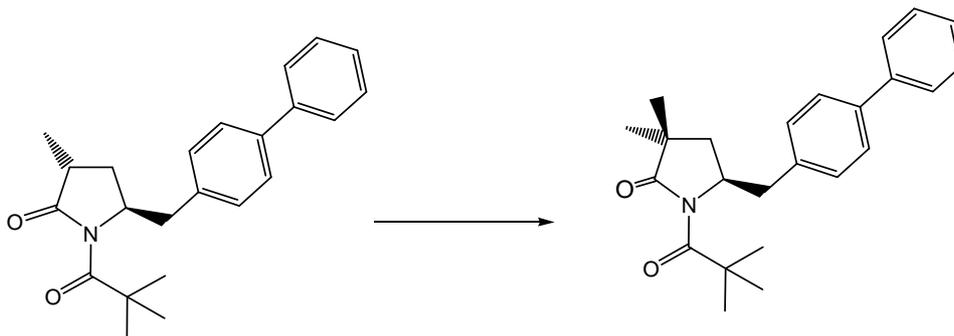
4,31 (1H, m, 5-CH); 7,29-7,63 (9H, 4 x m, aromático). m/z: 350 (MH⁺, 100 %); 320 (11); 266 (10).

En la Figura 3 se muestra una estructura de rayos-X del otro diastereoisómero (el compuesto de acuerdo con la fórmula (2-b)). Los rayos-X también muestran algo del compuesto (2-a) que se co-cristaliza, debido a que la muestra era una mezcla de diastereoisómeros. Sin embargo, se puede obtener el compuesto puro por medio de cromatografía en columna.

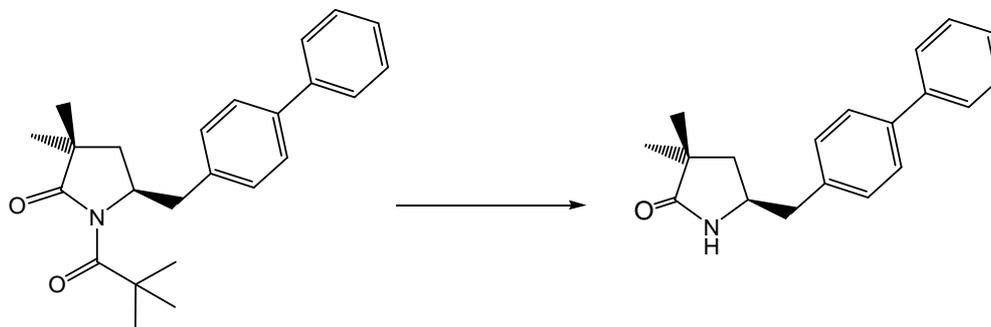
Datos de cristal [registrados a 100(2) K]

	Fórmula empírica	C ₂₃ H ₂₇ NO ₂
	Peso de la fórmula	349,46
	Sistema del cristal	Monoclínico
10	Grupo espacial	P21
	Parámetros celulares	a = 5,969(2) Å b = 7,678(2) Å c = 21,212(4) Å α = 90 ° β = 97,788(9) ° γ = 90 °
15	Volumen de celdilla unidad	963,2(4) Å ³
	Z*	2
	Densidad calculada	1,205 miligramos m ⁻³
20	* (número de unidades asimétricas en la celdilla unidad).	

Ejemplo 5-3: (R)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3,3-dimetil-pirrolidin-2-ona



Se añaden 10 gramos de la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = Piv) a tetrahydrofurano (100 ml). La mezcla se enfría a -30 °C. Se agrega di-isopropilamida de litio (17,16 ml, 2 M), y la mezcla se agita durante 1 hora. Se agrega yoduro de metilo (5,4 ml) y la mezcla se agita durante 3 horas. Se agrega amino-etil-etanol-amina (6,1 ml), y la mezcla se calienta a 40 °C, y se agita durante 15 minutos. Luego se agrega ácido sulfúrico (12 gramos). La mezcla se concentra al vacío y el residuo se absorbe en tolueno. Las fases se separan. La fase orgánica se concentra al vacío y se absorbe en metanol (300 ml) a reflujo. Después de enfriarse, el precipitado se recolecta mediante filtración, para dar la (R)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3,3-dimetil-pirrolidin-2-ona. ¹H RMN (DMSO): 1,04 (3H), 1,15 (3H), 1,28 (9H), 1,72 (1H), 1,38 (1H), 2,59 (1H), 3,14 (1H), 4,37 (1H), 7,31 (3H), 7,45 (2H), 7,62 (4H).

Ejemplo 5-4: (R)-5-bifenil-4-il-metil-3,3-dimetil-pirrolidin-2-ona

5 Se añaden 6 gramos de la (R)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3,3-dimetil-pirrolidin-2-ona a tetrahidrofurano (6 ml). Se agrega hidróxido de litio (15,6 ml, 3 moles L⁻¹), seguido por bromuro de tetrabutil-amonio (0,15 gramos). Esta mezcla se agrega entonces a una mezcla de peróxido de hidrógeno (4,54 gramos) y tetrahidrofurano (12 ml) a 0 °C. Después de 2,5 horas, se agrega una solución de bisulfito de sodio (12 gramos, 38-40 %). Se remueve el tetrahidrofurano al vacío. Se agrega tolueno (70 ml), y las fases se separan. La fase orgánica se lava con agua (15 ml). Las fases se separan. La fase orgánica se concentra al vacío, y entonces se agrega heptano (60 ml), y la mezcla se enfría a 0 °C). El precipitado se recolecta mediante filtración, y se seca al vacío, para dar la (R)-5-bifenil-4-il-metil-3,3-dimetil-pirrolidin-2-ona. ¹H RMN (DMSO): 0,96 (3H), 0,97 (3H), 1,52 (1H), 1,78 (1H), 2,61 (1H), 2,93 (1H), 3,75 (1H), 7,32 (3H), 7,45 (2H), 7,58 (2H), 7,63 (2H), 7,70 (1H).

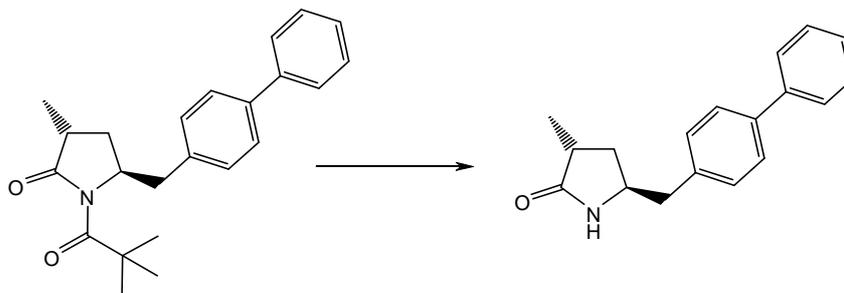
Método de HPLC (Ejemplos 5-1 a 5-4):

15 Columna: Gemini C₆ Fenilo (Fenomenex); 150 x 3,0 milímetros; 3 micras. Fase móvil A (0,01 M (NH₄)H₂PO₄ pH de 6,6); Fase móvil B (acetonitrilo). Gradiente: 0 minutos (40 % de A; 60 % de B); 15 minutos (40 % de A; 60 % de B); 20 minutos (20 % de A; 80 % de B); 23 minutos (20 % de A; 80 % de B); 23,1 minutos (40 % de A; 60 % de B); 26 minutos (40 % de A; 60 % de B). Velocidad de flujo: 0,8 ml min⁻¹. Longitud de onda: 254 nm.

Tiempos de retención:

20	1-a (R1 = H):	1,7 minutos.
	2-a (R1 = H):	2,0 minutos.
	Ejemplo 5-4:	2,3 minutos.
	1-a (R1 = Piv):	6,4 minutos.
	2-b (R1 = Piv) = (3S,5S):	8,2 minutos.
	2-a (R1 = Piv) = (3R,5S):	8,6 minutos.
	Ejemplo 5-3:	10,4 minutos.

25 La proporción de diastereoisómeros (3R,5S):(3S,5S) [-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a)] se determina a partir de las áreas pico de los picos para 2-a (R1 = Piv) [8,6 minutos] y 2-b (R1 = Piv) [8,2 minutos].

Ejemplo 6: (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = H)

30 2 gramos de la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona del Ejemplo 5, y 2 gramos del ácido para-toluenosulfónico en 40 ml de tolueno se calentaron bajo reflujo durante aproximadamente 1 hora. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con 10 ml de una solución acuosa diluida de

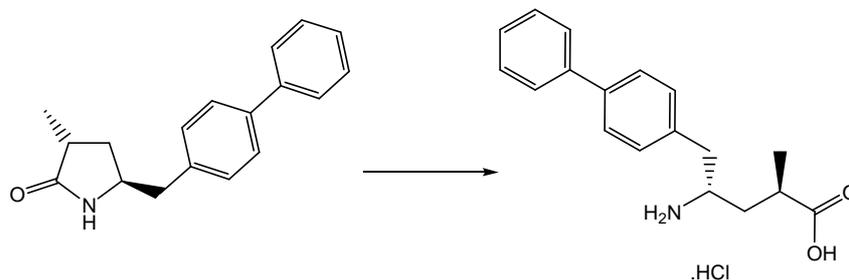
carbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, y se concentró a sequedad. El residuo se cristalizó a partir de iso-propil-acetato/heptano, para proporcionar 1,2 gramos de (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = H). ¹H-RMN (CDCl₃): 1,90 (3H, s, CH₃); 1,83 (1H, m, 4-CHH); 2,12 (1H, m, 4-CHH); 2,42 (1H, m, 3-H); 2,82 (2 H, m, 1-CH₂); 3,87 (1H, m, 5-CH); 7,10 (1H, s, NH); 7,26 (2 H, d, aromático); 7,34 (1H, t, aromático); 7,43 (2 H, m, aromático); 7,54 (2 H, m, aromático); 7,58 (2 H, m, aromático). m/z: 266 (MH⁺, 100 %).

La estructura de rayos-X de los cristales obtenidos se muestra en la Figura 7. El cristal individual para esta determinación se obtiene a partir de acetato de isopropilo como disolvente.

Datos de cristal [registrados a 100(2) K]

10	Fórmula empírica	C ₁₈ H ₁₉ NO
	Peso de la fórmula	265,34
	Sistema del cristal	Monoclínico
	Grupo espacial	P21
15	Parámetros celulares	a = 10,591(3) Å b = 8,832(2) Å c = 15,319(4) Å α = 90 ° β = 92,986(12) ° γ = 90 °
20	Volumen de celdilla unidad	1431,0(6) Å ³
	Z*	4
	Densidad calculada	1,232 miligramos m ⁻³
	* (número de unidades asimétricas en la celdilla unidad).	

Ejemplo 7: Clorhidrato del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = R3 = H)



25 5 gramos de la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona del Ejemplo 6 se mezclaron con una mezcla de ácido acético y ácido clorhídrico concentrado (50 ml, proporción de 1:1), y se agitó bajo reflujo durante aproximadamente 20 horas. La solución se concentró entonces al vacío, y el residuo se cristalizó a partir de ácido acético/acetato de etilo, para proporcionar 4,7 gramos del clorhidrato del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = R3 = H). ¹H-RMN (DMSO): 1,10 (3H, s, CH₃); 1,58 (1H, m, 3-CHH); 1,88 (1H, m, CHH); 2,64 (1H, m, 4-CH); 2,88 (1H, dd, 5-CHH); 3,01 (1H, dd, 5-CHH); 3,45 (1H, m, 2-CH); 7,38 (3H, m, aromático); 7,47 (2 H, m, aromático); 7,66 (4H, m, aromático); 8,07 (2 H, s, NH); 12,25 (1H, s, CO₂H). m/z: 284 (MH⁺, 100 %); 267 (25); 249 (47); 221 (13); 193 (24).

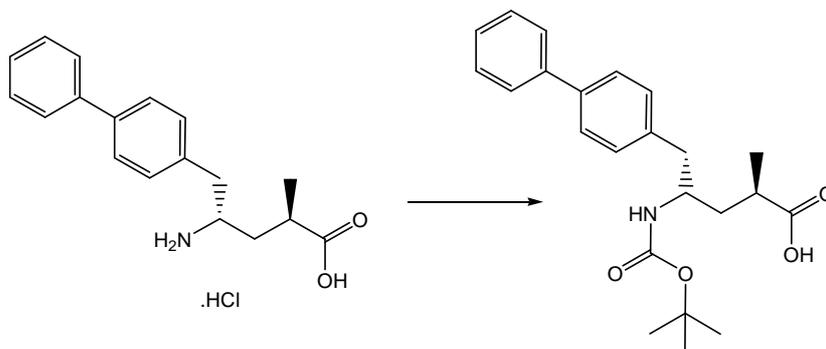
La estructura de rayos-X de los cristales obtenidos se muestra en la Figura 5. El cristal individual para esta determinación se obtiene a partir de acetonitrilo/metanol como disolvente.

Datos de cristal [registrados a 100(2) K]

40	Fórmula empírica	C ₁₈ H ₂₂ ClNO ₂
	Peso de la fórmula	319,82
	Sistema del cristal	Monoclínico
	Grupo espacial	C ₂
45	Parámetros celulares	a = 37,419(8) Å b = 5,587(2) Å c = 7,807(2) Å α = 90 ° β = 94,431(8) ° γ = 90 °

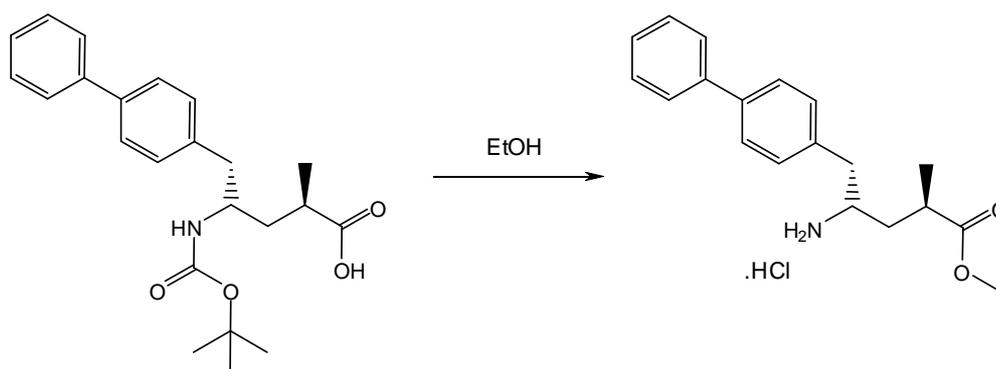
Volumen de celdilla unidad	1627,3(8) Å ³
Z*	4
Densidad calculada	1,305 miligramos m ⁻³
* (número de unidades asimétricas en la celdilla unidad).	

5 **Ejemplo 8:** Ácido (2*R*,4*S*)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonilamino-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = BOC, R2 = R3 = H)



3,2 gramos de clorhidrato del ácido (2*R*,4*S*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = R3 = H) se
mezclaron con 3,2 gramos de dicarbonato de diterc-butilo, 5 gramos de carbonato de potasio, y 50 ml de una mezcla
10 de agua/iso-propanol, 1 : 1, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se acidificó con
ácido fosfórico diluido, se extrajo con acetato de isopropilo, se lavó con agua, se concentró, y se cristalizó a partir de
acetato de isopropilo / heptano, para proporcionar 2,8 gramos del ácido (2*R*,4*S*)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-
carbonilamino-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = BOC, R2 = R3 = H). P.f. 146-147 °C; δ_H (500 MHz; DMSO) 1,07 (3H, d,
15 *J* 7,0, 1-CH₃), 1,34 (9H, s, (CH₃)₃), 1,38 (1H, m, 3-H_A), 1,77 (1H, m, 3-H_B), 2,43 (1H, m, 2-H), 2,70 (2 H, d, *J* 7,0, 5-H),
3,69 (1H, m, 4-H), 6,74 (1H, d, *J* 9,0, NH), 7,27 (2 H, d, *J* 8,0, Ar-orto-H(Ph)), 7,36 (1H, t, *J* 7,0, Ar-(Ph)-para-H), 7,46
(2 H, t, *J* 7,5, Ar-(Ph)-meta-H), 7,57 (2 H, d, *J* 8,0, Ar-meta-H(Ph)), 7,64 (2 H, d, *J* 7,5, Ar-(Ph)-orto-H), 12,01 (1H, s,
CO₂H); δ_C (500 MHz, DMSO) 18,1 (1-CH₃), 28,3 [(CH₃)₃], 35,9 (2-C), 37,9 (3-C), 40,7 (5-C), 50,0 (4-C), 77,4
20 [(C(CH₃)₃), 126,3, 126,5, 127,2, 128,9, 129,8 (Ar-CH), 137,7 (Ar-*ipso*-C(Ph)), 138,3 (Ar-*para*-C(Ph)), 140,1 (Ar-(Ph)-
ipso-C), 155,2 (NCO), 177,2 (CO₂H); *m/z* (+ESI) 406 ([MNa]⁺, 6%), 384 ([MH]⁺, 31), 328 (100), 284 (19);
Encontrado: [MH]⁺, 384,21691. C₂₃H₃₀NO₄ requiere *MH* 384,21693.

Ejemplo 9-1: Clorhidrato de etil éster del ácido (2*R*,4*S*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et)



Método 1

150 gramos del ácido (2*R*,4*S*)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonilamino-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = BOC, R2 = R3 = H) se
disolvieron en 1,500 ml de etanol a 70 °C. Entonces se agregaron 43 ml de cloruro de tionilo durante
aproximadamente 1 hora. La mezcla se agitó entonces durante 2 horas adicionales. La mezcla se concentró a
sequedad, y entonces se suspendió en 3,400 ml de heptano. El precipitado se recolectó mediante filtración,
proporcionando 133 gramos del clorhidrato de etil éster del ácido (2*R*,4*S*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico
30 (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et). ¹H-RMN (DMSO): 1,05 (3H, t, 1-CH₃); 1,08 (3H, t, CH₂CH₃); 1,61 (1H, m, 3-CHH); 1,85
(1H, m, 3-CHH); 2,74 (1H, m, 2-CH); 2,81 (1H, dd, 5-CHH); 3,08 (1H, dd, 5-CHH); 3,36 (1H, m, 4-CH); 3,95 (2 H, q,
CH₂CH₃); 7,31 (1H, m, aromático); 7,35 (2 H, m, aromático); 7,43 (2 H, m, aromático); 7,62 (4H, m, aromático); 8,30
(3H, s, NH₃⁺). *m/z* 312 (MH⁺, 100 %)

Método 2

Se añaden 150 gramos del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonilamino-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = BOC, R2 = R3 = H) a 1,500 ml de etanol a temperatura ambiente. La mezcla se calienta entonces a una temperatura interna de 60-70 °C. Se añaden entonces 42,8 ml de cloruro de tionilo durante un período de 1 hora a la mezcla de reacción. La mezcla se agita entonces durante 2 horas adicionales. Se remueven 810 ml del disolvente mediante destilación a presión reducida. Se añaden entonces 1,460 ml de la fracción de heptano. Se remueven entonces 1,310 ml del disolvente mediante destilación a presión reducida. Se añaden entonces 1,460 ml de la fracción de heptano. Entonces se remueven 520 ml del disolvente mediante destilación a presión reducida. Se añaden entonces 1,460 ml de la fracción de heptano. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente durante un período de 1 hora. La mezcla se agita entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se recolecta entonces mediante filtración. El sólido se lava entonces con la fracción de heptano (600 ml), y se seca para dar el clorhidrato de etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et). Los datos espectroscópicos son como se dan en el Ejemplo 9-1, Método 1.

Las reflexiones significativas en el patrón de difracción de rayos-X muestran los siguientes intervalos del plano intercelosía (se indica el promedio 2θ en [°] con un límite de error de $\pm 0,2$): 2θ en [°]: 5,7, 6,2, 7,7, 11,3, 12,5, 17,1, 22,4, 22,9. Datos tomados utilizando un difractómetro Bruker D8 Advance utilizando radiación de Cu-K α .

La estructura de rayos-X de los cristales obtenidos se muestra en la Figura 6a y en la Figura 6b. El cristal individual para esta determinación se obtiene a partir de acetonitrilo como disolvente.

Datos de cristal [registrados a 293(2) K]

20	Fórmula empírica	C ₂₀ H ₂₆ ClNO ₂
	Peso de la fórmula	347,87
	Sistema del cristal	Monoclínico
	Grupo espacial	C ₂
25	Parámetros celulares	a = 40,672(12) Å b = 6,543(2) Å c = 14,757(4) Å $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 99,167(13)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
30	Volumen de celdilla unidad	3877(2) Å ³
	Z*	8
	Densidad calculada	1,192 miligramos m ⁻³
	* (número de unidades asimétricas en la celdilla unidad).	

Ejemplo 9-2: Clorhidrato de etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et)

(3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et) preparado de acuerdo con el Ejemplo 9-1 y se cristaliza de acuerdo con los siguientes métodos:

Método 1

Se añaden 500 miligramos de clorhidrato de etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et) a 3 ml de tolueno a temperatura ambiente. La mezcla se calienta luego a 75 °C, y se agita a esta temperatura hasta que se haya disuelto el material. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente, y se agita durante 16 horas. El precipitado se recolecta mediante filtración.

Las reflexiones significativas en el patrón de difracción de rayos-X muestran los siguientes intervalos del plano intercelosía (se indica el promedio 2θ en [°] con un límite de error de $\pm 0,2$): 2θ en [°]: 16,9, 18,2, 22,2, 22,7, 24,0. Datos tomados utilizando un difractómetro Bruker D8 Advance, utilizando radiación de Cu-K α .

Método 2

Se añaden 500 miligramos de clorhidrato de etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et) a 3 ml de xileno a temperatura ambiente. La mezcla se calienta luego a 80 °C, y se agita a esta temperatura hasta que se disuelve el material. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente, y se agita durante 16 horas. El precipitado se recolecta mediante filtración.

ES 2 602 566 T3

Las reflexiones significativas en el patrón de difracción de rayos-X muestran los siguientes intervalos del plano intercelosía (se indica el promedio 2θ en [°] con un límite de error de $\pm 0,2$): 2θ en [°]: 16,9, 18,2, 22,2, 22,7, 23,9. Datos tomados utilizando un difractómetro Bruker D8 Advance, utilizando radiación de Cu-K α .

Método 3

- 5 Se añaden 500 miligramos de clorhidrato de etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et) a 5 ml de aceto-acetato de etilo a temperatura ambiente. La mezcla se calienta luego a 80 °C y se agita a esta temperatura hasta que se disuelve el material. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente, y se agita durante 16 horas. El precipitado se recolecta mediante filtración.

- 10 Las reflexiones significativas en el patrón de difracción de rayos-X muestran los siguientes intervalos del plano intercelosía (se indica el promedio 2θ en [°] con un límite de error de $\pm 0,2$): 2θ en [°]: 7,7, 17,2, 18,5, 22,4, 22,9, 24,0. Datos tomados utilizando un difractómetro Bruker D8 Advance, utilizando radiación de Cu-K α .

Método 4

- 15 Se añaden 500 miligramos de clorhidrato de etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et) a 5 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. La mezcla se calienta luego a reflujo. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente, y se agita durante 16 horas. El precipitado se recolecta mediante filtración.

Las reflexiones significativas en el patrón de difracción de rayos-X muestran los siguientes intervalos del plano intercelosía (se indica el promedio 2θ en [°] con un límite de error de $\pm 0,2$): 2θ en [°]: 7,5, 17,0, 18,3, 22,2, 22,8, 24,0. Datos tomados utilizando un difractómetro Bruker D8 Advance, utilizando radiación de Cu-K α .

Método 5

- 25 Se añaden 500 miligramos de clorhidrato de etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et) a 5 ml de xileno a temperatura ambiente. La mezcla se calienta luego a una temperatura externa del baño de aceite de 120 °C, y se agita a esta temperatura hasta que se disuelve el material. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. La mezcla se enfría entonces a 0 °C y se agita durante 1 hora. La mezcla se agita entonces a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 horas. El precipitado se recolecta mediante filtración.

Las reflexiones significativas en el patrón de difracción de rayos-X muestran los siguientes intervalos del plano intercelosía (se indica el promedio 2θ en [°] con un límite de error de $\pm 0,2$): 2θ en [°]: 7,6, 17,1, 18,3, 19,7, 22,4, 22,8, 24,0. Datos tomados utilizando un difractómetro Bruker D8 Advance, utilizando radiación de Cu-K α .

Método 6

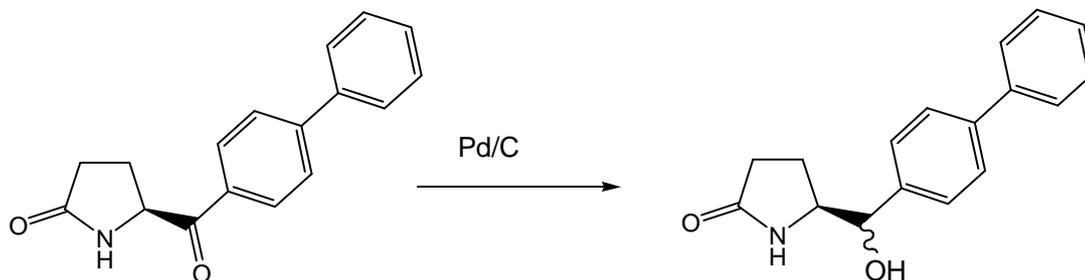
- 35 Se añaden 500 miligramos de clorhidrato de etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et) a 5 ml de xileno a temperatura ambiente. La mezcla se calienta luego a una temperatura externa del baño de aceite de 120 °C, y se agita a esta temperatura hasta que se disuelve el material. La mezcla se enfría entonces lentamente a temperatura ambiente durante un período de varias horas. La mezcla se agita entonces a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se recolecta mediante filtración.

Las reflexiones significativas en el patrón de difracción de rayos-X muestran los siguientes intervalos del plano intercelosía (se indica el promedio 2θ en [°] con un límite de error de $\pm 0,2$): 2θ en [°]: 7,5, 17,0, 18,3, 22,3, 22,7, 24,0. Datos tomados utilizando un difractómetro Bruker D8 Advance, utilizando radiación de Cu-K α .

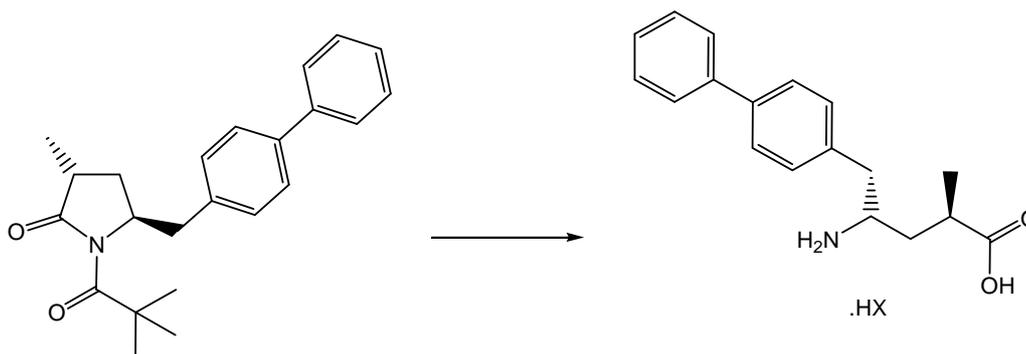
Método 7

- 40 Se añaden 500 miligramos de clorhidrato de etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et) a 5 ml de aceto-acetato de etilo a temperatura ambiente. La mezcla se calienta luego a una temperatura externa del baño de aceite de 120 °C y se agita a esta temperatura hasta que se disuelve el material. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. El precipitado se recolecta mediante filtración.

- 45 Las reflexiones significativas en el patrón de difracción de rayos-X muestran los siguientes intervalos del plano intercelosía (se indica el promedio 2θ en [°] con un límite de error de $\pm 0,2$): 2θ en [°]: 7,5, 16,1, 16,9, 18,2, 20,2, 22,2, 22,7, 23,9. Datos tomados utilizando un difractómetro Bruker D8 Advance, utilizando radiación de Cu-K α .

Ejemplo 10: (S)-5-((S,R)-bifenil-4-il-hidroxi-metil)-pirrolidin-2-ona (13, R1 = H)

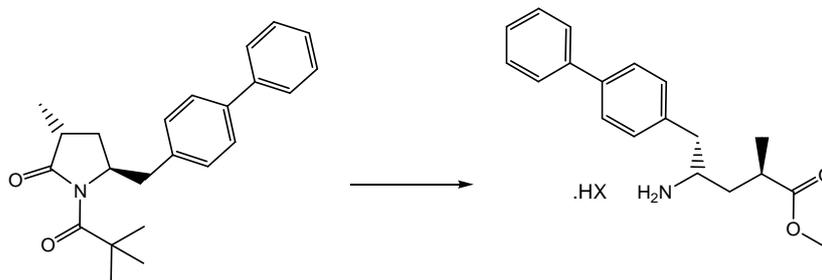
2 gramos de la (S)-5-(bifenil-4-carbonil)-pirrolidin-2-ona se disolvieron en 40 ml de tetrahidrofurano. Se agregaron 200 miligramos de paladio sobre carbón, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas. La eliminación del catalizador mediante filtración, y la concentración del filtrado a sequedad proporcionó el producto deseado (13) como una mezcla de diastereoisómeros de alcohol. ¹H RMN (CDCl₃): 1,71-2,35 (4H); 3,66-3,87 (1H); 4,45 (aproximadamente 0,7H) y 4,60 (aproximadamente 0,3H); 5,70 (aproximadamente 0,3H) y 6,24 (aproximadamente 0,7H); 6,85-7,66 (9H). Entonces el alcohol resultante se puede convertir en la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona utilizando, por ejemplo, las mismas condiciones que se emplearon anteriormente en el Ejemplo 3. La proporción de los diastereoisómeros se calcula en 70 : 30 (1H RMN), basándose en las integraciones de las señales a 4,45 partes por millón (0,7 H) y 4,60 (0,3 H).

Ejemplo 11: (2-a, R1 = pivaloilo) a (3-a, R1 = R2 = R3 = H)**Método 1**

0,5 gramos de la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona en 2,5 ml de agua, 2,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, y 2 ml de acetato de etilo, se calentaron a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 15 horas. La mezcla se evaporó a sequedad para obtener el clorhidrato del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = R3 = H, sal de clorhidrato). Los datos espectroscópicos son como se indican en el Ejemplo 7.

Método 2

0,5 gramos de (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona en 5 ml de ácido bromhídrico (48 %) y 4 ml acetato de etilo, se calentaron a aproximadamente 80 °C, durante aproximadamente 15 horas. La mezcla se evaporó a sequedad para obtener el bromhidrato del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = R3 = H, sal de bromhidrato). MS (ES⁺): 284 ([MH]⁺, 100 %), 267 (17), 249 (18), 221 (3), 194 (3), 193 (25), 167 (4).

Ejemplo 12: (2-a, R1 = pivaloilo) a (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et)**Método 1**

5 0,5 gramos de (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona, 5 ml de etanol, y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, se calentaron a aproximadamente 80-120 °C durante aproximadamente 24 horas. La mezcla se evaporó a sequedad, para obtener el etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (sal de clorhidrato). Los datos espectroscópicos son como se indican en el Ejemplo 9.

Método 2

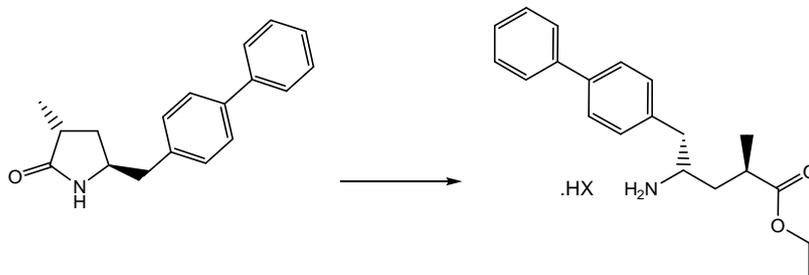
10 0,5 gramos de la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona, 5 ml de etanol, y 0,3 ml de ácido sulfúrico concentrado, se calentaron a aproximadamente 80-120 °C durante aproximadamente 24 horas. La mezcla se evaporó a sequedad para obtener el etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (sal de sulfato ácido). Los datos espectroscópicos son como en el Ejemplo 44.

Método 3

15 0,5 gramos de la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona, 5 ml de etanol, y 0,3 ml de ácido perclórico, se calentaron a aproximadamente 80-120 °C durante aproximadamente 24 horas. La mezcla se evaporó a sequedad para obtener el etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (sal de perclorato). ¹H RMN (CDCl₃): 1,17 (3H), 1,20 (3H), 1,98 (2H), 2,76 (1H), 2,96 (1H), 3,29 (1H), 3,82 (1H), 3,96 (2H), 7,32-7,59 (13H), 8,21 (3H).

Método 4

20 0,5 gramos de la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona, 5 ml de etanol, y 1,1 gramos de ácido para-toluenosulfónico, se calentaron a aproximadamente 80-120 °C durante aproximadamente 24 horas. La mezcla se evaporó a sequedad para obtener el etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (sal de p-toluenosulfonato). ¹H RMN (CDCl₃): 1,08 (3H), 1,16 (3H), 1,87 (1H), 1,95 (1H), 2,38 (3H), 2,77 (1H), 2,92 (1H), 3,15 (1H), 3,69 (1H), 4,07 (2H), 7,16-7,77 (13H), 9,89 (3H).

25 Ejemplo 13: (2-a, R1 = H) a (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et)**Método 1**

30 1 gramo de la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = H), 10 ml de etanol, y 1,4 ml de ácido clorhídrico concentrado, se calentaron a aproximadamente 80-120 °C durante aproximadamente 24 horas. La mezcla se evaporó a sequedad para obtener el etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (sal de clorhidrato). Los datos espectroscópicos son como se indican en el Ejemplo 9.

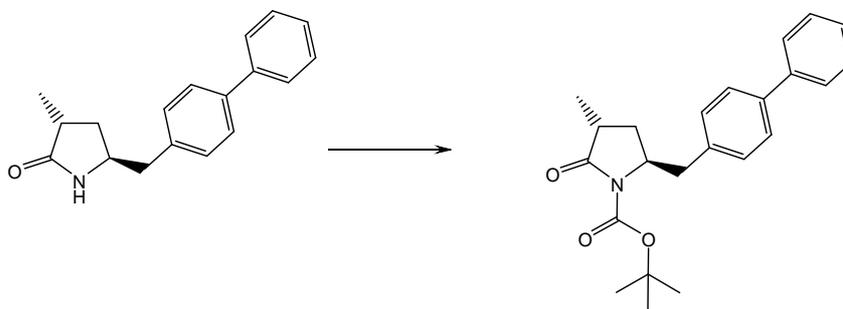
Método 2

1 gramo de la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = H), 10 ml de etanol, y 0,4 ml de ácido sulfúrico concentrado, se calentaron a aproximadamente 80-120 °C durante aproximadamente 24 horas. La mezcla se evaporó a sequedad para obtener el etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (sal de sulfato ácido). Los datos espectroscópicos son como en el Ejemplo 44.

Método 3

1 gramo de la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = H), 10 ml de etanol, y 1,4 gramos del ácido para-toluenosulfónico, se calentaron a aproximadamente 80-120 °C durante aproximadamente 24 horas. La mezcla se evaporó a sequedad para obtener el etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (sal de p-toluenosulfonato). Los datos espectroscópicos son como en el Ejemplo 12.

Ejemplo 14: (2-a, R1 = H) para el terc-butil-éster del ácido (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (2-a, R1 = BOC)

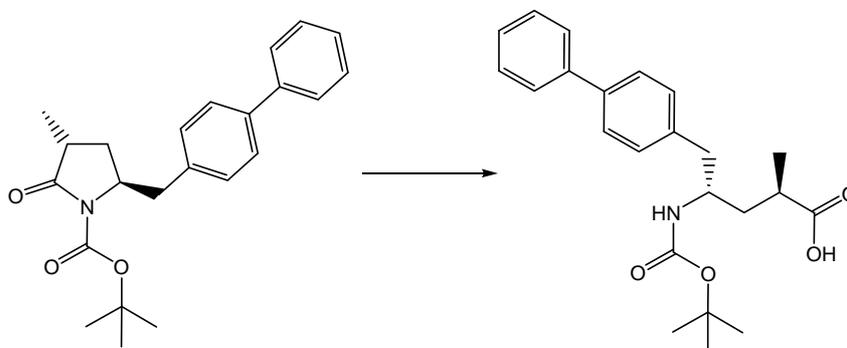


5 gramos de la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = H) en solución en 50 ml de acetato de etilo, se mezclaron con 6,6 gramos de dicarbonato de diterc-butilo, 3,5 gramos de trietilamina, y 1 gramo de dimetilamino-piridina. Después de 1 hora a 50 °C, la solución se mezcló con agua. Después de la separación de las capas, la fase orgánica se concentró al vacío y se diluyó con heptano. El sólido cristalino obtenido se recolectó y se secó al vacío para proporcionar aproximadamente 5,5 gramos del terc-butil-éster del ácido (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (2-a, R1 = BOC).

El material se puede purificar mediante cromatografía en columna, eluyendo acetato de etilo/heptano (6:1).

¹H-RMN (DMSO): 0,95 (3H, d, 1-CH₃); 1,42 (9H, s, C(CH₃)₃); 1,56 (1H, m, 4-CHH); 1,90 (1H, m, 4-CHH); 2,50-2,57 (2 H, m, 3-CH₂); 2,78 (1H, dd, 1-CHH); 2,99 (1H, dd, 1-CHH); 4,14 (1H, m, 5-CH); 7,25-7,31 (3H, m, aromático); 7,39 (2 H, m, aromático); 7,58 (4H, m, aromático).

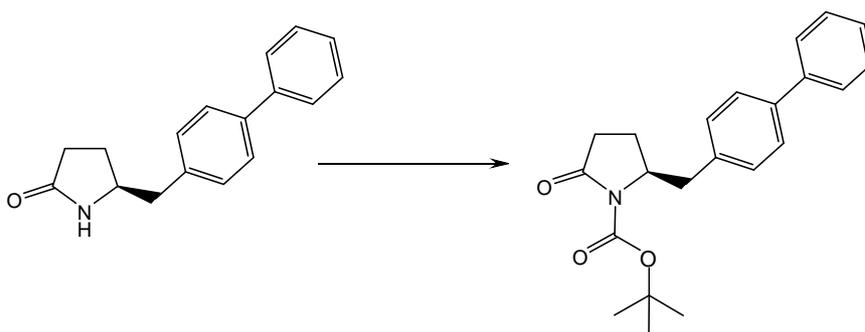
Ejemplo 15: (2-a, R1 = BOC) para [ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonilamino-2-metil-pentanoico] (3-a, R1 = BOC, R2 = R3 = H)



5 gramos de terc-butil-éster del ácido (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (2-a, R1 = BOC) se disolvieron en 50 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y una solución de hidróxido de litio 2 M (proporción de 1:1). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se agregó ácido fosfórico para neutralizar el exceso de hidróxido de litio. La pasta acuosa se concentró al vacío para remover la mayor parte del disolvente, y se extrajo con acetato de isopropilo. La fase orgánica se lavó entonces con agua, se concentró parcialmente al vacío, y se llevó

hasta la cristalización después de la adición de heptano. El sólido cristalino obtenido se recolectó y se secó al vacío para proporcionar aproximadamente 3,6 gramos del [ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonilamino-2-metil-pentanoico] (3-a, R1 = BOC, R2 = R3 = H). P.f. 146-147 °C; δ_H (500 MHz; DMSO) 1,07 (3H, d, J 7,0, 1-CH₃), 1,34 (9H, s, (CH₃)₃), 1,38 (1H, m, 3-H_A), 1,77 (1H, m, 3-H_B), 2,43 (1H, m, 2-H), 2,70 (2 H, d, J 7,0, 5-H), 3,69 (1H, m, 4-H), 6,74 (1H, d, J 9,0, NH), 7,27 (2 H, d, J 8,0, Ar-orto-H(Ph)), 7,36 (1H, t, J 7,0, Ar-(Ph)-para-H), 7,46 (2 H, t, J 7,5, Ar-(Ph)-meta-H), 7,57 (2 H, d, J 8,0, Ar-meta-H(Ph)), 7,64 (2 H, d, J 7,5, Ar-(Ph)-orto-H), 12,01 (1H, s, CO₂H); δ_C (500 MHz, DMSO) 18,1 (1-CH₃), 28,3 [(CH₃)₃], 35,9 (2-C), 37,9 (3-C), 40,7 (5-C), 50,0 (4-C), 77,4 [(C(CH₃)₃), 126,3, 126,5, 127,2, 128,9, 129,8 (Ar-CH), 137,7 (Ar-*ipso*-C(Ph)), 138,3 (Ar-*para*-C(Ph)), 140,1 (Ar-(Ph)-*ipso*-C), 155,2 (NCO), 177,2 (CO₂H); m/z (+ESI) 406 ([MNa]⁺, 6%), 384 ([MH]⁺, 31), 328 (100), 284 (19); Encontrado: [MH]⁺, 384,21691. C₂₃H₃₀NO₄ requiere MH 384,21693.

Ejemplo 16: Terc-butil-éster del ácido (S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1-a, R1 = BOC)



Método 1

Se agregaron 520 miligramos de dicarbonato de diterc-butilo y 12 miligramos de 4-(dimetilamino)-piridina a una suspensión de 500 miligramos de (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = H) en 3 ml de acetonitrilo. Después de aproximadamente 20 horas, la mezcla se concentró a sequedad. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y sulfato ácido de potasio acuoso, y la capa orgánica se separó y se evaporó a sequedad, para proporcionar 630 miligramos del terc-butil-éster del ácido (S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1-a, R1 = BOC). ¹H-RMN (CDCl₃): 1,62 (9H, s, C(CH₃)₃); 1,88 (1H, m, 4-CHH); 2,03 (1H, m, 4-CHH); 2,34-2,43 (2 H, m, 3-CH₂); 2,80 (1H, dd, 1-CHH); 3,21 (1H, dd, 1-CHH); 4,42 (1H, m, 5-CH); 7,28 (2 H, m, aromático); 7,76 (1H, m, aromático); 7,46 (2 H, m, aromático); 7,59 (4H, m, aromático). m/z : 352 (MH⁺, 14 %); 337 (16); 296 (100); 293 (13); 252 (25).

La estructura de rayos-X de los cristales obtenidos se muestra en la Figura 10. El cristal individual para esta determinación se obtiene a partir de dietil-éter como disolvente.

Datos de cristal [registrados a 100(2) K]

25	Fórmula empírica	C ₂₂ H ₂₅ NO ₃
	Peso de la fórmula	351,43
	Sistema del cristal	Monoclínico
	Grupo espacial	P21
30	Parámetros celulares	a = 5,801(2) Å b = 8,180(2) Å c = 19,891(4) Å α = 90 ° β = 96,278(9) ° γ = 90 °
35	Volumen de celdilla unidad	938,2(4) Å ³
	Z*	2
	Densidad calculada	1,244 miligramos m ⁻³
	* (número de unidades asimétricas en la celdilla unidad).	

Método 2

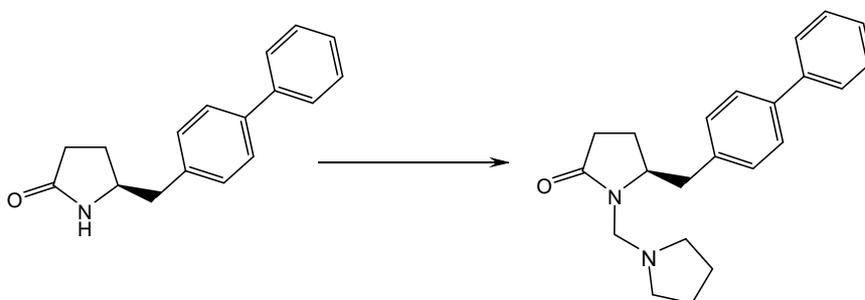
40 8,6 gramos de la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = H) (34,22 mmol) se disuelven en 135 ml de cloruro de metileno. Se añaden 4,2 gramos de DMAP (34,22 mmol). La mezcla se diluye además con 10 ml de cloruro de metileno. Entonces se añaden 14,9 gramos de BOC₂O (68,44 mmol), y se añaden 10 ml adicionales de cloruro de metileno. Esta mezcla de reacción se agita entonces a reflujo durante 7,5 horas. Entonces se añaden 3,7 gramos adicionales de BOC₂O. Después de un tiempo de reacción total de 24 horas a reflujo, el disolvente se evapora

completamente. El residuo de la evaporación se filtra entonces sobre 460 gramos de gel de sílice con un eluyente de tolueno : acetato de etilo 4 : 1. Las fracciones del producto se concentran al vacío para proporcionar el producto bruto, el cual se recrystaliza a partir de cloruro de metileno / fracción de heptano, 1 : 6, para proporcionar el terc-butil-éster del ácido (S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1-a, R1 = BOC).

5 Método 3

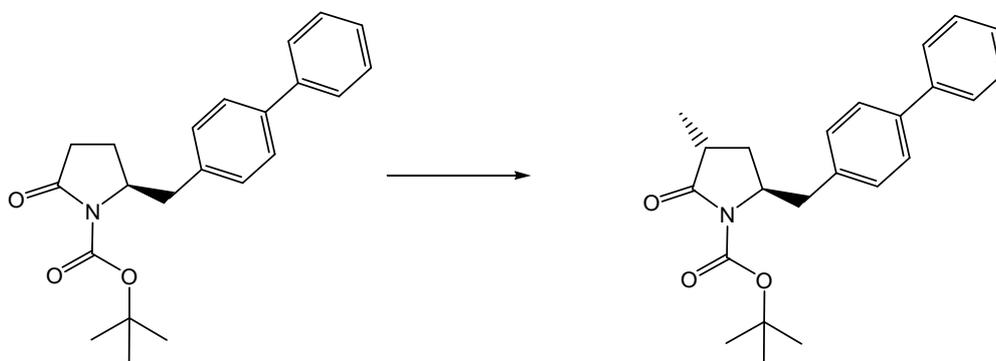
Se agrega la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = H) (100 gramos, 398 mmol) a tolueno (1 litro) a temperatura ambiente. Se agrega entonces la N,N-dimetilamino-piridina (4,9 gramos, 29,8 mmol), seguida por trietilamina (72 ml, 517 mmol). La mezcla se calienta luego a 65 °C. Se agrega entonces dicarbonato de dterc-butilo (104 gramos, 478 mmol) durante 0,5 horas. Después de 0,5 horas, la mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve entonces en metanol (1 litro) y se calienta a 60 °C. Se remueven 400 ml del disolvente. Entonces se agrega agua (100 ml), y la mezcla se enfría a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se enfría adicionalmente a 0 °C. Después de 1 hora, la mezcla se filtra, y el sólido se lava con una mezcla de metanol-agua (5 : 1, 30 ml, 3 veces). El sólido se seca al vacío para proporcionar el terc-butil-éster del ácido (S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1-a, R1 = BOC).

15 Ejemplo 17: (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = metil-pirrolidina)



Una mezcla de 500 miligramos de la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = H), 329 µl de pirrolidina, y 415 µl de formaldehído en 3,5 ml de etanol, se calentó a reflujo durante 3 horas. Se agregó una cantidad adicional de 164 µl de pirrolidina y 148 µl de formaldehído, y la mezcla se puso a reflujo durante aproximadamente 24 horas. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía para obtener 533 miligramos de la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(1-metil-pirrolidina)-1-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = metil-pirrolidina). ¹H RMN (DMSO): 1,69 (4H, m, 2 x NCH₂CH₂); 1,68-2,15 (4H, m, 3-CH₂, 4-CH₂); 2,50 (4H, 2 x NCH₂); 2,66 (1H, dd, 1-CHH); 3,12 (1H, dd, 1-CHH); 3,94 (1H, d, NCHHN); 4,21 (1H, d, NCHHN); 7,29 (2 H, d, aromático); 7,33 (1H, t, aromático); 7,44 (2 H, t, aromático); 7,59 (2 H, d, aromático); 7,64 (2 H, d, aromático). m/z: 335 (MH⁺, 100 %).

25 Ejemplo 18: Terc-butil-éster del ácido (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (2-a, R1 = BOC)



Método 1

Se disolvieron 46 µl de di-isopropil-amina en 2 ml de tetrahidrofurano a 0 °C. Se agregaron 0,2 ml de n-butill-litio (1,6 M en hexanos), y la mezcla se agitó durante aproximadamente 15 minutos. La mezcla se enfrió entonces a -78 °C. Se agregaron 100 miligramos del material de partida (1-a, R1 = BOC) disueltos en 1 mililitro de tetrahidrofurano. Después de 15 minutos, se agregaron 71 µl de yoduro de metilo, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 5 horas adicionales. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de cloruro de amonio, y se extrajo con

acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró a sequedad, para dar una mezcla de los diastereoisómeros (3R,5S):(3S,5S) de 57 : 43, respectivamente. Proporción como fue determinada mediante el análisis de HPLC. Los datos espectroscópicos para el diaestereómeros mayor (2-a, R1 = Boc) están de acuerdo con los datos proporcionados en el Ejemplo 14 (2-a, R1 = Boc).

5 Método 2

Se disuelven 459 μ l (331 miligramos, 3,27 mmol) di-isopropil-amina en 5 ml de tetrahidrofurano seco, y se enfría a 0 °C. Después de la adición de 1,97 ml de butil-litio en hexano (1,59 M), la solución se agita a 0 °C durante 15 minutos. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se enfría a -78 °C, y se agrega una solución de 1 gramo (2,84 mmol) del terc-butil-éster del ácido (S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1-a, R1 = BOC), y 1,03 ml (1,09 gramos, 8,52 mmol) de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU) en 5 ml de tetrahidrofurano durante 15 minutos. Después de agitar durante 15 minutos, se añaden 708 μ l (1,61 gramos, 11,38 mmol) de yoduro de metilo durante 10 minutos. La mezcla resultante se agita a -78 °C durante 3 horas. La reacción se apaga a través de la adición de 1 mililitro de morfolina, seguida por 1 mililitro de una solución saturada de NH₄Cl y 15 ml de acetato de isopropilo. La fase orgánica se separa y se lava con agua (10 ml, 3 veces). La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se evapora. La HPLC del resto Revela dos compuestos diaestereoméricos metilados [terc-butil-éster del ácido (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (2-a, R1 = BOC) y terc-butil-éster del ácido (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (2-b, R1 = BOC)]. La H-RMN indica una proporción de 50 : 50 de los dos diastereoisómeros. (Datos espectroscópicos para la mezcla de diaestereómeros). RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 7,50 (m, 4 H); 7,37 (m, 2 H); 7,27 (m, 1 H); 7,18 (m, 2 H); 4,29-4,12 (m, 1 H); 3,45 (m, 1 H); 3,10 (m, 1 H); 2,73-2,34 (m, 2 H); 2,17-1,97 (m, 1 H); 1,54, 1,51 (2xs, 9H); 1,13, 1,09 (2xd con proporción de aproximadamente 1:1, J = 7,2, 7,0, 3 H). MS (ESI, m/e) 366 [M+H]⁺

Método 3

100 miligramos (0,284 mmol) del terc-butil-éster del ácido (S)-5-bifenil-4-il-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1-a, R1 = BOC) se disuelven en 2 ml de tetrahidrofurano y la solución se enfría a -78 °C. Subsecuentemente, se añaden 312 μ l de bis-(trimetilsilil)-amida de litio en tetrahidrofurano (1 M) durante 5 minutos. Después de agitar durante 15 minutos, se añaden 71 μ l (161 miligramos, 1,136 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla resultante se agita durante 5 horas, y entonces se apaga con morfolina y agua. De acuerdo con el análisis de HPLC, la proporción de diastereoisómeros se determina en 67 : 32.

Método de HPLC (1):

30 Columna: CC 125/3 Nucleosil 10-3. Fase móvil A (agua); Fase móvil B (acetonitrilo). Gradiente: 0 minutos (90 % de A; 10 % de B); 20 minutos (10 % de A; 90 % de B); 25 minutos (0 % de A; 100 % de B); 25,1 minutos (90 % de A; 10 % de B). Velocidad de flujo: 1,0 ml min⁻¹. Longitud de onda: 254 nm.

Tiempos de retención:

35

1-a, R1 = Boc:	14,9 minutos.
2-a, R1 = Boc y 2-b, R1 = Boc:	15,9 minutos.

Bajo estas condiciones de HPLC, no se observa ninguna separación del 2-a, R1 = Boc y 2-b, R1 = Boc. En consecuencia, los restos a partir de las reacciones se tratan con ácido trifluoro-acético antes del análisis de HPLC, con el objeto de remover el grupo protector de Boc.

Tiempos de retención:

40

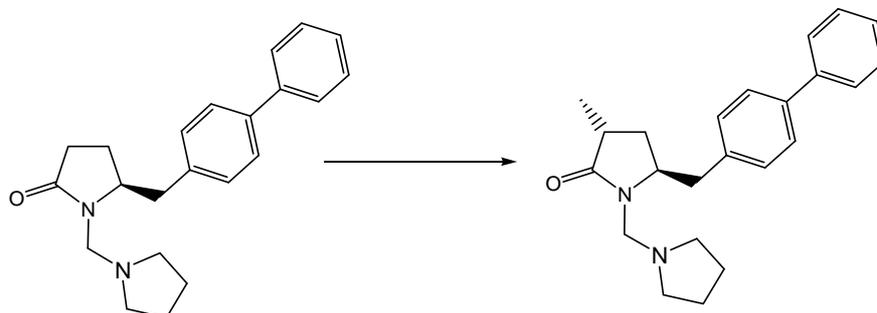
1-a, R1 = H:	12,1 minutos.
1-b, R1 = H:	12,3 minutos.

Método de HPLC (2):

45 Columna: Chiralpak AD-RH, 150 x 2,6 milímetros, 5,0 micras. Fase móvil A (agua); Fase móvil B (acetonitrilo). Isocrática: 0 minutos (80 % de B); 15 minutos (80 % de B). Velocidad de flujo: 0,5 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm.

Tiempos de retención:

2-a, R1 = Boc:	6,3 minutos.
2-b, R1 = Boc:	6,9 minutos.

Ejemplo 19: (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-1-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = metil-pirrolidin)**Método 1**

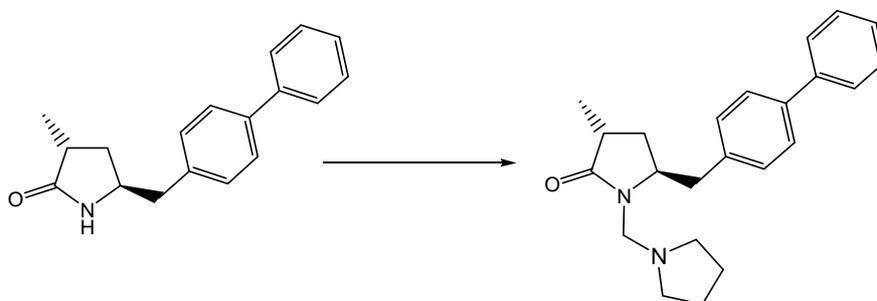
5 93 μ l de di-isopropil-amina se disolvieron en 2 ml de tetrahidrofurano a 0 °C. Se agregaron 0,4 ml de n-butil-litio (1,6 M en hexanos) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Se añaden 200 miligramos del material de partida (1-a, R1 = metil-pirrolidina) disueltos en 1 mililitro de tetrahidrofurano. Después de 30 minutos, se agregaron 41 μ l de yoduro de metilo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas adicionales. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró a sequedad para obtener 188 miligramos del producto bruto.

10 De acuerdo con el análisis de RMN, la proporción diastereomérica de 2-a R1 = metil-pirrolidina : 2-b, R1 = metil-pirrolidina es de 85:15 (integraciones de señales a 3,06 y 3,40 partes por millón).

15 ¹H-RMN (DMSO, Estereoisómero mayor): 0,99 (3H, d, 1-CH₃); 1,55 (1H, m, 4-CHH); 1,69 (4H, m, 2 x NCH₂CH₂); 2,00 (1H, m, 4-CHH); 2,20 (1H, m, 3-CH); 2,50 (4H, 2 x NCH₂); 2,69 (1H, dd, 1-CHH); 3,06 (1H, dd, 1-CHH); 3,90 (1H, m, 5-CH); 3,93 (1H, m, NCHHN); 4,22 (1H, m, NCHHN); 7,30 (2 H, d, aromático); 7,34 (1H, t, aromático); 7,44 (2 H, t, aromático); 7,60 (2 H, d, aromático); 7,65 (2 H, d, aromático). m/z: 349 (MH⁺, 100 %).

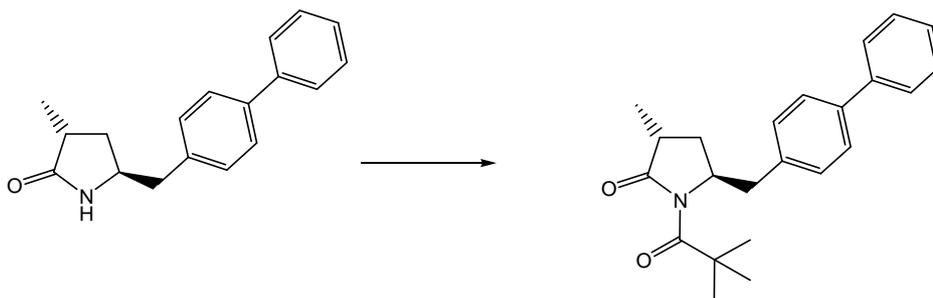
Método 2

20 La (1-a, R1 = metil-pirrolidina) (200 miligramos, 0,6 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (3,4 ml). La mezcla se enfría a 0 °C. Se agrega bis-(trimetilsilil)-amida de litio (0,66 ml, 1M en tetrahidrofurano), y la mezcla se agita durante 1 hora. Se agrega yoduro de metilo (40,9 μ l, 0,65 mmol), y la mezcla resultante se agita durante 4 horas a 0 °C. La reacción se apaga mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (2 ml), agua (1 mililitro), y acetato de etilo (1 mililitro). Las fases se separan. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra al vacío (222 miligramos del bruto). De acuerdo con el análisis de RMN, la proporción del 2-a R1 = metil-pirrolidina : 2-b, R1 = metil-pirrolidina es de 66 : 34.

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

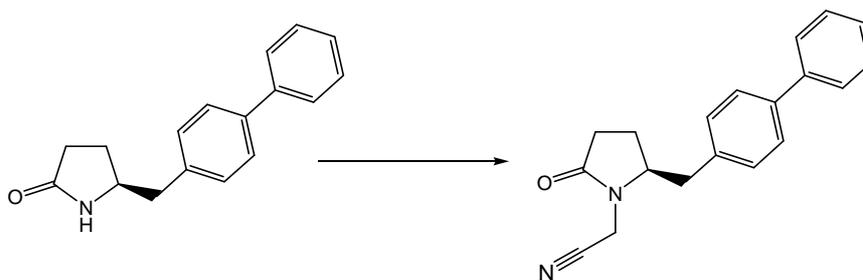
30 Se agrega la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = H) (1 gramo, 3,8 mmol) a etanol (7 ml). Se añaden pirrolidina (312 μ l, 3,8 mmol) y formaldehído acuoso (393 μ l, 5,3 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfría en seguida a temperatura ambiente, y se concentra al vacío, para proporcionar la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-1-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = metil-pirrolidina). Los datos espectroscópicos son como se indican en el Ejemplo 19.

Ejemplo 21: (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3 metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = Piv)



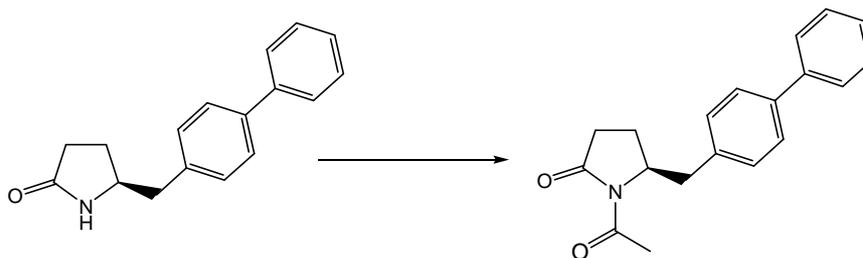
5 La (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R₁ = H) (500 miligramos, 1,9 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se enfría a -78 °C y entonces se agrega butil-litio (1,3 ml, 1,6 M). Después de 0,5 horas, se agrega cloruro de pivaloilo (278 µl, 2,3 mmol), y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. Después de 0,5 horas, la mezcla se diluye con acetato de etilo, y se apaga mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio seguida por agua. Las fases se separan. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (MgSO₄), y se concentra al vacío. El material bruto se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/heptano (1:6) para dar la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R₁ = Piv). Los datos espectroscópicos son como se indican en el Ejemplo 5-1, Método 1.

Ejemplo 22: ((S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-acetonitrilo (1-a, R₁ = ciano-metilo)



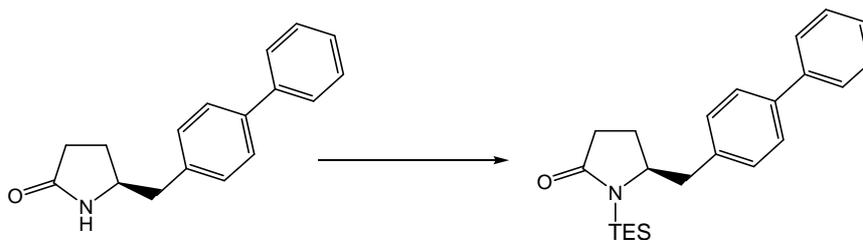
15 1,5 gramos (5,97 mmol) de la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (1, R₁ = H) se disuelven en 15 ml de tetrahidrofurano seco, y se enfrían a -78 °C. Después de la adición de 4,13 ml de butil-litio en hexano (1,59 M) la solución amarilla se agita a -78 °C durante 30 minutos. Subsecuentemente, se añaden 475 µl (855 miligramos, 7,16 mmol) de bromo-acetonitrilo, y la mezcla se calienta a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apaga entonces con la adición de 10 ml de una solución saturada de NH₄Cl, seguida por la adición de 6 ml de agua, y la mezcla se extrae con 40 ml de acetato de etilo, 2 veces. Las capas orgánicas combinadas se separan, se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se evaporan. El resto Resultante se purifica mediante cromatografía en columna (diclorometano : metanol = 99 : 1) para dar el ((S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-acetonitrilo (1-a, R₁ = ciano-metilo) como un sólido grisáceo. RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,65 (m, 4 H); 7,47 (t, J = 7,4, 2 H); 7,40 (m, 3 H); 4,57 (d, J = 17,7, 1 H); 4,44 (d, J = 17,7, 1 H); 3,91 (m, 1 H); 3,19 (dd, J = 3,9, 13,8, 1 H); 2,70 (dd, J = 9,2, 13,8, 1 H); 2,18 (m, 2 H); 1,95 (m, 1 H); 1,77 (m, 1 H). MS (ESI, m/e) 291 [M+H]⁺. IR (solución en CH₂Cl₂, v/cm⁻¹): 3025; 2985; 2257; 1697; 1688; 1486; 1421; 1323; 1271; 1182; 760; 699.

25 **Ejemplo 23: (S)-1-acetil-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R₁ = Ac)**



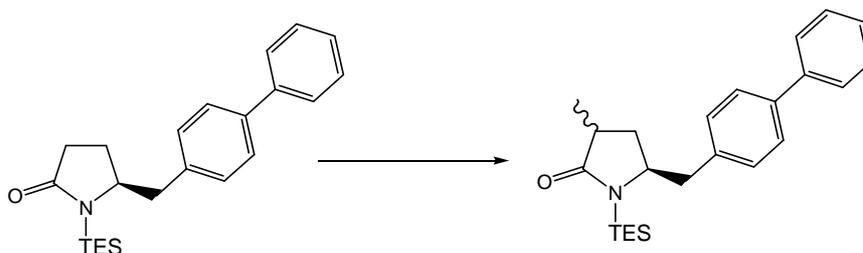
La (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = H) (5 gramos, 19,9 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla se enfría a -78 °C y se agrega n-butil-litio (14 ml, 1,6 M). Después de 0,5 horas, se agrega cloruro de acetilo (1,7 ml, 24 mmol), y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se apaga con cloruro de amonio saturado (40 ml), y se añaden agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (MgSO₄), y se concentra al vacío, para dar la (S)-1-acetil-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = Ac). ¹H RMN (CDCl₃): 1,84 (1H), 1,93 (1H), 2,30 (1H), 2,32 (1H), 2,50 (3H), 2,72 (1H), 3,09 (1H), 4,56 (1H), 7,20 (2H), 7,28 (1H), 7,37 (2H), 7,49 (4H).

Ejemplo 24: (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-trietil-silanil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = TES)



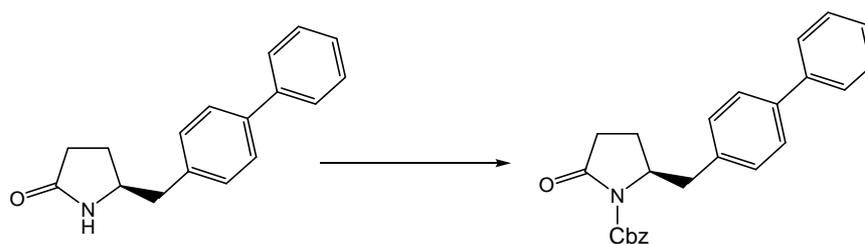
Un matraz seco se carga con 1,256 gramos (5 mmol) de (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = H) y 15 ml de tetrahidrofurano seco. A la solución transparente resultante, se le añaden 2,02 gramos (20 mmol) de trietilamina, seguidos por 904 miligramos (6 mmol) de trietil-cloro-silano (TES-Cl). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, y entonces se apaga con la adición de 5 ml de una solución saturada de NaHCO₃, 10 ml de agua, y 10 ml de acetato de isopropilo. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con 10 ml de acetato de isopropilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se evaporan. El resto Resultante se purifica mediante cromatografía en columna (diclorometano + trietilamina al 1 % por volumen/volumen), para dar la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-trietil-silanil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = TES) como un aceite color amarillo. RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,63 (m, 4 H); 7,55 (m, 2 H); 7,32 (m, 3 H); 3,80 (m, 1 H); 2,85 (m, 1 H), 2,70 (m, 1 H), 2,10-1,70 (m, 4 H), 1,02-0,80 (m, 15 H). MS (ESI, m/e) 366 [M+H]⁺; 731 [2M+H]⁺. IR (solución en CH₂Cl₂, ν/cm⁻¹): 3426; 3047; 2957; 1698; 1672; 1487; 1378; 1242; 1114; 1008.

Ejemplo 25: (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-1-trietil-silanil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = TES) y (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-1-trietil-silanil-pirrolidin-2-ona (2-b, R1 = TES)



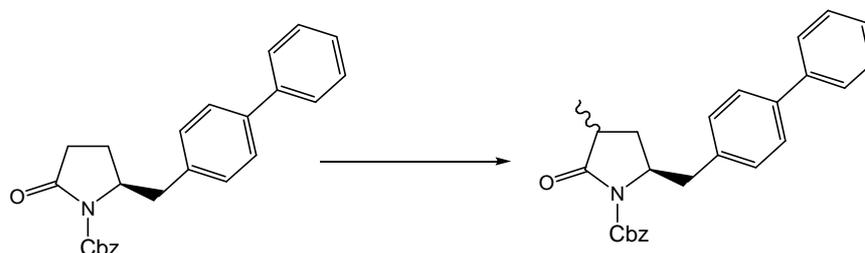
109 miligramos (0,2981 mmol) de la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-trietil-silanil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = TES) se disuelven en 1,5 ml de tolueno, y la solución se enfría a 0 °C. Después de la adición lenta de 628 µl de bis-(trimetilsilil)-amida de potasio en tolueno (0,57 M), la solución se agita a 0 °C durante 15 minutos. Subsecuentemente, se añaden 113 µl (150 miligramos, 1,19 mmol) de sulfato de dimetilo a la suspensión durante 5 minutos. La mezcla se agita entonces a 0 °C durante 1 hora. La reacción se apaga mediante la adición de 2 ml de una solución saturada de NH₄Cl, 2 ml de agua, seguidos por 20 ml de acetato de isopropilo. La fase orgánica se lava con agua (10 ml, 3 veces), se separa, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se evapora. La HPLC del resto Revela la conversión hasta los dos compuestos diaestereoméricos metilados [(3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-1-trietil-silanil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = TES) y (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-1-trietil-silanil-pirrolidin-2-ona (2-b, R1 = TES)].

Ejemplo 26: Bencil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1-a, R1 = Cbz)



1 gramo (4 mmol) de la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = H) se disuelve en 10 ml de tetrahidrofurano seco, y se enfría a -78°C . Después de la adición de 2,76 ml de butil-litio en hexano (1,59 M), la solución amarilla se agita a -78°C durante 30 minutos. Subsecuentemente, se añaden 676 μl (820 miligramos, 4,8 mmol) de clorofornato de bencilo (Cbz-Cl), y la agitación se continúa a -78°C durante 2 horas. La reacción se apaga entonces mediante la adición de 12 ml de una solución saturada de NH_4Cl , seguidos por 10 ml de agua, y entonces se extrae con 40 ml de acetato de isopropilo, 2 veces. Las capas se separan y la capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se evapora. El resto Resultante (1,73 gramos) se purifica mediante cromatografía en columna (diclorometano : metanol = 99,5 : 0,5) para dar el bencil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1-a, R1 = Cbz) como un sólido grisáceo. RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,66 (m, 2 H); 7,60 (m, 2 H); 7,51 – 7,34 (m, 8 H); 7,26 (d, $J = 8,2$, 2 H); 5,28 (s, 2 H); 4,37 (m, 1 H); 3,05 (dd, $J = 3,3$, 13,1, 1 H); 2,88 (dd, $J = 9,0$, 13,1, 1 H); 2,45 (m, 1 H); 2,28 (m, 1 H); 2,01 (m, 1 H); 1,77 (m, 1 H). MS (ESI, m/e) 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 788 $[\text{2M}+\text{NH}_4]^+$. IR (solución en CH_2Cl_2 , v/cm^{-1}): 3092; 2957; 1756; 1705; 1488; 1396; 1304; 1287; 1231; 1139; 1043; 952; 750.

Ejemplo 27: Bencil-éster del ácido (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (2-a, R1 = Cbz) y bencil-éster del ácido (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (2-b, R1 = Cbz)



Método 1

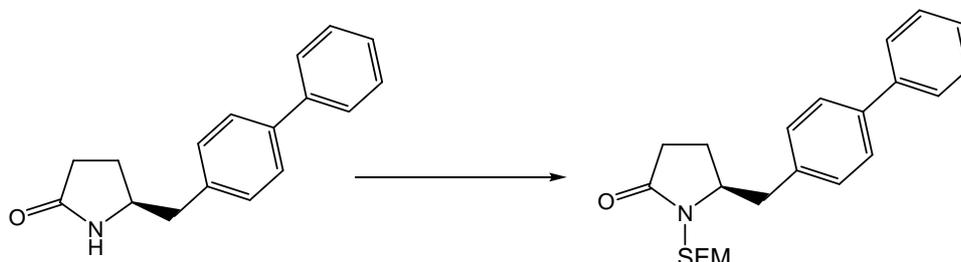
119 miligramos (0,309 mmol) del bencil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = Cbz) se disuelven en 1,5 ml de tolueno, y la solución se enfría a -78°C . Después de la adición de 665 μl de bis-(trimetilsilil)-amida de potasio en tolueno (0,57 M), la solución se agita a -75°C durante 20 minutos. Subsecuentemente, se añaden 117 μl (155 miligramos, 1,23 mmol) de sulfato de dimetilo a la solución color naranja durante 5 minutos. La mezcla resultante se agita a -78°C durante 3 horas y entonces se calienta a 0°C durante 1 hora. La reacción se apaga entonces mediante la adición de 2 ml de una solución saturada de NH_4Cl , 2 ml de agua, seguidos por la adición de 20 ml de acetato de isopropilo. La fase orgánica se lava con agua (10 ml, 3 veces), se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se evapora. La HPLC y la CL-EM del resto Revela los dos compuestos diaestereoméricos metilados [bencil-éster del ácido (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (2-a, R1 = Cbz) y bencil-éster del ácido (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (2-b, R1 = Cbz)], los cuales fueron inseparables uno del otro MS (ESI): 399 $[\text{MH}]^+$, 816 $[\text{2M}+\text{NH}_4]^+$.

Método 2

53 μl (38 miligramos, 0,379 mmol) de di-isopropil-amina se disuelven en 1 mililitro de tetrahidrofurano seco, y se enfrían a 0°C . Después de la adición de 226 μl de butil-litio en hexano (1,59 M), la solución se agita a 0°C durante 10 minutos. Subsecuentemente, se agrega una solución del bencil-éster del ácido (S)-2-bifenil-4-il-metil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1-a, R1 = Cbz) en 1 mililitro de tetrahidrofurano durante 10 minutos, seguida por la adición de 24 μl (54 miligramos, 0,379 mmol) de yoduro de metilo durante 5 minutos. La mezcla resultante se agita a 0°C durante 2 horas. Entonces, la reacción se apaga mediante la adición de 2 ml de una solución saturada de NH_4Cl , 1 mililitro de agua, y 5 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separa, y entonces se lava con agua (5 ml, 3 veces).

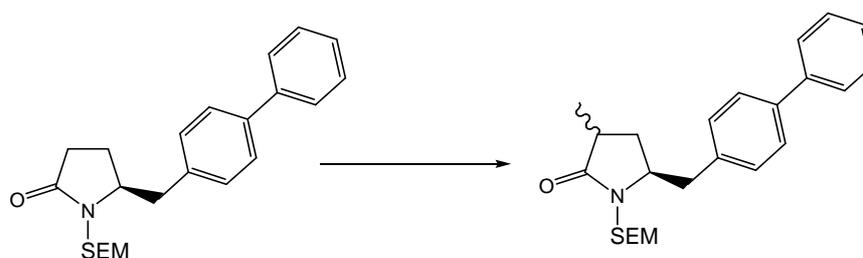
La capa orgánica se seca entonces sobre MgSO_4 , se filtra, y se evapora. La HPLC y la CL-EM del resto Revela los dos compuestos diaestereoméricos metilados [bencil-éster del ácido (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (2-a, R1 = Cbz) y bencil-éster del ácido (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (2-b, R1 = Cbz)], los cuales fueron inseparables uno del otro.

5 **Ejemplo 28: (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = SE M)**

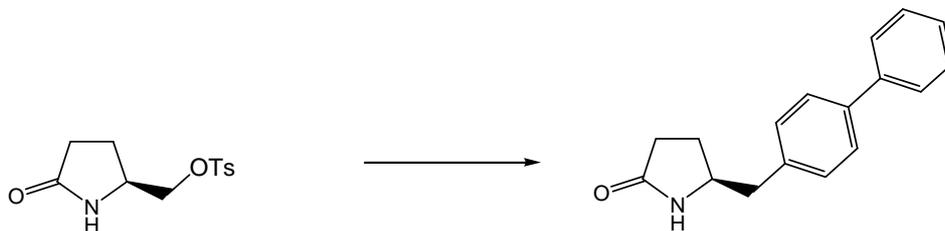


804 miligramos (3,2 mmol) de la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = H) se disuelven en 16 ml de tetrahidrofurano seco, y se enfrían a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Después de la adición de 2,21 ml de butil-litio en hexano (1,59 M), la solución amarilla se agita a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. Subsecuentemente, se añaden 680 μl (640 miligramos = 3,84 mmol) de (2-cloro-metoxi-etil)-trimetil-silano (SEM-Cl), y la agitación se continúa a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 horas. La mezcla se deja calentar entonces a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apaga entonces mediante la adición de 10 ml de una solución saturada de NH_4Cl , seguidos por 10 ml de agua, y se extrae con 40 ml de acetato de isopropilo, 2 veces. Las capas se separan, y la capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se evapora. El resto Resultante (1,33 gramos) se purifica utilizando cromatografía en columna (diclorometano : trietilamina = 99,5 : 0,5 \rightarrow diclorometano : metanol : trietilamina = 98,5 : 1 : 0,5), para dar la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = SE M) como un aceite color amarillo. RMN (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,58 (m, 4 H); 7,47 (m, 2 H); 7,37 (m, 1 H); 7,30 (m, 2 H); 5,04 (d, $J = 10,6$, 1 H); 4,70 (d, $J = 10,6$, 1 H); 4,03 (m, 1 H); 3,59 (m, 2 H); 3,24 (dd, $J = 4,2$, 13,4, 1 H); 2,67 (dd, $J = 9,1$, 13,4, 1 H); 2,33 (t, $J = 8,2$, 2 H); 2,10 (m, 1 H); 1,81 (m, 1 H); 1,00 (m, 2 H); 0,06 (s, 9 H). MS (ESI, m/e) 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 763 $[2\text{M}+\text{H}]^+$. IR (solución en CH_2Cl_2 , ν/cm^{-1}): 3057; 2951; 1702; 1487; 1414; 1249; 1073; 859; 836; 759; 697.

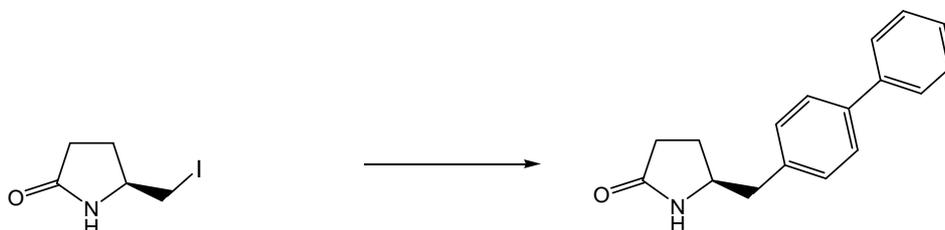
Ejemplo 29: (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = SE M) y (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-pirrolidin-2-ona (2-b, R1 = SE M)



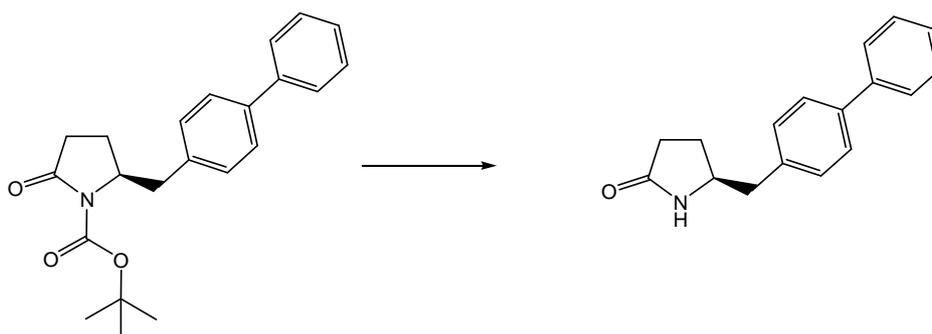
118 miligramos (0,309 mmol) de la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = SE M) se disuelven en 1,5 ml de tolueno, y la solución se enfría a $0\text{ }^\circ\text{C}$ con un baño de hielo. Después de la adición lenta de 664 μl de bis-(trimetilsilil)-amida de potasio en tolueno (0,57 M), la solución se agita a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 minutos. Subsecuentemente, se añaden 114 μl (151 miligramos, 1,2 mmol) de sulfato de dimetilo a la solución color naranja durante 5 minutos. La mezcla resultante se agita a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. Entonces, la reacción se apaga mediante la adición de 2 ml de una solución saturada de NH_4Cl , 2 ml de agua, y 20 ml de acetato de isopropilo. La fase orgánica se separa, se lava con agua (10 ml, 3 veces), se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y se evapora. La HPLC del residuo (100 miligramos) revela los dos compuestos diaestereoméricos metilados [(3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = SE M) y (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-pirrolidin-2-ona (2-b, R1 = SE M)], y el 25 % del material de partida de (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-pirrolidin-2-ona sin cambios (1-a, R1 = SE M). El análisis de RMN indica una proporción de 80 : 20 de los diastereoisómeros. (Datos espectroscópicos para la mezcla). RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,58 (m, 4 H); 7,47 (m, 2 H); 7,35 (m, 1 H); 7,25 (m, 2 H); 5,00 (m, 1 H); 4,63 (m, 1 H); 3,96 (m, 1 H); 3,55 (m, 2 H); 3,15 (m, 1 H); 2,60 (m, 1 H); 2,30 (m, 1 H); 2,05 (m, 1 H); 1,65 (m, 1 H); 1,16, 1,13 (2xd con proporción de 2 : 8, $J = 7,2$, 7,0, 3 H); 0,90 (m, 2 H); 0,06 (s, 9 H). MS (ESI, m/e) 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 791 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 30: (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona [Lactama Clave (1-a, R1 = H)]

11 gramos de viruta de Mg (452 mmol) se colocan en un reactor. Se agrega una solución de 93,2 gramos de 4-bromo-bifenilo (400 mmol), disueltos en 380 ml de tetrahidrofurano. La formación del reactivo de Grignard correspondiente empieza después de la adición del 5 % del volumen total de la solución anterior, y después de la adición de 10 miligramos de I₂. La solución en tetrahidrofurano del 4-bromo-bifenilo se agrega a una velocidad tal que la temperatura interna se puede mantener a 50 °C – 55 °C (duración de la adición: 1 hora). Después de que se completa la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1,5 horas. Entonces la mezcla se enfría a temperatura ambiente, y en seguida se añaden 800 ml de tetrahidrofurano, seguidos por 22 gramos de 1,4-dioxano. Entonces la mezcla se enfría en un baño de hielo, y se añaden 18,0 gramos de CuCN (200 mmol). La mezcla de reacción se enfría entonces a –40 °C, y luego, durante 40 minutos, se agrega una solución de 27 gramos (100 mmol) del (S)-5-oxo-pirrolidin-2-il-metil éster del ácido toluen-4-sulfónico en 270 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición completa de la solución de tosilato, la mezcla se calienta durante 0,5 horas a una temperatura interna de 35 °C. La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante la noche. Entonces, la mezcla de reacción se enfría a 20 °C, y se añaden 200 ml de NH₃ al 25 % (acuoso), seguidos por 900 ml de NH₄Cl al 29 % (acuoso). Las fases se separan, y la fase acuosa se vuelve a extraer con 250 ml de tetrahidrofurano. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con 200 ml de una solución de NaCl al 15 %, y se concentran al vacío para dar 74,5 gramos del producto bruto. Este producto bruto se purifica dos veces sobre gel de sílice (eluyente: tolueno : metanol, 93 : 7), para proporcionar la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona [Lactama Clave (1-a, R1 = H)]. Los datos espectroscópicos son como en el Ejemplo 3.

Ejemplo 31: (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona [Lactama Clave (1-a, R1 = H)]

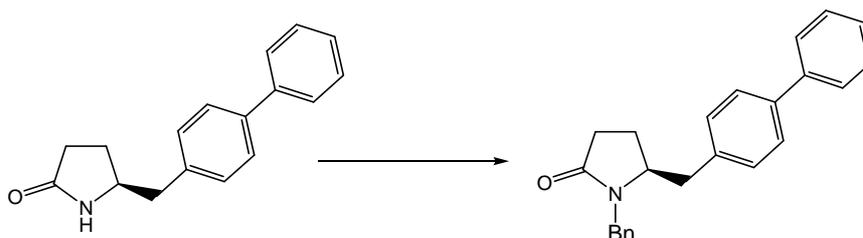
Se agrega la (S)-5-yodo-metil-pirrolidin-2-ona (225 miligramos) a una solución de cloruro de hierro(III) anhidro (9,5 ml, 0,1 M en tetrahidrofurano). La mezcla se enfría entonces a 0 °C. Se añaden por goteo bromuro de bifenil-magnesio (5 ml, 0,5 M en tetrahidrofurano) y TMEDA (180 µl) durante 0,5 horas. La mezcla se agita durante 10 minutos adicionales. Se agrega agua (2 ml). La mezcla se extrae utilizando diclorometano (5 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavan con HCl 2 M (5 ml, 2 veces), se secan (Na₂SO₄), y entonces se concentran al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna proporciona la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona [Lactama Clave (1-a, R1 = H)]. Los datos espectroscópicos son como en el Ejemplo 3.

Ejemplo 32: (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona [Lactama Clave (1-a, R1 = H)]

8,9 gramos del terc-butil-éster del ácido (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-1-carboxílico (1-a, R1 = BOC) (25,3 mmol) se disuelven en 90 ml de cloruro de metileno. Entonces se añaden 5 ml de CF₃COOH. Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentra.

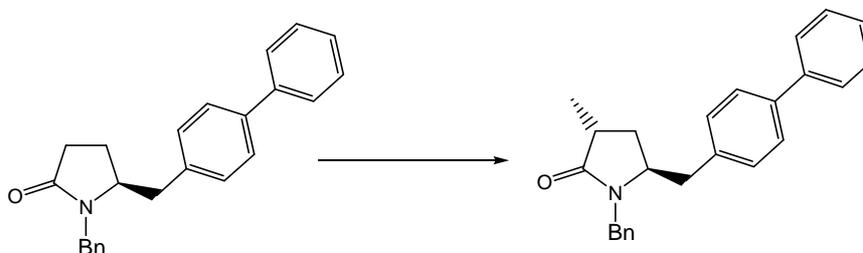
Entonces se agrega una fracción de heptano al residuo. El producto se cristaliza. El producto obtenido se disuelve en tolueno, y entonces se lava con una solución acuosa de NaHCO₃ (acuoso). La capa orgánica se evapora para proporcionar la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona [Lactama Clave (1-a, R1 = H)]. Los datos espectroscópicos son como en el Ejemplo 3.

Ejemplo 33: (S)-1-bencil-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = Bn)



6,1 gramos de la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona [Lactama Clave (1-a, R1 = H)] (24 mmol) se disuelven en 100 ml de tetrahidrofurano. Entonces se añaden 4,5 gramos de bromuro de bencilo. Esta mezcla se enfría en un baño de hielo, y se añaden 1,2 gramos de NaH. El baño de hielo se retira, y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se añaden 50 ml de H₂O. Se agrega tolueno, y las fases se separan. Las fases orgánicas combinadas se lavan con H₂O, y el disolvente se evapora a presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre 150 gramos de gel de sílice, para proporcionar la (S)-1-bencil-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = Bn). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 1,79 (1H), 1,93 (1H), 2,31 (2H), 2,61 (1H), 3,03 (1H), 3,69 (1H), 4,02 (1H), 5,10 (1H), 7,12 (2H), 7,26 (2H), 7,33 (4H), 7,42 (2H), 7,49 (2H), 7,56 (2H).

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



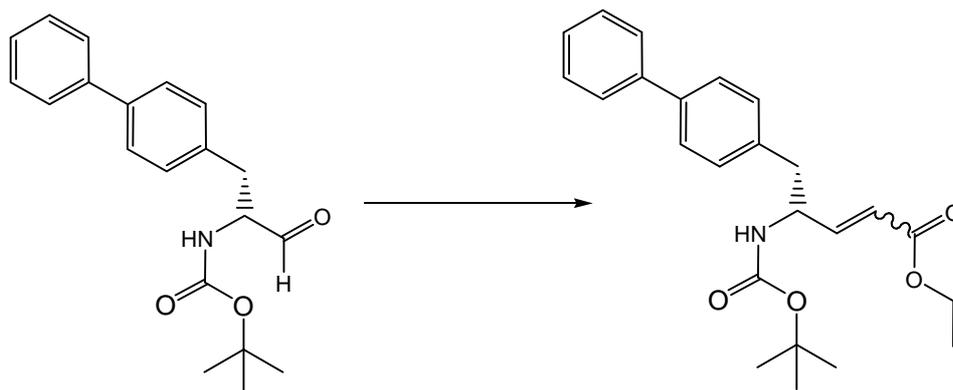
20 Método 1

Bajo Ar, se añaden 15 ml de LiN(TMS)₂ 1 M a 20 ml de tetrahidrofurano. Esta solución se enfría a -78 °C. Entonces, durante 10 minutos, se agrega una solución de 3,6 gramos de (S)-1-bencil-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = Bn) en 20 ml de tetrahidrofurano a -78 °C. El embudo de adición se enjuaga con 3 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se calienta a 0 °C, y se agita durante 10 minutos a esa temperatura. Entonces la mezcla de reacción se enfría hasta -78 °C y, durante 5 minutos, se agrega una solución de 1,87 gramos de yoduro de metilo en 0,5 ml de tetrahidrofurano. El embudo de adición se enjuaga con 0,5 ml de tetrahidrofurano. Esta mezcla de reacción se agita durante 18 horas a -78 °C. Entonces se apaga mediante la adición de 18 ml de una solución saturada de NH₄Cl (acuosa). Entonces se añaden 36 ml de tolueno, seguidos por 9 ml de H₂O. Las fases se separan. La fase acuosa se vuelve a extraer con 10 ml de tolueno, y las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con 25 ml de H₂O. El disolvente se evapora a presión reducida, para proporcionar el producto bruto. El análisis de RMN revela una mezcla de diaestereómeros 77 : 33 (2-a, R1 = Bn / 2-b, R1 = Bn). La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo : fracción de heptano (4:6) proporciona la (3R,5S)-1-bencil-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = Bn). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,20 (3H), 1,59 (1H), 2,07 (1H), 2,40 (1H), 2,66 (1H), 2,99 (1H), 3,63 (1H), 4,02 (1H), 5,11 (1H), 7,14 (2H), 7,24 (2H), 7,33 (4H), 7,43 (2H), 7,50 (2H), 7,56 (2H).

Método 2

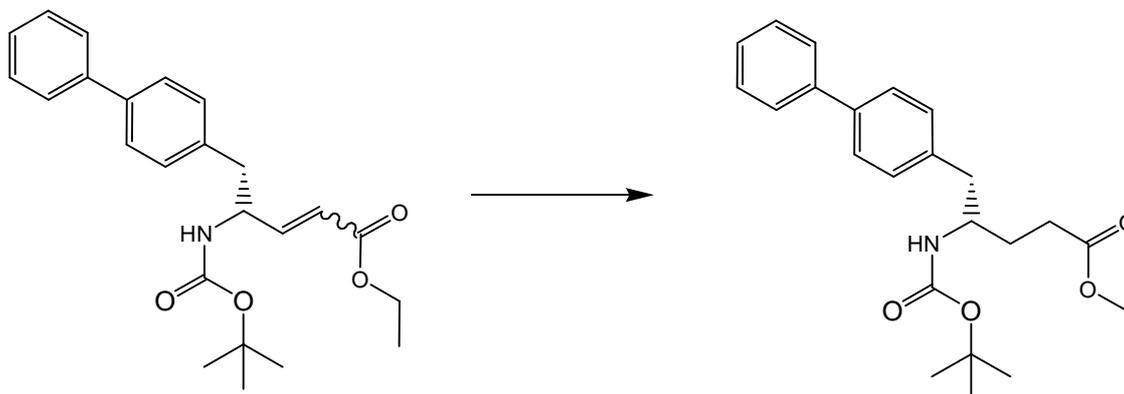
- La reacción se lleva a cabo de acuerdo con el procedimiento dado en el Método 1, con el siguiente cambio: después de la adición de yoduro de metilo y de enjuagar el embudo con tetrahidrofurano, la mezcla se agita durante 4 horas a -78 °C opuestamente a las 18 horas indicadas en el Método 1. La reacción se apaga y se procesa utilizando las mismas condiciones empleadas en el Método 1. Bajo estas condiciones, con base en el análisis de RMN, la proporción de diastereoisómeros es de 88 : 12 (2-a, R1 = Bn / 2-b, R1 = Bn).

Ejemplo 35: Etil éster del ácido (E/Z)-(R)-5-bifenil-4-il-4-terc-butoxi-carbonilamino-pent-2-enoico (8-a, R1 = Boc, R2 = H, R5 = Et)

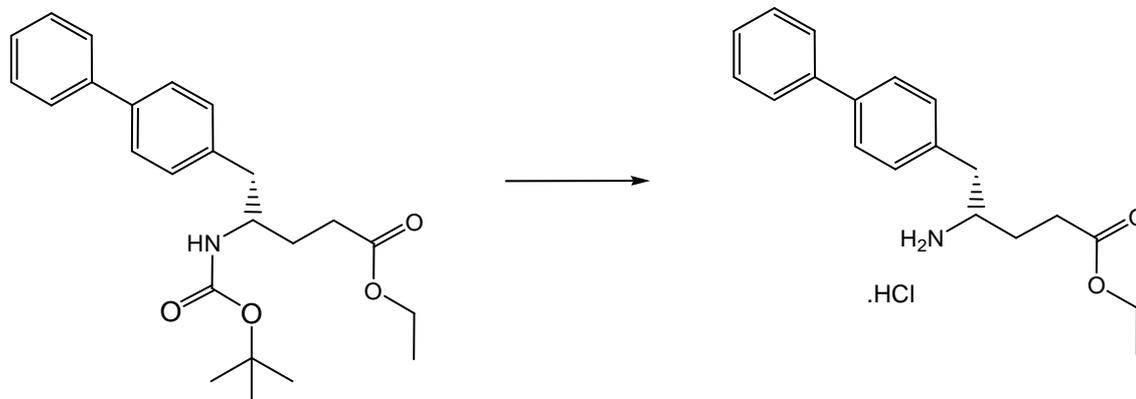


- A una solución de 159 gramos del terc-butyl-éster del ácido (2-bifenil-4-il-1-formil-etil)-carbámico (7-a, R1 = Boc, R1 = H) en acetato de isopropilo (3,2 litros), se le agrega (trifenil-fosforaniliden)- acetato de etilo (199 gramos). La mezcla se agita durante 2 horas. A la mezcla se le agrega una solución de ácido cítrico (79 gramos) en agua (400 ml). Después de 1 hora, las fases se separan y la fase orgánica se concentra a sequedad. La mezcla cruda se purifica mediante cromatografía (heptano/acetato de etilo) para dar el etil éster del ácido (E/Z)-(R)-5-bifenil-4-il-4-terc-butoxi-carbonilamino-pent-2-enoico (8-a, R1 = Boc, R2 = H, R5 = Et) como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. ¹H RMN (DMSO) mayor (isómero de doble enlace *trans*): 1,19 (3H, t, CH₃); 1,30 (9H, s, C(CH₃)₃); 2,74 (1H, m, 5-CHH); 2,90 (1H, dd, 5-CHH); 4,11 (2 H, m, CH₂CH₃); 4,41 (1H, m, 4-CH); 5,85 (1H, d, 2-CH); 6,89 (1H, dd, 3-CH); 7,32 (3H, m, aromático); 7,43 (2 H, m, aromático); 7,57 (2 H, m, aromático); 7,62 (2 H, m, aromático). m/z: 413 (MNH₄⁺, 100 %), 396 (MH⁺, 17); 340 (60); 296 (96); 250 (11).

Ejemplo 36: Etil éster del ácido (S)-5-bifenil-4-il-4-terc-butoxi-carbonilamino-pentanoico [9-a, R1 = Boc, R2 = H, R5 = Et]



- 115 gramos del etil éster del ácido (E/Z)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxi-carbonilamino-pent-2-enoico (8-a, R1 = Boc, R2 = H, R5 = Et) se disuelve en acetato de isopropilo (1,2 litros). Se agrega paladio sobre carbón (carga del 10 %; 11,5 gramos), y se aplica gas de hidrógeno al recipiente. Después de aproximadamente 1 hora, el recipiente se purga con argón, y el catalizador se elimina mediante filtración. La solución se concentra a sequedad, proporcionando el etil éster del ácido (S)-5-bifenil-4-il-4-terc-butoxi-carbonilamino-pentanoico [9-a, R1 = Boc, R2 = H, R5 = Et]. ¹H-RMN (DMSO): 1,14 (3H, t, CH₃); 1,31 (9H, s, C(CH₃)₃); 1,56 (1H, m, 3-CHH); 1,71 (1H, m, 3-CHH); 2,28 (2 H, m, 2-CH₂); 2,69 (2 H, m, 5-CH₂); 3,62 (1H, m, 4-CH); 4,01 (2 H, q, CH₂CH₃); 6,75 (1H, d, NH); 7,25 (2 H, d, aromático); 7,33 (1H, t, aromático); 7,43 (2 H, t, aromático); 7,55 (2 H, t, aromático); 7,62 (2 H, t, aromático). m/z: 398 (MH⁺, 100 %); 342 (52); 298 (59).

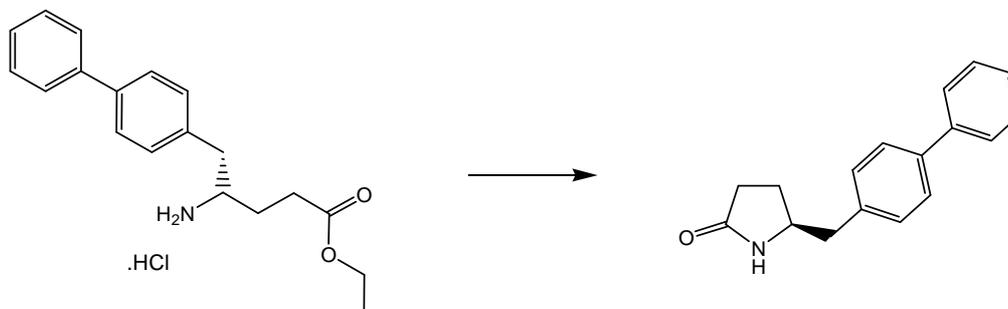
Ejemplo 37: Clorhidrato de etil éster del ácido (S)-4-amino-5-bifenil-4-il-pentanoico [10-a, R5 = Et]

A una solución del etil éster del ácido (S)-5-bifenil-4-il-4-terc-butoxi-carbonilamino-pentanoico [9-a, R1 = Boc, R2 = H, R5 = Et] (115 gramos) en etanol (1,1 litro) a 70 °C, se le agrega cloruro de tionilo (32 ml) durante 45 minutos. Después de 1,5 horas adicionales, la mezcla se concentra a sequedad. El material bruto se suspende en acetato de etilo y se filtra para dar el clorhidrato de etil éster del ácido (S)-4-amino-5-bifenil-4-il-pentanoico [10-a, R5 = Et]. ¹H RMN (DMSO): 1,08 (3H, d, CH₃); 1,73 (2 H, m, 3-CH₂); 2,35-2,52 (2 H, m, 2-CH₂); 2,79 (1H, dd, 5-CHH); 2,97 (1H, dd, CHH); 3,38 (1H, m, 4-CH); 3,97 (2 H, q, CH₂CH₃); 7,30 (3H, m, aromático); 7,40 (2 H, m, aromático); 7,58 (4H, m, aromático); 8,15 (3H, s, NH₃⁺). m/z: 298 (MH⁺, 100 %); 281 (4); 235 (3).

La estructura de rayos-X de los cristales obtenidos se muestra en la Figura 11. El cristal individual para esta determinación se obtiene a partir de metanol como disolvente.

Datos de cristal [registrados a 100(2) K]

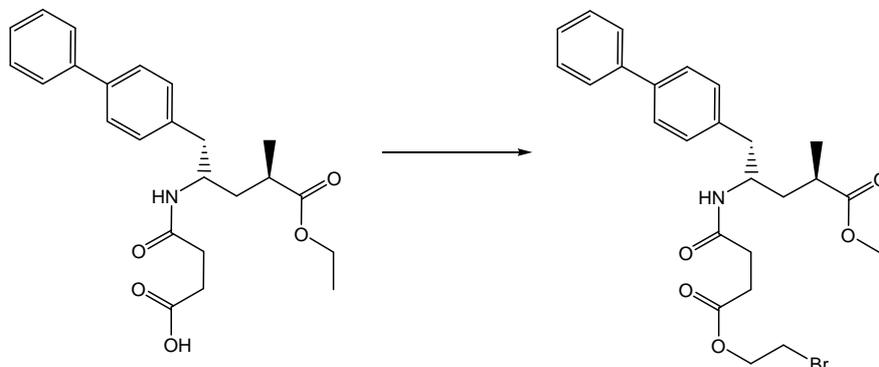
Fórmula empírica	C ₁₉ H ₂₄ ClNO ₂
Peso de la fórmula	333,84
Sistema del cristal	Orto-rómbico
Grupo espacial	P212121
Parámetros celulares	a = 5,307(2) Å b = 16,570(4) Å c = 39,778(10) Å α = 90 ° β = 90 ° γ = 90 °
Volumen de celdilla unidad	3498,0(18) Å ³
Z*	8
Densidad calculada	1,268 miligramos m ⁻³
* (número de unidades asimétricas en la celdilla unidad).	

Ejemplo 38: (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona [Lactama Clave (1-a, R1 = H)]

A una mezcla del clorhidrato de etil éster del ácido (S)-4-amino-5-bifenil-4-il-pentanoico [10-a, R5 = Et] (86 gramos) en acetato de isopropilo (1 litro), se le agrega trietilamina (43 gramos). La mezcla se agita entonces a aproximadamente 55 °C durante 1 hora y entonces se filtró. El filtrado se calienta a reflujo durante 24 horas. A la mezcla se le agrega una solución saturada de cloruro de amonio, y las fases se separan. La capa orgánica se

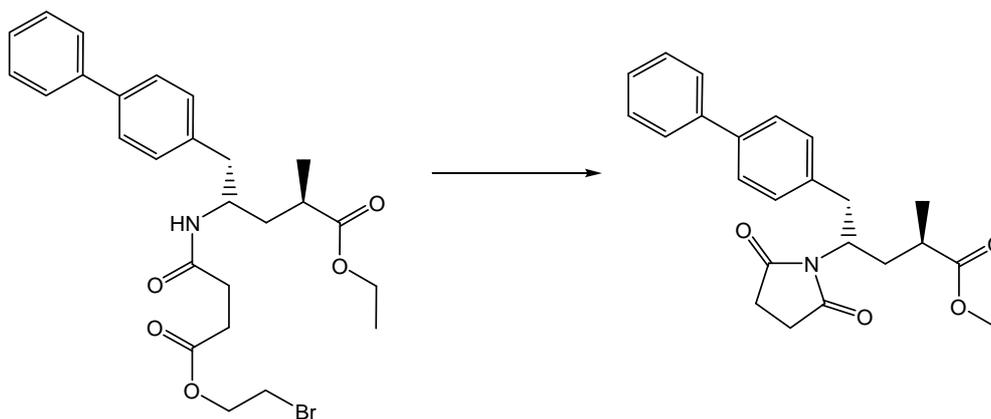
concentra a sequedad, y se cristaliza a partir de acetato de isopropilo para proporcionar la (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona [Lactama Clave (1-a, R1 = H)]. Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los datos proporcionados anteriormente.

5 **Ejemplo 39: Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[3-(2-bromo-etoxi-carbonil)-propionilamino]-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = 2-bromo-etil éster del ácido 4-oxo-pentanoico, R2 = H, R3 = Et)**



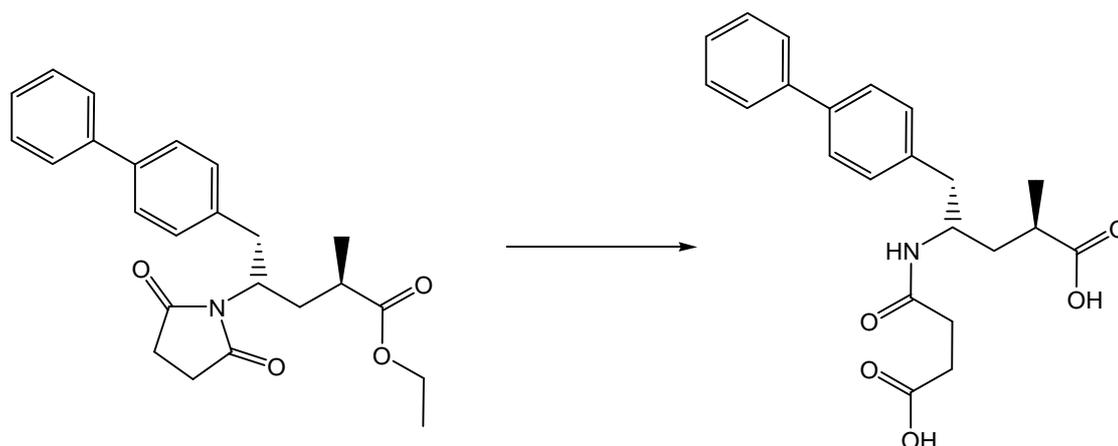
10 Etil éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = ácido 4-oxo-pentanoico, R2 = H, R3 = Et) (5,5 gramos) se disuelve en tolueno (33 ml) a temperatura ambiente. Se agrega dimetilformamida (0,1 ml). Entonces se agrega cloruro de tionilo (2,4 ml). La solución se enfría a 0 °C, y se agrega 2-bromo-etanol (0,94 ml). La mezcla se agita a 0 °C durante 2 horas, y luego a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. Se agrega una porción adicional de 2-bromo-etanol (0,94 ml), y la mezcla se agita durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Entonces se agrega una porción adicional de 2-bromo-etanol (0,94 ml), y la mezcla resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra al vacío para dar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía: Heptano/EtOAc (2:1) da el ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[3-(2-bromo-etoxi-carbonil)-propionilamino]-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = 2-bromo-etil éster del ácido 4-oxo-pentanoico, R2 = H, R3 = Et). ¹H RMN (DMSO): 1,07 (3H), 1,14 (3H), 1,41 (1H), 1,79 (1H), 2,37 (2H), 2,48 (1H), 2,50 (2H), 2,71 (2H), 3,66 (2H), 3,94 (1H), 3,99 (2H), 4,33 (2H), 7,25 (2H), 7,35 (1H), 7,46 (2H), 7,57 (2H), 7,64 (2H), 7,78 (1H).

15 **Ejemplo 40: Etil éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-pentanoico**



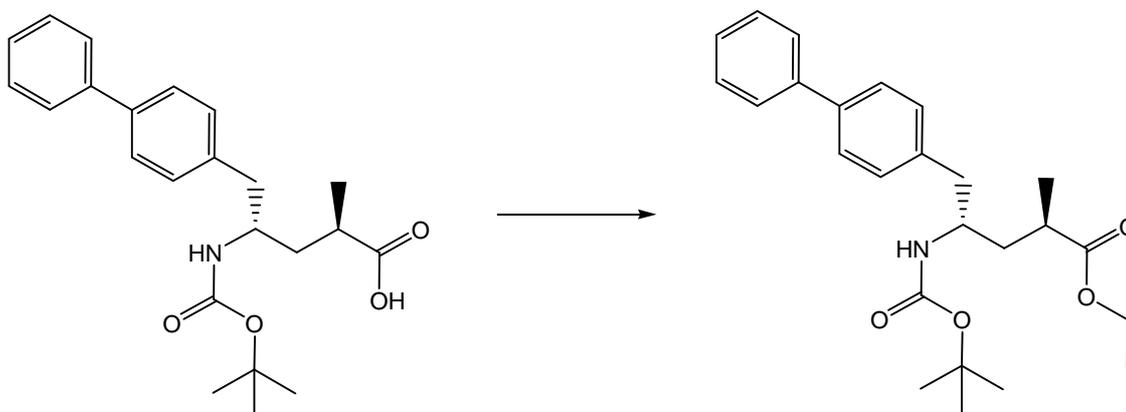
20 El ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-[3-(2-bromo-etoxi-carbonil)-propionilamino]-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = 2-bromo-etil éster del ácido 4-oxo-pentanoico, R2 = H, R3 = Et) (6 gramos, 11,6 mmol) se disuelve en dimetilformamida (30 ml). Se agrega carbonato de cesio (8,2 gramos, 23,2 mmol), y la mezcla se agita a 50 °C durante 2 horas. Entonces se agrega agua (150 ml), seguida por la adición de acetato de etilo (150 ml). En seguida, las fases se separan. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra al vacío. La mezcla se purifica mediante cromatografía: Heptano/EtOAc (2:1) para proporcionar el etil éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-pentanoico. ¹H RMN (DMSO): 1,05 (3H), 1,14 (3H), 1,94 (1H), 2,20 (1H), 2,39 (1H), 2,51 (4H), 2,98 (1H), 3,12 (1H), 4,01 (2H), 4,29 (1H), 7,18 (2H), 7,32 (1H), 7,43 (2H), 7,56 (2H), 7,62 (2H).

25 **Ejemplo 41: Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = ácido 4-oxo-pentanoico, R2 = H, R3 = H)**



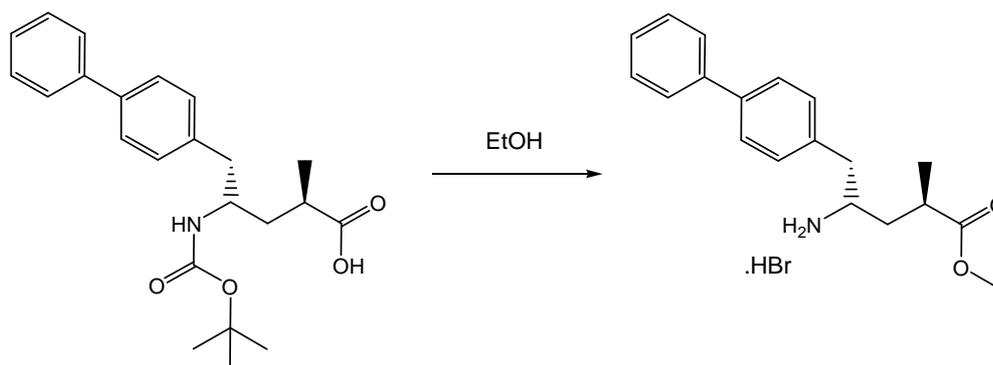
5 Etil éster del ácido (2*R*,4*S*)-5-bifenil-4-il-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-pentanoico (590 miligramos) se agrega a una mezcla de NaOH 1 M (2,75 ml), tetrahidrofurano (9 ml), y etanol (9 ml). La mezcla se agita durante 16 horas. La mezcla se diluye con agua (20 ml) y se extrae con acetato de isopropilo. La fase de agua se acidifica con HCl 1 M (5 ml) y se extrae con acetato de isopropilo. Las fases orgánicas combinadas se secan (MgSO₄) y se concentran al vacío para dar el ácido (2*R*,4*S*)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = ácido 4-oxo-pentanoico, R2 = H, R3 = H). ¹H RMN (DMSO): 1,05 (2H), 1,35 (1H), 1,79 (1H), 2,29 (2H), 2,39 (3H), 2,70 (2H), 3,97 (1H), 7,25 (2H), 7,34 (1H), 7,44 (2H), 7,56 (2H), 7,63 (2H), 7,74 (1H), 12,01 (2H).

10 **Ejemplo 42: Etil éster del ácido (2*R*,4*S*)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonilamino-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = BOC, R2 = H, R3 = Et)**



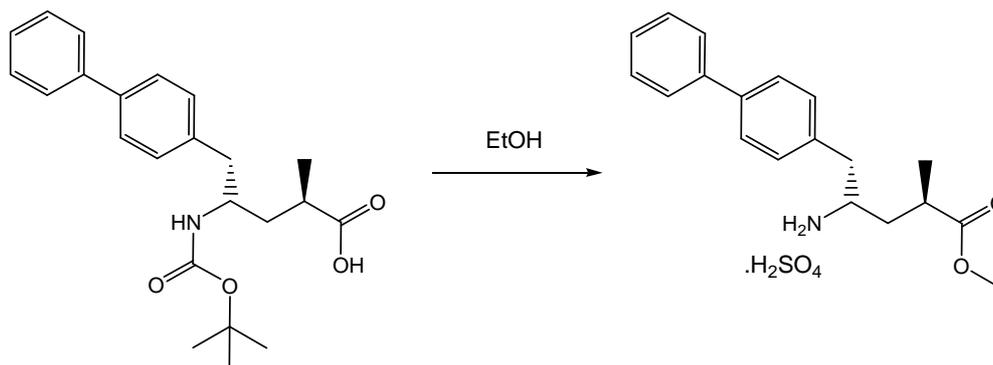
15 Se añaden 50 gramos del ácido (2*R*,4*S*)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonilamino-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = BOC, R2 = R3 = H) a dimetilformamida (80 ml). Entonces se agrega carbonato de cesio (69 gramos). Luego se agrega yoduro de etilo (13,6 gramos), y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se agrega agua (200 ml) a la mezcla, y la mezcla se extrae entonces con acetato de isopropilo (200 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), y se concentran al vacío para dar el etil éster del ácido (2*R*,4*S*)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonilamino-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = BOC, R2 = H, R3 = Et) (56 gramos). ¹H RMN (DMSO): 1,12 (3H), 1,19 (3H), 1,36 (9H), 1,53 (1H), 1,84 (1H), 2,55 (1H), 2,75 (2H), 3,74 (1H), 4,05 (2H), 6,04 (1H), 7,23 (2H), 7,30 (1H), 7,41 (2H), 7,50 (2H), 7,57 (2H). *m/z* (ES⁺): 412 ([MH]⁺, 100 %), 356 (63), 312 (73).

20 **Ejemplo 43: Bromhidrato de etil éster del ácido (2*R*,4*S*)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et)**



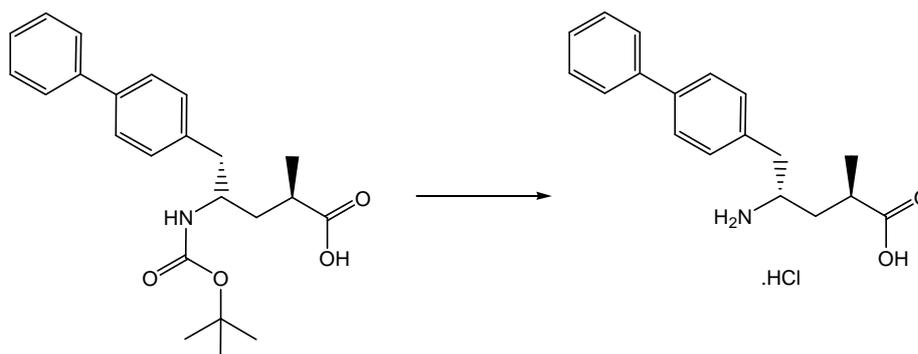
- Se añaden 10 gramos del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonilamino-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = BOC, R2 = R3 = H) a etanol (100 ml). La mezcla se calienta a 65 °C. Entonces se añaden 3 ml de bromuro de tionilo durante 0,5 horas. La mezcla se agita entonces durante 1 hora adicional. El etanol se remueve y se agrega heptano.
- 5 Se llevan a cabo destilaciones azeotrópicas adicionales utilizando heptano para remover cualquier etanol residual. El disolvente se remueve al vacío para proporcionar el bromhidrato de etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et). $^1\text{H RMN}$ (DMSO): 1,11 (6 H), 1,61 (1H), 1,87 (1H), 2,73 (1H), 2,84 (1H), 3,04 (1H), 3,42 (1H), 4,01 (2H), 7,36 (3H), 7,47 (2H), 7,65 (4H), 8,03 (3H). m/z (ES+) 312 ($[\text{MH}]^+$, 100 %).

- Ejemplo 44: Sulfato ácido de etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et)**
- 10



- Se añaden 10 gramos del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonilamino-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = BOC, R2 = R3 = H) a etanol (100 ml). La mezcla se calienta a 65 °C. Entonces se añaden 2 ml de ácido sulfúrico concentrado durante 0,5 horas. La mezcla se agita entonces durante la noche. Se remueve el etanol y se agrega heptano. Se llevan a cabo destilaciones azeotrópicas adicionales utilizando heptano para remover cualquier etanol residual. El disolvente se remueve al vacío para proporcionar el sulfato ácido de etil éster del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et). $^1\text{H RMN}$ (DMSO): 1,12 (6H), 1,56 (1H), 1,87 (1H), 2,67 (1H), 2,78 (1H), 2,98 (1H), 3,76 (2H), 7,34 (3H), 7,47 (2H), 7,64 (4H), 8,57 (3H). m/z (ES+) 312 ($[\text{MH}]^+$, 100.
- 15

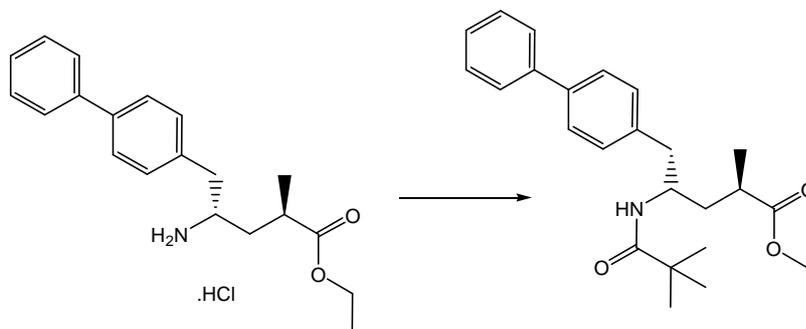
- Ejemplo 45: Clorhidrato del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = R3 = H)**
- 20



Una mezcla de ácido clorhídrico al 37 % (85 ml), acetato de etilo (100 ml), y agua (100 ml), se calienta a una

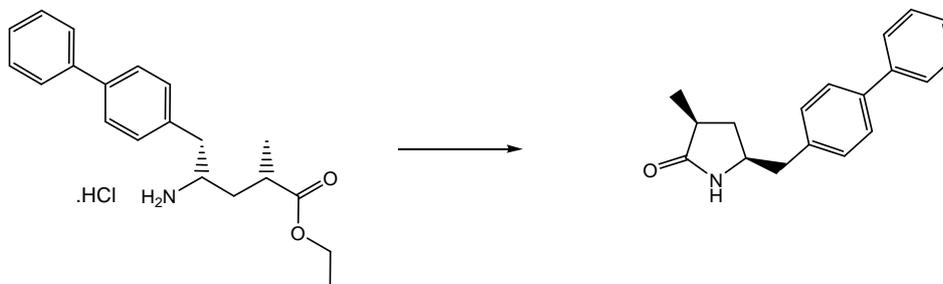
temperatura externa del baño de aceite de 130 °C. Entonces se añaden 50 gramos del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonilamino-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = BOC, R2 = R3 = H) en acetato de etilo (100 ml) a la mezcla durante 45 minutos. La mezcla se agita durante 1 hora adicional. La mezcla se enfría entonces a 0 °C y el sólido se recolecta mediante filtración para dar el clorhidrato del ácido (2R,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = R3 = H). Los datos espectroscópicos son como se dan en el Ejemplo 7.

Ejemplo 46: Etil éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(2,2-dimetil-propionilamino)-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = Piv, R2 = H, R3 = Et)



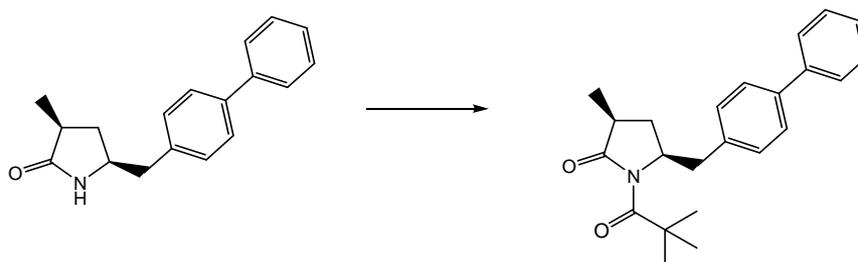
Se añaden 10 gramos de clorhidrato de etil éster del ácido (2S,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et) en acetato de isopropilo (50 ml) a una mezcla de cloruro de pivaloilo (4,1 ml) en acetato de isopropilo (50 ml). La mezcla se agita entonces durante 40 minutos a temperatura ambiente. Entonces se agrega trietilamina (10,3 ml) en acetato de isopropilo (30 ml) durante un período de 1 hora. La mezcla resultante se agita durante 16 horas. Se agrega ácido cítrico (7,5 g) disuelto en agua (30 ml), y las fases se separan. La fase orgánica se lava dos veces con agua (30 ml) y se concentra al vacío, para dar el etil éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(2,2-dimetil-propionilamino)-2-metil-pentanoico (3-a, R1 = Piv, R2 = H, R3 = Et). ¹H RMN (DMSO): 1,05 (9H), 1,09 (3H), 1,15 (3H), 1,54 (1H), 1,78 (1H), 2,48 (1H), 2,72 (2H), 3,97 (1H), 4,00 (2H), 7,15 (1H), 7,25 (2H), 7,34 (1H), 7,45 (2H), 7,55 (2H), 7,62 (2H).

Ejemplo 47: (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-b, R1 = H)



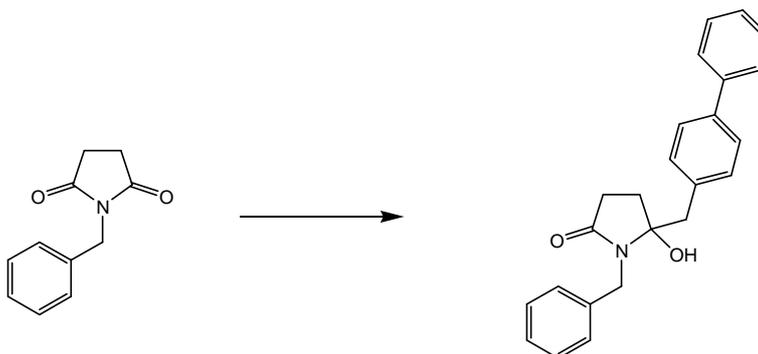
A una mezcla del clorhidrato de etil éster del ácido (2S,4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pentanoico (3-b, R1 = R2 = H, R3 = Et) [9 : 1, mezcla de diastereoisómeros [(2S, 4S) : (2R, 4S)]] (840 miligramos) en acetato de isopropilo (10 ml), se le agrega trietilamina (418 miligramos). La mezcla se agita entonces a 55 °C durante 1 hora, y entonces se filtra. El filtrado se calienta a reflujo durante 24 horas. A la mezcla se le agrega una solución saturada de cloruro de amonio, y las fases se separan. La capa orgánica se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía, eluyendo primero con IPA/Heptano 2:1, y luego con una mezcla de 1:1, para proporcionar la (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-b, R1 = H) y la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = H). La proporción de diastereoisómeros se determina mediante ¹H-RMN en 9 : 1 [(3S, 5S) : (3R, 5S)]. ¹H RMN (CDCl₃) para (2-b, R1=H): 1,15 (3H), 1,38 (1H), 2,42 (2H), 2,63 (1H), 2,82 (1H), 3,75 (1H), 5,51 (1H), 7,17 (2H), 7,28 (1H), 7,37 (2H), 7,49 (4H). Datos espectroscópicos para (2-a, R1=H) como en el Ejemplo 6.

Ejemplo 48: (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-b, R1 = pivaloilo)



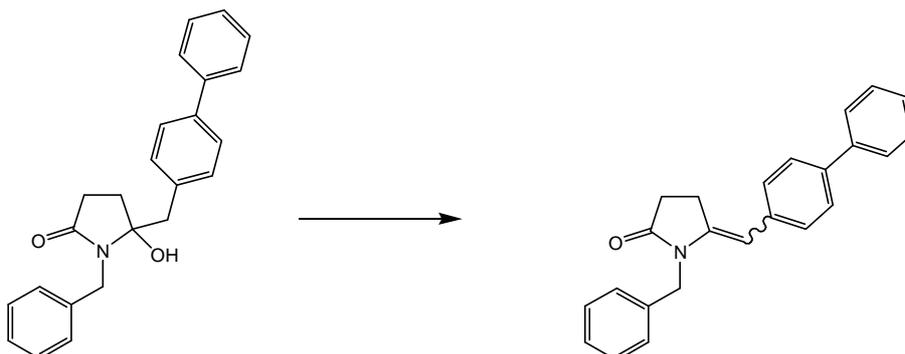
Se añaden 146 miligramos de la (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-b, R1 = H) [9 : 1, mezcla de diastereoisómeros [(2S, 4S) : (2R, 4S)]] a 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfría a -78 °C, y se añaden 381 μ l de butil-litio (1,59 M en hexano). Entonces se añaden 81 μ l de cloruro de pivaloilo. Después de 4 horas, la mezcla se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se apaga entonces mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio y acetato de isopropilo. Las fases se separan, y la fase orgánica se seca (MgSO₄), y luego se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de isopropilo/hexano, de 3:1 a 1:0, para proporcionar la (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-b, R1 = pivaloilo) y la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = pivaloilo). La proporción de diastereoisómeros se determina mediante ¹H RMN en 4 : 1 [(3S, 5S) : (3R, 5S)]. ¹H RMN (CDCl₃) para (2-b, R1=Piv): 1,09, 1,14 (3H), 1,30 (9H), 1,34 (1H), 2,01-2,66 (3H), 3,03, 3,27 (1H), 4,31, 4,50 (1H), 7,21-7,53 (9H). La proporción diastereomérica se determina mediante integración de los pares de señales a [3,03 partes por millón (2-a, R1 = Piv) y 3,27 partes por millón (2-b, R1 = Piv)] o aquellos a [4,31 partes por millón (2-b, R1 = Piv) y 4,50 partes por millón (2-a, R1 = Piv)] a partir del espectro de ¹H-RMN. Datos espectroscópicos para (2-a, R1=Piv) como en el Ejemplo 5.

Ejemplo 49: 1-bencil-5-bifenil-4-il-metil-5-hidroxi-pirrolidin-2-ona



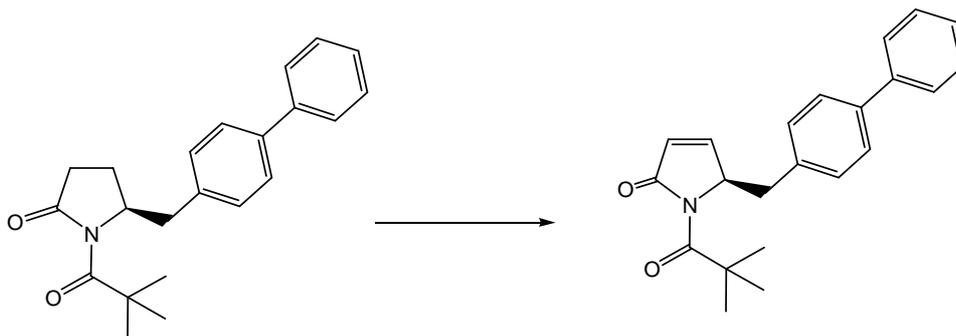
Se añaden 9,5 gramos de N-bencil-succinimida a 120 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se enfría entonces a -78 °C. Entonces se agrega una solución de cloruro de 4-metil-bifenil-magnesio en tetrahidrofurano (1,3 equivalentes). La mezcla subsecuente se agita entonces durante 2 horas a -78 °C. La mezcla se calienta entonces a 10 °C, y se añaden 100 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, luego con salmuera, y entonces se concentran al vacío. El material bruto se cristaliza a partir de tolueno, para dar la 1-bencil-5-bifenil-4-il-metil-5-hidroxi-pirrolidin-2-ona. ¹H RMN (DMSO): 1,72 (1H), 1,91 (1H), 2,27 (2H), 2,72 (1H), 2,97 (2H), 4,40 (1H), 4,55 (1H), 7,21-7,66 (14H).

Ejemplo 50: 1-bencil-5-[1-bifenil-4-il-met-(E/Z)-iliden]-pirrolidin-2-ona



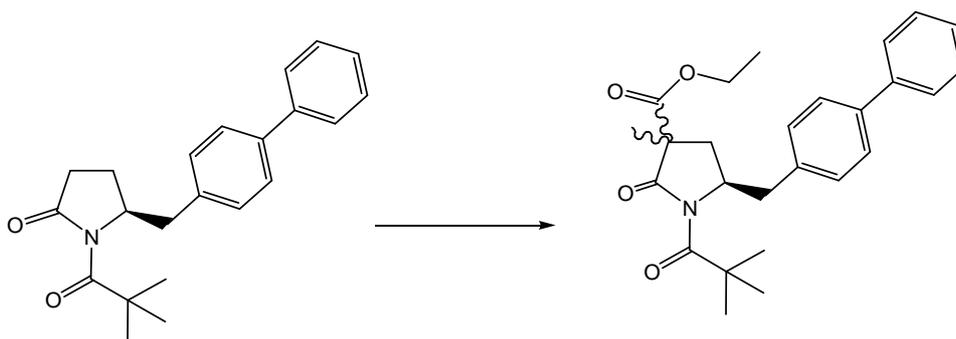
Se añaden 5,5 gramos de 1-bencil-5-bifenil-4-il-metil-5-hidroxi-pirrolidin-2-ona a diclorometano (55 ml) a temperatura ambiente. Se añaden entonces 22 ml de ácido trifluoro-acético, y la mezcla resultante se deja agitándose durante la noche. La mezcla se filtra entonces y se concentra al vacío. Al residuo se le añaden tolueno (100 ml) y carbonato ácido de sodio saturado (50 ml). Las fases se separan, y la fase orgánica se concentra al vacío. El residuo se agrega a 30 ml de metanol, y se calienta a reflujo. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente, se filtra, y se seca al vacío, para proporcionar la 1-bencil-5-[1-bifenil-4-il-met-(E/Z)-iliden]-pirrolidin-2-ona. ¹H RMN (DMSO): (isómero-E): 2,67 (2H), 3,07 (2H), 4,80 (2H), 5,83 (1H), 7,26-7,36 (8H), 7,44 (2H), 7,59 (2H), 7,63 (2H). *m/e* (ES+): 340 ([MH]⁺, 100 %), 262 (28), 249 (63).

Ejemplo 51: (R)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-1,5-dihidro-pirrol-2-ona



Se añaden 1,68 gramos de (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidin-2-ona (1, R1 = pivaloilo) a 10 ml de tolueno. La mezcla se enfría entonces a -15 °C. Entonces se añaden 5,5 ml de bis-(trimetilsilil)-amida de litio (1 M en tetrahidrofurano). Después de 1 hora, se agrega una mezcla de 1,3 gramos de bromuro de fenil-selenilo en 10 ml de tolueno. Después de 30 minutos adicionales, se añaden 100 ml de agua. Las fases se separan, y la fase orgánica se concentra al vacío. El residuo se absorbe en 25 ml de acetato de etilo, y entonces se añaden 5,1 ml de peróxido de hidrógeno (37 %) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, las fases se separan, y la fase orgánica se lava con una solución saturada de carbonato ácido de sodio, y entonces se seca (MgSO₄). La mezcla se concentra al vacío, y se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con heptano/acetato de etilo, 5:1, para proporcionar la (R)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-1,5-dihidro-pirrol-2-ona. ¹H RMN (CDCl₃): 1,28 (9H), 2,70 (1H), 3,30 (1H), 4,97 (1H), 5,89 (1H), 7,06 (2H), 7,19 (2H), 7,31 (2H), 7,41 (4H).

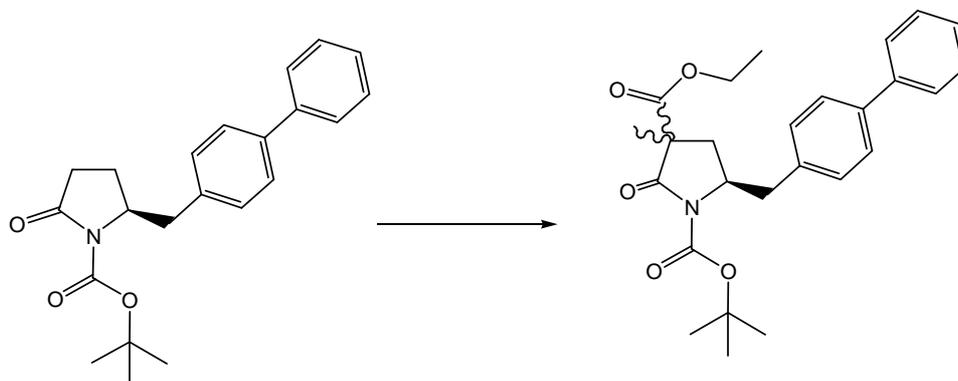
Ejemplo 52: Etil éster del ácido (3R,5R)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (R1=Piv; R10=OEt; R11=Me) y etil éster del ácido (3S,5R)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (R1=Piv; R10=OEt; R11=Me)



Se añaden 2,0 gramos de (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = pivaloilo) en 7,5 ml de tolueno a 26,2 ml de bis-(trimetilsilil)-amida de potasio (0,5 M en tolueno) a -10 °C. Después de 1 hora, se añaden 568 µl de cloro-formato de etilo, y la mezcla se agita durante 1,5 horas de -5 °C a 0 °C. Entonces se añaden 733 µl de sulfato de dimetilo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Entonces se añaden 8 ml de una solución saturada de cloruro de amonio, junto con 10 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavan entonces con salmuera, se secan (MgSO₄), y se concentran al vacío. De acuerdo con el análisis de H-RMN, la proporción de diastereoisómeros es de 62 : 38. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/heptano (1:12) para proporcionar el etil éster del ácido (3R,5R)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (R1=Piv; R10=OEt; R11=Me) y el etil éster del ácido (3S,5R)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (R1=Piv; R10=OEt; R11=Me). Las fracciones que contienen ambos diastereoisómeros se combinan. De acuerdo con el análisis de H-RMN, la proporción de diastereoisómeros es de 62

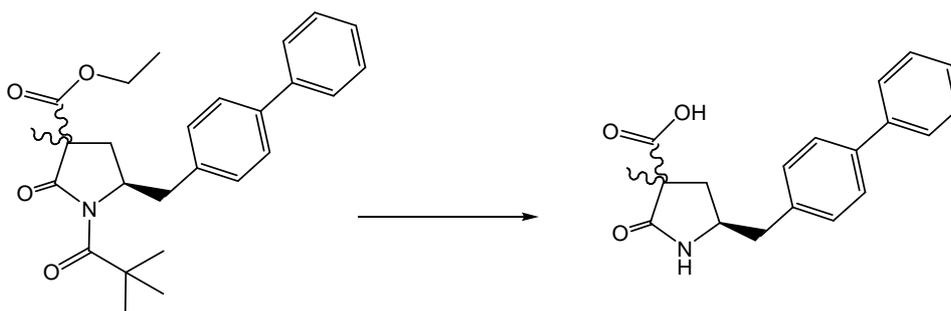
: 38. ^1H RMN (CDCl_3) Diaestereómero mayor: 1,11 (3H), 1,17 (9H), 1,23 (3H), 1,62 (1H), 2,26 (2H), 2,95 (1H), 4,07 (2H), 4,30 (1H), 7,03-7,37 (9H). ^1H RMN (CDCl_3) Diaestereómero menor: 0,99 (3H), 1,16 (9H), 1,25 (3H), 1,51 (1H), 2,20 (2H), 3,13 (1H), 3,91 (2H), 4,34 (1H), 7,03-7,37 (9H). Datos para la mezcla de diastereoisómeros.

5 **Ejemplo 53: 3-etil éster de 1-terc-butil-éster del ácido (3R,5R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (R1=Boc; R10=OEt; R11=Me) y 3-etil éster de 1-terc-butil-éster del ácido (3S,5R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (R1=Boc; R10=OEt; R11=Me)**



10 Se añaden 2,0 gramos de la (S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = pivaloilo) en 7,5 ml de tolueno a 25 ml de bis-(trimetilsilil)-amida de potasio (0,5 M en tolueno) a -10°C . Después de 1 hora, se añaden 542 μl de cloro-formato de etilo, y la mezcla se agita durante 1,5 horas de -5°C a 0°C . Entonces se añaden 733 μl de sulfato de dimetilo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Luego se añaden 8 ml de una solución saturada de cloruro de amonio, junto con 10 ml de agua y 20 ml acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan entonces con salmuera, se secan (MgSO_4) y se concentran al vacío. De acuerdo con el análisis de H-RMN la proporción de diastereoisómeros es de 55 : 45. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/heptano (1:6). Se obtienen muestras puras de cada diastereoisómero para el análisis. ^1H RMN (CDCl_3) Diaestereómero mayor (R_f 0,13): 1,28 (3H), 1,41 (2H), 1,54 (9H), 1,72 (1H), 2,43 (1H), 2,59 (1H), 3,28 (1H), 4,16 (1H), 4,19 (2H), 7,22 (3H), 7,37 (2H), 7,47 (4H). ^1H RMN (CDCl_3) Diaestereómero menor (R_f 0,17): 1,15 (3H), 1,36 (3H), 1,54 (9H), 1,58 (1H), 2,36 (1H), 2,59 (1H), 3,41 (1H), 4,04 (2H), 4,31 (1H), 7,16 (2H), 7,25 (1H), 7,34 (2H), 7,46 (4H).

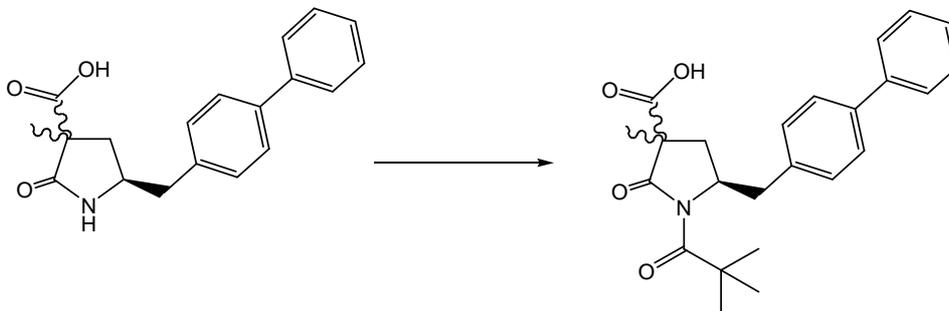
20 **Ejemplo 54: Ácido (3R,5R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (R1=H; R10=OH; R11=Me) y ácido (3S,5R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (R1=H; R10=OH; R11=Me)**



25 Se añaden 252 miligramos del etil éster del ácido (3R,5R)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (R1=Piv; R10=OEt; R11=Me) [mezcla de 62 : 38 de isómeros- C_3] a 1 mililitro de acetonitrilo a 0°C . Se añaden 0,3 ml de una solución de hidróxido de sodio 3 M, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añaden dos porciones adicionales de 50 μl de hidróxido de sodio 3 M. La agitación se continúa durante otras 2 horas. La mezcla se concentra al vacío. Se añaden 2,5 ml de agua al residuo, y entonces se extrae dos veces con 1 mililitro de tolueno. Se añaden 5 ml de acetato de etilo a la fase acuosa, la cual entonces se enfría a 0°C . Se añaden 500 μl de ácido clorhídrico 2 M, y las fases se separan. La fase acuosa entonces se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se combinan, se secan (MgSO_4), y se concentran al vacío, para proporcionar el ácido (3R,5R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (R1=H; R10=OH; R11=Me) y el ácido (3S,5R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (R1=H; R10=OH; R11=Me). De acuerdo con el análisis de H-RMN hay una mezcla de 66 : 34 de estereoisómeros- C_3 . No se determinó la identidad del isómero mayor. ^1H RMN (DMSO) [mezcla de estereoisómeros]: 1,21 (3H), 1,59, 1,84, 2,20, 2,29 (2H total), 2,66 (1H), 2,93 (1H), 3,81 (1H), 7,31 (3H), 7,44 (2H), 7,60 (4H), 8,10, 8,15 (1H total), 12,58 (1H).

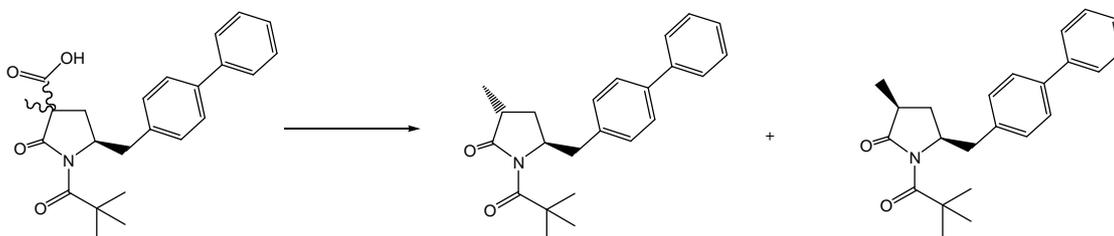
35

Ejemplo 55: Ácido (3R,5R)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (R1=Piv; R10=OH; R11=Me) y ácido (3S,5R)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (R1=Piv; R10=OH; R11=Me)



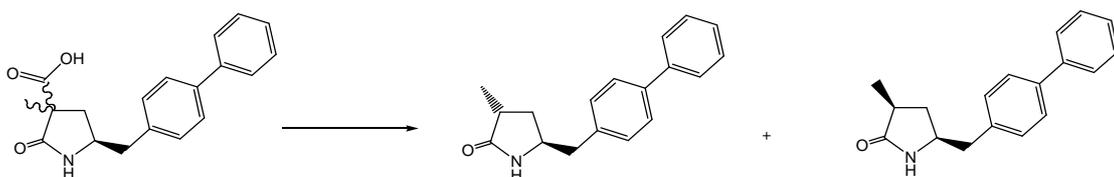
- 5 Se añaden 44 miligramos del ácido (3R/S,5R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (R1=H; R10=OH; R11=Me) [66 : 34 mezcla de estereoisómeros-C₃] a 10 ml de tolueno. Se añaden 119 µl de trietilamina, y la mezcla resultante se calienta a 60 °C. Se añaden 52 µl de cloruro de pivaloilo, y la mezcla se agita durante 4 horas. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente. Se añaden 250 miligramos de ácido cítrico en agua (5 ml), y las fases se separan. La fase orgánica se lava con agua, se seca (MgSO₄), y se concentra al vacío, para dar el ácido (3R,5R)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (R1=Piv; R10=OH; R11=Me) y el ácido (3S,5R)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (R1=Piv; R10=OH; R11=Me). De acuerdo con el análisis de H-RMN la proporción de diastereoisómeros C₃ es de 65 : 35. No se determinó la identidad del diaestereómeros mayor. ¹H RMN (CDCl₃) [Mezcla de estereoisómeros]: 1,19 (9H), 1,21 (3H), 1,73-1,91 (1H), 2,23 (1H), 2,50 (2H), 3,12-3,33 (1H), 4,45-4,60 (1H), 7,19 (1H), 7,27 (2H), 7,37 (2H), 7,46 (4H).

Ejemplo 56: (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = pivaloilo) y (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-b, R1 = pivaloilo)



- 20 Se añaden 63 miligramos del ácido (3R/S,5R)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (R1=Piv; R10=OH; R11=Me) [65 : 35. Proporción de isómeros C₃] a 25 ml de tolueno. La mezcla resultante se calienta a reflujo y se agita durante 16 horas. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente, y se lava sucesivamente con 10 ml de carbonato ácido de sodio acuoso, salmuera, y agua. La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra al vacío, para proporcionar la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = pivaloilo) y (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-b, R1 = pivaloilo), como una mezcla de diaestereómeros de 55 : 45, respectivamente, de acuerdo con el espectro de ¹H RMN.

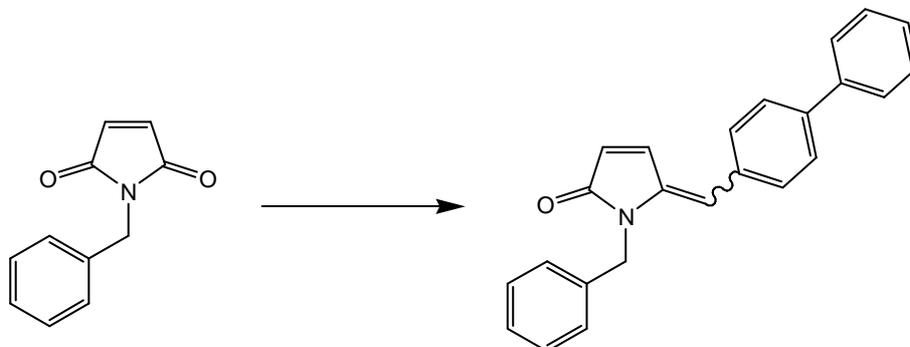
Ejemplo 57: (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = H) y (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-b, R1 = H)



- 30 Se añaden 15 miligramos del ácido (3R/S,5R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (R1=H; R10=OH; R11=Me) [66 : 34, mezcla de estereoisómeros-C₃] a 25 ml de tolueno. La mezcla resultante se calienta a reflujo, y se agita durante 16 horas. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente, y se lava sucesivamente

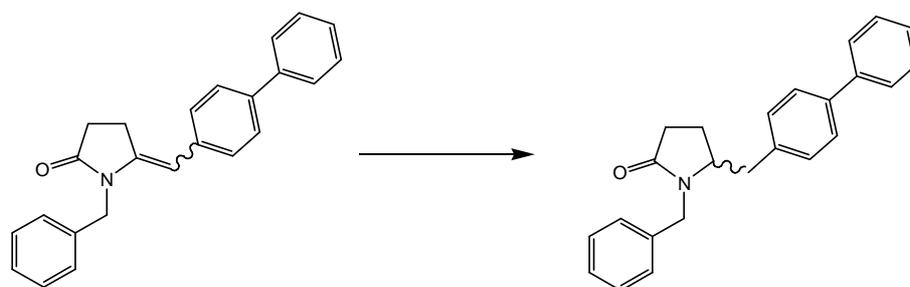
con 10 ml de carbonato ácido de sodio acuoso, salmuera y agua. La fase orgánica se seca (MgSO_4) y se concentra al vacío para proporcionar la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = H) y la (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-b, R1 = H) como una mezcla de diaestereómeros 29 : 79, respectivamente, de acuerdo con el espectro de ^1H RMN.

5 **Ejemplo 58: 1-bencil-5-[1-bifenil-4-il-met-(E/Z)-iliden]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona**



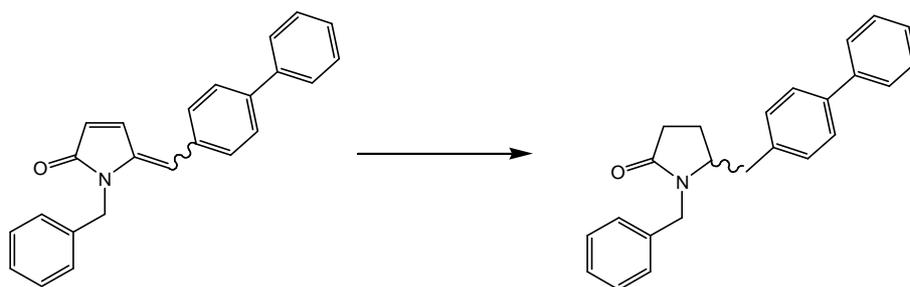
Se añaden 3,55 gramos de N-bencil-maleimida a 35 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se enfría entonces a 0 °C. Entonces se agrega una solución de cloruro de 4-metil-bifenil-magnesio en tetrahidrofurano (5,6 gramos, 0,69 M) durante 30 minutos. La mezcla subsecuente se agita entonces durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Entonces se agrega una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml), y la mezcla se agita durante 20 minutos. Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, luego con salmuera, y entonces se concentran al vacío. El residuo se absorbe entonces en diclorometano (35 ml). Luego se agrega ácido trifluoro-acético durante 5 minutos, y la mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Entonces la mezcla se concentra al vacío. Se añaden tolueno (50 ml) y una solución saturada de carbonato ácido de sodio (50 ml), y las fases se separan. La fase orgánica se lava con agua, y luego se concentra al vacío. Se agrega metanol (2 ml) al residuo, y se calienta a reflujo, en la que se lleva a cabo una filtración en caliente. El filtrado se concentra al vacío, para proporcionar la 1-bencil-5-[1-bifenil-4-il-met-(E/Z)-iliden]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona. ^1H RMN (DMSO): 4,96 (2H), 6,50 (1H), 6,70 (1H), 7,26-7,76 (15 H).

Ejemplo 59: 1-bencil-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona



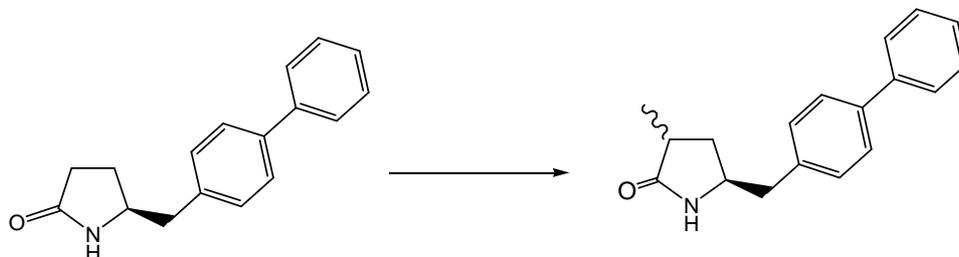
Se añaden 300 miligramos de 1-bencil-5-[1-bifenil-4-il-met-(E/Z)-iliden]-pirrolidin-2-ona a etanol (3 ml) a temperatura ambiente. Se agrega Pd/C al 10 %, humedad de agua al 50 % (30 miligramos), y se aplica un manto de gas de hidrógeno al recipiente. La mezcla resultante se agita durante 72 horas a temperatura ambiente. El catalizador se elimina mediante filtración, y el filtrado se concentra al vacío, para proporcionar la 1-bencil-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona. ^1H RMN (DMSO): 1,74 (1H), 1,86 (1H), 2,16 (2H), 2,63 (1H), 3,02 (1H), 3,63 (1H), 4,21 (1H), 4,82 (1H), 7,23 (2H), 7,30 (3H), 7,35 (3H), 7,45 (2H), 7,57 (2H), 7,64 (2H).

Ejemplo 60: 1-bencil-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona



5 Se añaden 50 miligramos de 1-bencil-5-[1-bifenil-4-il-met-(E/Z)-iliden]-1,5-dihidro-pirrol-2-ona a metanol (1,5 ml) a temperatura ambiente. Se agrega Pd/C al 10 %, humedad de agua al 50 % (15 miligramos), y se aplica un manto de gas de hidrógeno al recipiente. La mezcla resultante se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El catalizador se elimina mediante filtración, y el filtrado se concentra al vacío, para proporcionar la 1-bencil-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidín-2-ona. Los datos espectroscópicos se reportan en el Ejemplo 59.

Ejemplo 61: (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = pivaloilo) y (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = pivaloilo)

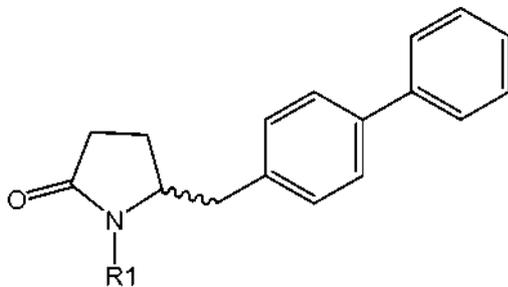


10 Se añaden 250 miligramos de (S)-5-bifenil-4-il-metil-pirrolidin-2-ona (1-a, R1 = H) a tetrahidrofurano (4 ml). La mezcla resultante se enfría entonces a -78 °C. Entonces se añaden 1,68 ml de sec-butil-litio (1,3 M en ciclohexano), y la mezcla resultante se agita durante 0,5 horas. Entonces se añaden 68 µl de yoduro de metilo, y la mezcla se agita durante 2 horas a -78 °C. Se agrega una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml), agua (3 ml) y acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. Las fases se separan. La fase orgánica se lava con una solución de salmuera, se separa, se seca (MgSO₄), y se concentra al vacío, para proporcionar la (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = pivaloilo) y la (3S,5S)-5-bifenil-4-il-metil-1-(2,2-dimetil-propionil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (2-a, R1 = pivaloilo) como una mezcla de (2-a) a (2-b) en una proporción de 20 : 80, como se determinó a partir de la ¹H RMN. Datos espectroscópicos para (2-a, R1=H) como en el Ejemplo 6. Datos espectroscópicos para (2-b, R1=H) como en el Ejemplo 47.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o tautómero, o sal del mismo,

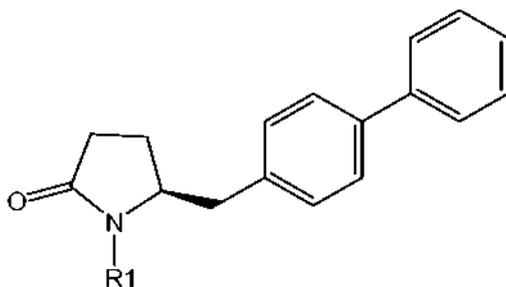


(1)

5 en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, que está mono-, di- o tri-sustituido con trialquil-C₁-C₇-silil-C₁-C₇-alquiloxi, arilo C₆-C₁₀, o grupo heterocíclico, en el que el anillo de arilo o el grupo heterocíclico está no sustituido o sustituido por uno, dos o tres restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₇, alcanoil C₂-C₈-oxi, halógeno, nitro, ciano, y CF₃; aril C₆-C₁₀ -alcoxi-C₁-C₂-carbonilo; alquenoiloxi C₁-C₁₀-carbonilo; alquil C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-carbonilo;

10 alcoxi C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-alcoxi-C₁-C₆-carbonilo; alilo; cinamilo; sulfonilo; sulfenilo; grupo succinimidilo; y SiR'R''R''', en el que R', R'' y R''' son, independientemente entre sí, alquilo C₁-C₇, arilo C₆-C₁₀ o fenilalquilo C₁-C₄; en el que dicho heterocíclico es un sistema de anillo monocíclico o policíclico, insaturado, parcialmente saturado, saturado o aromático con de 5 a 14 átomos de carbono y con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O)- o S-(=O)₂.

15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la configuración es de acuerdo con la fórmula (1-a)



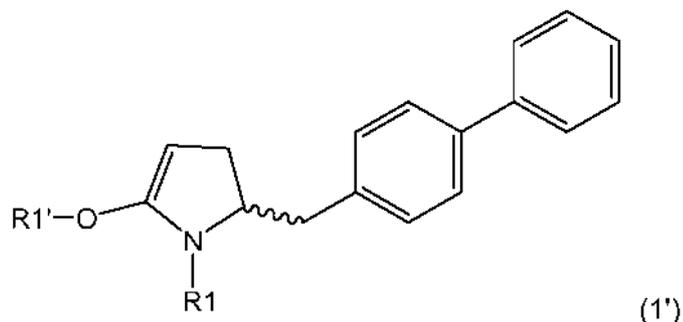
(1-a)

en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno como se define en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde R1 es hidrógeno.

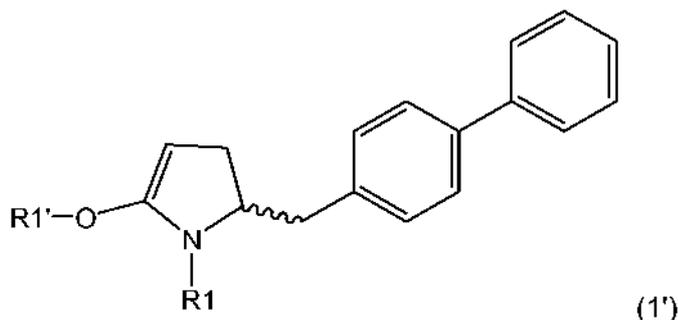
20 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R1 es un grupo protector de nitrógeno seleccionado entre pivaloilo, pirrolidinilmetilo, t-butoxicarbonilo, bencilo, trietilsililo, acetilo, benciloxicarbonilo (Cbz) y trimetilsililetoximetilo (SEM).

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el compuesto es el tautómero de enol de acuerdo con la fórmula (1')



en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno como se define en la reivindicación 1 y R1' es hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (1'), o sal del mismo



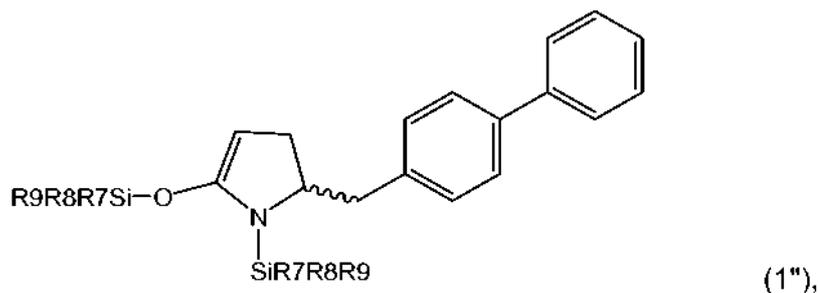
5

en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, que está mono-, di- o tri-sustituido con trialquil-C₁-C₇-silil-C₁-C₇-alquiloxi, arilo C₆-C₁₀, o grupo heterocíclico, en el que el anillo de arilo o el grupo heterocíclico está no sustituido o sustituido por uno, dos o tres restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_r-C₇, hidroxilo, alcoxi C_r-C₇, alcanóil C₂-C₈-oxi, halógeno, nitro, ciano, y CF₃; aril C₆-C₁₀-alcoxi-C₁-C₂-carbonilo; alquenoiloxi C₁-C₁₀-carbonilo; alquil C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-carbonilo; alcoxi C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-alcoxi-C₁-C₆-carbonilo; alilo; cinamilo; sulfonilo; sulfenilo; grupo succinimidilo; y SiR'R''R''', en el que R', R'' y R''' son, independientemente entre sí, alquilo C₁-C₇, arilo C₆-C₁₀ o fenilalquilo C₁-C₄; en el que dicho heterocíclico es un sistema de anillo monocíclico o policíclico, insaturado, parcialmente saturado, saturado o aromático con de 5 a 14 átomos de carbono y con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O)- o S(=O)₂ y R1' es hidrógeno o un grupo protector de oxígeno de la fórmula SiR7R8R9, en la que R7, R8 y R9 son, independientemente entre sí, alquilo C₁-C₇ o arilo C₆-C₁₀.

10

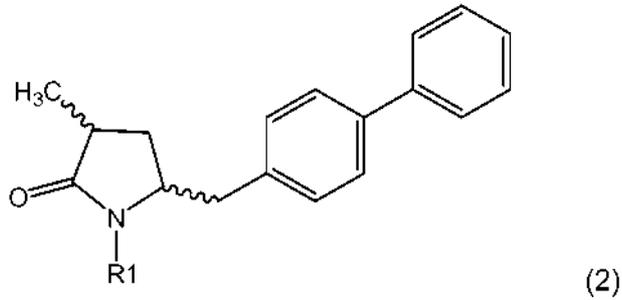
15

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 que tiene una estructura como se muestra en la fórmula (1'')

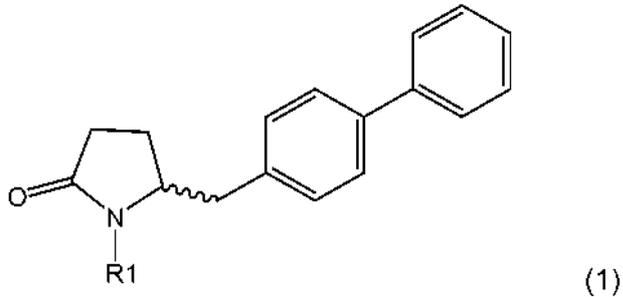


20 en la que R7, R8 y R9 son independientemente, uno de otro, arilo C₆-C₁₀ o alquilo C₁-C₇, preferentemente metilo o etilo.

8. Un proceso para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (2), o sal del mismo,

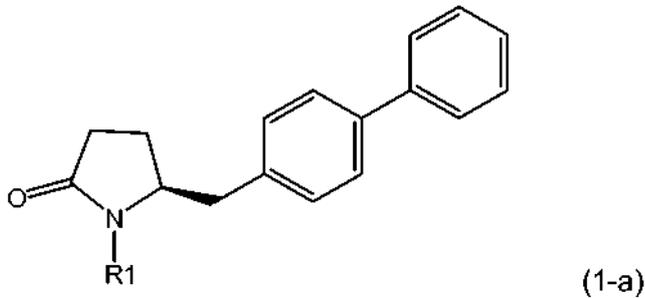


en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, que comprende metilar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,



5

en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, preferentemente metilar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1-a), o sal del mismo,

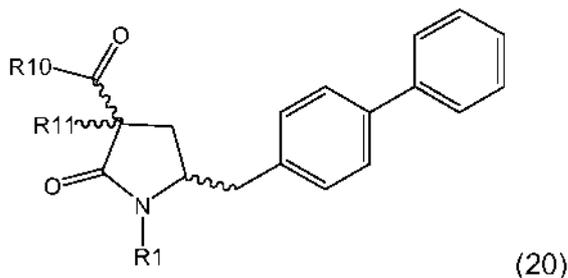


en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno.

10 9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende tratar el compuesto de fórmula (1), o sal del mismo, con una base y un agente metilante, tratando preferentemente el compuesto de fórmula (1-a), o sal del mismo.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende:

15 (a) tratar un compuesto de fórmula (1), o sal del mismo, en primer lugar con una base y después con un compuesto de fórmula YCO_2R , en la que Y es halógeno o $-OR'$ y en la que R y R' se seleccionan independientemente entre alquilo, arilo y arilalquilo, para obtener un compuesto de fórmula (20), o sal del mismo,



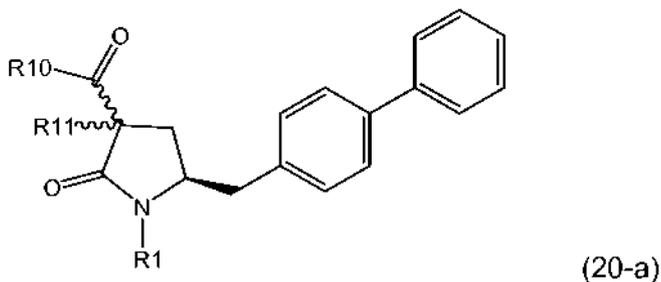
en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, R11 es hidrógeno y R10 es OR en la que R es alquilo, arilo o arilalquilo;

5 b) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (20) con una base y un agente metilante para obtener un compuesto de fórmula (20), o sal del mismo, en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, R11 es metilo y R10 es OR en la que R es alquilo, arilo o arilalquilo;

10 c) opcionalmente, tratar el compuesto de fórmula (20) en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, R11 es metilo y R10 es OR en la que R es alquilo, arilo o arilalquilo, con un agente de saponificación, para obtener un compuesto de fórmula (20), o sal del mismo, en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, R11 es metilo y R10 es OH;

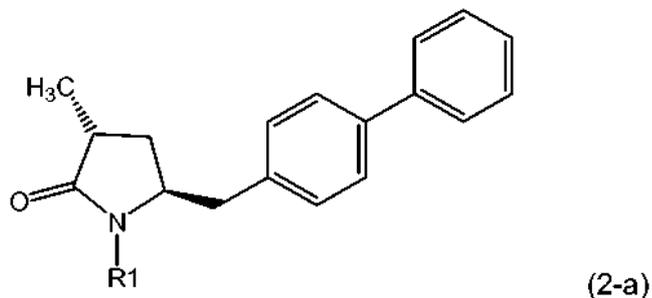
d) tratar el compuesto obtenido en el paso (b) o (c) en condiciones de descarboxilación para obtener el compuesto de fórmula (2).

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque la configuración del compuesto de fórmula (20) está de acuerdo con la fórmula (20-a).



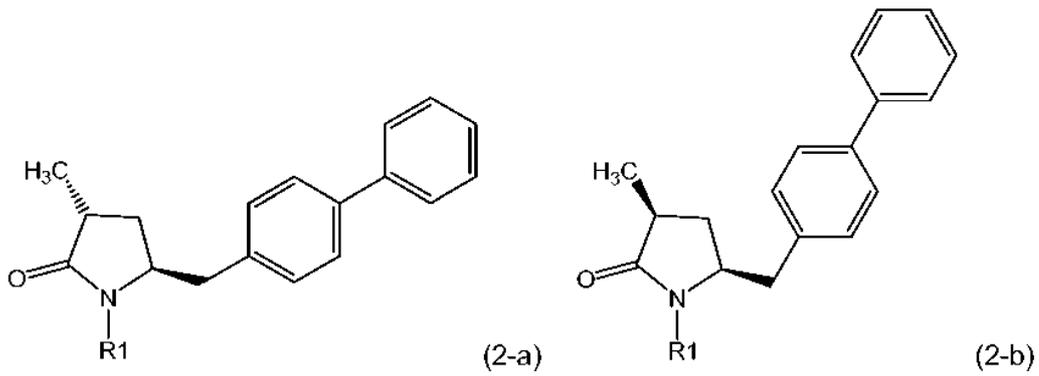
15

12. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que un compuesto, o sal del mismo, que tiene una configuración de acuerdo con la fórmula (2-a) se produce



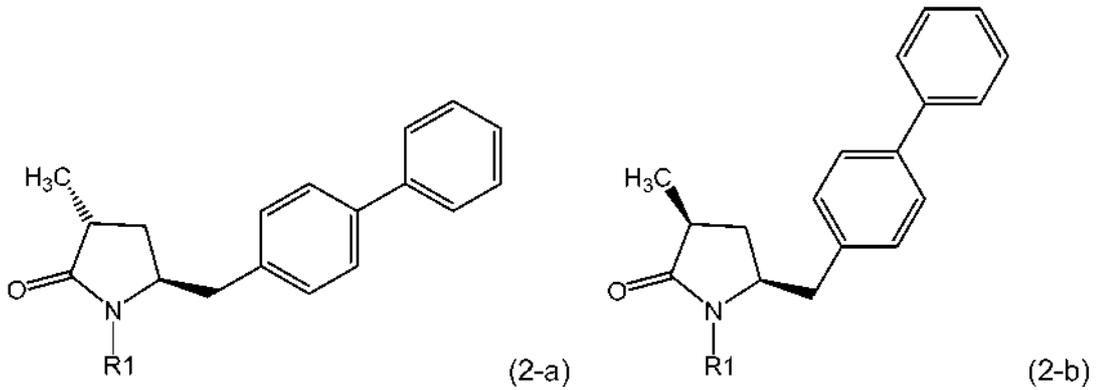
en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno.

20 13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que un compuesto de acuerdo con la fórmula (1-a), o sal del mismo, se utiliza como material de partida y un compuesto de acuerdo con la fórmula (2-a), o sal del mismo, se produce en una relación diastereomérica de diastereoisómeros (2-a) a (2-b)



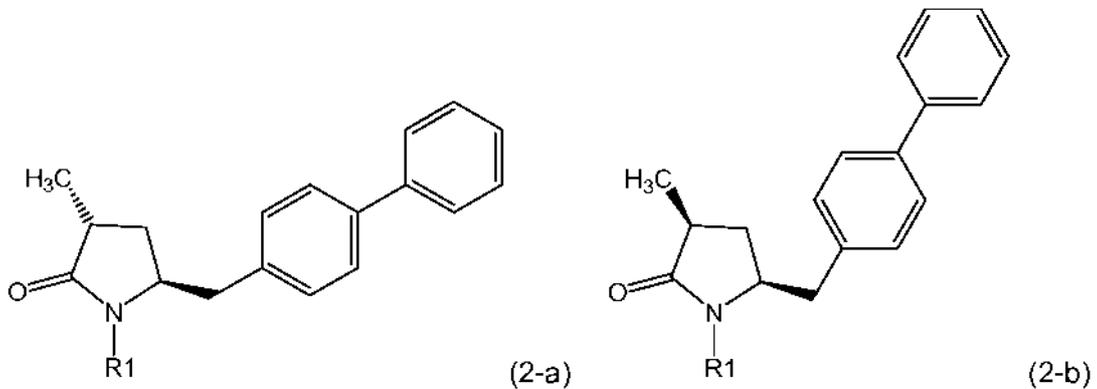
de más de 60 : 40, preferentemente de más de 70 : 30.

14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo, se caracteriza por que tiene la configuración de acuerdo con la fórmula (1-a) y en el que el compuesto de acuerdo con la fórmula (2) se produce en una relación de diastereoisómeros (2-a) a (2-b)



de al menos 80 : 20, preferentemente al menos 91 : 9.

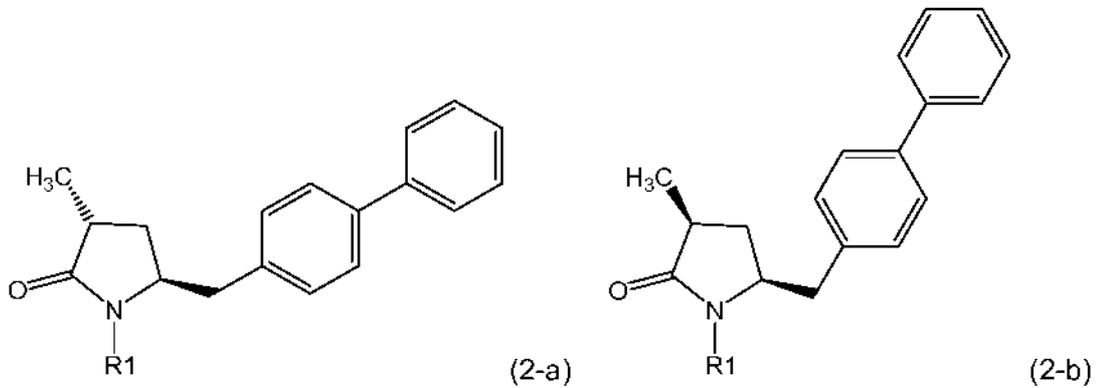
15. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11, en el que el compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo, se caracteriza por que tiene la configuración de acuerdo con la fórmula (1-a) y en el que el compuesto de acuerdo con la fórmula (2) se produce en una relación de diastereoisómeros (2-a) a (2-b)



de al menos 55 : 45.

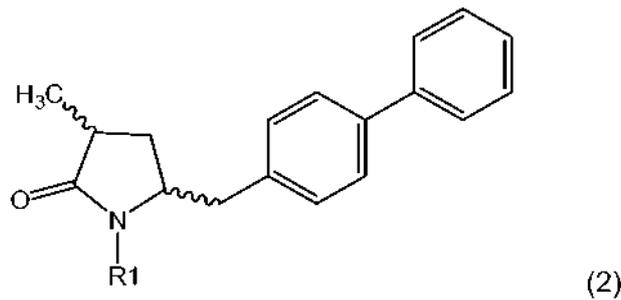
16. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11, en el que el compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo, se caracteriza por que tiene la configuración de acuerdo con la fórmula (1-a) y en el que el compuesto

de acuerdo con la fórmula (2) se produce en una relación de diastereoisómero (2-a) a (2-b)

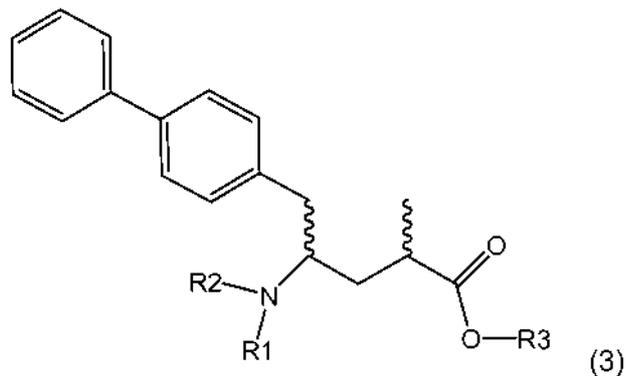


de al menos 29 : 79.

- 5 17. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16, en el que el compuesto de fórmula (2) obtenido, o sal del mismo,

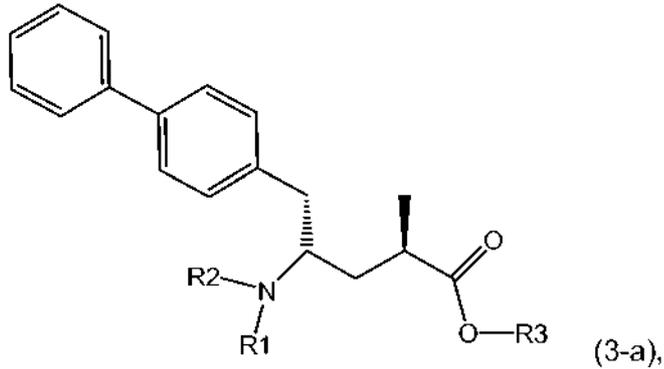


se hace reaccionar con un agente de apertura de anillo para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (3) o una sal del mismo



- 10 en el que en las fórmulas anteriores, R1 y R2 son independientemente, uno de otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y R3 es hidrógeno o alquilo.

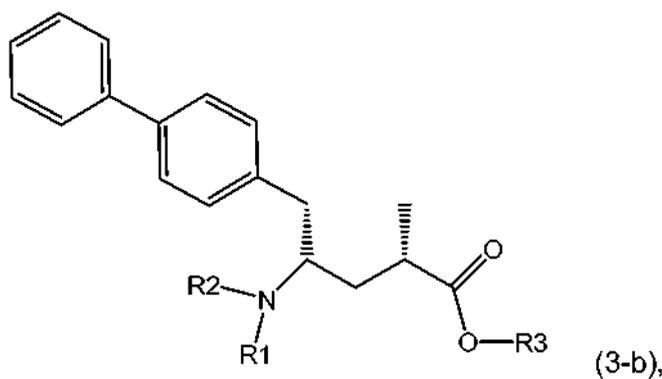
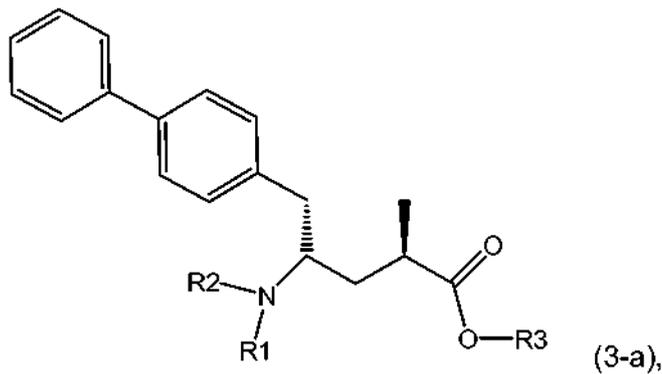
18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17 caracterizado porque se obtiene un compuesto que tiene una configuración de acuerdo con la fórmula (3a) o sal del mismo



en el que R1 y R2 son independientemente, uno de otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y R3 es hidrógeno o alquilo.

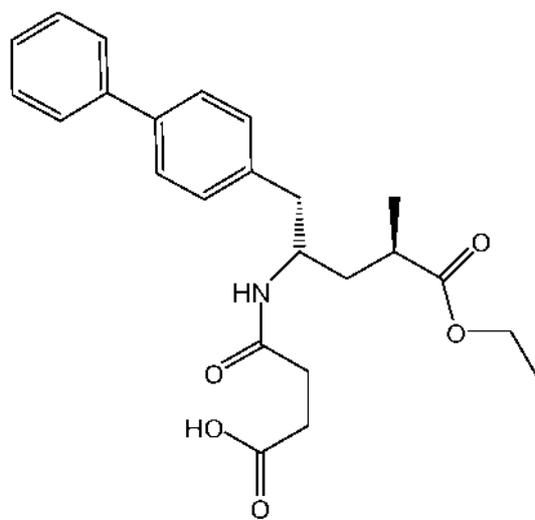
5 19. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 17 o 18, en el que R1 y R2 son hidrógeno y R3 es un grupo etilo.

20. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que el compuesto de acuerdo con la fórmula (3) se produce en una relación de diastereoisómeros (3-a) a (3-b)



10 de al menos 60 : 40, preferentemente de al menos 70 : 30, más preferentemente de al menos 80 : 20, aún más preferentemente de al menos 90 : 10, lo más preferentemente al menos 99 : 1.

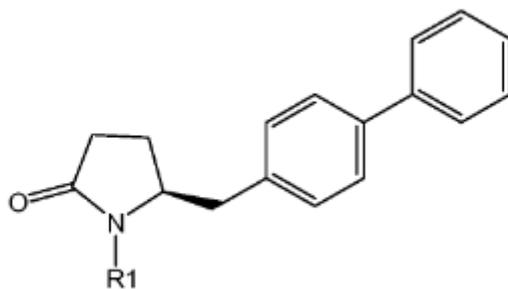
21. Un proceso para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (18) o una sal del mismo



(18)

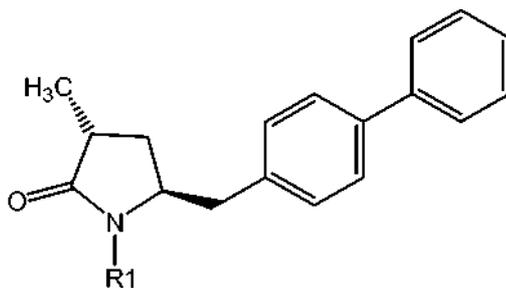
que comprende las etapas de

- a) proporcionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1-a), o sal del mismo,



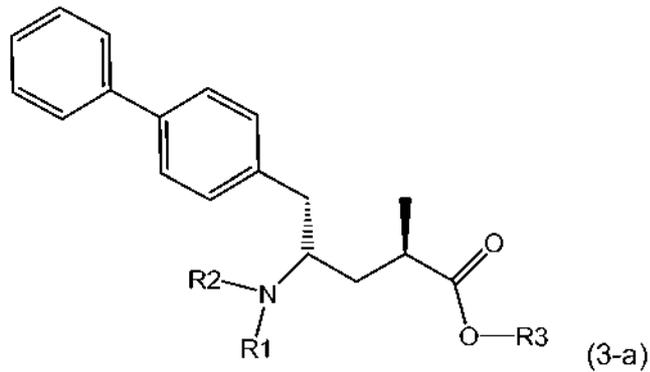
(1-a)

- 5 b) metilar el compuesto de acuerdo con la fórmula (1-a), o sal del mismo, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (2-a), o sal del mismo,



(2-a)

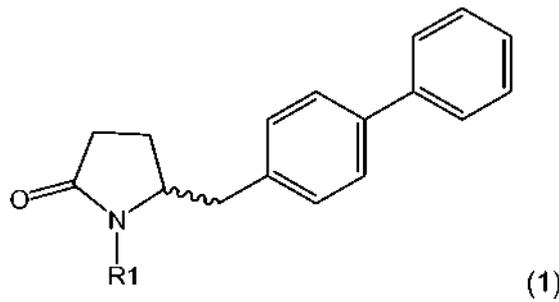
- c) hacer reaccionar el compuesto de acuerdo con la fórmula (2-a), o sal del mismo, con un agente de apertura de anillo para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (3-a) o una sal del mismo



d) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (3-a) o una sal del mismo para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (18) o una sal del mismo,

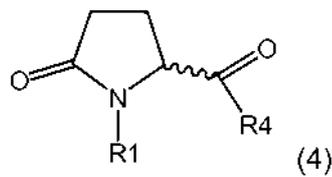
5 en el que en las fórmulas anteriores, R1 y R2 son independientemente, uno de otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y R3 es hidrógeno o alquilo.

22. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,



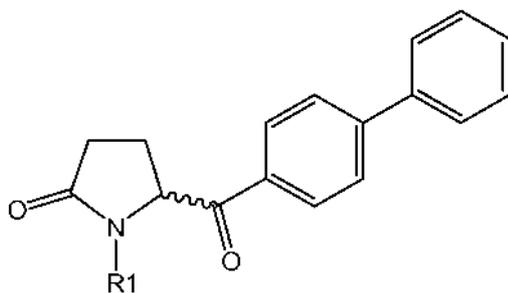
en el que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno que comprende los siguientes pasos:

a) proporcionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (4), o sal del mismo,



10

en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y R4 es un grupo activador de CO,
 b) hacer reaccionar el compuesto de acuerdo con la fórmula (4), o sal del mismo, con un compuesto bifenílico para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (5), o sal del mismo,

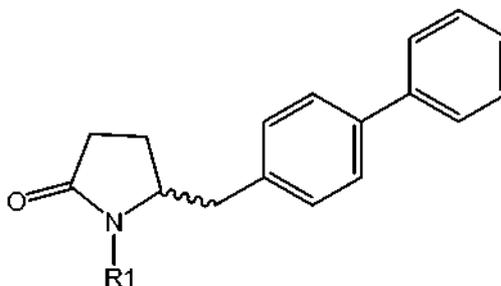


(5)

en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y

c) reducir un compuesto de acuerdo con la fórmula (5), o sal del mismo, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo.

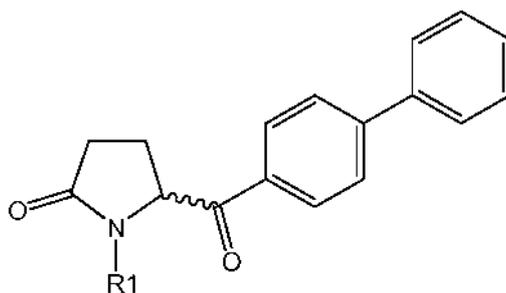
- 5 23. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,



(1)

en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno

comprendiendo dicho proceso reducir un compuesto de acuerdo con la fórmula (5), o sal del mismo,



(5)

- 10 en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno para obtener el compuesto de fórmula (1), o sal del mismo.

24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la reducción comprende el tratamiento con hidrógeno como catalizador.

25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el catalizador es Pd/C.

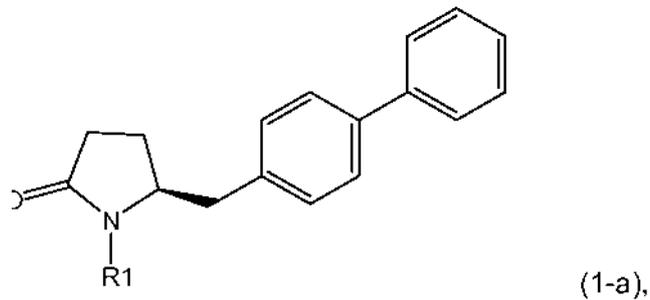
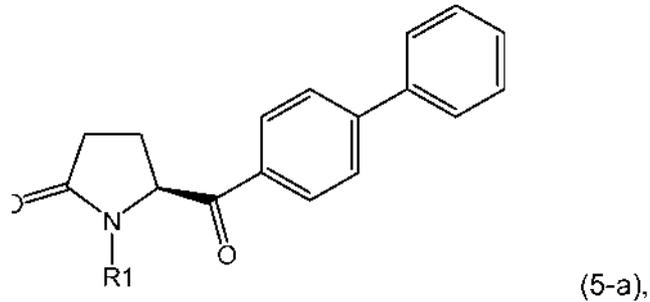
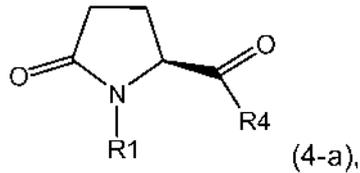
- 15 26. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el catalizador Pd/C seleccionado entre el grupo que consiste en Pd al 10 % en C de tipo K-0218, 10 % tipo PD CP 4505 D/R, Pd al 5 % en C tipo 39, Pd al 10 % en C tipo 39, Pd al 10 % en C tipo 39 (7200), Pd al 20 % en C tipo 91, Pd al 10 % en C tipo 338, Pd al 10 % en C tipo 394, Pd al 10 % en C tipo 394 (6065), Pd al 10 % en C tipo 394 (6249), Pd al 10 % en C tipo 395, Pd al 10 % en C tipo 395 (6002), Pd al 10 % en V tipo mod (72595), Pd al 15 % en C tipo A101023 y Pd al 15 % en C tipo A502085.

- 20 27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el grupo activador de CO se selecciona entre dimetilamino, morfolinilo, imidazolilo, metilmetoxiamino, -O-metilo, -O-etilo, cloro, bromo, pivaloilo y acetilo.

28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 27, en el que R4 de la fórmula (4) es morfolinilo y el compuesto bifenílico utilizado en el paso b) es un haluro de bifenilmagnesio.

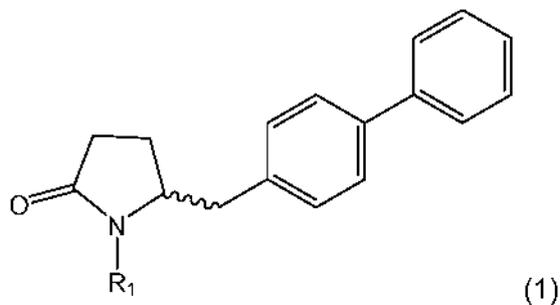
29. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 27, en el que R4 de la fórmula (4) es cloruro y el compuesto bifenílico utilizado en el paso b) es bifenilo.

5 30. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 29, en el que la configuración de los compuestos de las fórmulas (4), (5) y (1), o sales de los mismos, está de acuerdo con las fórmulas (4-a), (5-a) y (1-a),



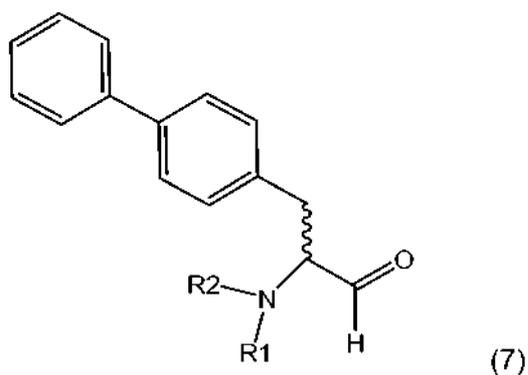
en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y R4 es un grupo activador de CO.

10 31. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,

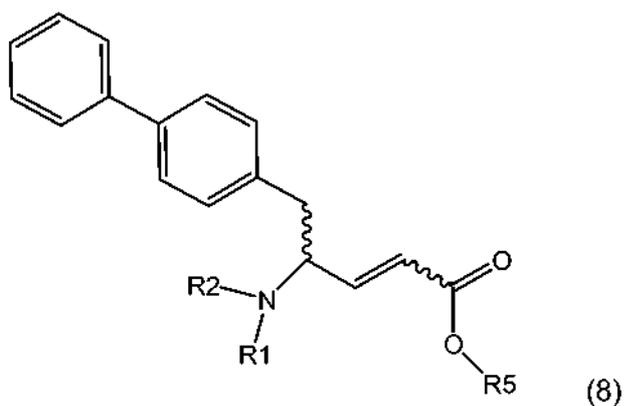


en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, que comprende los siguientes pasos:

a) proporcionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (7), o sal del mismo,

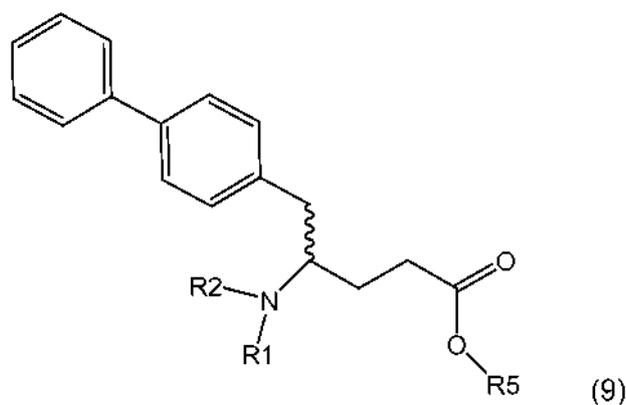


en el que R1 y R2 son independientemente, uno de otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno,
 b) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (7), o sal del mismo, en una reacción de Wittig para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (8), o sal del mismo,



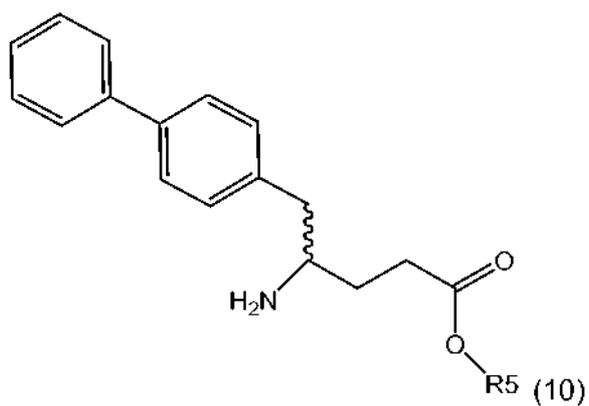
5

en el que R1 y R2 son independientemente, uno de otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y R5 es hidrógeno o alquilo,
 c) reducir un compuesto de acuerdo con la fórmula (8), o sal del mismo, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (9), o sal del mismo,



10

en el que R1 y R2 son independientemente, uno de otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y R5 es hidrógeno o alquilo,
 d) eliminando opcionalmente los grupos protectores de nitrógeno, obteniendo de esta forma un compuesto de acuerdo con la fórmula (10) o una sal del mismo

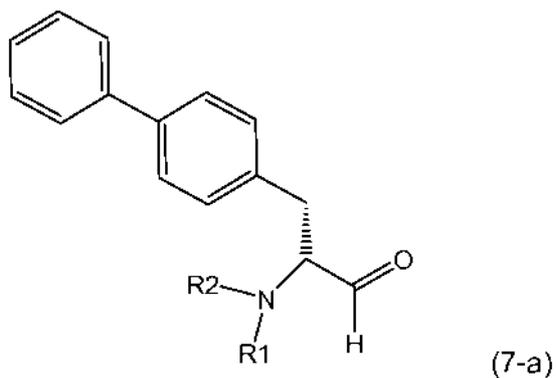
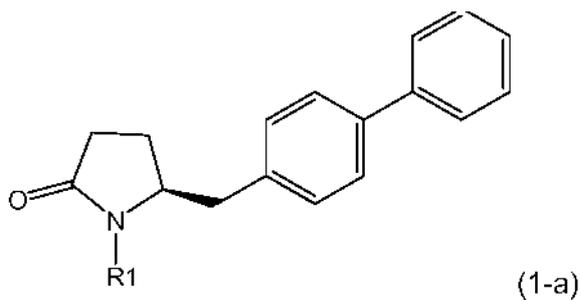


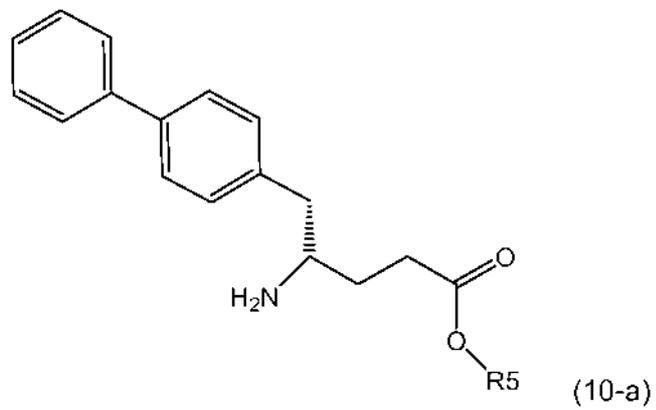
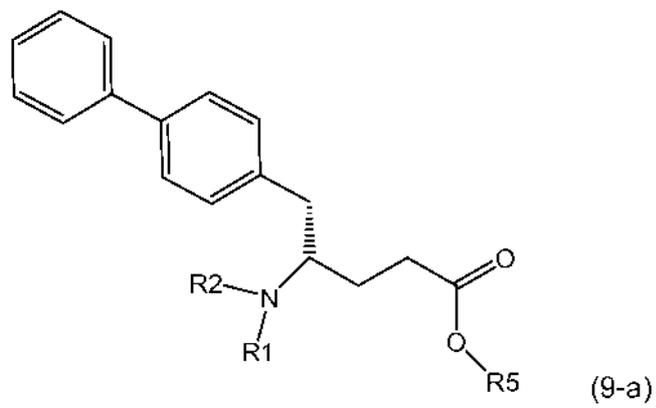
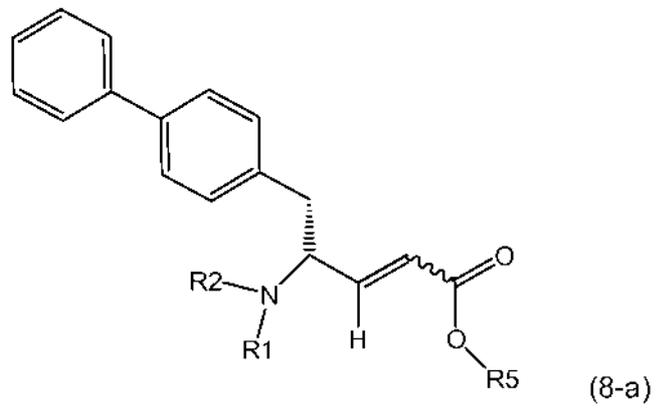
en la que R_5 es hidrógeno o alquilo, y

e) hacer reaccionar el compuesto de acuerdo con la fórmula (10), o sal del mismo, en la que R_5 es hidrógeno o alquilo, en condiciones de cierre de anillo para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo.

5

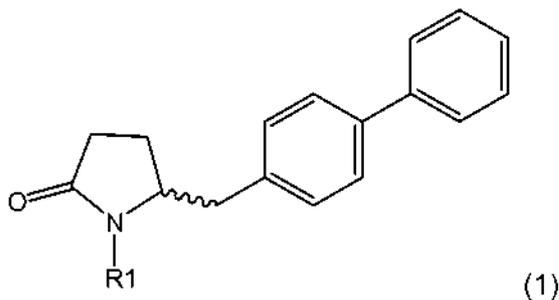
32. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 31, en el que la configuración de los compuestos, o sales de los mismos, está de acuerdo con las fórmulas (1-a), y (7-a) a (10-a)



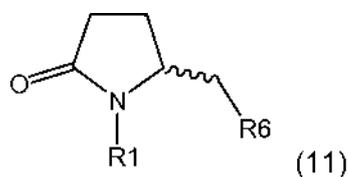


en el que en las fórmulas anteriores, R1 y R2 son independientemente, uno de otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y R5 es hidrógeno o alquilo.

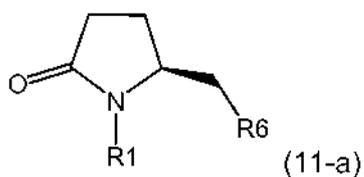
33. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,



en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,

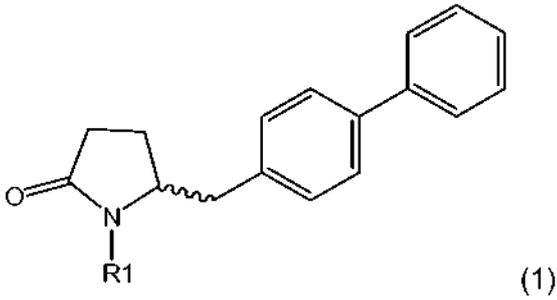


- 5 en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y R6 es un grupo saliente, con un compuesto bifenílico activado.
34. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 33, en el que el compuesto bifenílico activado es un haluro de bifenil magnesio.
35. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 33 o 34, en el que la reacción del compuesto de fórmula (11) con un compuesto bifenílico activado se produce en condiciones de reacción de acoplamiento cruzado con Fe o Mn.
- 10 36. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 35, en el que la reacción del compuesto de fórmula (11) con un compuesto bifenílico activado tiene lugar mediante el uso de FeCl₃, Fe(acac)₃ o MnCl₂.
37. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 33 o 34, en el que la reacción del compuesto de fórmula (11) con un compuesto bifenílico activado tiene lugar en presencia de un aditivo de sal metálica.
- 15 38. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37, en el que el compuesto de fórmula (11), o sal del mismo, que tiene una configuración de acuerdo con la fórmula (11-a) se utiliza



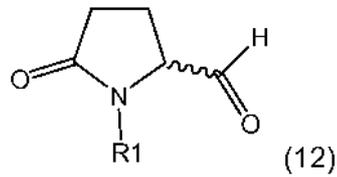
en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y R6 es un grupo saliente.

39. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,

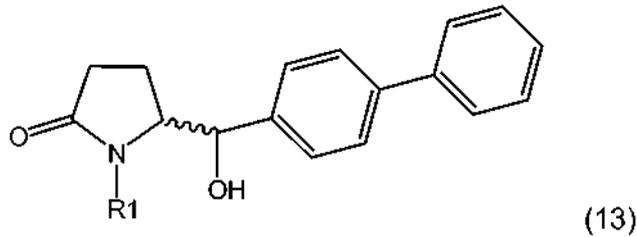


en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, que comprende los siguientes pasos:

- a) proporcionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (12), o sal del mismo,

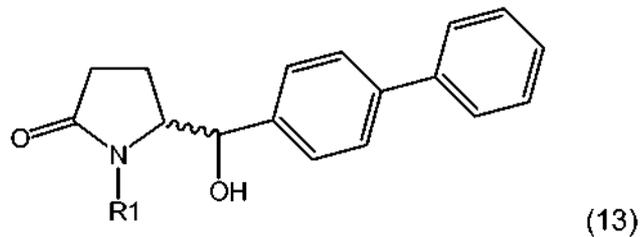


- 5 en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno,
 b) hacer reaccionar el compuesto de acuerdo con la fórmula (12), o sal del mismo, con un compuesto bifenílico activado (por ejemplo, metalado) para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (13), o sal del mismo,

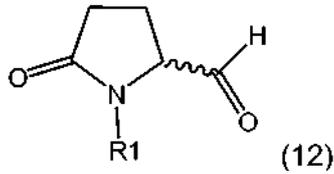


- 10 en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, y
 c) reducir el compuesto de acuerdo con la fórmula (13), o sal del mismo, para obtener el compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo.

40. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (13), o sal del mismo,



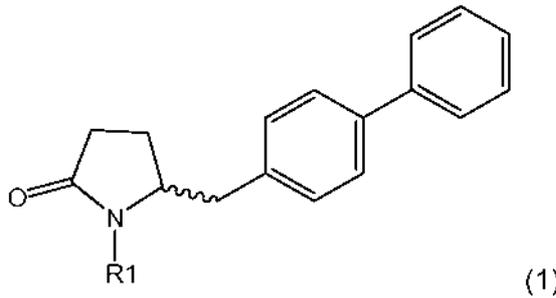
- 15 en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (12), o sal del mismo,



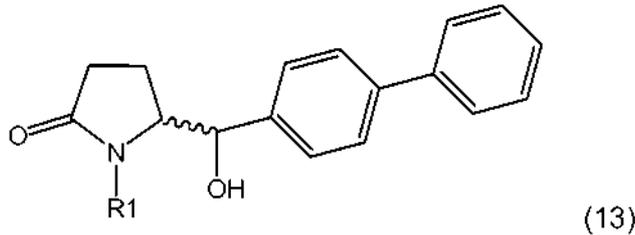
en la que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno con un compuesto bifenílico activado para obtener el compuesto de fórmula (13).

41. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,

5



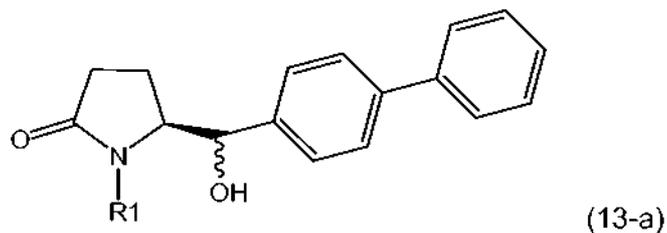
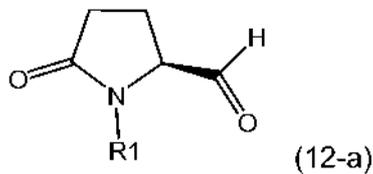
en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, comprendiendo dicho proceso reducir un compuesto de acuerdo con la fórmula (13), o sal del mismo,



10

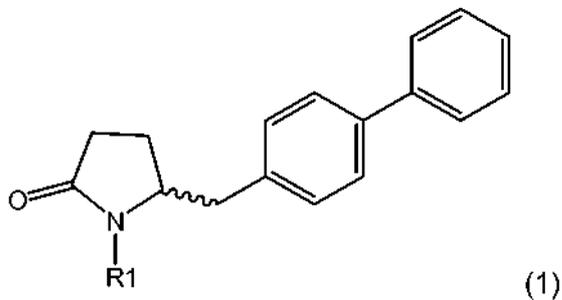
en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, para obtener el compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo.

42. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 39 a 41, en el que los compuestos de las fórmulas (12) y (13), o sales de los mismos, tienen una configuración de acuerdo con las fórmulas (12-a) y (13-a),



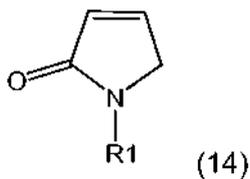
en el que en las fórmulas anteriores, R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno.

43. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,

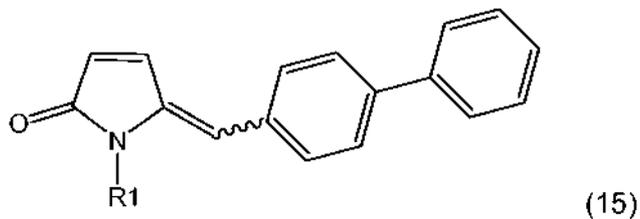


en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, que comprende los siguientes pasos:

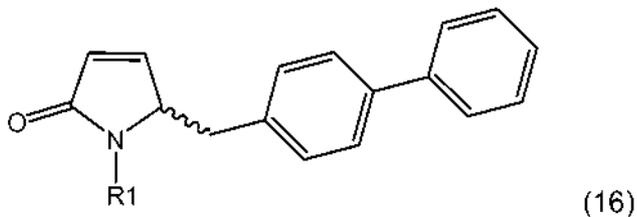
5 a) proporcionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (14), o sal del mismo,



b) hacer reaccionar el compuesto de acuerdo con la fórmula (14), o sal del mismo, con 4-formil bifenilo para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (15), o sal del mismo,



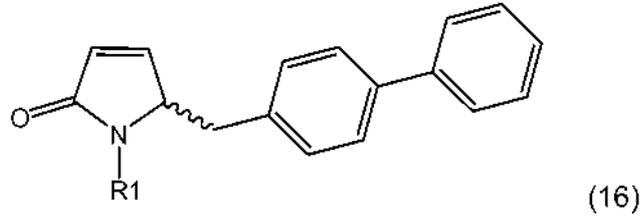
10 c) hidrogenar el compuesto (15), o sal del mismo, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (16), o sal del mismo, y



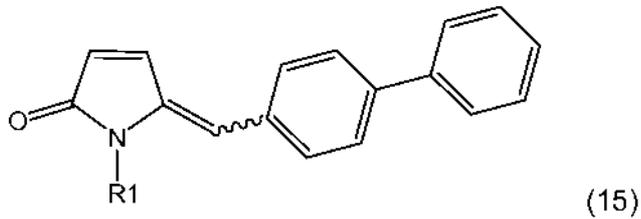
d) reducir el compuesto de acuerdo con la fórmula (16), o sal del mismo, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,

15 en el que en las fórmulas (14) a (16) R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno.

44. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (16), o sal del mismo,



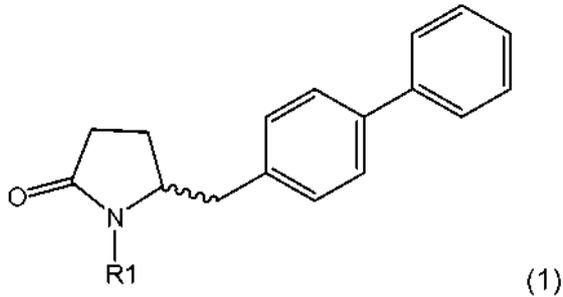
en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno. comprendiendo dicho proceso hidrogenar el compuesto de acuerdo con la fórmula (15), o sal del mismo,



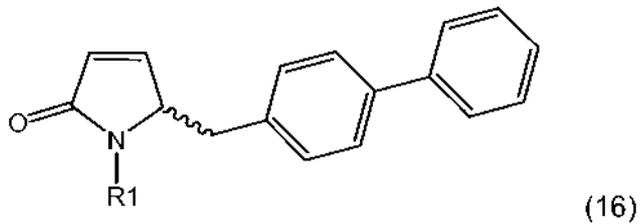
5

en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno. para obtener el compuesto de fórmula (16),

45. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,

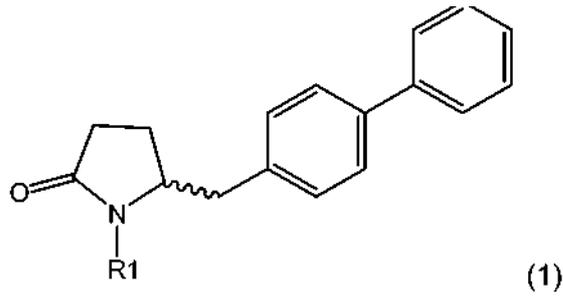


10 en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, comprendiendo dicho proceso reducir el compuesto de acuerdo con la fórmula (16), o sal del mismo,

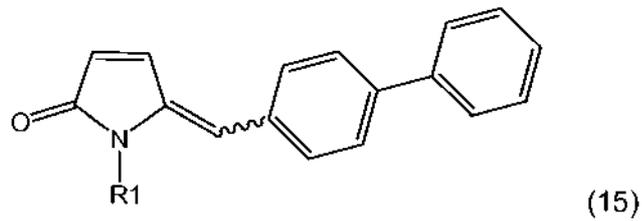


en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno. para obtener el compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo.

46. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,

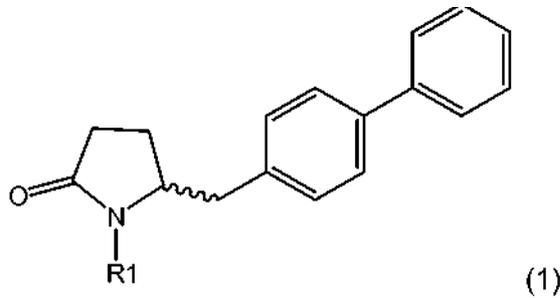


en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, comprendiendo dicho proceso hidrogenar el compuesto de acuerdo con la fórmula (15), o sal del mismo,

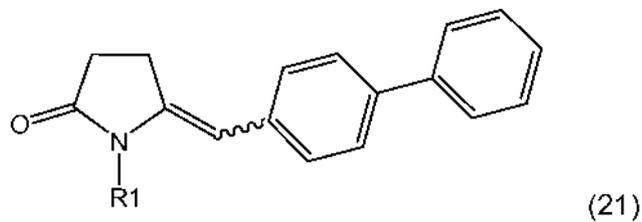


5 en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno. para obtener el compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo.

47. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,

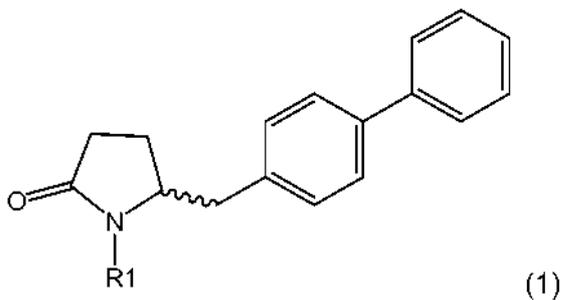


10 en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, comprendiendo dicho proceso hidrogenar el compuesto de acuerdo con la fórmula (21), o sal del mismo,



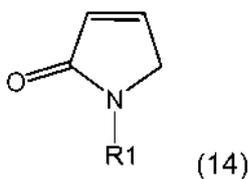
en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, para obtener el compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo.

48. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,

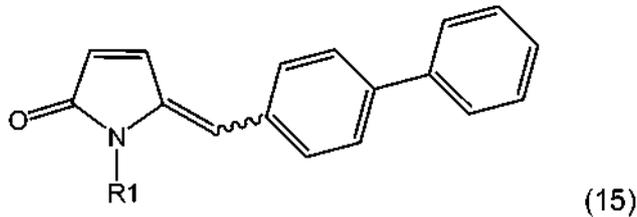


en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, que comprende los siguientes pasos:

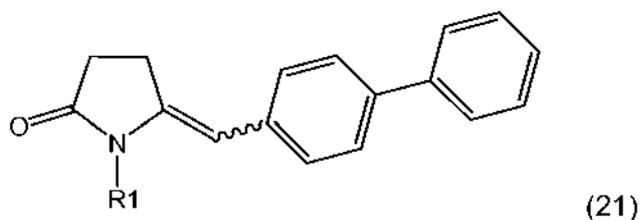
a) proporcionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (14), o sal del mismo,



5 b) hacer reaccionar el compuesto de acuerdo con la fórmula (14), o sal del mismo, con 4-formil bifenilo para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (15), o sal del mismo,



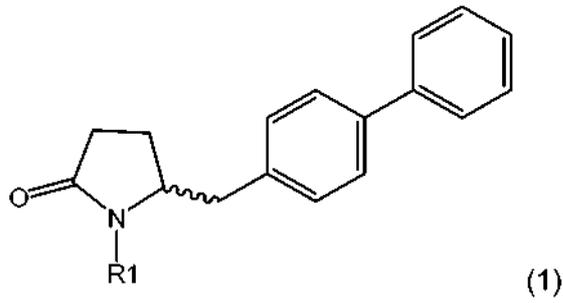
c) reducir el compuesto (15), o sal del mismo, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (21), o sal del mismo,



10 y
d) hidrogenar el compuesto de acuerdo con la fórmula (21), o sal del mismo, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,

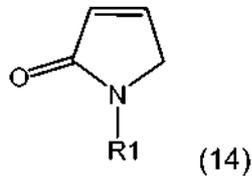
en el que en las fórmulas (14), (15) y (21) R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno.

15 49. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,

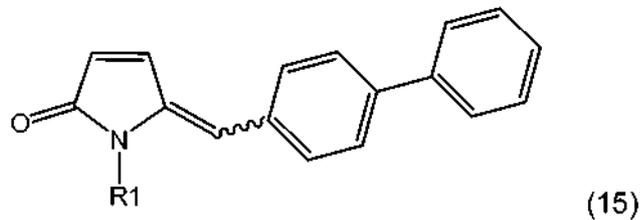


en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, que comprende los siguientes pasos:

a) proporcionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (14), o sal del mismo,



5 b) hacer reaccionar el compuesto de acuerdo con la fórmula (14), o sal del mismo, con 4-formil bifenilo para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (15), o sal del mismo,



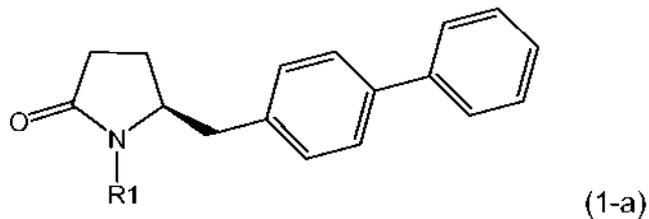
c) hidrogenar el compuesto (15), o sal del mismo, para obtener el compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,

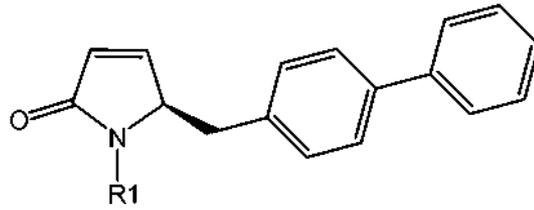
10 en el que en las fórmulas (14) y (15) R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno.

50. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 43, 44, 46, 47 y 48, en el que la hidrogenación se produce en condiciones de reacción de hidrogenación enantioselectiva.

51. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 43 a 50, en el que los compuestos de las fórmulas (1) y (16), o sales

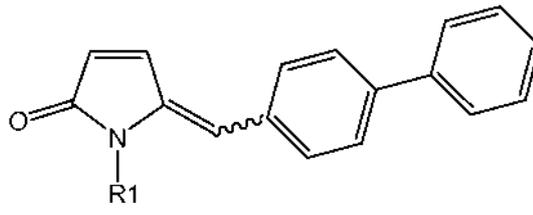
15 de los mismos, tienen una configuración de acuerdo con las fórmulas (1-a) y (16-a), de los mismos,



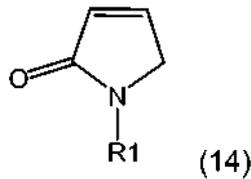


en el que en las fórmulas anteriores, R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno.

52. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (15), o sal del mismo,

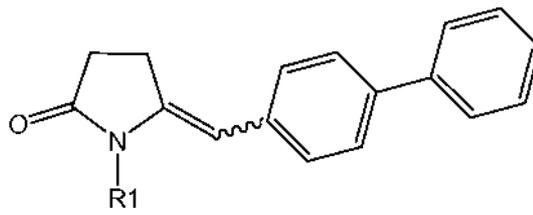


5 en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (14), o sal del mismo,



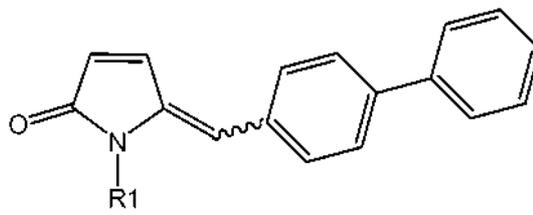
con 4-formil bifenilo para obtener el compuesto de fórmula (15),

53. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (21), o sal del mismo,



10

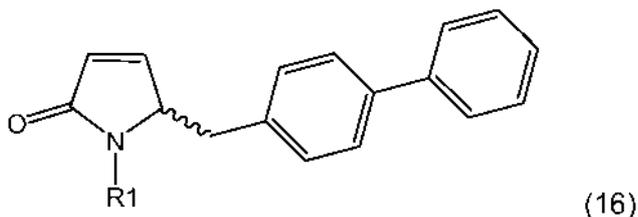
en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno. comprendiendo dicho proceso reducir el compuesto de acuerdo con la fórmula (15), o sal del mismo,



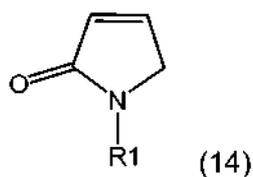
15

en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, 120 para obtener el compuesto de fórmula (21),

54. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (16), o sal del mismo,

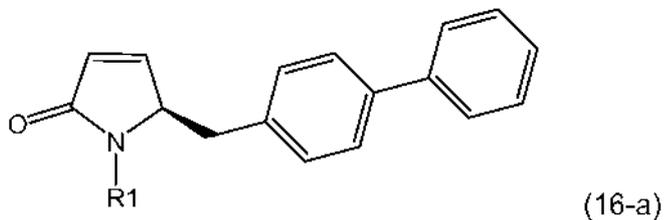


en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (14), o sal del mismo,



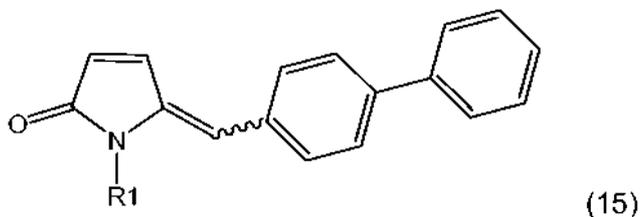
5 en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, con un compuesto de 4-metil bifenilo de la fórmula 4-bifenil-CH₂-X, en el que X es un grupo saliente; para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (16), o sal del mismo, en presencia de una base, preferentemente en presencia de una base y un catalizador de transferencia de fase quiral.

10 55. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 54 en el que la configuración del compuesto (16), o sal del mismo, está de acuerdo con la fórmula (16-a)

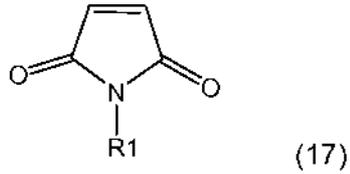


en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno.

56. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (15), o sal del mismo,

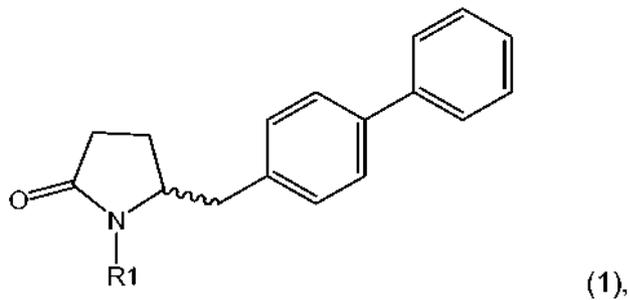


15 en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (17), o sal del mismo,



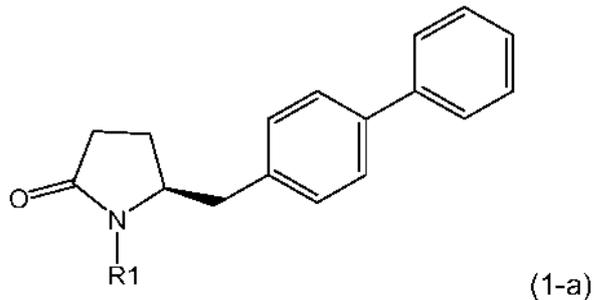
en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, con un reactivo organometálico derivado a partir de 4-metil bifenilo para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (15), o sal del mismo.

- 5 57. El uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,



en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como compuesto intermedio o como material de partida en la síntesis del profármaco de inhibidor de NEP etil éster del ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil butanoico o sal del mismo.

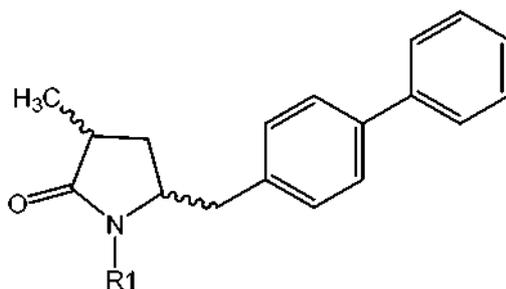
- 10 58. El uso de acuerdo con la reivindicación 57, en el que el compuesto, o sal del mismo, tiene una configuración de acuerdo con la fórmula (1-a)



en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno.

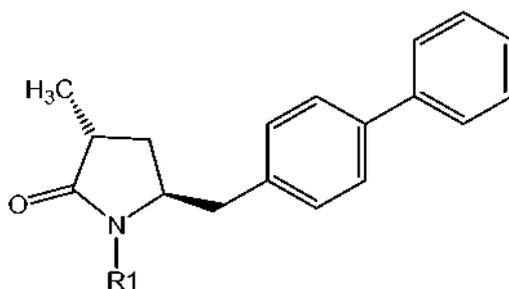
- 15 59. El uso de acuerdo con la reivindicación 58, en el que la síntesis se lleva a cabo de acuerdo con el proceso de la reivindicación 21.

60. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (2), o sal del mismo,



(2)

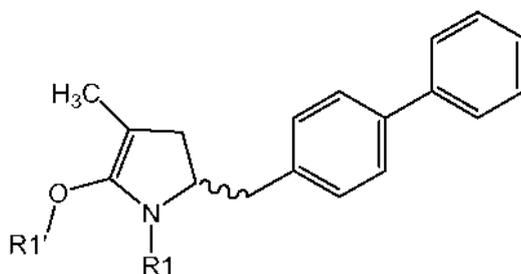
5 en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, que está mono-, di- o tri-sustituido con trialquil-C₁-C₇-silil-C₁-C₇-alquiloxi, arilo C₆-C₁₀, o grupo heterocíclico, en el que el anillo de arilo o el grupo heterocíclico está no sustituido o sustituido por uno, dos o tres restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₇, alcanoil C₂-C₈-oxi, halógeno, nitro, ciano, y CF₃; aril C₆-C₁₀ -alcoxi-C₁-C₂-carbonilo; alquenoiloxi C₁-C₁₀-carbonilo; alquil C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-carbonilo; alcoxil C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-alcoxi-C₁-C₆-carbonilo; alilo; cinamilo; sulfonilo; sulfenilo; grupo succinimidilo; y SiR'R''R''', en el que R', R'' y R''' son, independientemente entre sí, alquilo C₁-C₇, arilo C₆-C₁₀ o fenilalquilo C₁-C₄; en el que dicho heterocíclico es un sistema de anillo monocíclico o policíclico, insaturado, parcialmente saturado, saturado o aromático con de 5 a 14 átomos de carbono y con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O)- o S(=O)₂, que tiene preferentemente una configuración de acuerdo con la fórmula (2-a)



(2-a).

15 61. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 60, en el que en la fórmula (2-a) R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado entre pivaloilo y t-butiloxicarbonilo (BOC).

62. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (2') o una sal del mismo

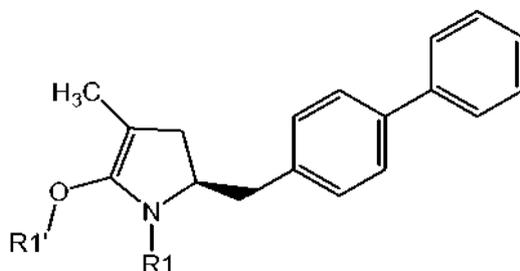


(2')

20 en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, que está mono-, di- o tri-sustituido con trialquil-C₁-C₇-silil-C₁-C₇-alquiloxi, arilo C₆-C₁₀, o grupo heterocíclico, en el que el anillo de arilo o el grupo heterocíclico está no sustituido o sustituido por uno, dos o tres restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₇, alcanoil C₂-C₈-oxi, halógeno, nitro, ciano, y CF₃; aril C₆-C₁₀ -alcoxi-C₁-C₂-carbonilo; alquenoiloxi C₁-C₁₀-carbonilo; alquil C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-carbonilo; alcoxil C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-alcoxi-C₁-C₆-carbonilo; alilo; cinamilo; sulfonilo; sulfenilo; grupo succinimidilo; y SiR'R''R''', en el que R', R'' y R''' son, independientemente entre sí, alquilo C₁-C₇, arilo C₆-C₁₀ o fenilalquilo C₁-C₄; en el que dicho heterocíclico es un sistema de anillo monocíclico o policíclico, insaturado, parcialmente saturado,

25

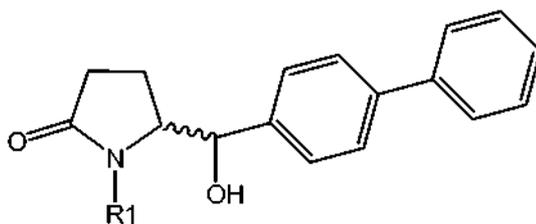
saturado o aromático con de 5 a 14 átomos de carbono y con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O)- o S(=O)₂, y R1' es hidrógeno o un grupo protector de oxígeno de la fórmula SiR7R8R9, en la que R7, R8 y R9 son, independientemente entre sí, alquilo C₁-C₇ o alcoxi C₆-C₁₀, que tiene preferentemente una configuración de acuerdo con la fórmula (2'-a)



(2'-a)

5

63. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (13), o sal del mismo,

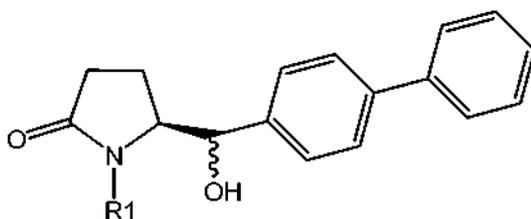


(13)

en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, que está mono-, di- o tri-sustituido con trialquilo-C₁-C₇-sillil-C₁-C₇-alquilo, arilo C₆-C₁₀, o grupo heterocíclico, en el que el anillo de arilo o el grupo heterocíclico está no sustituido o sustituido por uno, dos o tres restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₇, alcanilo C₂-C₈-oxi, halógeno, nitro, ciano, y CF₃; aril C₆-C₁₀ -alcoxi-C₁-C₂-carbonilo; alquenoiloxi C₁-C₁₀-carbonilo; alquil C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-carbonilo; alcoxi C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-alcoxi-C₁-C₆-carbonilo; alilo; cinamilo; sulfonilo; sulfenilo; grupo succinimídilo; y SiR'R''R''', en el que R', R'' y R''' son, independientemente entre sí, alquilo C₁-C₇, arilo C₆-C₁₀ o fenilalquilo C₁-C₄; en el que dicho heterocíclico es un sistema de anillo monocíclico o policíclico, insaturado, parcialmente saturado, saturado o aromático con de 5 a 14 átomos de carbono y con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O)- o S(=O)₂, que tiene preferentemente una configuración de acuerdo con la fórmula (13-a)

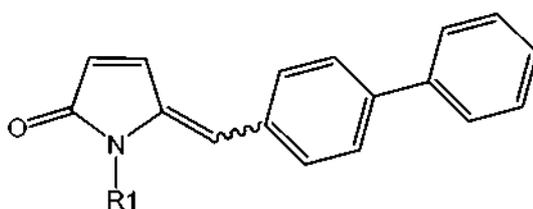
10

15



(13-a).

64. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (15), o sal del mismo,

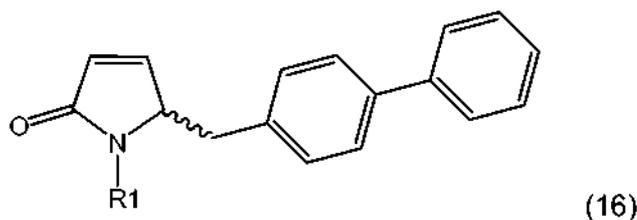


(15)

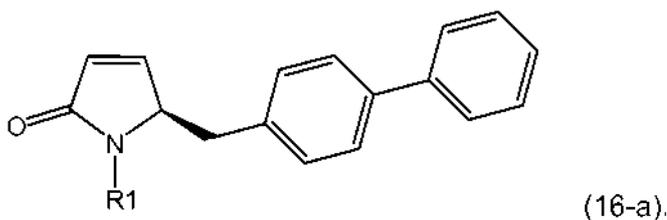
20

5 en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆,
 que está mono-, di- o tri-sustituido con trialquil-C₁-C₇-silil-C₁-C₇-alquiloxi, arilo C₆-C₁₀, o grupo heterocíclico, en el que
 el anillo de arilo o el grupo heterocíclico está no sustituido o sustituido por uno, dos o tres restos seleccionados del
 grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₇, alcoilo C₂-C₈-oxi, halógeno, nitro, ciano, y CF₃; aril C₆-
 C₁₀ -alcoxi-C₁-C₂-carbonilo; alquenilo C₁-C₁₀-carbonilo; alquil C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-carbonilo;
 10 alcoxi C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-alcoxi-C₁-C₆-carbonilo; alilo; cinamilo; sulfonilo; sulfenilo; grupo succinimidilo; y
 SiR'R''R''', en el que R', R'' y R''' son, independientemente entre sí, alquilo C₁-C₇, arilo C₆-C₁₀ o fenilalquilo C₁-C₄; en
 el que dicho heterocíclico es un sistema de anillo monocíclico o policíclico, insaturado, parcialmente saturado,
 saturado o aromático con de 5 a 14 átomos de carbono y con uno o más heteroátomos seleccionados
 independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O)- o S(=O)₂.

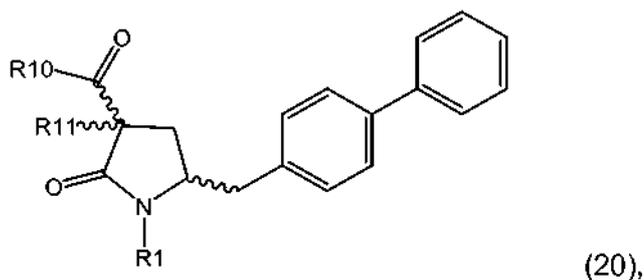
65. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (16), o sal del mismo,



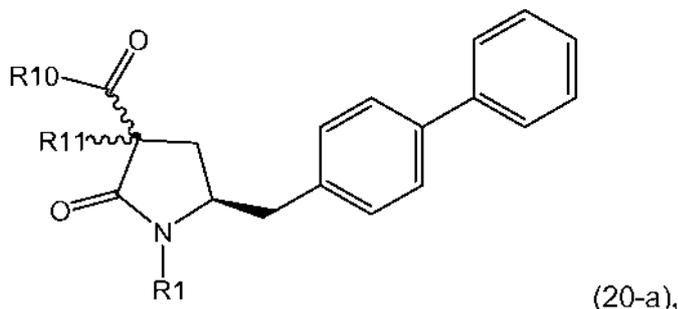
15 en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆,
 que está mono-, di- o tri-sustituido con trialquil-C₁-C₇-silil-C₁-C₇-alquiloxi, arilo C₆-C₁₀, o grupo heterocíclico, en el que
 el anillo de arilo o el grupo heterocíclico está no sustituido o sustituido por uno, dos o tres restos seleccionados del
 grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₇, alcoilo C₂-C₈-oxi, halógeno, nitro, ciano, y CF₃; aril C₆-
 C₁₀ -alcoxi-C₁-C₂-carbonilo; alquenilo C₁-C₁₀-carbonilo; alquil C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-carbonilo;
 20 alcoxi C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-alcoxi-C₁-C₆-carbonilo; alilo; cinamilo; sulfonilo; sulfenilo; grupo succinimidilo; y
 SiR'R''R''', en el que R', R'' y R''' son, independientemente entre sí, alquilo C₁-C₇, arilo C₆-C₁₀ o fenilalquilo C₁-C₄; en
 el que dicho heterocíclico es un sistema de anillo monocíclico o policíclico, insaturado, parcialmente saturado,
 saturado o aromático con de 5 a 14 átomos de carbono y con uno o más heteroátomos seleccionados
 independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O)- o S(=O)₂, que tiene preferentemente una
 configuración de acuerdo con la fórmula (16-a)



25 66. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (20), o sal del mismo,



que tiene preferentemente una configuración de acuerdo con la fórmula (20-a)



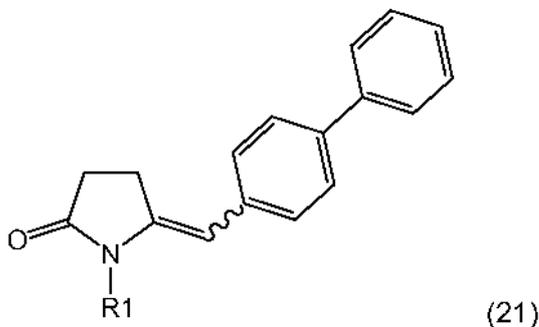
en el que en las fórmulas anteriores R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, que está mono-, di- o tri-sustituido con trialquil-C₁-C₇-silil-C₁-C₇-alquilo, arilo C₆-C₁₀, o grupo heterocíclico, en el que el anillo de arilo o el grupo heterocíclico está no sustituido o sustituido por uno, dos o tres restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₇, alcanoil C₂-C₈-oxi, halógeno, nitro, ciano, y CF₃;

aril C₆-C₁₀-alcoxi-C₁-C₂-carbonilo; alquenilo C₁-C₁₀-carbonilo; alquil C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-carbonilo; alcoxi C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-alcoxi-C₁-C₆-carbonilo; alilo; cinamilo; sulfonilo; sulfenilo; grupo succinimidilo; y SiR'R''R''', en el que R', R'' y R''' son, independientemente entre sí, alquilo C₁-C₇, arilo C₆-C₁₀ o fenilalquilo C₁-C₄;

en el que dicho heterocíclico es un sistema de anillo monocíclico o policíclico, insaturado, parcialmente saturado, saturado o aromático con de 5 a 14 átomos de carbono y con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O)- o S-(=O)₂,

R10 es un grupo -OR en la que R es alquilo C₁-C₇, arilo C₆-C₁₀ o aril C₆-C₁₀-alquilo-C₁-C₇ y R11 es hidrógeno o metilo.

67. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (21), o sal del mismo,

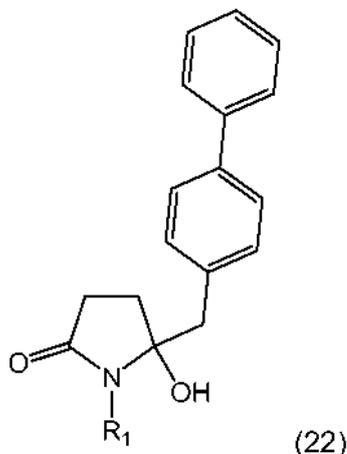


en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, que está mono-, di- o tri-sustituido con trialquil-C₁-C₇-silil-C₁-C₇-alquilo, arilo C₆-C₁₀, o grupo heterocíclico, en el que el anillo de arilo o el grupo heterocíclico está no sustituido o sustituido por uno, dos o tres restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₇, alcanoil C₂-C₈-oxi, halógeno, nitro, ciano, y CF₃; aril C₆-C₁₀ -alcoxi-C₁-C₂-carbonilo; alquenilo C₁-C₁₀-carbonilo; alquil C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-carbonilo;

alcoxi C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-alcoxi-C₁-C₆-carbonilo; alilo; cinamilo; sulfonilo; sulfenilo; grupo succinimidilo; y SiR'R''R''', en el que R', R'' y R''' son, independientemente entre sí, alquilo C₁-C₇, arilo C₆-C₁₀ o fenilalquilo C₁-C₄;

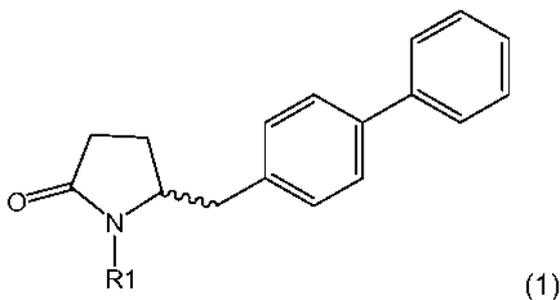
en el que dicho heterocíclico es un sistema de anillo monocíclico o policíclico, insaturado, parcialmente saturado, saturado o aromático con de 5 a 14 átomos de carbono y con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O)- o S-(=O)₂.

68. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (22), o sal del mismo,



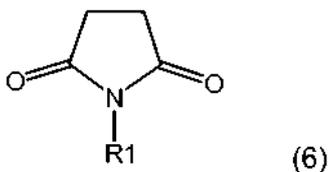
5 en el que R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, que está mono-, di- o tri-sustituido con trialquil-C₁-C₇-silil-C₁-C₇-alquiloxi, arilo C₆-C₁₀, o grupo heterocíclico, en el que el anillo de arilo o el grupo heterocíclico está no sustituido o sustituido por uno, dos o tres restos
 10 seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₇, alcanoil C₂-C₈-oxi, halógeno, nitro, ciano, y CF₃; aril C₆-C₁₀-alcoxi-C₁-C₂-carbonilo; alqueniloxi C₁-C₁₀-carbonilo; alquil C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-carbonilo; alcoxi C₁-C₆-carbonilo; aril C₆-C₁₀-alcoxi-C₁-C₆-carbonilo; alilo; cinamilo; sulfonilo; sulfenilo; grupo succinimidilo; y SiR'R''R''', en el que R', R'' y R''' son, independientemente entre sí, alquilo C₁-C₇, arilo C₆-C₁₀ o fenilalquilo C₁-C₄; en el que dicho heterocíclico es un sistema de anillo monocíclico o policíclico, insaturado, parcialmente saturado, saturado o aromático con de 5 a 14 átomos de carbono y con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O)- o S-(=O)₂.

69. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,

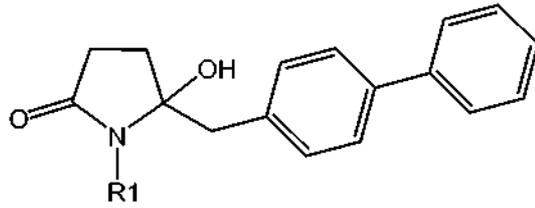


15 en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, que comprende los siguientes pasos:

a) proporcionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (6), o sal del mismo,

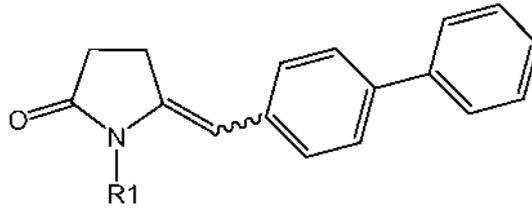


b) hacer reaccionar el compuesto de acuerdo con la fórmula (6), o sal del mismo, con un reactivo organometálico derivado a partir de 4-metil bifenilo para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (22), o sal del mismo,



(22)

c) deshidratar el compuesto de fórmula (22), o sal del mismo, para obtener el compuesto de acuerdo con la fórmula (21), o sal del mismo,

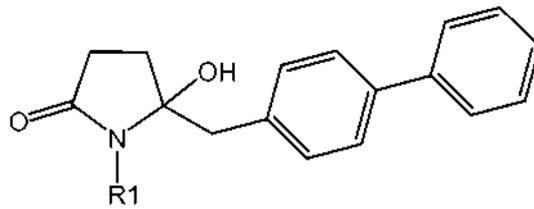


(21)

5 d) hidrogenar el compuesto de acuerdo con la fórmula (21), o sal del mismo, para obtener el compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,

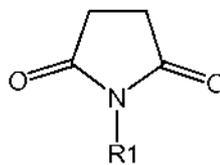
en el que en las fórmulas (6), (22) y (21) R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno.

70. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (22), o sal del mismo,



(22)

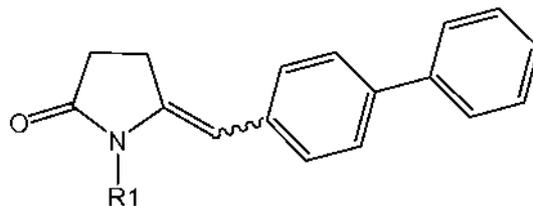
10 en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar el compuesto de acuerdo con la fórmula (6), o sal del mismo, en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno,



(6)

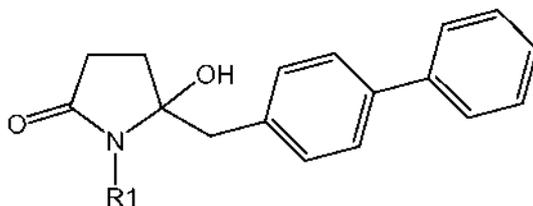
15 con un reactivo organometálico derivado a partir de 4-metil biphenilo para obtener el compuesto de acuerdo con la fórmula (22), o sal del mismo.

71. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (21), o sal del mismo,



(21)

en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, comprendiendo dicho proceso deshidratar un compuesto de acuerdo con la fórmula (22), o sal del mismo,

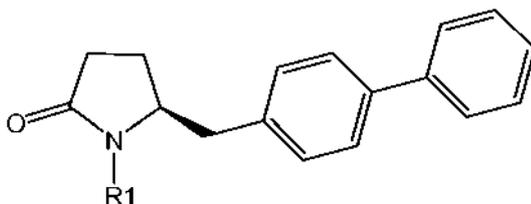


(22)

5 en la que R1 es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, para obtener el compuesto de acuerdo con la fórmula (21), o sal del mismo.

72. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en el que la hidrogenación se produce en condiciones de reacción de hidrogenación enantioselectiva.

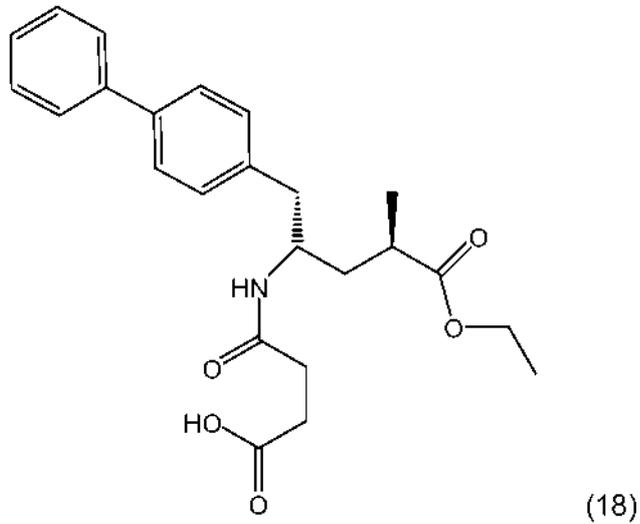
10 73. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 69 o 72 en el que el compuesto de fórmula (1), o sal del mismo, tiene una configuración de acuerdo con la fórmula (1-a),



(1-a).

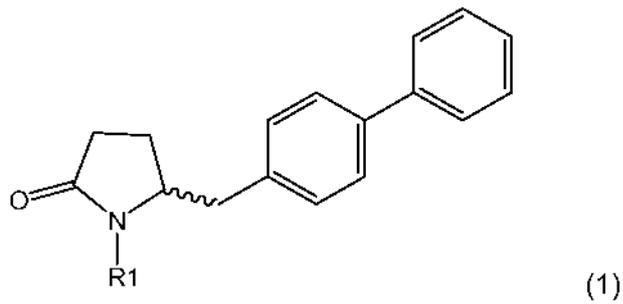
en la que en la fórmula anterior R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno.

74. Un proceso para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (18) o una sal del mismo

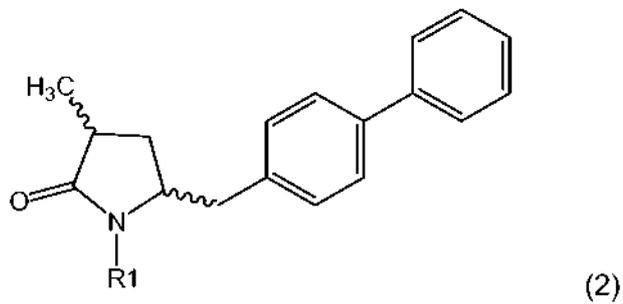


que comprende las etapas de

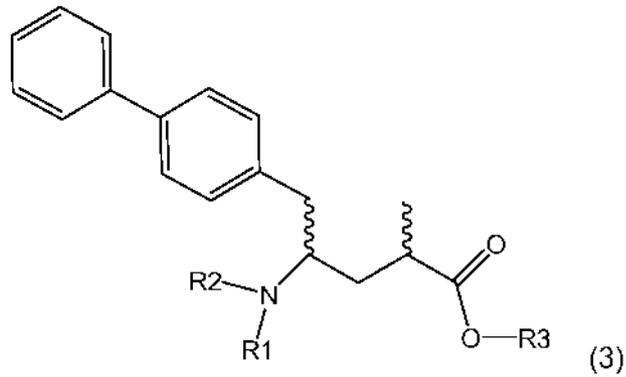
a) proporcionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo,



5 b) metilar el compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o sal del mismo, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (2), o sal del mismo,



c) hacer reaccionar el compuesto de acuerdo con la fórmula (2), o sal del mismo, con un agente de apertura de anillo para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (3) o una sal del mismo



d) hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (3) o una sal del mismo para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (18) o una sal del mismo,

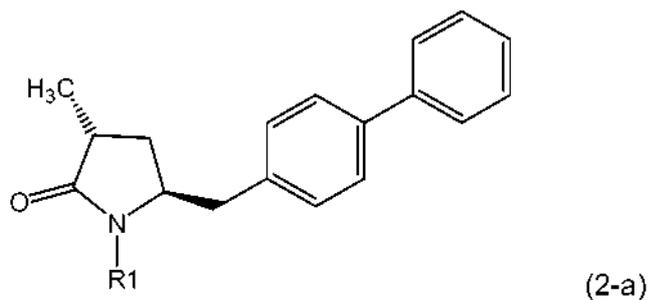
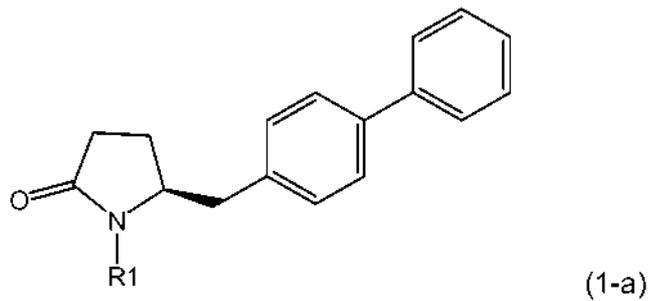
5 en el que en las fórmulas anteriores, R1 y R2 son independientemente, uno de otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y R3 es hidrógeno o alquilo.

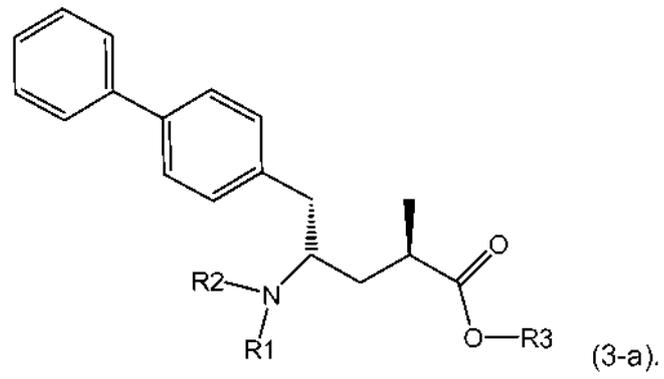
75. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 74, en el que el compuesto de fórmula (1), o sal del mismo, se prepara de acuerdo con el proceso definido en una cualquiera de las reivindicaciones 22, 23, 31,33, 39, 41,43, 45, 46, 47, 48, 49 o 69.

76. El proceso de acuerdo con la reivindicación 74, en el que

- 10
- el compuesto de fórmula (1), o sal del mismo, se prepara de acuerdo con el proceso definido en una cualquiera de las reivindicaciones 22, 23, 31, 33, 39, 41,43, 45, 46, 47, 48, 49 o 69, y
 - el compuesto de fórmula (2), o sal del mismo, se prepara de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16.

15 77. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 74 a 76, en el que la configuración de los compuestos de las fórmulas (1), (2) y (3), o sales de los mismos, está de acuerdo con las fórmulas (1-a), (2-a) y (3-a),





78. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 60 en forma cristalina.

Figura 1 Estructura de rayos X de la (S)-5-bifenil-4-ilmetilpirrolidin-2-ona (1-a, R1=H)

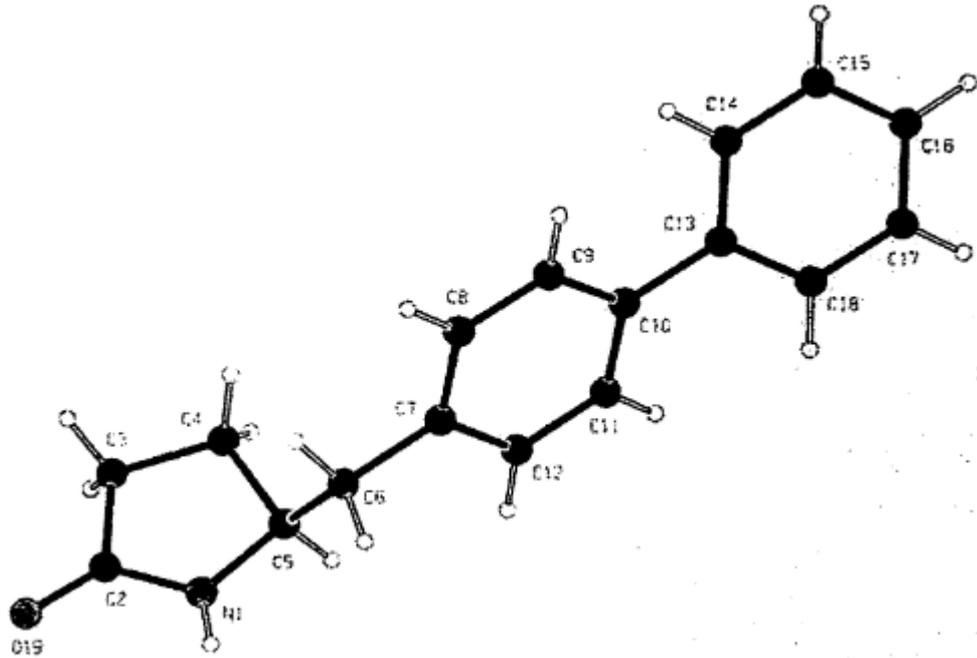


Figura 2 Estructura de rayos X de la (3R, 5S)-5-bifenil-4-ilmetil-1-(2,2-dimetilpropionin)-3-metilpirrolidin-2-ona (2-a, R1=Piv)

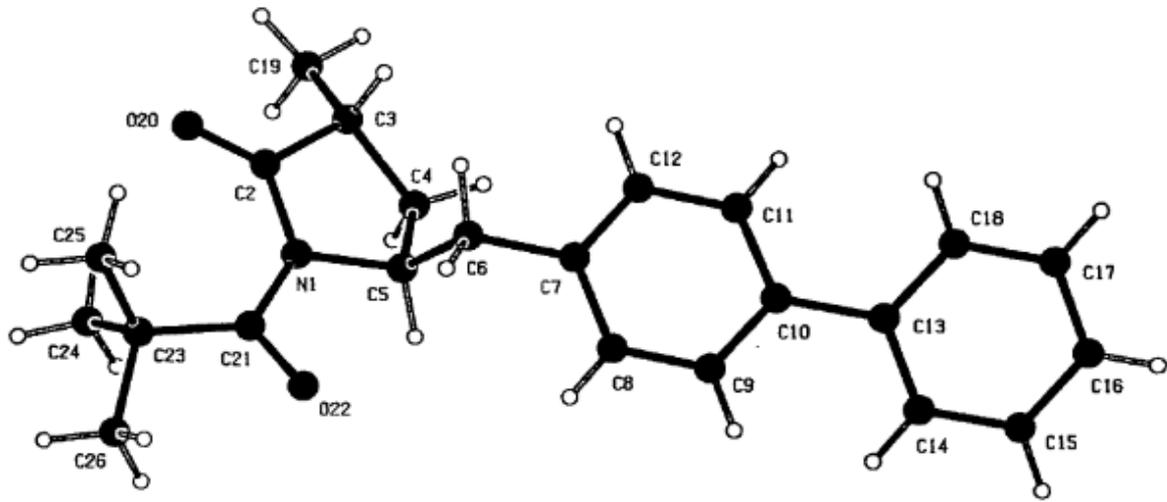


Figura 3 Estructura de rayos X de la (3S, 5S)-5-bifenil-4-ilmetil-1-(2,2-dimetilpropionin)-3-metilpirrolidin-2-ona (2-b, R1=Piv)

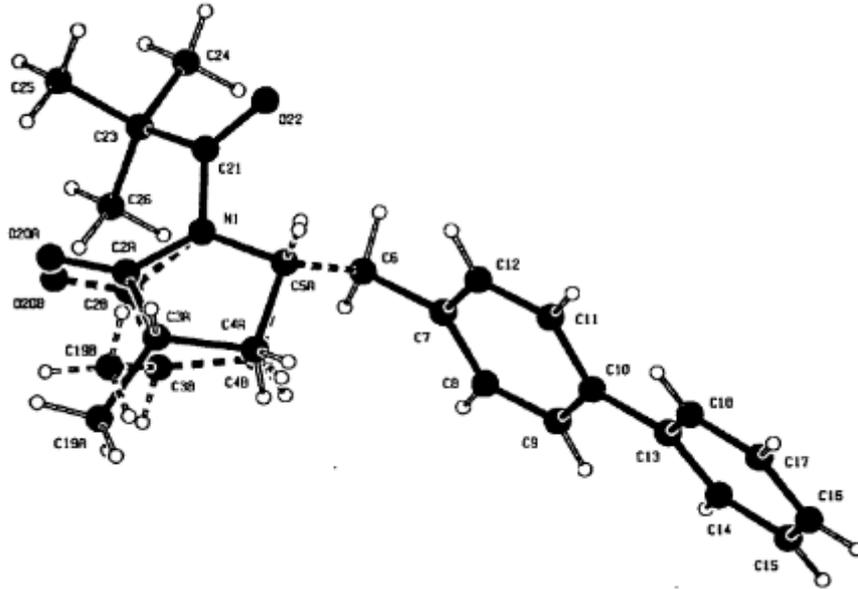


Figura 4 Estructura de rayos X de la (S)-5-bifenil-4-carbonil)pirrolidin-2-ona (5-a, R1=H)

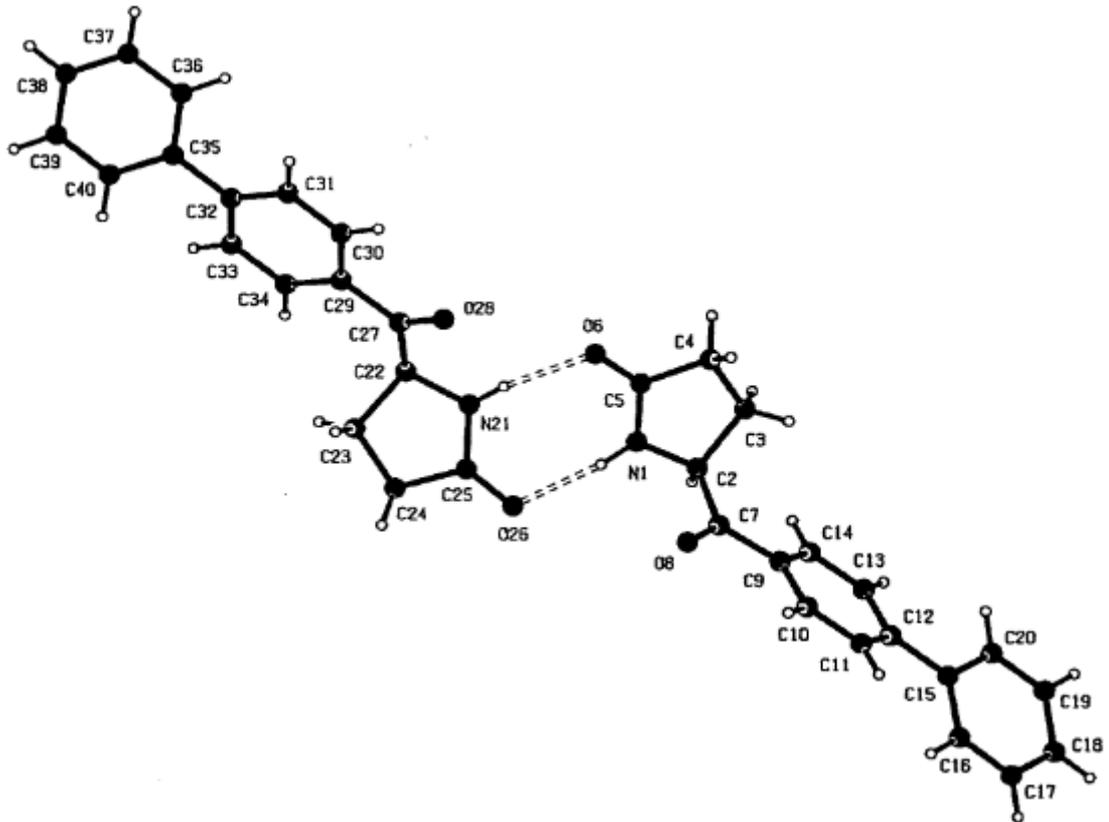


Figura 5 Estructura de rayos X del clorhidrato del ácido (2R, 4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metilpentanoico (3-a, R1 = R2 = R3 = H)

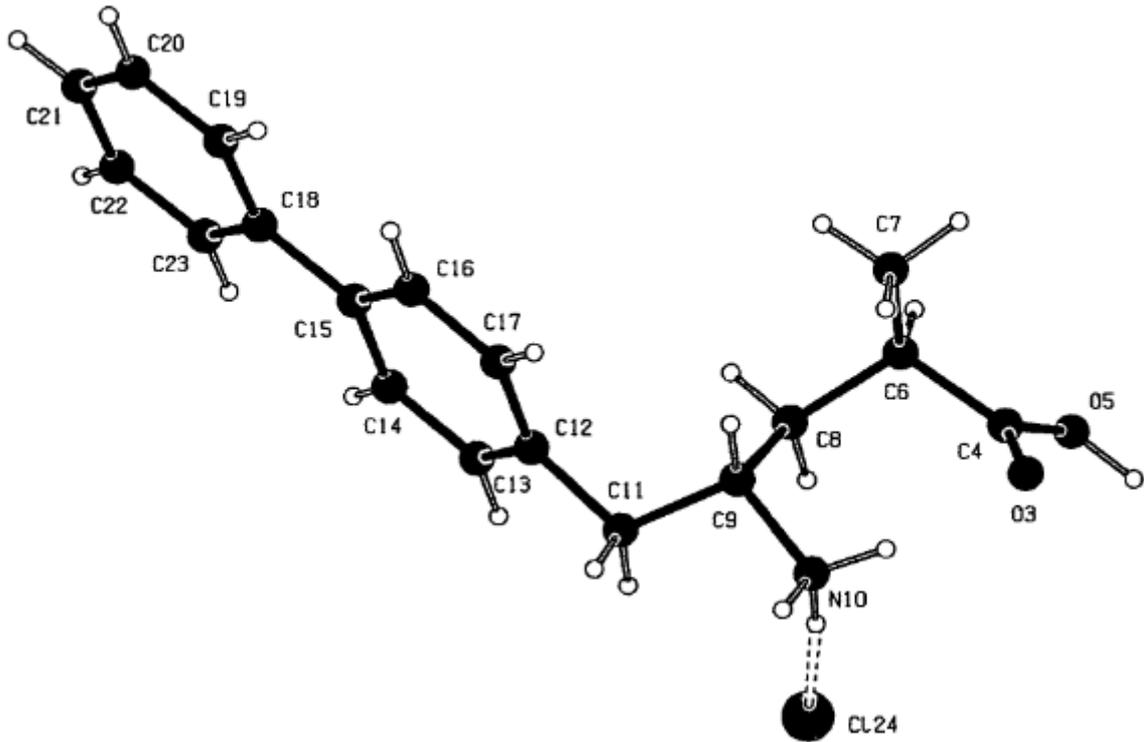


Figura 6a Estructura de rayos X del clorhidrato del éster etílico del ácido (2R, 4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metilpentanoico (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et)

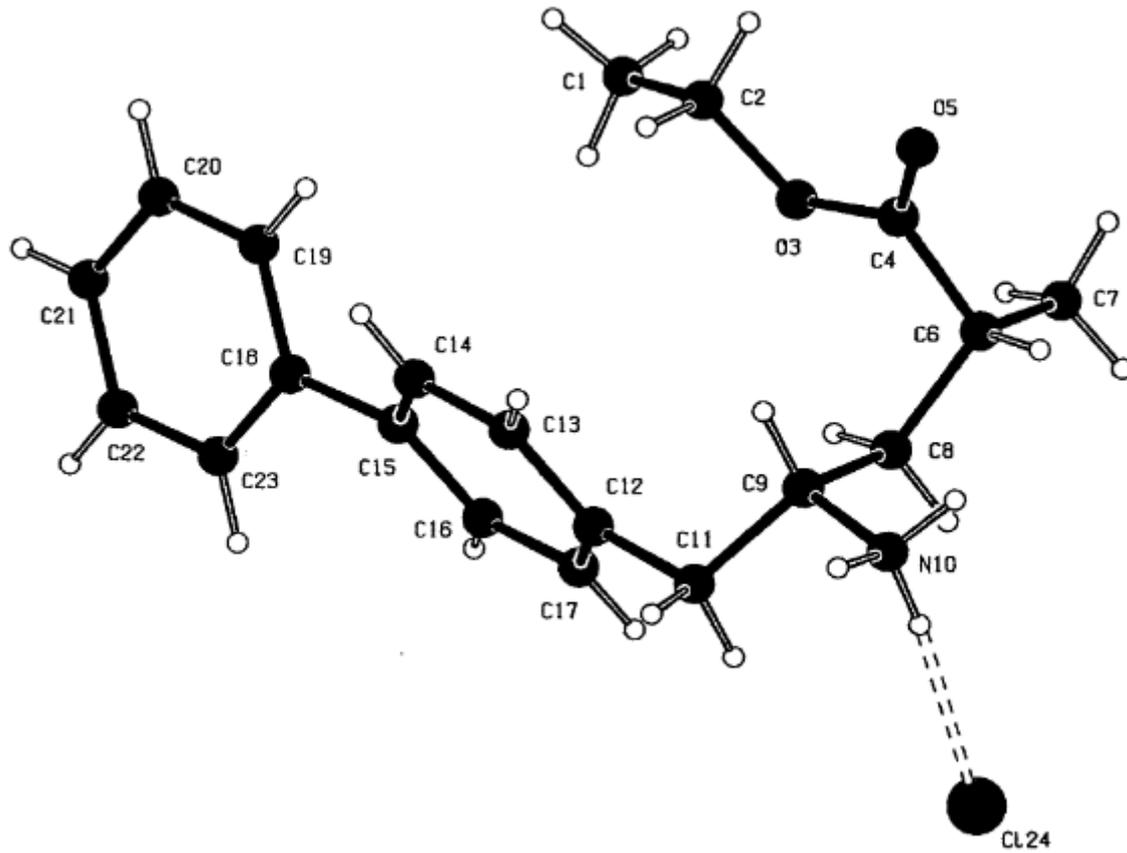


Figura 6b Estructura de rayos X del clorhidrato del éster etílico del ácido (2R, 4S)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metilpentanoico (3-a, R1 = R2 = H, R3 = Et)

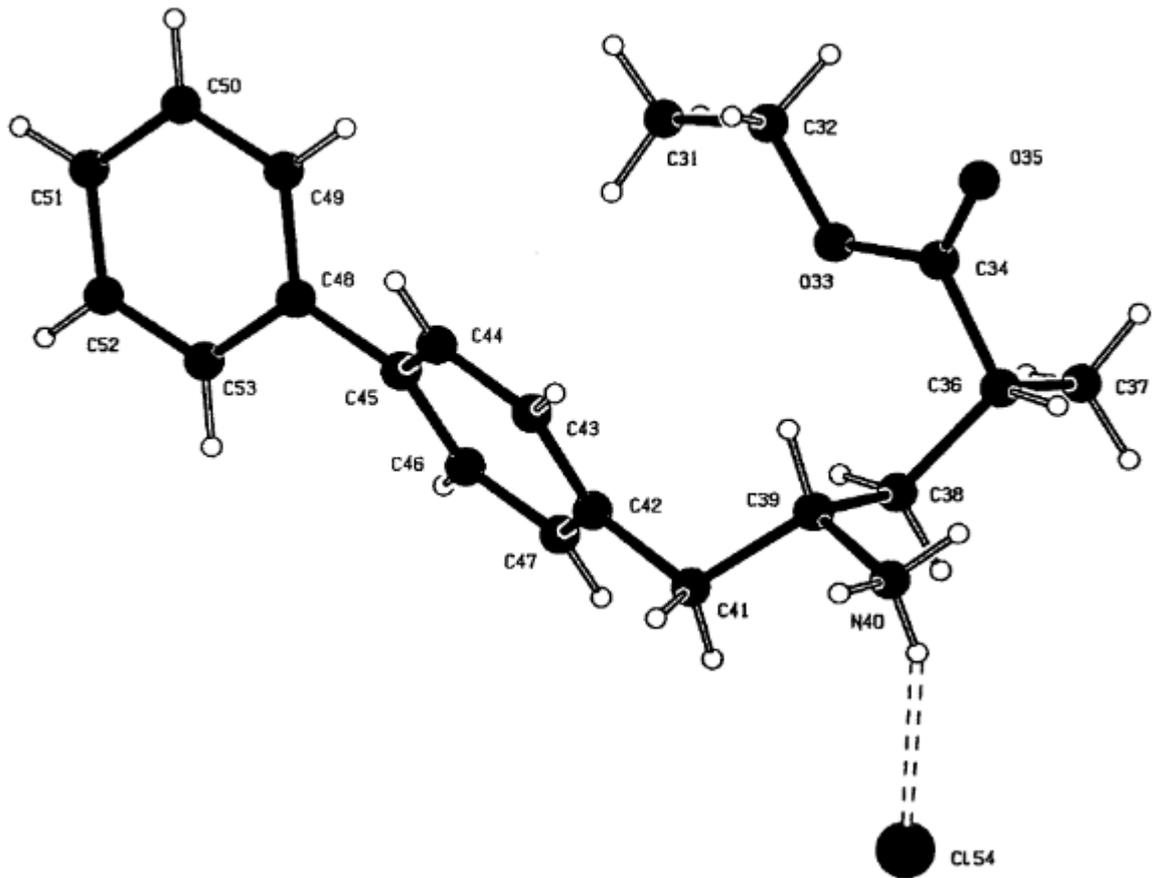


Figura 7 Estructura de rayos X de la (3R, 5S)-5-bifenil-4-ilmetil-3-metilpirrolidin-2-ona (2-a, R1=H)

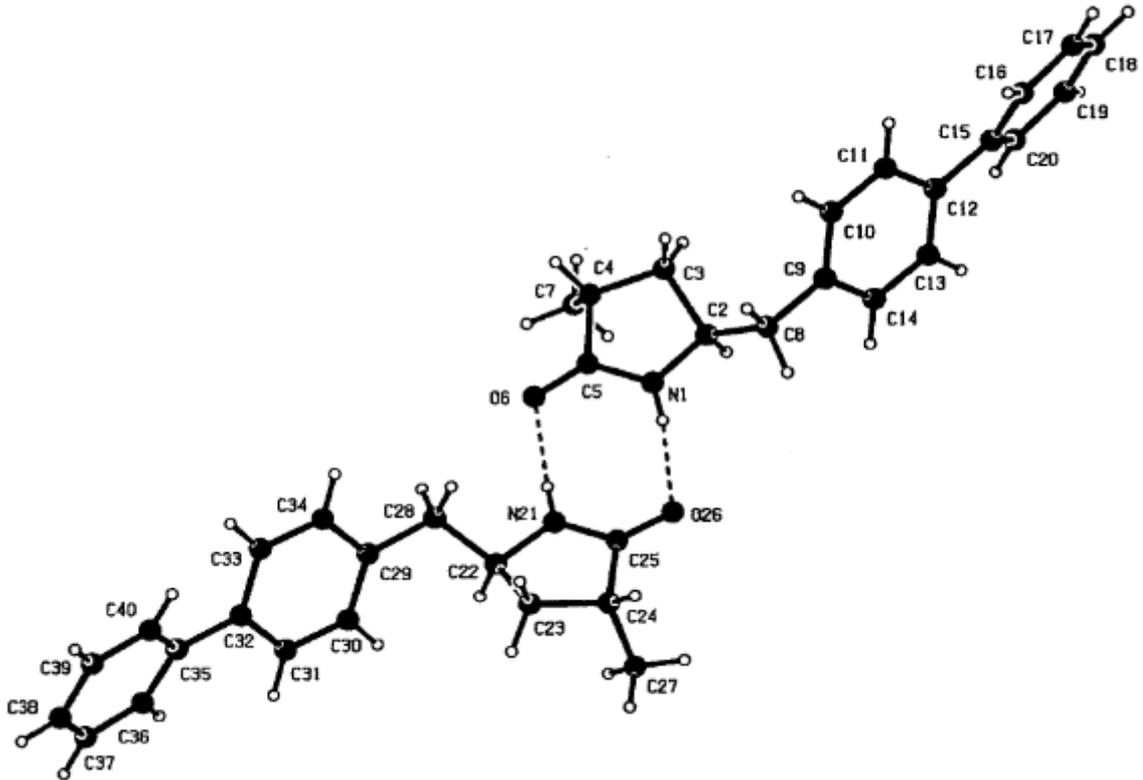


Figura 8 Estructura de rayos X del terc-butil éster del ácido (3R, 5S)-5-bifenil-4-ilmetil-3-metil-2-oxopirrolidina-1-carboxílico (2-a, R1 = BOC)

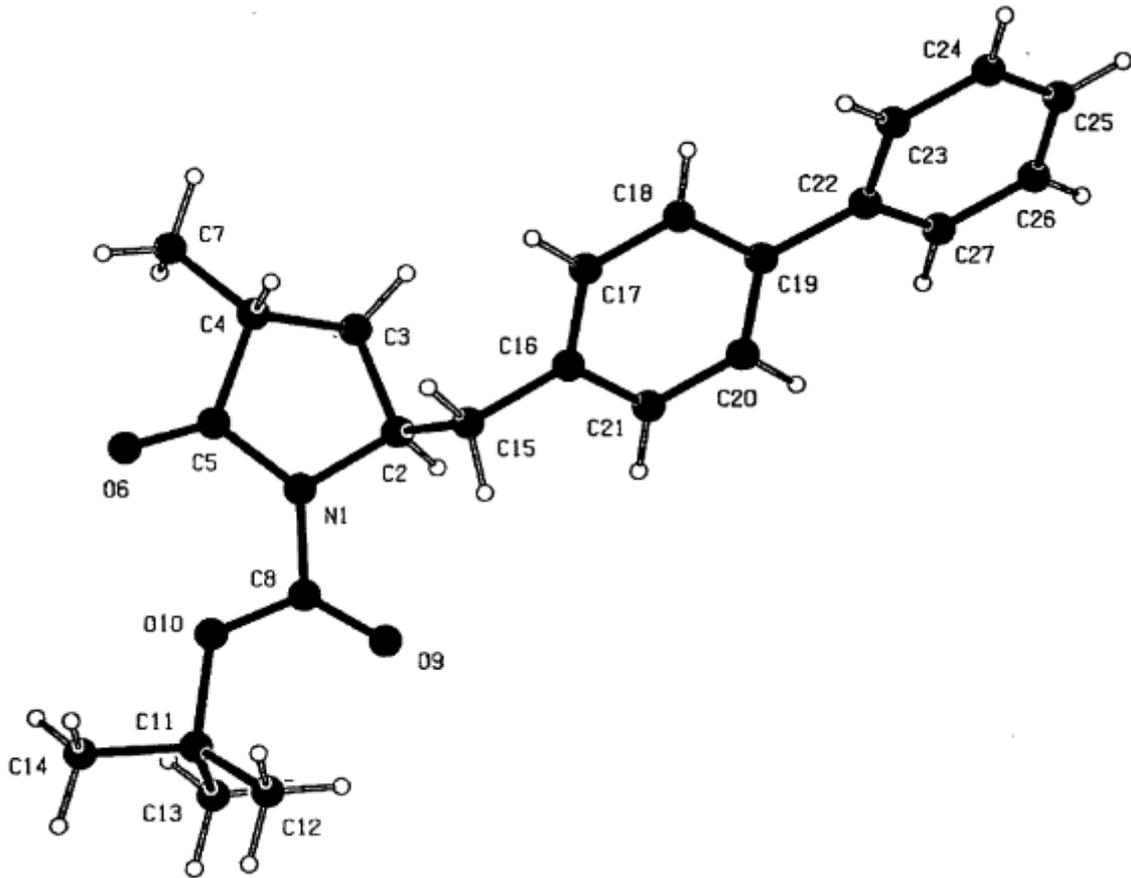


Figura 9 Estructura de rayos X de la (S)-5-bifenil-4-ilmetil-1-(2,2-dimetilpropionil)pirrolidin-2-ona (1-a, R1=pivaloilo)

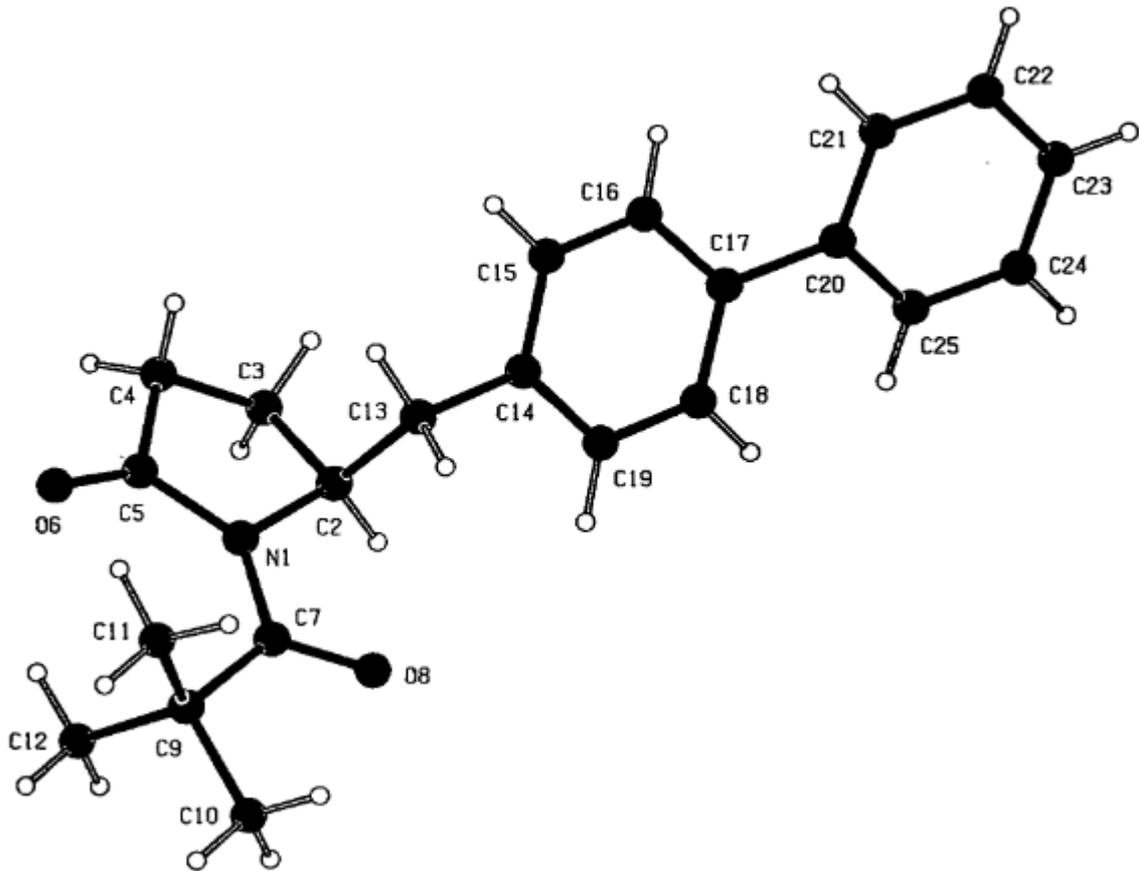


Figura 10 Estructura de rayos X del terc-butil éster del ácido (S)-5-bifenil-4-ilmetil-2-oxopirrolidina-1-carboxílico (1-a, R1 = BOC)

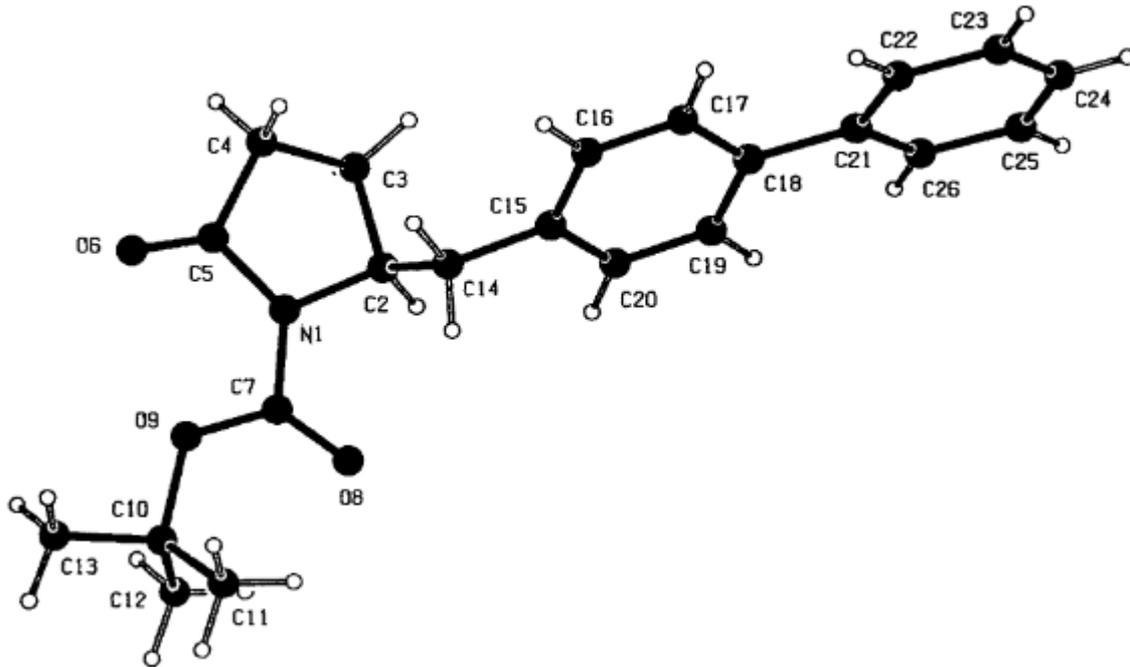


Figura 11 Estructura de rayos X del clorhidrato del éster etílico del ácido (S)-4-amino-5-bifenil-4-il-pentanoico (10-a, R5 = Et)

