

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 392**

51 Int. Cl.:

C07D 207/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2014** **PCT/EP2014/053057**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014** **WO14128094**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2014** **E 14706519 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017** **EP 2958893**

54 Título: **Síntesis asimétrica de una pirrolidina-2-carboxamida sustituida**

30 Prioridad:

21.02.2013 US 201361767395 P
27.11.2013 US 201361909520 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.08.2017

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

FISHLOCK, DANIEL;
GU, CHEN;
SHU, LIANHE;
REGE, PANKAJ, DEVDATTA y
SARMA, KESHAB

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 630 392 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).

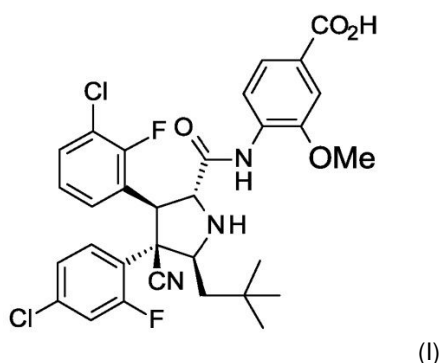
DESCRIPCIÓN

Síntesis asimétrica de una pirrolidina-2-carboxamida sustituida

5

Campo de la invención

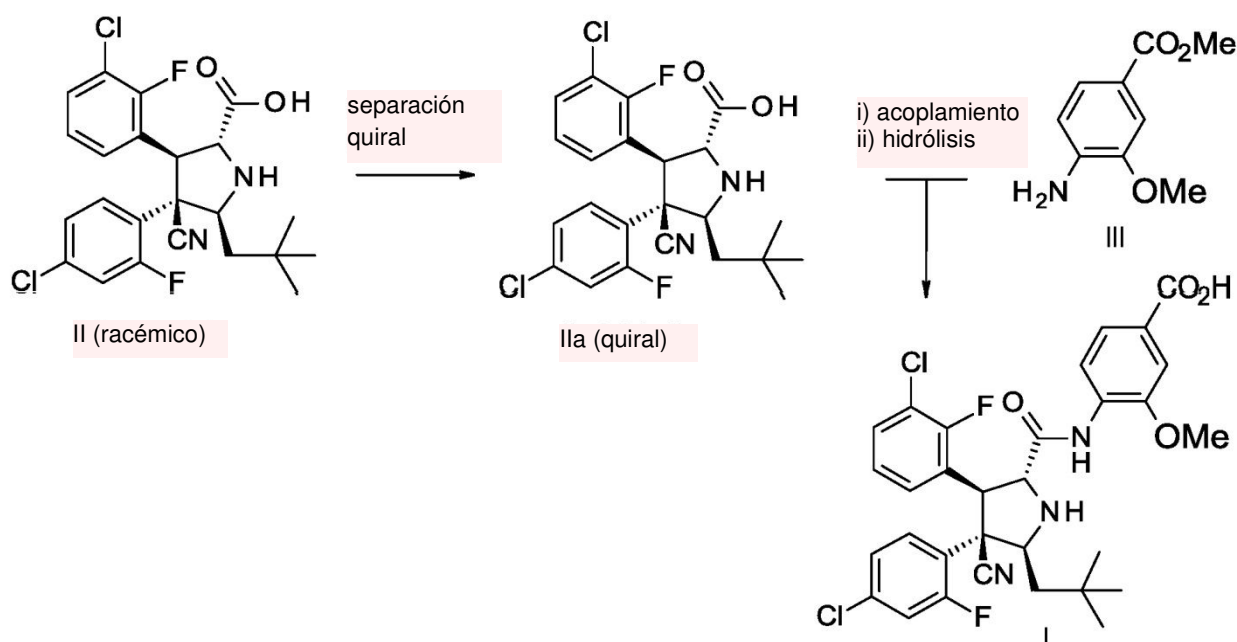
La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido 4-[[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxibenzoico de fórmula (I)



así como intermedios novedosos.

Antecedentes de la invención

El compuesto de fórmula I (designado en ocasiones en el presente documento como compuesto (I) o 5) es un antagonista no peptídico, altamente selectivo, de molécula pequeña de la interacción proteína-proteína entre MDM2 y la proteína supresora de tumores p53. La inhibición de MDM2, el antagonista celular principal de p53, da lugar a la activación de la ruta de p53 y a la apoptosis de células que portan posibles mutaciones oncogénicas. Esta estrategia terapéutica (inhibición de MDM2) está actualmente en desarrollo como una estrategia novedosa para el tratamiento del cáncer. En la solicitud de patente de EE. UU. n.º 12/702.402 se presentó una síntesis previa del compuesto I, en la que el compuesto IIa se obtiene a partir del racemato II mediante un procedimiento de cromatografía en columna quiral y se acopla con el compuesto III seguido de hidrólisis del éster para dar el compuesto I como se muestra en el esquema 1. El rendimiento total del compuesto (I) con respecto al material de partida del compuesto (IV) como se usa en el presente documento (véase, por ejemplo, el esquema 5) utilizando este procedimiento es de aproximadamente un 10 %. Sigue existiendo la necesidad de desarrollar procedimientos mejorados para la producción industrial a gran escala del compuesto (I).

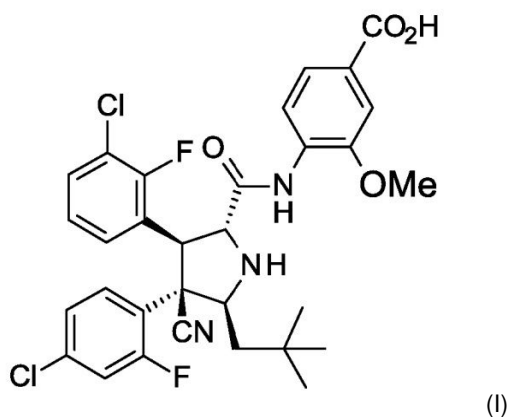


Esquema 1

El documento US 2012/0010235 A1 divulga procedimientos para la preparación de compuestos estructuralmente relacionados.

5 Sumario de la invención

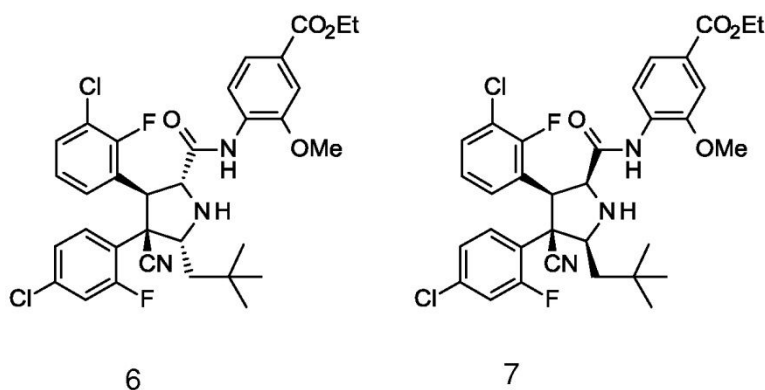
En un modo de realización, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la producción a gran escala del compuesto ácido 4-[[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxibenzoico que tiene la fórmula estructural



así como intermedios novedosos.

El procedimiento optimizado es funcionalmente más simple, tiene mayor producción, mayor rendimiento global y es más robusto y reproducible.

En otro modo de realización, se proporcionan isómeros estéricos de los ésteres etílicos del compuesto (I) que tienen las fórmulas (6) y (7).



Estos compuestos son intermedios en el presente procedimiento.

25 Breve descripción de las figuras

Figura 1: Fórmulas químicas de los ligandos utilizados para el cribado de ligandos de acuerdo con la tabla 1.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, los siguientes términos tendrán las siguientes definiciones.

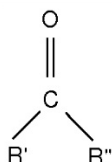
El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, incluyendo grupos que tienen de 1 hasta aproximadamente 7 átomos de carbono. En ciertos modos de realización, los sustituyentes alquilo pueden ser sustituyentes alquilo inferior. El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo hidrocarburo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace y que tiene de 2 a 6, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho "grupo alquenilo" son vinilo, etenilo, alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo.

Los términos "alcoxi", "alcoxilo" o "alcoxi inferior" se refieren a cualquiera de los grupos alquilo inferior anteriores que está unido al resto de la molécula por un átomo de oxígeno (RO-). Los grupos alcoxi inferior típicos incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, butiloxi y similares. También se incluyen dentro del significado de alcoxi múltiples cadenas laterales alcoxi, por ejemplo, etoxi etoxi, metoxi etoxi, metoxi etoxi etoxi y similares y cadenas laterales alcoxi sustituidas, por ejemplo, dimetilamino etoxi, dietilamino etoxi, dimetoxifosforil metoxi y similares. "Amino" significa el grupo -NH₂.

"Ariilo" significa un radical hidrocarburo carboxílico aromático monovalente, monocíclico o bicíclico, preferentemente un sistema de anillo aromático de 6-10 miembros. Los grupos ariilo preferentes incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tolilo y xililo.

"Carboxilo" o "carboxi" significa el grupo monovalente -COOH. "Carboxi alquilo inferior" significa -COOR, en el que R es alquilo inferior. "Carboxi alcoxi inferior" significa -COOROH, en el que R es alquilo inferior.



"Carbonilo" significa el grupo $\text{C}=\text{O}$, en el que R' y R'' pueden ser independientemente cualquiera de varios grupos químicos incluyendo alquilo.

El término "halógeno", como se usa en el presente documento, significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor y cloro.

"Heteroátomo" significa un átomo seleccionado de N, O y S.

"Heterociclo" o "anillo heterocíclico" significa un hidrocarburo no aromático monocíclico o bicíclico, sustituido o no sustituido, de 5 a 8 miembros, en el que de 1 a 3 átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo seleccionado de átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos incluyen pirrolidin-2-ilo; pirrolidin-3-ilo; piperidinilo; morfolin-4-ilo y similares, que a su vez pueden estar sustituidos.

"Hidroxil" o "hidroxilo" es un prefijo que indica la presencia de un grupo -O-H monovalente.

"Inferior", como en "alquenilo inferior", significa un grupo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

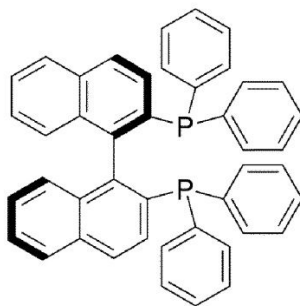
"Nitro" significa -NO₂.

"Oxo" significa el grupo =O.

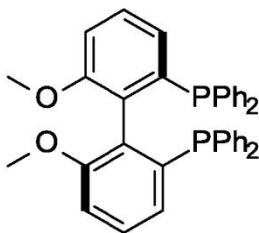
"Farmacéuticamente aceptable", tal como vehículo, excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable, significa farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto al que se administra el compuesto particular.

"CL/EM" significa cromatografía líquida/espectrometría de masas, es decir, un procedimiento para detectar el peso molecular de una mezcla de compuestos, por el que dicha mezcla en primer lugar se separa en los compuestos individuales usando cromatografía líquida y posteriormente se detecta el peso molecular de dichos compuestos por espectrometría de masas.

El compuesto (R)-BINAP tiene la siguiente estructura:



El compuesto (*R*)-MeOBIPHEP tiene la siguiente estructura:



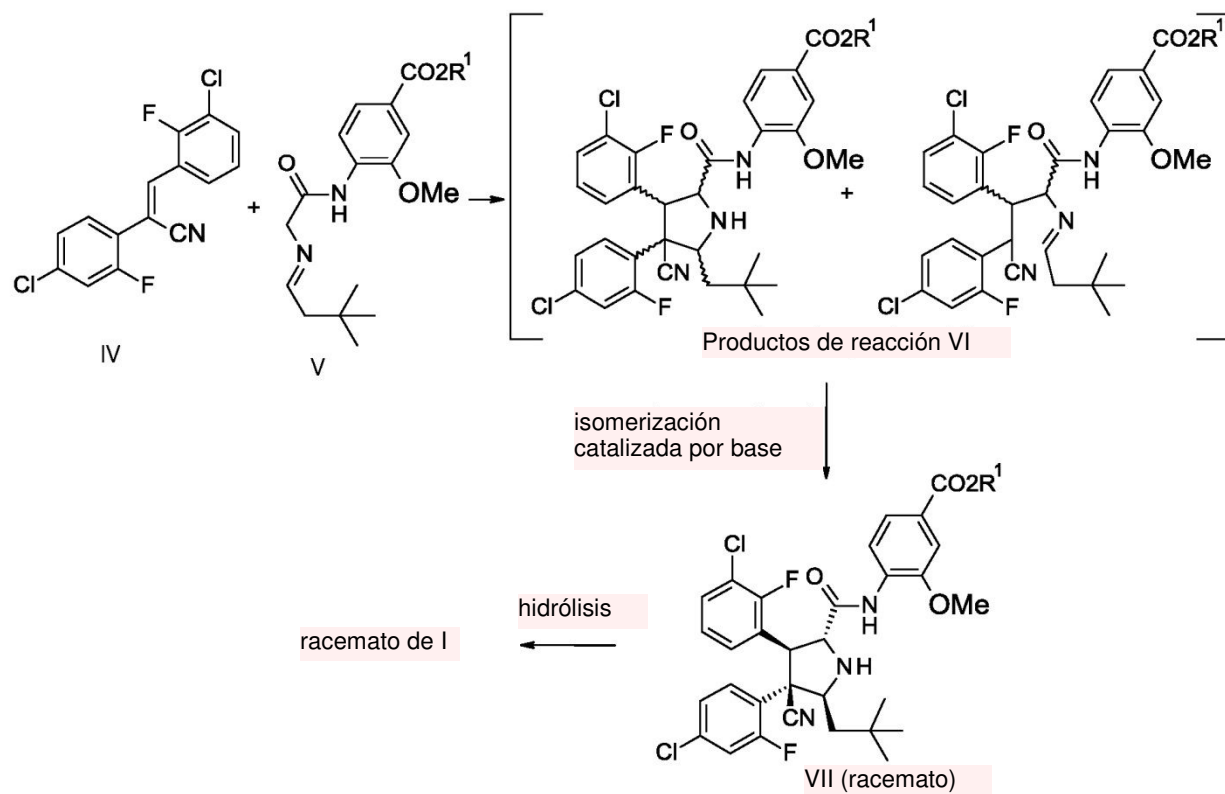
5

En general, la nomenclatura utilizada en la presente solicitud está basada en AUTONOM™ v.4.0, un sistema informatizado del Beilstein Institute para la generación de la nomenclatura sistemática IUPAC.

- 10 Si existe alguna discrepancia entre una estructura representada y el nombre dado a dicha estructura, debe concederse más importancia a la estructura representada. Además, si no se indica la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura, por ejemplo, con líneas en negrita o en trazos, debe interpretarse que la estructura o parte de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma. En los casos en los que se hayan separado las mezclas enantioméricas, se puede mencionado la estereoquímica para indicar la pureza quiral de los
- 15 productos finales, pero puede que la estereoquímica absoluta no esté confirmada necesariamente.

Se ha encontrado que los productos VI obtenidos de la reacción de (*Z*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (compuesto IV) con un éster del ácido (*E*)-4-[2-(3,3-dimetilbutilidenamino)acetamida]-3-metoxibenzoico (compuesto V) se someten a isomerización catalizada por base para dar el compuesto VII como

20 producto principal, como se muestra en el esquema 2. La hidrólisis del éster de V dio el racemato del compuesto I.

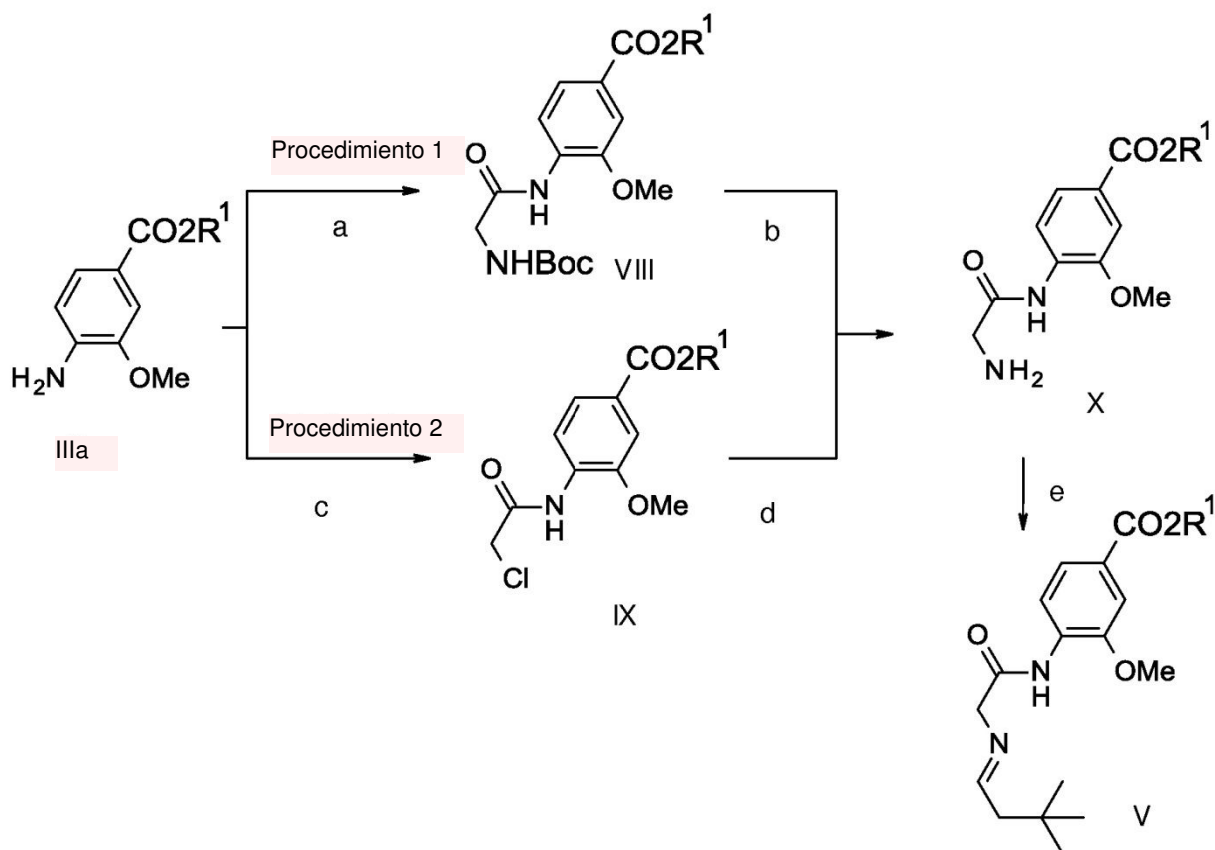


Esquema 2

- 5 R^1 en el esquema 2 es un grupo alquilo no terciario o bencilo u otro grupo protector de éster. La preparación del compuesto IV se presentó en la solicitud de patente de EE. UU. n.º 12/702.402.

La síntesis del compuesto V se describe en el esquema 3. El procedimiento 1 se presentó previamente en el documento WO 2012/022707 para la preparación del correspondiente éster metílico del compuesto V. El intermedio

10 X se puede aislar como una sal, por ejemplo, como la sal clorhidrato.

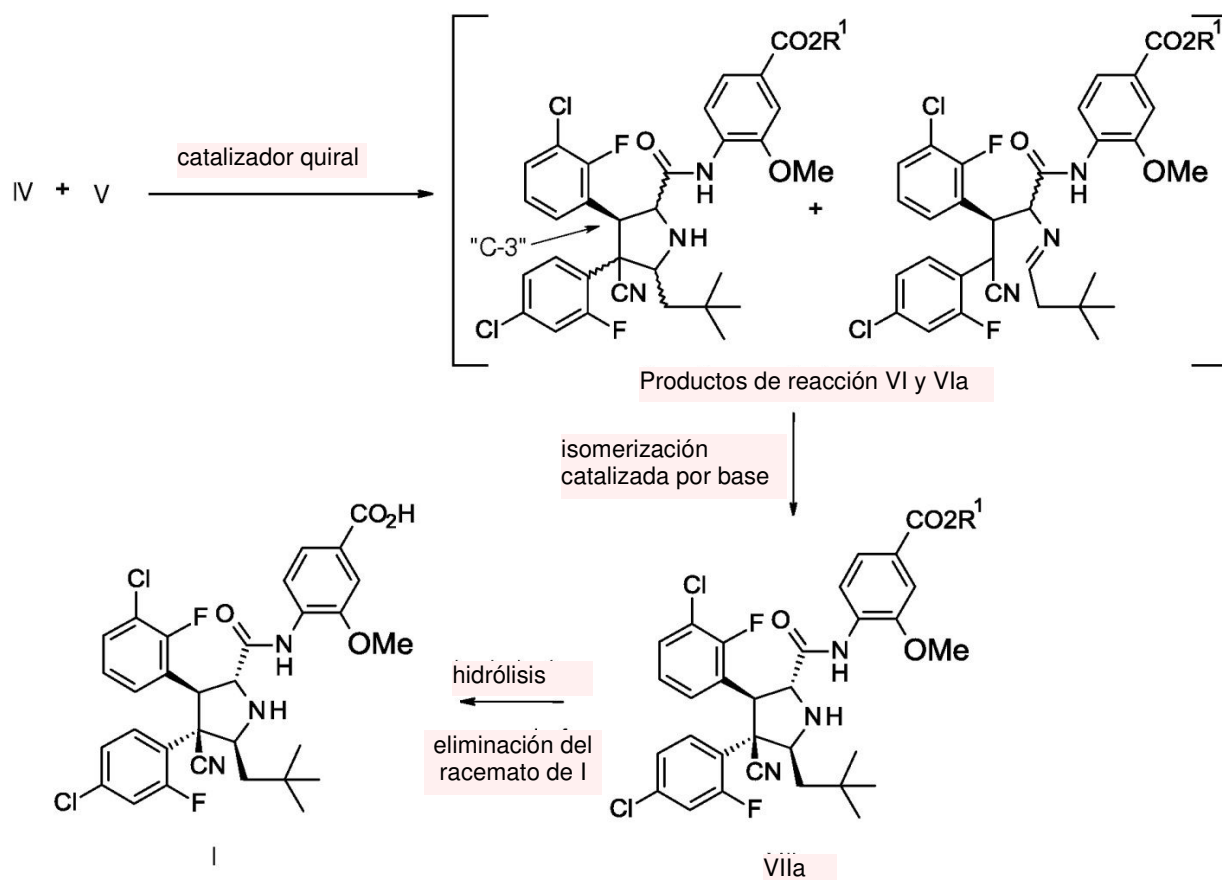


Reactivos y condiciones

- 5 a. Glicina N-prottegida, reactivo activador de ácido carboxílico
- b. Condiciones de eliminación del grupo N-protector compatibles con amida y éster
- 10 c. Haluro de haloacetilo (por ejemplo, cloruro de cloroacetilo o bromuro de bromoacetilo), base
- d. Amoníaco o hidróxido de amonio, disolvente aprótico polar, menos de 30 °C
- e. 3,3-Dimetilbutiraldehído, base (por ejemplo, amina terciaria)

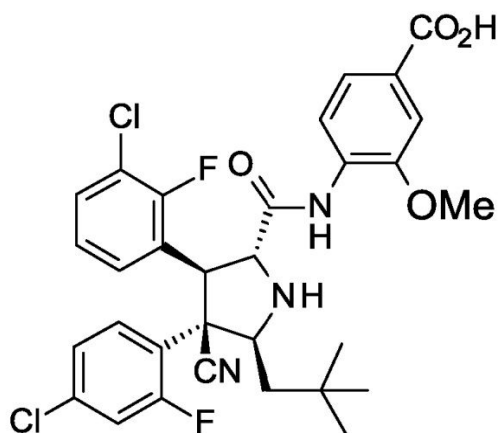
Esquema 3

De acuerdo con la presente invención, el uso de un catalizador quiral en la reacción del compuesto IV con el compuesto V puede dar lugar a una cierta inducción quiral en la posición "C-3" de los productos de reacción, es decir, los compuestos VI, como se muestra en el esquema 4. La posterior isomerización catalizada por base entonces podría proporcionar un producto VIIa enantioméricamente enriquecido si el centro quiral recién establecido en la posición "C-3" no experimentase epimerización. Así resultó en este caso. Se encontró que la recrystalización del producto VIIa enantioméricamente enriquecido proporcionaba el compuesto VIIa enantioméricamente puro. De forma alternativa, después de la hidrólisis del producto VIIa enantioméricamente enriquecido, la pureza enantiomérica del compuesto I aumentó de manera sorprendentemente fácil mediante precipitación selectiva y eliminación del racemato del compuesto I como la forma ácida o como una sal, tal como la sal de litio.



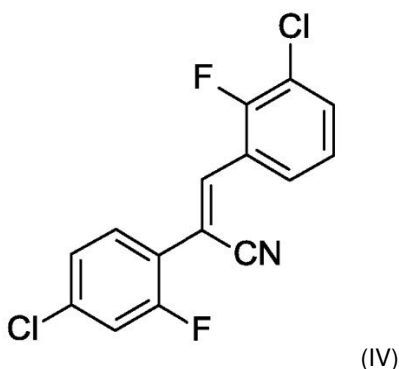
Esquema 4

- 5 Se encontró que dos sistemas de catálisis quiral distintos que utilizaban plata y cobre, respectivamente, eran particularmente eficaces. Los nuevos procedimientos basados en estos sistemas de catálisis quiral son funcionalmente más simples, tienen mayor producción, mayor rendimiento global y son más robustos y reproducibles.
- 10 Por lo tanto, en un modo de realización, se proporciona un procedimiento para la producción del compuesto (I)

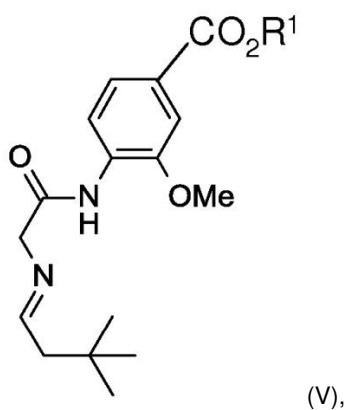


(I),

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



con un compuesto de fórmula



en presencia de un catalizador quiral de plata o cobre; en la que

R¹ es un grupo alquilo no terciario o bencilo u otro grupo protector de éster.

El procedimiento que usa una catálisis quiral basada en plata se describe en el esquema 5.

Reacción de IV y V:

o Fuente de plata adecuada: plata(I) (por ejemplo, acetato de plata).

o Ligandos adecuados: cualquier fosfina quiral o fosfina bidentada (por ejemplo, PPh₃, *R*- o *S*-BINAP, *R*-BINAP, *R*- o *S*-MeOBIPHEP) u otro ligando quiral capaz de coordinarse con metal de plata.

o Disolventes adecuados: disolventes apróticos no polares (por ejemplo, THF, Me-THF, tolueno).

o Base adecuada: ninguna o una amina no nucleófila.

o Intervalo de temperatura adecuado: de aproximadamente -10 hasta aproximadamente 20 °C.

Isomerización a VIIa:

o Base adecuada: aminas fuertes (por ejemplo, DBU); o, en condiciones heterogéneas, una base insoluble, tal como LiOH anhidro.

o Disolventes adecuados: disolventes apróticos no polares (por ejemplo, THF, Me-THF, tolueno).

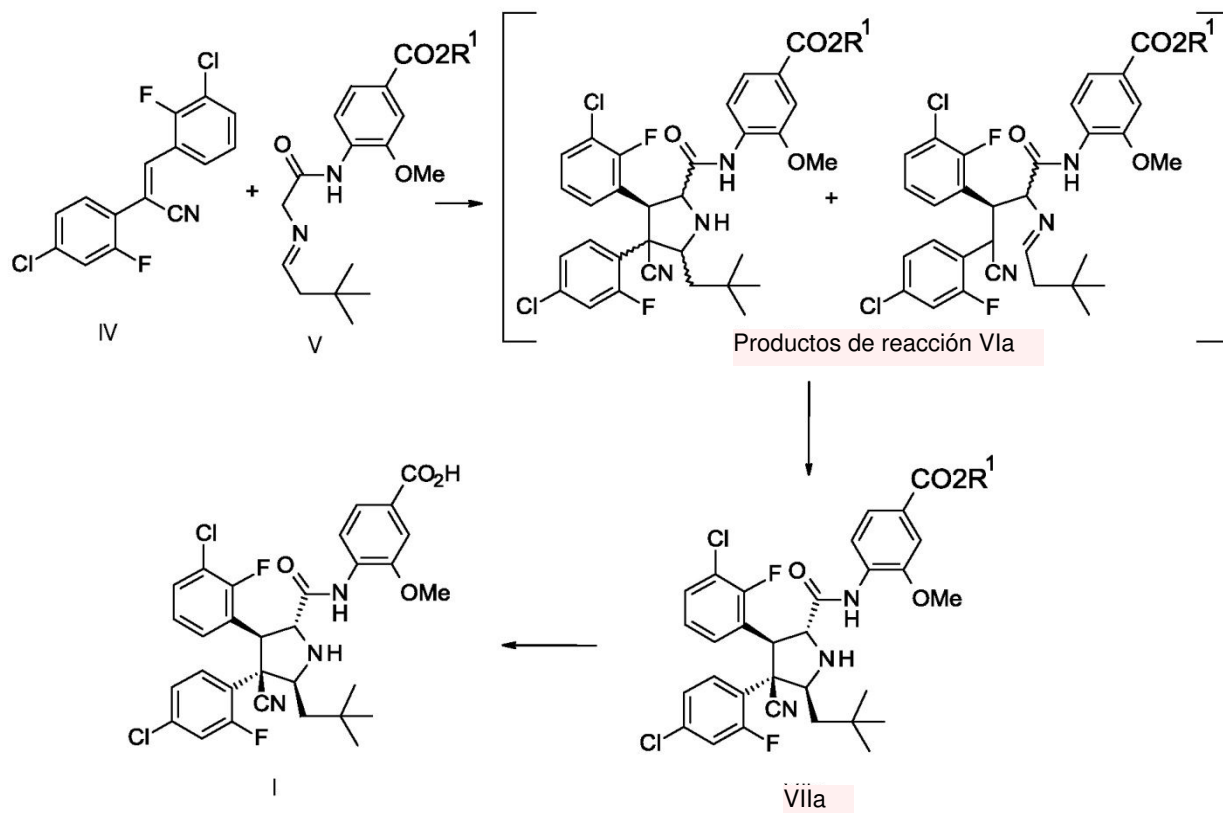
o Intervalo de temperatura: de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 80 °C.

Hidrólisis y aislamiento del compuesto I

o Base adecuada: cualquier hidróxido.

o Disolventes adecuados: cualquier disolvente con miscibilidad en agua, por ejemplo, alcoholes, THF.

o Intervalo de temperatura: de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 80 °C.



Esquema 5

La reacción asimétrica catalizada por plata del compuesto IV y el compuesto V dio una mezcla compleja de productos VIIa, pero con rendimientos globales superiores del compuesto (I) (basado en el compuesto IV) cuando se compara con el procedimiento de reacción descrito en el esquema 1 anterior. El análisis por CL/EM de la reacción indicó que la mayoría de los productos tienen el peso molecular esperado.

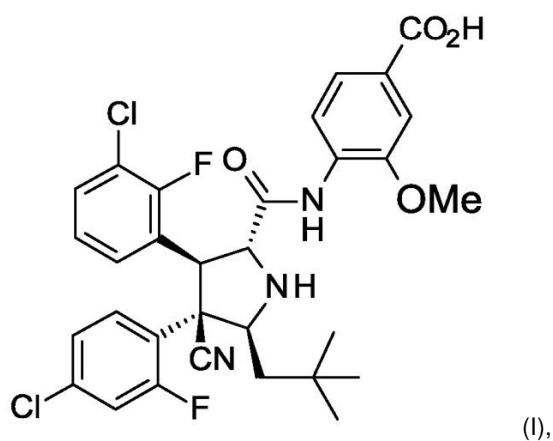
Por lo tanto, en un modo de realización, se proporciona el procedimiento para preparar el compuesto (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) y (V) como se divulga anteriormente, en el que el catalizador de plata quiral se selecciona de un complejo formado por acetato de plata(I) junto con una fosfina quiral o fosfina bidentada, tal como PPh₃, *R*- o *S*-BINAP, *R*-BINAP, *R*- o *S*-MeOBIPHEP.

En otro modo de realización más, el catalizador de plata quiral se selecciona de un complejo formado por acetato de plata(I) junto con *R*- o *S*-BINAP.

En otro modo de realización más, el catalizador de plata quiral se selecciona de un complejo formado por acetato de plata(I) junto con *R*- o *S*-MeOBIPHEP.

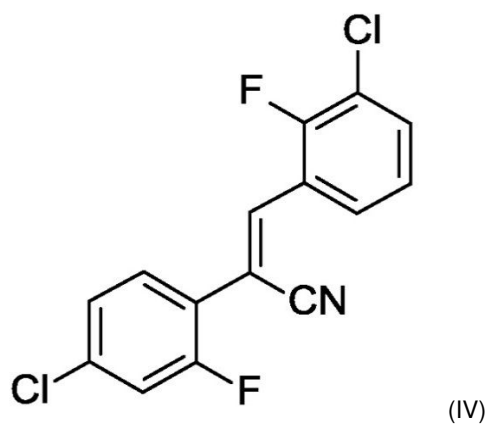
En otro modo de realización más, R¹ es metilo o etilo.

En otro modo de realización, se proporciona un procedimiento para producir un compuesto de fórmula

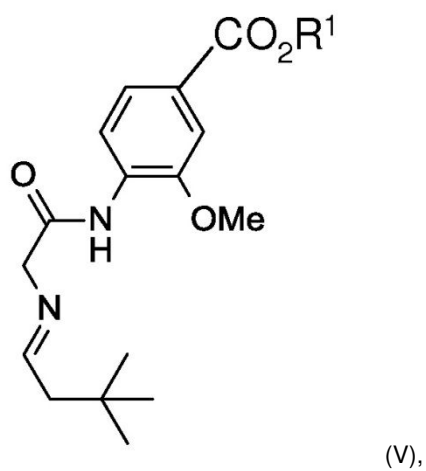


que comprende

- 5 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



- 10 con un compuesto de fórmula (V)



en presencia de un catalizador de plata;

- 20 b) isomerizar el producto de (a) mediante reacción con una base adecuada seleccionada de una amina fuerte o con una base insoluble en los disolventes anteriores en un intervalo de temperatura de aproximadamente 20 a 80 °C; y

c) hidrolizar el producto de (b) en cualquier hidróxido adecuado en un disolvente que tenga miscibilidad en agua a una temperatura entre aproximadamente 20 y aproximadamente 80 °C para obtener un compuesto de fórmula I; en la que

R^1 es un grupo alquilo no terciario o bencilo u otro grupo protector de éster.

Dentro de este modo de realización, se proporciona el procedimiento anterior en el que R^1 es metilo o etilo. También dentro de este modo de realización, el catalizador de plata de la etapa a) es acetato de plata(I) en combinación con cualquier ligando capaz de coordinarse con metal de plata. En un modo de realización preferente, los ligandos son ligandos de fosfina quiral o fosfina bidentada seleccionados de PPh_3 , *R*- o *S*-BINAP, *R*-BINAP, *R*- o *S*-MeOBIPHEP. En un modo de realización más preferente, los ligandos son *R*- o *S*-MeOBIPHEP. Los disolventes adecuados en la etapa a) son disolventes apróticos no polares tales como, por ejemplo, THF, Me-THF o tolueno. La reacción de la etapa a) se lleva a cabo en ausencia de una base o en presencia de aminas no nucleófilas y a una temperatura que varía de aproximadamente -10 hasta aproximadamente 20 °C.

En otro modo de realización se proporciona el procedimiento anterior, en el que la base insoluble de la etapa b) es LiOH anhidro; y el "hidróxido adecuado" de la etapa c) es hidróxido de sodio (NaOH) acuoso.

El procedimiento que usa una catálisis quiral basada en cobre se describe en el esquema 6.

Reacción de IV y V:

o Fuente de cobre adecuada: cobre(I) o cobre(II) (por ejemplo, acetato de cobre(I))

o Ligandos adecuados: cualquier fosfina quiral o fosfina bidentada (por ejemplo, PPh_3 , *R*- o *S*-BINAP, *R*-BINAP, *R*- o *S*-MeOBIPHEP) u otro ligando quiral capaz de coordinarse con metal de cobre.

o Disolventes adecuados: disolventes apróticos no polares (por ejemplo, THF, Me-THF, tolueno).

o Base adecuada: ninguna o una amina no nucleófila.

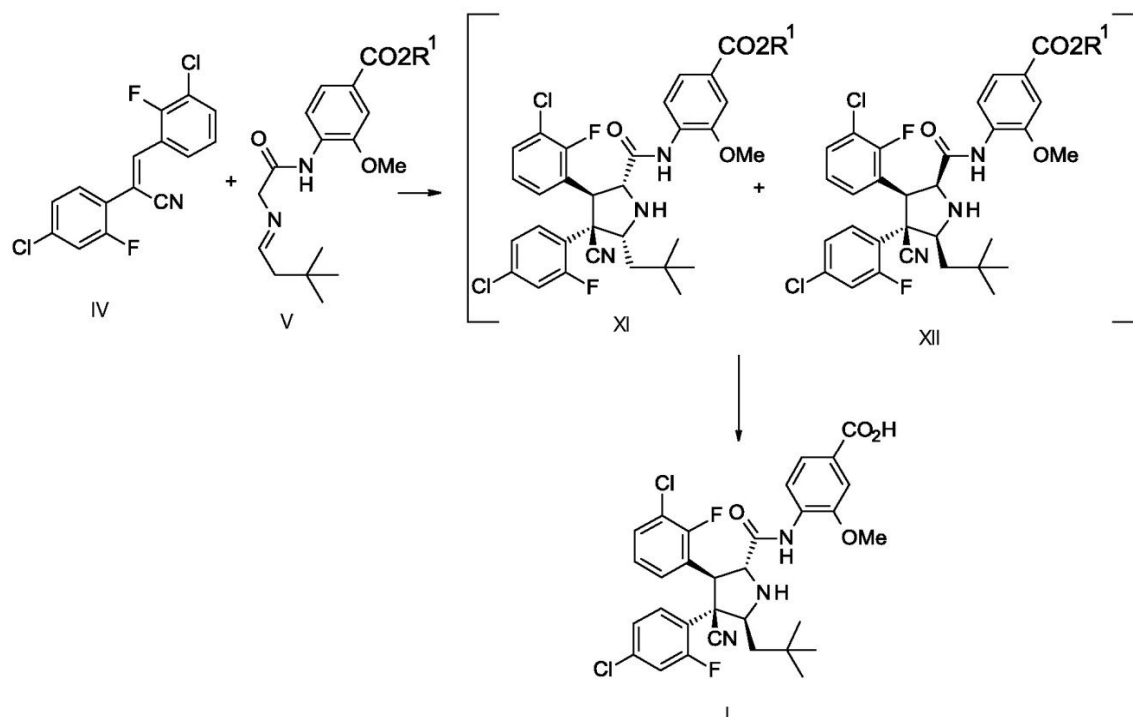
o Intervalo de temperatura adecuado: de aproximadamente 0 hasta aproximadamente 40 °C.

Hidrólisis/isomerización al compuesto I

o Base adecuada: cualquier hidróxido.

o Disolventes adecuados: cualquier disolvente con miscibilidad en agua, por ejemplo, alcoholes, THF.

o Intervalo de temperatura: de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 80 °C.



Esquema 6

5 La reacción asimétrica catalizada por cobre del compuesto IV y el compuesto V dio un perfil de producto bastante diferente en comparación con la reacción que utiliza un catalizador basado en plata y rendimientos globales incluso mayores de hasta aproximadamente un 69 % del compuesto (I) basado en el compuesto (IV). La reacción generó principalmente dos isómeros, el compuesto XI y el compuesto XII. Se encontró que estos isómeros se sometieron a epimerización en las condiciones de hidrólisis para dar el compuesto I.

10 Puesto que el producto exo (compuesto XI) se puede obtener con alta enantioselectividad y es un precursor conocido del compuesto (I), otro objetivo de la presente invención ha sido mejorar la formación de este isómero durante la etapa a) de cicloadición [3+2]. Por lo tanto, se llevaron a cabo estudios de cribado utilizando los compuestos IV y V en los que R¹ es metilo y etilo. Sin embargo, la elección de cualquiera de estos grupos no tuvo impacto en las selectividades de los productos. Los datos mostrados en la tabla 1 a continuación se obtuvieron con R¹ siendo etilo (Et). Para el cribado, las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno con un 1 o 2 % molar de Cu(OAc)₂ como catalizador y (*R*)-BINAP como ligando en 6 volúmenes de los disolventes. Dado que la reducción de la temperatura de reacción a 0 °C dio lugar a una velocidad de reacción significativamente más lenta sin ningún efecto beneficioso para las selectividades, todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente.

20 Los estudios de cribado comenzaron con la investigación del efecto del disolvente, y se examinaron THF, MeTHF, CPME, diclorometano y tolueno. Se obtuvo una escasa selectividad (~45 % de área) para el isómero exo en diclorometano. En CPME, MeTHF y tolueno, las reacciones dieron los aductos exo en un ~80 % de área en comparación con un ~75 % de área para las reacciones en THF. Se seleccionó MeTHF para las investigaciones posteriores, ya que la reacción es más rápida en este disolvente que en CPME y tolueno.

25 La reacción del compuesto (IV) con el compuesto (V) (R¹ = Et, **3**) transcurrió más lentamente en ausencia de base, y el análisis por HPLC mostró un nivel más alto de intermedios no identificados. La formación de estos intermedios se suprimió parcialmente con una cantidad catalítica de base. Se sometieron a prueba tres bases, trietilamina, DIPEA y DABCO, y funcionaron igualmente bien. Un equivalente de la base fue suficiente para que la reacción se completara en 24 h, y no se observó ninguna mejora adicional cuando se utilizó una cantidad en exceso de base.

30 Dado que tanto las sales de Cu(I) como las de Cu(II) son capaces de catalizar la cicloadición [3+2] en ausencia de un ligando, es importante preformar el complejo de metal/ligando para minimizar las reacciones de fondo. Normalmente, se mezclaron Cu(OAc)₂ y (*R*)-BINAP en MeTHF y se agitaron durante 2 a 3 h antes de la adición de los sustratos. En estas condiciones, en la mezcla en bruto, la proporción exo:endo fue de ~10: 1. El corto periodo de envejecimiento del catalizador (por ejemplo, < 30 min) dio lugar a una reacción incompleta y a una escasa selectividad exo:endo (~3: 5). Por el contrario, un mayor periodo de envejecimiento del catalizador (por ejemplo, 20 h) dio como resultado una reacción más rápida (7 h frente a toda la noche) y una proporción exo:endo mejorada de ~20: 1. Sin embargo, el porcentaje total de los isómeros secundarios se mantuvo en un 10-12 % de área. La proporción exo:endo mejorada no dio lugar a un mejor rendimiento aislado para el compuesto (I) al final.

El cribado de ligandos se realizó con $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,0 % molar), ligando de fosfina (1,1 % molar) y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA, 1 equiv.) en MeTHF a temperatura ambiente durante 2 días para garantizar la conversión completa. Todas las reacciones dieron el compuesto (XI) o (XII) ($\text{R}^1 = \text{Et}$) como productos principales (tabla 1), aunque el nivel de otros isómeros secundarios varió ligeramente. Las mezclas de reacción se trataron a continuación con hidróxido de sodio (NaOH) acuoso para convertir tanto el compuesto (XI) como el compuesto (XII) ($\text{R}^1 = \text{Et}$; **6** y **7**) en el compuesto (I). La mezcla resultante se analizó por HPLC quiral.

Como se resume en la tabla 1, en general, las reacciones con una mayor selectividad para el isómero exo del compuesto (XI) ($\text{R}^1 = \text{Et}$, **6**) (entradas 1, 3, 5-7, 14-18) también dieron un mayor exceso enantiomérico (ee) para el compuesto (I). El mejor ee obtenido fue de un 90,7 % (entrada 3) con el ligando 22, en comparación con un 89,0 % de ee con (*R*)-BINAP (entrada 18). Sin embargo, el aumento de la enantioselectividad es sólo menor y, en última instancia, el ligando 22 tiene otras desventajas (por ejemplo, costes) cuando se utiliza en la producción industrial a gran escala.

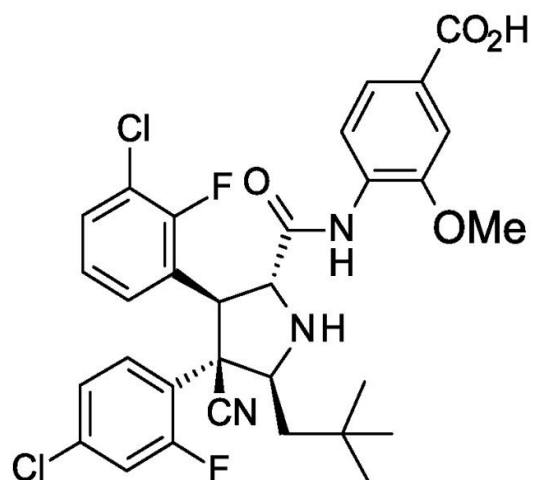
Tabla 1. Resultado de HPLC del cribado de ligandos

Entrada	Ligando	Área de HPLC XI: XII	ee del compuesto (I) después de la hidrólisis/isomerización
1	20	91: 9	80,8
2	21	29: 71	25,4
3	22	94: 6	90,7
4	23	9: 91	39,8
5	24	90: 10	83,2
6	25	94: 6	83,8
7	26	94: 6	86,3
8	27	86: 14	66,4
9	28	10: 90	77,9
10	29	47: 53	-20,0
11	30	56: 44	-58,0
12	31	68: 32	60,0
13	32	86: 14	71,3
14	33	90: 10	83,0
15	11	93: 7	84,0
16	34	91: 9	84,8
17	35	92: 8	86,0
18	(<i>R</i>)-BINAP	91: 9	89,0

R^1 en los compuestos (XI) y (XII) es etilo (Et). Estos compuestos se llamaron **6** y **7**, respectivamente, en el ejemplo 5. El compuesto (I) se llama **5** en los ejemplos 4, 5 y 6.

Las estructuras químicas de los ligandos se muestran en la figura 1.

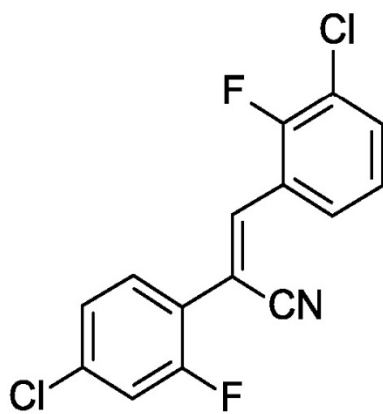
Por lo tanto, en un modo de realización, se proporciona un procedimiento para la producción del compuesto (I)



(I),

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

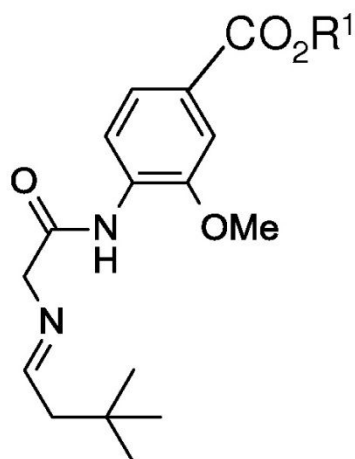
5



(IV)

con un compuesto de fórmula (V)

10



(V),

en presencia de un catalizador quiral de cobre; en la que

5 R^1 es un grupo alquilo no terciario o bencilo u otro grupo protector de éster.

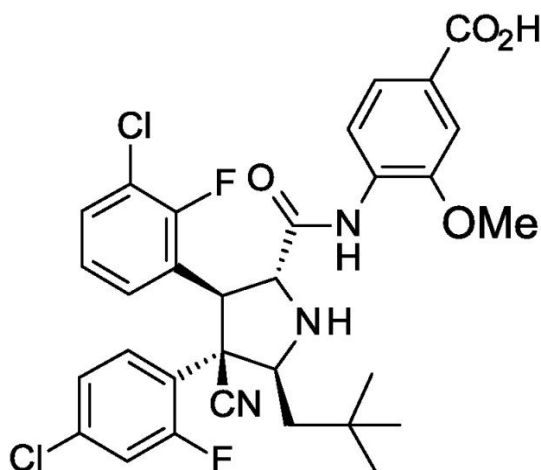
En otro modo de realización, el catalizador de cobre quiral se selecciona de un complejo formado por acetato de cobre(I) junto con una fosfina quiral o fosfina bidentada, tal como PPh_3 , *R*- o *S*-BINAP, *R*-BINAP, *R*- o *S*-MeOBIPHEP.

10 En otro modo de realización más, el catalizador de cobre quiral se selecciona de un complejo formado por acetato de cobre(I) junto con *R*- o *S*-BINAP.

15 En otro modo de realización más, el catalizador de cobre quiral se selecciona de un complejo formado por acetato de cobre(I) junto con *R*-BINAP.

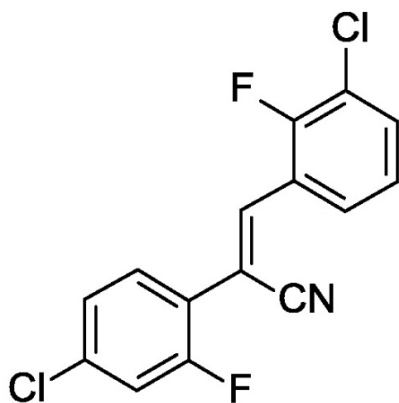
En otro modo de realización, R^1 en la formación catalizada por cobre del compuesto (I) es un alquilo lineal seleccionado de metilo, etilo, propilo o butilo; preferentemente metilo o etilo.

20 En otro modo de realización, se proporciona un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I)



(I),

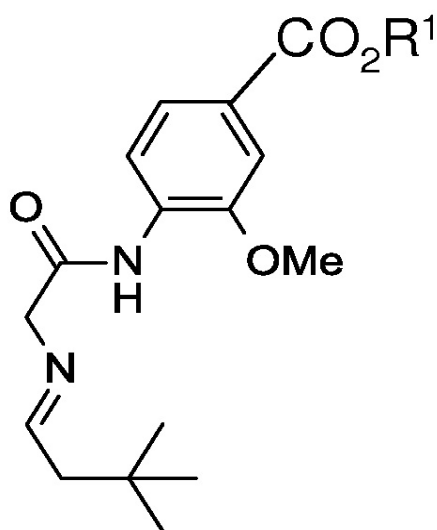
25 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

con un compuesto de fórmula (V)

5



(V),

en presencia de una fuente de cobre adecuada;

10

b) isomerizar el producto de (a) mediante reacción con una base adecuada seleccionada de una amina fuerte o con una base insoluble en los disolventes anteriores y en el intervalo de temperatura anterior; y

15

c) hidrolizar el producto de (b) en cualquier hidróxido adecuado en un disolvente que tenga miscibilidad en agua a una temperatura de aproximadamente 20 °C hasta aproximadamente 80 °C para obtener un compuesto de fórmula I; en la que

R¹ es un grupo alquilo no terciario o bencilo u otro grupo protector de éster.

20

En este modo de realización, la fuente de cobre de la etapa de procedimiento a) es cobre(I) o cobre(II) tal como, por ejemplo, acetato de cobre(I), en combinación con cualquier fosfina quiral o fosfina bidentada u otro ligando quiral capaz de coordinarse con metal de cobre. Además, dentro de este modo de realización, dichos ligandos se seleccionan preferentemente de PPh₃, *R*- o *S*-BINAP, *R*-BINAP, *R*- o *S*-MeOBIPHEP. En un modo de realización más preferente, el ligando se selecciona de *R*- o *S*-BINAP.

25

En otro modo de realización, se proporciona el procedimiento anterior en el que la fuente de cobre de la etapa a) es un catalizador de cobre quiral preparado a partir de un complejo que consiste en acetato de cobre(I) y el ligando *R*-BINAP, y la etapa de reacción a) se lleva a cabo en un disolvente no polar o aprótico, opcionalmente junto con una base seleccionada de trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) en un

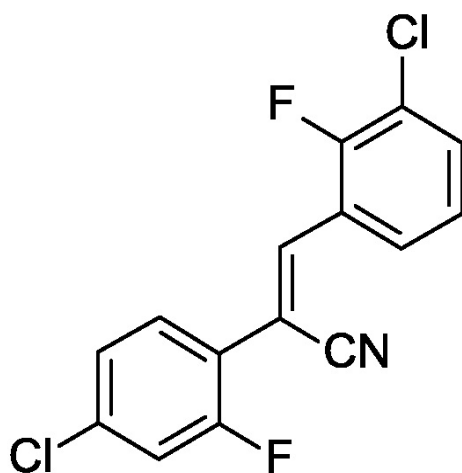
intervalo de temperatura de aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 40 °C. Dentro de este modo de realización, es especialmente preferente el uso de DIPEA.

5 En otro modo de realización, se proporciona la secuencia de reacción catalizada por cobre anterior de a) a c) en la que la base insoluble de la etapa de reacción b) es LiOH anhidro.

En otro modo de realización, se proporciona la secuencia de reacción catalizada por cobre anterior de a) a c) en la que el hidróxido adecuado en la etapa de reacción c) es NaOH acuoso.

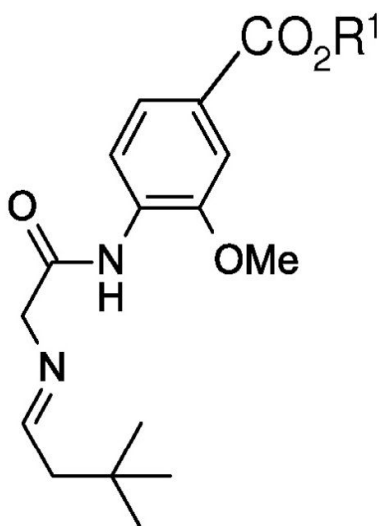
10 En otro modo de realización, se proporciona un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

con un compuesto de fórmula (V)



(V),

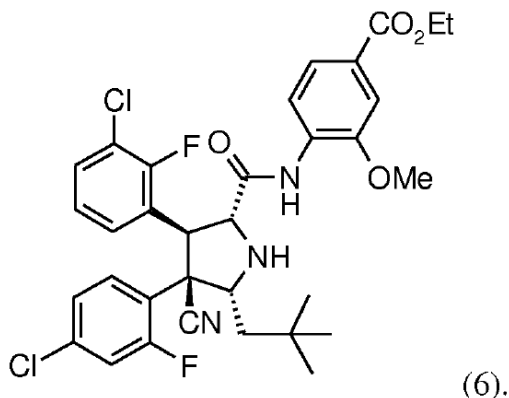
25 en presencia de un catalizador formado por acetato de cobre(I) y *R*-BINAP en MeTHF; opcionalmente en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) y a una temperatura en el intervalo de temperatura de aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 40 °C;

b) isomerizar el producto de (a) mediante reacción con una base adecuada seleccionada de una amina fuerte o con una base insoluble en los disolventes anteriores y en el intervalo de temperatura anterior; y

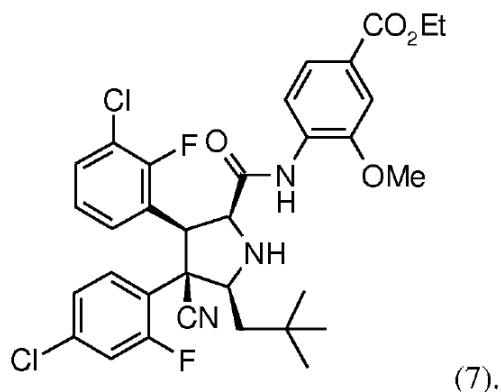
5 c) hidrolizar el producto de (b) en cualquier hidróxido adecuado en un disolvente que tenga miscibilidad en agua a una temperatura de aproximadamente 20 °C hasta aproximadamente 80 °C para obtener un compuesto de fórmula I; y en la que

R¹ es metilo o etilo.

10 Los compuestos de las fórmulas (6) y (7) son productos intermedios en el procedimiento de acuerdo con la presente invención. Por lo tanto, en otro modo de realización más, se proporciona el compuesto de fórmula (6)



15 En otro modo de realización, se proporciona el compuesto intermedio de fórmula (7)



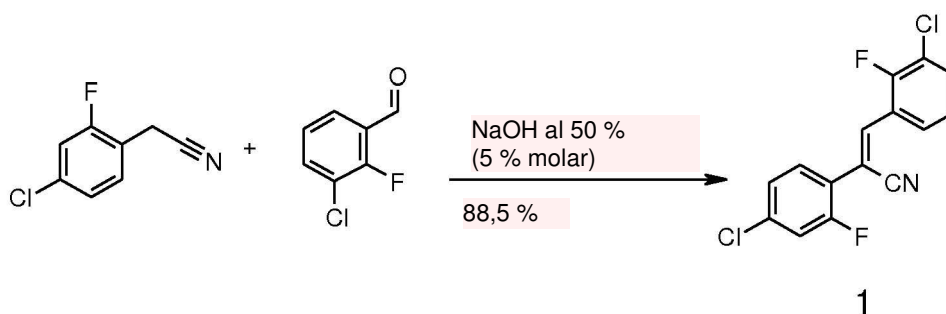
20 También se divulga una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) producido por cualquiera de los procedimientos catalizados por plata divulgados anteriormente junto con un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 También se divulga una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) producido por cualquiera de los procedimientos catalizados por cobre divulgados anteriormente junto con un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención se ilustra ahora mediante los siguientes ejemplos de trabajo.

Ejemplos

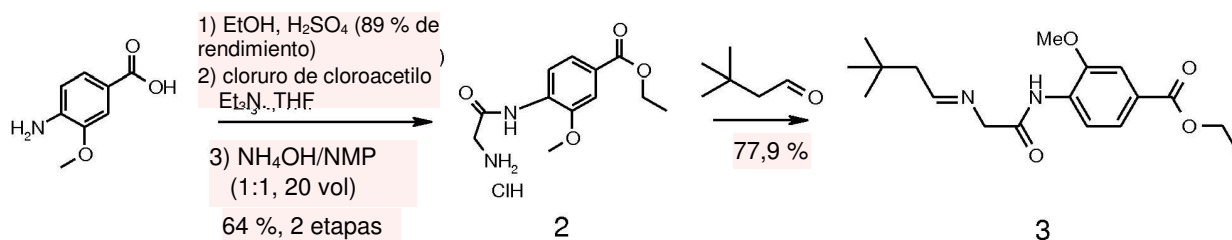
30 Ejemplo 1: (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo



Se cargó un reactor revestido de vidrio de 250 litros con 2-(4-cloro-2-fluorofenil)acetonitrilo (15,0 kg, 88,5 mol, 0,988 equiv.), 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (14,2 kg, 89,6 mol, 1,00 equiv.), MeOH (140 l). En una porción, se añadió una solución de hidróxido de sodio [preparada a partir de solución al 50 % en peso (0,23 l, 4,4 mmol, 0,05 equiv.) diluida en metanol (10 l)]. La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C durante 4,5 h y, después, la suspensión densa resultante se enfrió hasta 20 °C. El consumo de 3-cloro-2-fluorobenzaldehído se controló mediante análisis de HPLC. El producto sólido se aisló por filtración a través de un filtro/secador de 0,3 m² y la torta se lavó con metanol (58 l). El producto se secó a vacío con purga de N₂ a 60 °C para proporcionar el estilbeno como un polvo blanco, 24,2 kg (88,5 % de rendimiento) con una pureza de un 99,87 % por análisis de HPLC.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,10-8,15 (1H, m), 7,79 (1H, s), 7,48-7,59 (2H, m), 7,20-7,28 (3H, m).

Ejemplo 2: (E)-4-(2-(3,3-dimetilbutilidenamino)acetamido)-3-metoxibenzoato de etilo



4-Amino-3-metoxibenzoato de etilo

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 22 l equipado con una manta calefactora eléctrica, una sonda de termopar, un agitador mecánico de hélice, un condensador refrigerado por agua, un borboteador de nitrógeno y un embudo de adición se cargó con ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (1,0 kg, 5,98 mol, 1,0 equiv.) y etanol (absoluto) (10,0 l, 10 vol.) para producir una suspensión agitable. Sin enfriamiento externo, a continuación se le añadió lentamente ácido sulfúrico (1,17 kg, 0,64 l, 12,0 moles, 2,0 equiv.) durante 1 h, la suspensión se vuelve densa inicialmente, pero se desintegra y finalmente todos los sólidos se disuelven para formar una solución oscura. La adición exotérmica aumentó la temperatura hasta ~45 °C; se aplicó entonces calentamiento adicional para llevar la solución a reflujo y se mantuvo a reflujo durante la noche. Se tomó una muestra de HPLC y mostró un ~5 % de ácido benzoico de partida restante. Se cambió el cabezal de reflujo para despegarla completamente y se separaron por destilación 2,5 litros. La reacción se enfrió hasta 6 °C en un baño de hielo y el pH se ajustó lentamente hasta 12 mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio (50 % en peso, 1,03 kg, 681 ml, 12,9 mol, 2,15 equiv.) en agua (3,5 l) manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. Después de un 30 min de agitación, se añadió una cantidad adicional de agua (4,0 l) y se agitó a aprox. 10 °C durante 30 min. El sólido se filtró, se lavó minuciosamente con agua (4,0 l) y después se secó a vacío a 65 °C durante la noche. El rendimiento de 4-amino-3-metoxibenzoato de etilo fue de 1,04 kg (89,1 %) como un sólido de color marrón claro.

P.f. = 83-87 °C (DSC); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,66 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,33 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,27 (1H, s a), 3,90 (3H), 1,37 (3H, t, J = 7,2 Hz).

4-(2-Cloroacetamido)-3-metoxibenzoato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 12 l equipado con un baño de agua enfriado con hielo, un agitador mecánico de hélice, un borboteador de nitrógeno y un embudo de adición, se disolvió 4-amino-3-metoxibenzoato de etilo (500 g, 2,56 mol, 1,0 equiv.) en ácido acético glacial (3,15 kg, 3,00 l) a 14 °C en un baño de agua enfriado con hielo. A esta solución se le añadió rápidamente cloruro de 2-cloroacetilo (318 g, 224 ml, 2,82 mol, 1,1 equiv.) durante 10 min con agitación vigorosa. La reacción entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló por HPLC. A la solución enfriada a 17 °C (baño de agua enfriado con hielo) se le añadió durante

30 min una solución de acetato de sodio (345 g, 4,2 mol, 1,6 equiv.) en agua (3,0 l) con agitación. Una reacción exotérmica inicial elevó la temperatura hasta 30,4 °C, que se enfrió rápidamente después de haberse añadido la solución acuosa de acetato de sodio al ~10 %. (De forma alternativa, se puede realizar una inactivación inversa de la mezcla de reacción en la solución enfriada de acetato de sodio). El producto cristaliza lentamente en la solución transparente y la mezcla se espesa progresivamente con el tiempo. La suspensión se enfrió hasta ~10 °C y se agitó durante 1 h. El producto se recogió por filtración y se lavó con agua (3,0 l) y después se secó a vacío durante la noche a 65 °C con una purga de nitrógeno. El rendimiento de cloroacetanilida fue de 606 g (87 %) como un sólido cristalino blanquecino.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,11 s a (1H), 8,44 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 4,38 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 4,22 (2H), 3,99 (3H), 1,41 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Clorhidrato de 4-(2-aminoacetamido)-3-metoxibenzoato de etilo

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 22 l equipado con una manta calefactora eléctrica, una sonda de termopar, un agitador mecánico de hélice, un embudo de adición y un borboteador se cargó con solución de hidróxido de amonio (NH_3 al 28-30 %, 5,0 l, 5 vol., 4,5 kg 77,8 mol, 42,3 equiv.). Se le añadió 4-(2-cloroacetamido)-3-metoxibenzoato de etilo (500 g, 1,84 mol, 1,0 equiv.) en N-metilpirrolidona (5,0 l, 5 vol.) durante 30 min a la solución de hidróxido de amonio agitada vigorosamente. Se observó cierta efervescencia de la evolución del gas de amoníaco. Después de calentar la mezcla de reacción hasta 25 °C, se mantuvo durante 5 h para completar la amonólisis según se determina por análisis de HPLC. La solución transparente de color del té se colocó a vacío para desgasificar el exceso de amoníaco. La temperatura no se controló durante esta etapa. El sistema de reactor se modificó con un colector Dean-Stark, se cargó con tolueno (5,0 l, 5,0 vol.) y después se calentó a 90 °C (al inicio del secado) hasta 130 °C (al completarse) para eliminar el agua por destilación azeotrópica de un total de 3,5 l de agua durante 8 h para provocar que el producto cristalizara en la solución de NMP/tolueno. Después de enfriar durante la noche, el clorhidrato de amina se recogió por filtración, se lavó con tolueno (1,5 l, 3 vol.) y se secó a vacío a 65 °C con una purga de nitrógeno. El rendimiento del clorhidrato de 4-(2-aminoacetamido)-3-metoxibenzoato de etilo fue de 391 g (73,5 %) como agujas cristalinas blancas.

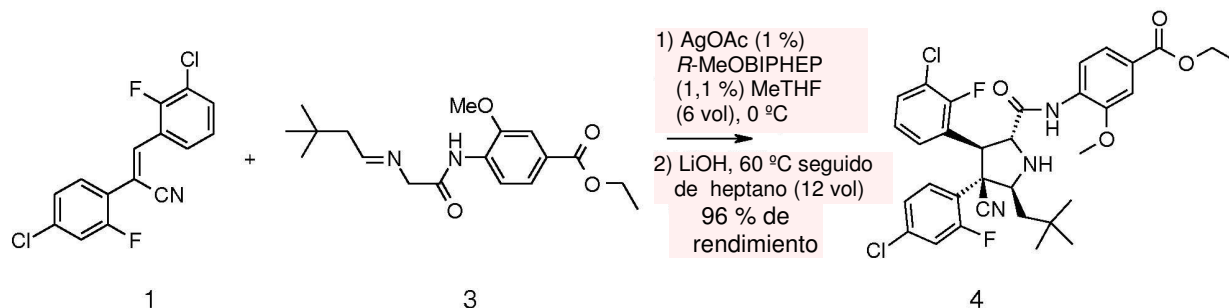
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,0 s a (1H), 8,22 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 4,30 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 3,92 (3H), 3,87 (2H), 1,31 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

(E)-4-(2-(3,3-Dimetilbutilidenamino)acetamido)-3-metoxibenzoato de etilo

Un reactor encamisado de 4 litros se cargó con clorhidrato de 4-(2-aminoacetamido)-3-metoxibenzoato de etilo (150 g, 520 mmol) y MTBE (1,11 kg, 1,5 l). A esta suspensión se le añadió 3,3-dimetilbutanal (56,2 g, 70,4 ml, 561 mmol, 1,08 equiv.), seguido de trietilamina (55,2 g, 76,0 ml, 545 mmol, 1,05 equiv.). La suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de N_2 a 23 °C durante 17 h. El consumo de amina se controló por análisis de CG. La mezcla se lavó con agua (2 x 500 ml) y la capa orgánica se filtró con filtro de pulido. El MTBE se sustituyó por n-heptano mediante destilación para conseguir una solución en 750 ml de n-heptano. La solución se enfrió hasta 5 °C y el producto se aisló por filtración; el sólido se lavó con n-heptano, luego se secó en horno a 50 °C a vacío con purga de N_2 . La imina **3** se obtuvo como 135,36 g de sólido cristalino (77,9 % de rendimiento).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,46 s a (1H), 8,53 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,85 (1H, tt, $J = 5,6, 1,1$ Hz), 7,70 (1H, dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 4,37 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 4,22 (2H, d, $J = 1,1$ Hz), 3,94 (3H), 2,28 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 1,40 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,04 (9H).

Ejemplo 3: Ruta catalizada por plata quiral para obtener el éster isomérico

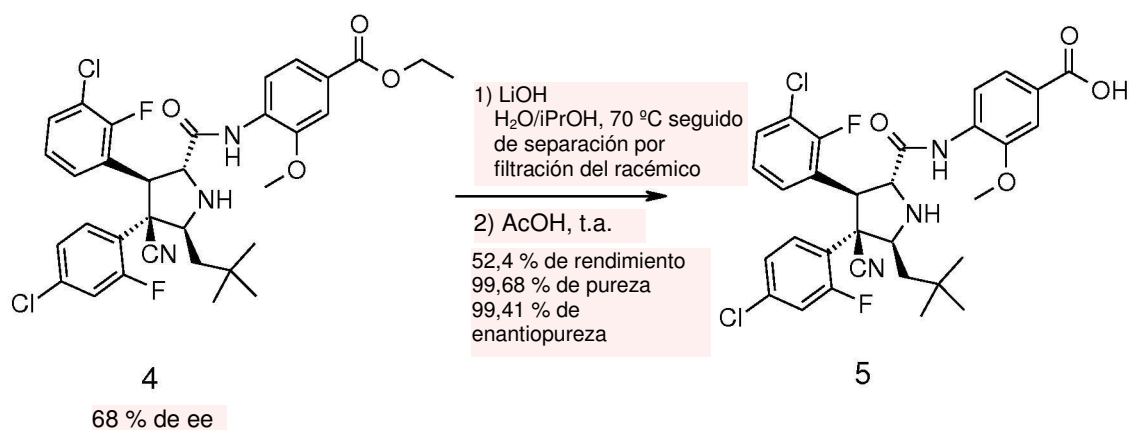


En un reactor encamisado de 4 litros con agitación por hélice se añadieron (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (196,04 g, 632 mmol, 1,00 equiv.) (**1**), (E)-4-(2-(3,3-dimetilbutilidenamino)acetamido)-3-metoxibenzoato de etilo (233 g, 695 mmol, 1,1 equiv.) (**3**), *R*-MeOBIPHEP (4,05 g, 6,95 mmol, 0,011 equiv.) seguido de 2-metiltetrahydrofurano (1,18 l). La mezcla resultante se agitó y se desgasificó mediante dos ciclos de vacío/purga

de nitrógeno, y después se enfrió hasta 0 °C de temperatura interna. Se le añadió acetato de plata(I) (1,06 g, 6,32 mmol, 0,01 equiv.) como un sólido en una porción y luego la mezcla se agitó a 0 °C. (De forma alternativa, el ligando *R*-MeOBIPHEP y el acetato de plata(I) se pueden premezclar para dar el complejo de ligando-metal que es poco soluble en 2-MeTHF, pero se puede manipular fácilmente como una suspensión). La reacción se controló mediante HPLC para el consumo del material de partida de estilbeno **1**, mientras que se observó la formación de una mezcla intermedia compleja de productos. Cuando **1** se consumió, la mezcla isomérica se isomerizó a un único producto por la adición de hidróxido de litio anhidro finamente pulverizado (16,7 g, 695 mmol, 1,1 equiv.), y la mezcla heterogénea resultante se agitó a 60-65 °C durante 24 h. La reacción se controló por HPLC para la conversión de la mezcla de reacción compleja a un único isómero (que cristalizó en la mezcla de reacción). Se añadió N-heptano (2,35 l) y la suspensión se enfrió hasta 15 °C. La mezcla precipitada de hidróxido de litio y éster **4** se aisló por filtración y la torta se lavó con n-heptano:MeTHF 2:1 (1,8 l). El sólido se secó en horno de vacío a 50 °C para dar 391,28 g de sólido (96 % de rendimiento). Este sólido contenía el éster isomérico **4**, con un 99,48 % de pureza por análisis de HPLC y una proporción enantiomérica de ~84:16 (68 % de ee) por análisis de HPLC quiral, pero también estaba presente el hidróxido de litio coprecipitado (no cuantificado).

Compuesto 4: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,52 (s, 1H), 8,39 (s a, 1H), 7,74 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,49-7,65 (m, 4H), 7,27-7,47 (m, 3H), 4,61 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,39 (s a, 1H), 4,31 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,96-4,04 (m, 1H), 3,92 (s a, 3H), 1,65 (dd, J = 13,7, 9,9 Hz, 1H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 0,98 (s, 9H).

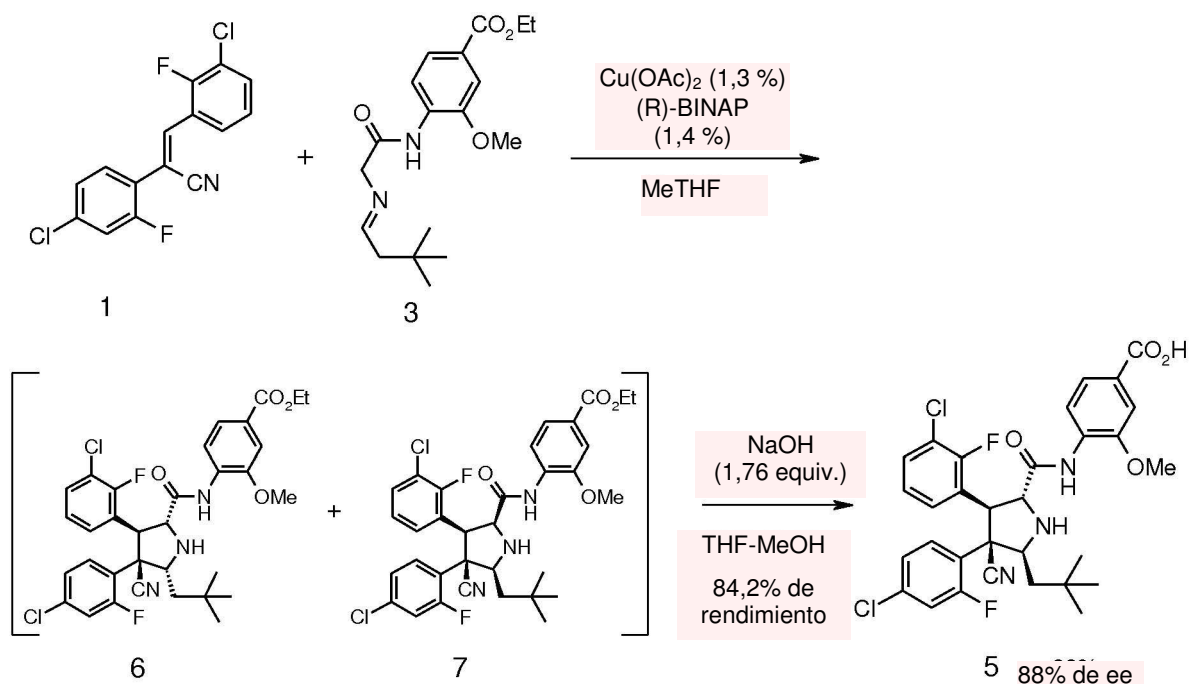
Ejemplo 4: Hidrólisis del éster y aislamiento del ácido enantiopuro



El éster **4** (115,18 g, 179 mmol, que también contenía teóricamente 1,1 equiv. molares de LiOH coprecipitado) se suspendió en 2-propanol (576 ml). Se añadió una solución de hidróxido de litio (856 mg, 35,7 mmol, 0,2 equiv.) en agua (115 ml) y la mezcla agitada se calentó hasta 65 °C bajo una atmósfera de N₂ durante la noche. La hidrólisis se controló por análisis de HPLC. Cuando se completó la hidrólisis, la mezcla de reacción se enfrió hasta 15 °C. Los sólidos en suspensión (sal de litio racémica de **5**) se eliminaron por filtración y la torta de filtración se lavó con 2-propanol (384 ml). Los destilados, que contenían la sal de litio entantioenriquecida de **5**, se filtraron con filtro de pulido en un reactor encamisado de 4 litros limpio equipado con agitación de hélice, y se diluyeron de nuevo con 2-propanol (191 ml). La solución amarilla transparente se calentó hasta 70 °C y después se le añadió ácido acético (23,6 g, 22,5 ml, 393 mmol, 2,2 equiv.) en una porción. La cristalización se produjo después de unos pocos minutos y la mezcla se volvió densa con sólidos en los destilados amarillos. La suspensión se envejeció a 70 °C durante 1 hora y luego se le añadió agua (864 ml) lentamente durante ~20 min. La temperatura del lote se volvió a establecer a 70 °C y luego el lote se enfrió lentamente hasta 10 °C. El producto se aisló por filtración y se lavó con torta con 2-propanol:agua 2:1 (864 ml). Después del secado en horno de vacío a 50 °C, se obtuvo el ácido **5** como 57,7 g de sólido cristalino blanco (52,4 % de rendimiento), con un 99,68 % de pureza por HPLC, un 99,41 % de enantiopureza por HPLC quiral.

Compuesto 5: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,89 (s a, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,51-7,64 (m, 4H), 7,33-7,46 (m, 3H), 4,57-4,66 (m, 2H), 4,36-4,47 (m, 1H), 3,95-4,03 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,66 (dd, J = 14,2, 9,9 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 0,99 (s, 9H).

Ejemplo 5: Ruta catalizada por cobre quiral para el compuesto (I) con R¹ = etilo (**5**)

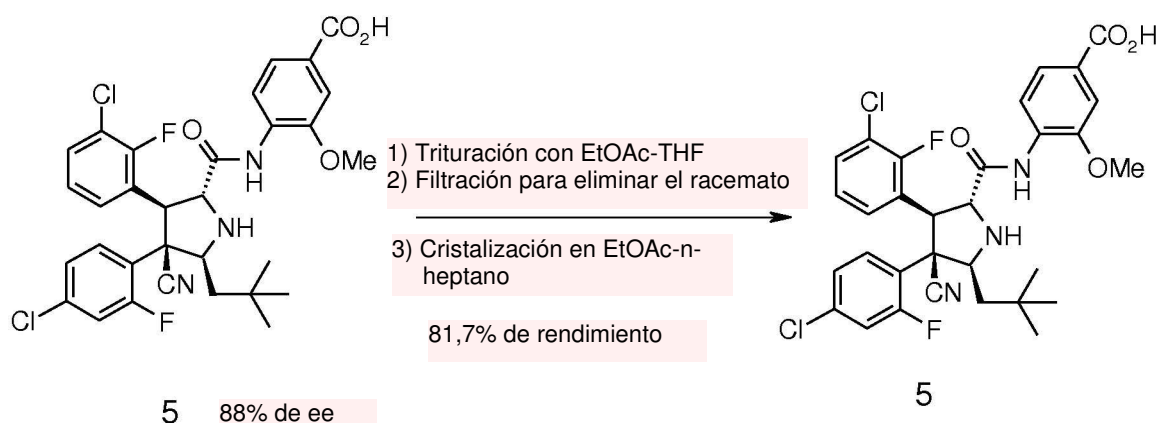


Un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético y una entrada/borboteador de nitrógeno se cargó con acetato de cobre(II) (150 mg, 0,826 mmol), (R)-BINAP (560 mg, 0,899 mmol) y 2-metiltetrahidrofurano (120 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 durante 3 h, cuando se obtuvo una solución azul transparente. A continuación se le añadieron 12,0 ml (68,7 mmol) de N,N-diisopropiletilamina, seguido de 20,0 g (64,5 mmol) del compuesto (1) y 24,0 g (71,8 mmol) del compuesto (2). La suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 durante 18 h, y el análisis de CL/EM indicó una reacción completa. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de una solución de acetato de amonio al 5 % y se agitó durante 15 min, luego se vertió en un embudo de decantación de 500 ml. La fase orgánica separada se lavó con una solución adicional de acetato de amonio al 5 % (100 ml), luego con 100 ml de solución de cloruro de sodio al 5 % (100 ml) y se concentró a 40 °C bajo presión reducida hasta obtener un jarabe denso (aprox. 60 g). Este jarabe (que contiene 6 y 7) se disolvió en tetrahidrofurano (120 ml), metanol (60,0 ml) y agua (6,00 ml). A continuación se le añadió gota a gota hidróxido de sodio (solución al 50 %, 6,00 ml, 114 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La CL/EM y la HPLC quiral indicaron hidrólisis completa e isomerización. La mezcla de reacción se acidificó con 20,0 ml (349 mmol) de ácido acético y después se concentró a 40 °C bajo presión reducida para eliminar aprox. 80 ml de disolvente. El residuo se diluyó con 2-propanol (200 ml) y se concentró de nuevo para eliminar aprox. 60 ml de disolvente y después se le añadió agua (120 ml). La suspensión se agitó a reflujo durante 1 h, a temperatura ambiente durante la noche, después se filtró y el matraz se enjuagó con 2-propanol:agua (2:1) (20,0 ml). La torta de filtración se lavó con 2-propanol:agua (1:1) (2 x 100 ml = 200 ml) y con agua (2 x 200 ml = 400 ml), luego se secó en horno de vacío a 60 °C para dar 33,48 g (84,2 % de rendimiento) del compuesto 5 en bruto como un sólido blanco; con un 99,26 % de pureza y un 87,93 % de ee según se determina por análisis de CL/EM y HPLC quiral.

Compuesto 6 (producto de cicloadición exo, 2,5-cis): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,66 (s a, 1H), 8,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,6$, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,32 (td, $J = 8,3$, 1,5 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,36 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,30 (dd, $J = 14,2$, 9,3 Hz, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,84 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H).

Compuesto 7 (producto de cicloadición endo, 2,5-cis): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,97 (s a, 1H), 8,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,3$, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,43 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,17 (dd, $J = 12,6$, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,89 (td, $J = 8,1$, 1,2 Hz, 1H), 5,05 (dd, $J = 10,8$, 2,1 Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,37 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,85 (dd, $J = 14,1$, 8,7 Hz, 1H), 1,48 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 0,97 (s, 9H).

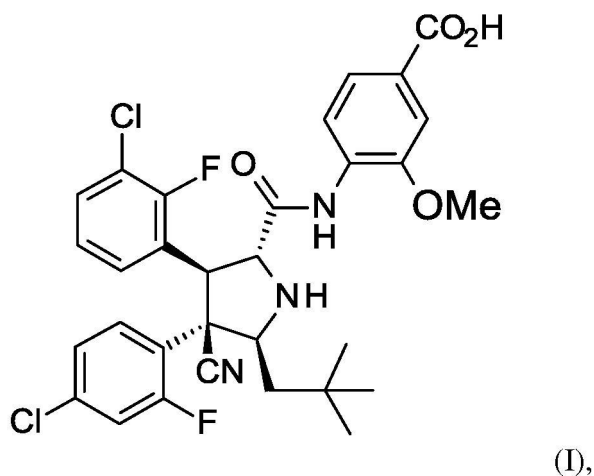
Ejemplo 6: Mejora de la enantiopureza del compuesto 5



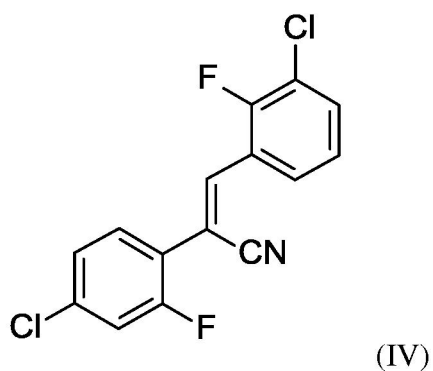
Un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un agitador magnético, una manta calefactora, un condensador y una entrada/borboteador de nitrógeno se cargó con 33,4 g (54,2 mmol) del compuesto (5) en bruto y 400 ml de tetrahidrofurano. La suspensión se agitó a reflujo durante 1,5 h, después se le añadieron 100 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó a reflujo durante 1,5 horas adicionales, se enfrió hasta temperatura ambiente durante 1,5 h y se filtró. La torta sólida se lavó con 60,0 ml de acetato de etilo. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida hasta aprox. 150 g; a continuación, se diluyeron con 200 ml de acetato de etilo y se concentraron de nuevo bajo presión reducida hasta aprox. 210 g. La suspensión resultante se calentó hasta reflujo y se le añadieron 134 ml de heptano. Después de agitar a reflujo durante 1,5 h, la mezcla se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente durante 3 h, se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró. El sólido recogido se lavó con 100 ml de acetato de etilo:heptano (1:1), 134 ml de heptano y se secó por succión y luego a 60 °C a vacío doméstico durante la noche para obtener 27,28 g (81,7 % de rendimiento) del compuesto (5) como un sólido blanco con un 99,96 % de pureza y un 99,60 % de ee según se determina por análisis CL/EM y HPLC quiral.

REIVINDICACIONES

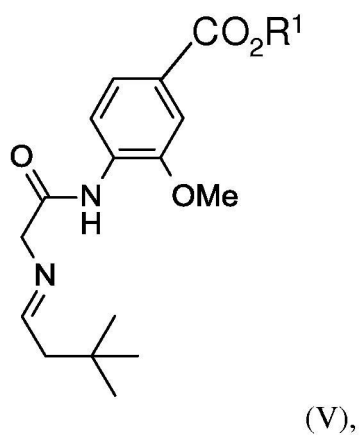
- 5 1. Un procedimiento para la producción del compuesto (I)



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



con un compuesto de fórmula (V)

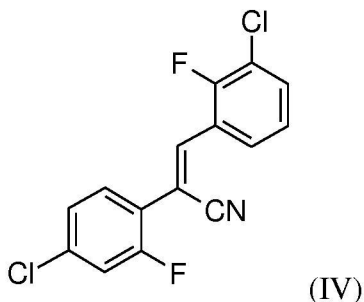


en presencia de un catalizador quiral de plata o cobre; en la que

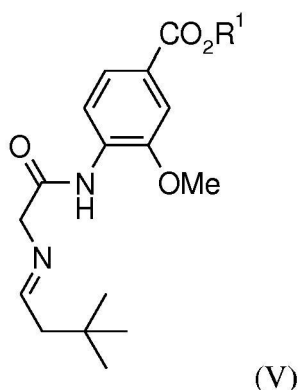
R¹ es un grupo alquilo no terciario o bencilo u otro grupo protector de éster.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



5 con un compuesto de fórmula (V)



10 en presencia de plata(I), tal como acetato de plata, junto con cualquier fosfina quirál o fosfina bidentada u otro ligando quirál capaz de coordinarse con metal de plata en un disolvente no polar o aprótico en un intervalo de temperatura de aproximadamente -10 hasta aproximadamente 20 °C del disolvente seleccionado;

15 b) isomerizar el producto de (a) mediante reacción con una base adecuada seleccionada de una amina fuerte o con una base insoluble en los disolventes anteriores en un intervalo de temperatura de aproximadamente 20 a 80 °C;

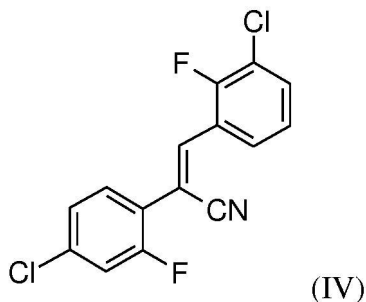
c) hidrolizar el producto de (b) en cualquier hidróxido adecuado en un disolvente que tenga miscibilidad en agua a una temperatura entre aproximadamente 20 y aproximadamente 80 °C para obtener un compuesto de fórmula I; y en la que

20 R¹ es un grupo alquilo no terciario o bencilo u otro grupo protector de éster.

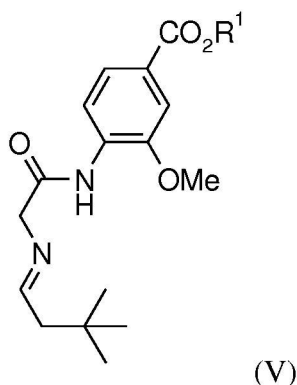
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la base insoluble de la etapa (b) es LiOH anhidro.

25 4. Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



30 con un compuesto de fórmula (V)



en presencia de una fuente de cobre adecuada, tal como cobre(I) o cobre(II)

5 junto con cualquier fosfina quiral o fosfina bidentada u otro ligando quiral capaz de coordinarse con metal de cobre en un disolvente no polar o aprótico, opcionalmente junto con una amina no nucleófila en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 40 °C;

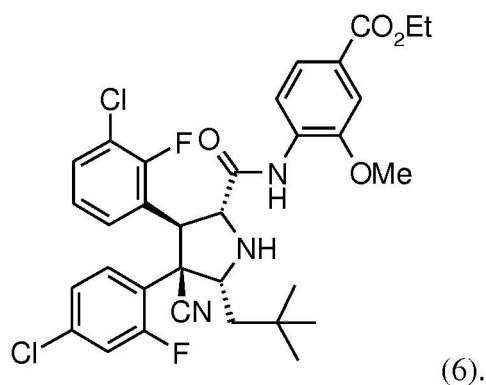
10 b) isomerizar el producto de (a) mediante reacción con una base adecuada seleccionada de una amina fuerte o con una base insoluble en los disolventes anteriores y en el intervalo de temperatura anterior;

c) hidrolizar el producto de (b) en cualquier hidróxido adecuado en un disolvente que tenga miscibilidad en agua a una temperatura de aproximadamente 20 °C hasta aproximadamente 80 °C para obtener un compuesto de fórmula I; y en la que

15 R¹ es un grupo alquilo no terciario o bencilo u otro grupo protector de éster.

5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la fuente de cobre de la etapa a) es un catalizador de cobre quiral seleccionado de un complejo formado por acetato de cobre(I) junto con una fosfina quiral o fosfina bidentada, tal como PPh₃, *R*- o *S*-BINAP, *R*-BINAP, *R*- o *S*-MeOBIPHEP; la base insoluble de la etapa b) es LiOH anhidro; el hidróxido adecuado de la etapa c) es hidróxido de sodio (NaOH) acuoso; y R¹ es metilo o etilo.

6. Un compuesto de fórmula (6)



7. Un compuesto de fórmula (7)

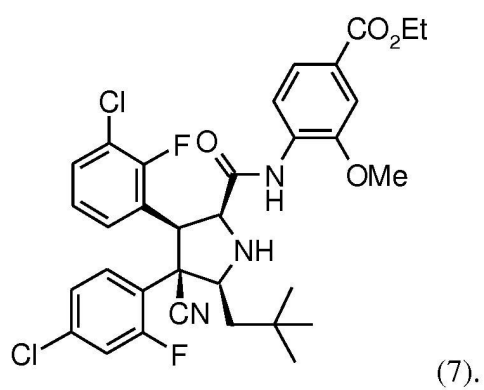


Fig. 1/1

