

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 298**

51 Int. Cl.:

A01N 57/00 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 233/86 (2006.01)
C07C 227/06 (2006.01)
C07C 231/10 (2006.01)
C07C 231/18 (2006.01)
C07D 263/42 (2006.01)
C07C 47/47 (2006.01)
C07D 209/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2011 PCT/US2011/033219**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011 WO11133651**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2011 E 11772622 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 2560493**

54 Título: **Procedimiento enantioselectivo para alaninas beta sustituidas con cicloalqueno**

30 Prioridad:

20.04.2010 US 326187 P

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

17.10.2018

73 Titular/es:

CHIRAL QUEST, INC. (100.0%)
7 Deer Park Drive Suite E
Monmouth Junction, NJ 08852, US

72 Inventor/es:

LIU, ZIJUN;
LIN, SANHUI;
LI, WENGE;
ZHU, JINGYANG;
LIU, XINJUN;
ZHANG, XIAOJUAN;
LU, HUI;
XIONG, FEI y
TIAN, ZHONGWEI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 686 298 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

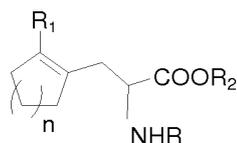
Procedimiento enantioselectivo para alaninas beta sustituidas con cicloalquenilo

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

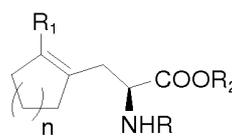
5 Esta solicitud reivindica la prioridad a la Solicitud provisional de los Estados Unidos N.º 61/326.187 presentada el 20 de abril de 2010, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Antecedentes de la invención

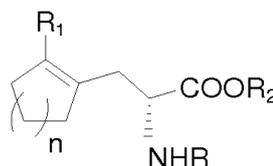
La presente invención se refiere a un procedimiento enantioselectivo para preparar alaninas sustituidas con β -cicloalquenilo ópticamente puras (Fórmula I, IA e IB), que podrían convertirse fácilmente en aminoácidos cíclicos (Fórmula II) que son intermedios clave para los inhibidores de la ECA ramipril (Fórmula III) y perindopril (Fórmula IV).



Fórmula I

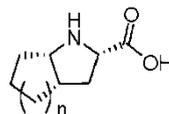


Fórmula IA

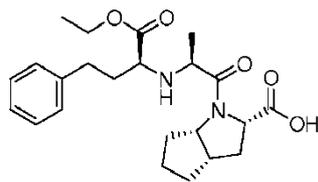


Fórmula IB

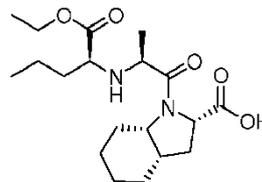
Alaninas sustituidas con cicloalquenilo



Fórmula II. Aminoácido cíclico



Fórmula III. Ramipril



Fórmula IV. Perindopril

15 Ramipril [A. Kleemann, J. Engel, Pharmaceutical Substances, 4ª Edición, página 1785, Thieme Verlag Stuttgart, 2001] y perindopril [EP 1565485, EP1688427] son inhibidores de la ECA que se emplean con frecuencia en el tratamiento médico de la hipertensión. Uno de los compuestos intermedios clave es el aminoácido cíclico de Fórmula II ($n = 1, 2$). El aminoácido de cinco miembros con Fórmula II, en la que n es 1, se usa para la preparación de ramipril [WO 2009/098251, US 2009/0017509, WO 2007/079871]; mientras que el aminoácido de seis miembros con Fórmula II, en la que n es 2, se usa para la preparación de perindopril [EP 1354876, US 2007021490, WO 2004083237, WO2007085933].

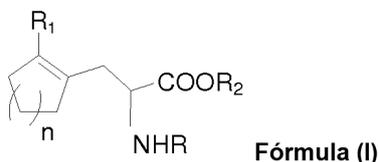
La técnica anterior para preparar los aminoácidos mencionados anteriormente emplea procedimientos tales como la resolución química [p.ej., DE 3345355, EP 115345] o la bio-transformación [p.ej., US 2009/0017509] Sin embargo, estos procedimientos desperdician aproximadamente la mitad de la cantidad del material precursor y producen isómeros no deseados.

Sumario de la invención

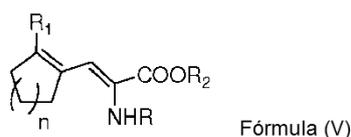
25 La presente invención aborda las deficiencias de las metodologías de la técnica anterior. El objetivo de esta invención es proporcionar un procedimiento alternativo para sintetizar aminoácidos cíclicos que sean intermedios útiles para ramipril y perindopril. La presente invención emplea hidrogenación asimétrica para producir alaninas

sustituidas ópticamente puras, que se convierten fácilmente en aminoácidos cíclicos de interés. En contraste con los procedimientos de resolución química de la técnica anterior, el nuevo procedimiento de hidrogenación asimétrica actualmente reivindicado produce solo un enantiómero deseado con alto rendimiento. El procedimiento actualmente reivindicado también es ventajoso desde un punto de vista de utilización económica y material.

- 5 En al menos un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto alanina sustituido enantioméricamente enriquecido o derivados del mismo que tienen la estructura:



hidrogenando un compuesto sustrato proquiral que tiene la estructura:



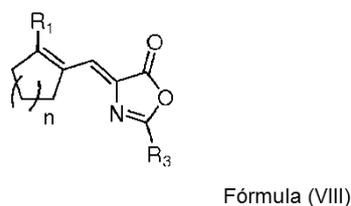
- 10 en un medio de reacción en presencia de un precursor de metal de transición formando un complejo con un ligando de fosfina quirral en el que: n es 1, 2, 3 o 4, R₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxi, ariloxi y -COOR₄, R se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi, y alquilo carboxilo o arilo carboxilo formando un enlace amida con -NH para formar -NHCOR₄ y R₂ se selecciona de hidrógeno y alquilo, y R₄ se selecciona de grupos alquilo y arilo.
- 15 En al menos otro aspecto, el nuevo procedimiento de la presente invención emplea un ligando de fosfina quirral (S) o (R) para hidrogenar los compuestos sustrato de deshidroaminoácido proquiral de Fórmula (V). En al menos una realización de este aspecto de la presente invención, el catalizador de ligando de fosfina quirral tiene una fórmula M(L)(P*)X, en la que M es un metal de transición, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en Rh, Ru e Ir; L es 1,5-ciclooctandieno o 2,5-norbornadieno; P* es un compuesto de fosfina quirral y X es un anión farmacéuticamente adecuado.
- 20

En una realización preferida para este aspecto de la invención, los compuestos de fosfina quirales empleados son ScRp-DuanPhos, RcSp-DuanPhos, SSR-TangPhos, BINAP, DuPhos y BPE. En una realización más preferida, el catalizador de fosfina quirral es [Rh(COD)(ScRp-DuanPhos)]BF₄ o [Rh(COD)(RcSp-DuanPhos)]BF₄.

En al menos otro aspecto de la presente invención, un aldehído insaturado que tiene la estructura:

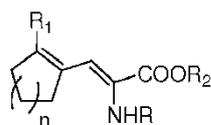


- 25 se convierte en un compuesto azlactona que tiene la estructura:



en las condiciones de reacción de Erlenmeyer-Plöchl. En una realización preferida de este aspecto de la invención, n = 1, 2, 3 o 4; R₁ es cloro, bromo, fenoxi, alcoxi o naftoxi, y R₃ es alquilo o arilo

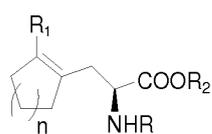
- 30 En al menos otro aspecto de la presente invención, el nuevo procedimiento emplea una etapa de convertir la azlactona de Fórmula (VIII) en un compuesto de sustrato deshidroamino proquiral sustituido que tiene la estructura



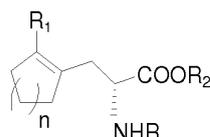
Fórmula (V)

en la que n, R y R₁ son como se indicó anteriormente, y R₂ es hidrógeno, metilo o etilo. En una realización más preferida de este aspecto de la invención, la etapa de convertir la azlactona de Fórmula (VIII) en el deshidroaminoácido de Fórmula (V) se lleva a cabo mediante una etapa de reacción de alcoholisis.

- 5 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el deshidroaminoácido proquiral de Fórmula (V) se hidrogena asimétricamente para preparar compuestos de alanina sustituidos en cicloalquenos enantioméricamente puros de Fórmula (IA) o (IB).



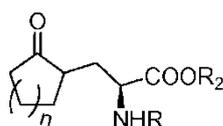
Fórmula (IA)



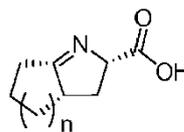
Fórmula (IB)

- 10 En una realización más preferida, los compuestos de Fórmula (IA) y (IB) son enriquecidos, puros, o lo más preferiblemente enriquecidos enantioméricamente y puros como se define en este documento.

En otro aspecto de la presente invención, el compuesto que tiene una estructura de Fórmula (IA) se somete a una etapa de hidrólisis para preparar compuestos que tienen la estructura



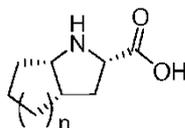
Fórmula (IX)



Fórmula (X)

en la que n, R y R₂ son como se indicó anteriormente.

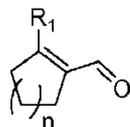
- 15 En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de Fórmula (IX) y (X) experimentan una etapa de hidrogenación catalítica para preparar un aminoácido cíclico que tiene la estructura de Fórmula (II):



Fórmula (II)

En este aspecto de la invención, un hetero u homocatalizador a base de metal se selecciona del grupo que consiste en Pt, Pd, Rh con o sin un ligando.

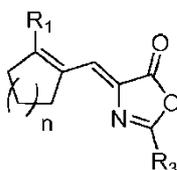
- 20 En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan nuevos compuestos que tienen la estructura general



Fórmula (VI)

n es 1, 2, 3 o 4; R₁ es Br, alcoxilo C₂-C₁₀, cicloalquiloxilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido o ariloxilo con la condición de que si n es 2, R₁ no es fenoxi

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan nuevos compuestos que tienen la estructura:

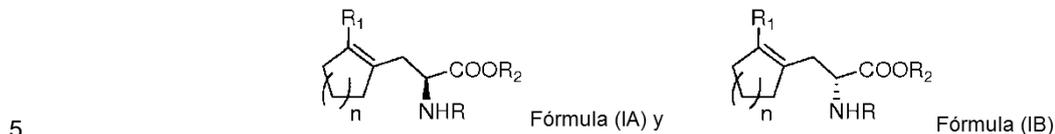


Fórmula (VIII)

- 25 en la que n es 1, 2, 3 o 4; R₁ y R₃ se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en halógeno,

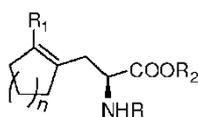
alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, alquilo carboxilo, arilo carboxilo y cicloalquilo. En una realización preferida más de este aspecto de la invención, R₁ es Cl, Br, fenoxi, alcoxi y naftoxi, y R₃ es un arilo o un alquilo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos enantioméricamente puros enriquecidos que tienen la estructura:



en la que n, R₁ y R₂ son como antes. En una realización preferida R₁ es Cl, Br, fenoxi, alcoxi y naftoxi, y R₃ es un arilo, o un alquilo, y R es un alquilo, arilo o -COR₄. Cuando R es COR₄, NHR es un grupo de amida formado entre el -NH y COR₄ para construir un -NHCOR₄.

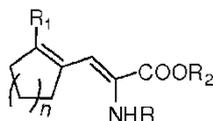
10 Por consiguiente, al menos un aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento enantioselectivo para producir un compuesto alanina sustituido que tiene la estructura:



Fórmula (IA) Alanina (s)βsustituida con cicloalqueno

15 en la que R, R₁ y R₂ son independientemente un hidrógeno, o alcoxi, o ariloxi, o un grupo alquilo, o halógeno, o alquilo carboxilo, o arilo carboxilo. En particular, R es acetilo o benzoilo y R₁ es halógeno o ariloxi. Más particularmente R₁ es cloro, bromo o fenoxi y R₂ es un grupo alquilo C₁₋₄. Aún más particularmente, R₂ es metilo o etilo

El nuevo procedimiento enantioselectivo emplea al menos una etapa de hidrogenación asimétrica de un compuesto que tiene la estructura:



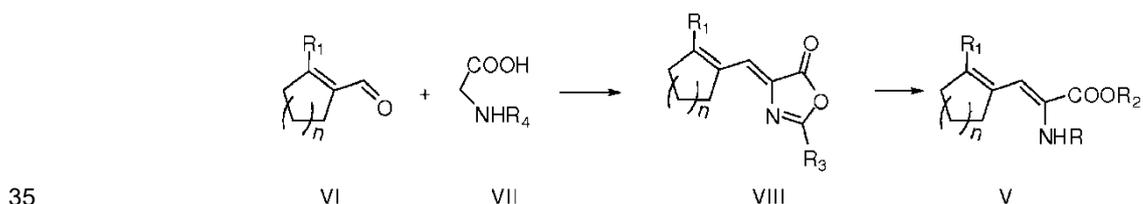
Fórmula (V)

20 en presencia de un catalizador de metal de transición fosfina quiral.

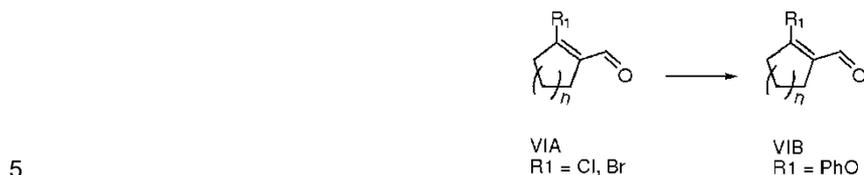
25 En una realización de este aspecto de la presente invención, el nuevo procedimiento para producir una alanina sustituida emplea catalizadores enantioselectivos que son compuestos de fosfina representados por la Fórmula M(L)(P*)X, en la que M representa Rh, Ru e Ir; L representa 1,5-ciclooctadieno o 2,5-norbornadieno; P* representa un compuesto fosfina mono y bidentado quiral y X representa un tetrahaloborato. En otra realización de este aspecto de la invención, P* se selecciona del grupo que consiste en ScRp-DuanPhos, RcSp-DuanPhos, SSR-TangPhos, R-BINAP, S-BINAP DuPhos y BPE.

30 En un aspecto de la presente invención, los compuestos de Fórmula (V) se preparan haciendo reaccionar el aldehído insaturado de Fórmula (VI) con la glicina sustituida de Fórmula (VII) en condiciones de reacción de Erlenmeyer-Plochl a través de un intermedio de Fórmula VIII, en la que R, R₁, R₂ y R₃ son independientemente un hidrógeno, o un grupo alcoxi, o ariloxi, o un grupo alquilo, halógeno, alquil carboxilo o aril carboxilo. Particularmente, R es acetilo o benzoilo y R₁ es halógeno o ariloxi. Más particularmente R₁ es cloro, bromo o fenoxi y R₂ y R₃ son grupos alquilo o arilo C₁₋₄. Más particularmente, R₂ es metilo o etilo y R₃ es metilo o fenilo

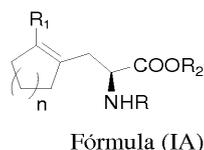
En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de Fórmula (V) se preparan por alcoholisis de los compuestos de Fórmula (VIII):



En otro aspecto de la presente invención, los compuestos que tienen la estructura de Fórmula (VIB) se preparan haciendo reaccionar un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (VIA) con fenol en presencia de una base, que puede ser hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o trietilamina. Se prefieren carbonato de potasio y trietilamina.

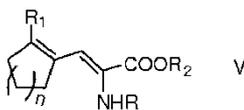


En otro aspecto de la presente invención, se desvelan compuestos que tienen la estructura de Fórmula (I), (V), (VIB) y (VIII). Por consiguiente, la Fórmula (IA) es



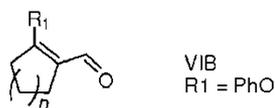
10 en la que R es un grupo alquilo o -COR₄ formando un enlace amida entre el -NH para construir un -NHCOR₄; R₁ es un grupo alquilo, alcoxi o ariloxi o COOR₄ y R₂ un grupo alquilo en la que R₄ es un grupo alquilo o arilo. En particular, NHR es un grupo acetilo o benzoilamida y R₁ es ariloxi. Más particularmente R₁ es fenoxi. R₂ es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₄ y más particularmente, R₂ es metilo o etilo

La fórmula (V) es



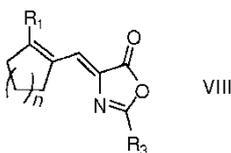
15 en la que R, R₁ y R₂ son los mismos que los descritos anteriormente en la Fórmula (I).

La Fórmula (VIB) es



en la que R₁ es un grupo fenoxi.

La fórmula (VIII) es



20 en la que R₁ es lo mismo que lo descrito anteriormente en la Fórmula I y R₃ es alquilo o arilo. Particularmente R₃ es metilo o fenilo.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

25 Como se empleó anteriormente y a lo largo de la divulgación, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

El término "alquilo" se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquilo de cadena lineal y grupos alquilo de cadena ramificada. El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático mono o multicíclico de aproximadamente 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

30 El término "alcoxi" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que tiene un radical de oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, t-butoxi, benciloxi y similares.

El término "alquilcarboxi" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -COR₄, en el que R₄ es un grupo alquilo

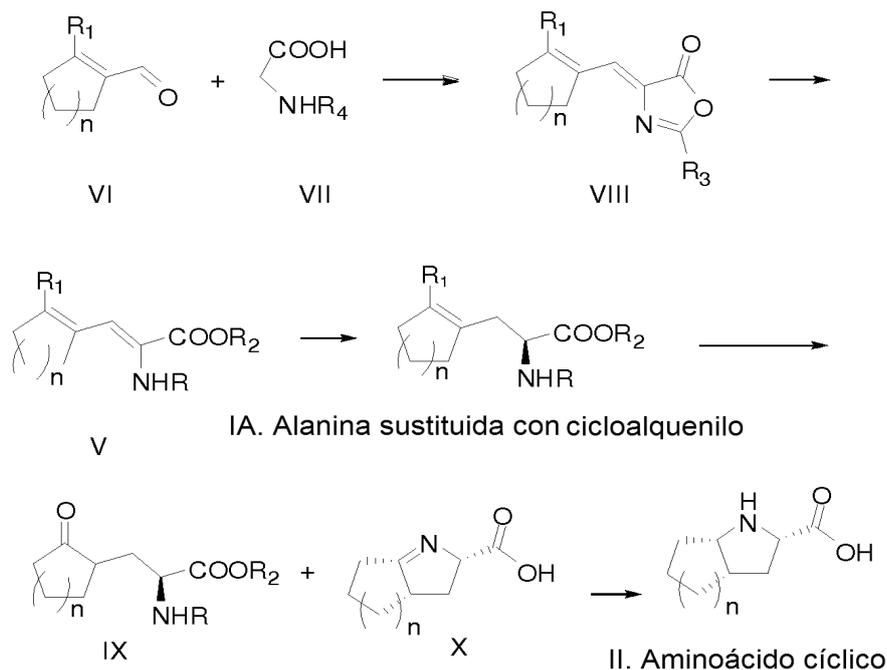
El término "arilo" se refiere a cualquier grupo funcional o sustituyente derivado de un anillo aromático simple, ya sea fenilo, tienilo, indolilo, etc.

- 5 La expresión "aril carboxilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -COR₄, en el que R₄ es un grupo arilo, capaz de formar un enlace amida.

10 El término "compuesto enantioméricamente enriquecido" significa compuestos ópticamente activos con un exceso enantiomérico (ee) superior al 20 %. El término "compuesto enantioméricamente puro" significa compuestos ópticamente activos con un ee mayor que 99 %. El término "compuesto enantioméricamente enriquecido y esencialmente puro" significa un compuesto ópticamente activo con un ee superior al 95 % pero inferior al 99 %.

15 El término "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo. En realizaciones más preferidas, el halógeno se selecciona de cloro y bromo. La expresión "catalizador de metal de transición de fosfina quiral" se refiere a compuestos catalíticos tales como los descritos en la patente US-7.105-702. Los compuestos de fosfina preferidos tienen la fórmula M(L)(P*)X, en la que M representa Rh, Ru e Ir o un resto de metal de transición, sal o complejos que incluyen pero no se limitan a Rh(COD)X₂; (Rh(COD)₂)X; Rh(acac)(CO)₂; Rh(etilene)₂(acac); (Rh(etilene)₂X)₂; RhCl(PPh₃)₃; Rh(CO)₂Cl₂; RuHX(L)₂(difosfina), RuX₂(L)₂ (difosfina), Ru(areno)X₂(difosfina), Ru(grupo arilo)X₂; Ru(RCOO)₂ (difosfina); Ru(grupo arilo)X₂ (PPh₃)₃; Ru(COD)(COT); Ru(COD)(COT)X; Ru(COD)_n; Ru(grupo arilo)X₂(difosfina); RuCl₂(COD); (Ru(COD)₂)X; RuX₂ (difosfina); Ru(ArH)Cl₂; Ru(COD)(metalil)₂ y X es un anión; L representa 1,3,5-ciclooctatrieno (COT), 1,5-ciclooctadieno (COD) o 2,5-norbornadieno; P* representa compuestos quirales monodentados y bidentados, tales como ScRp-DuanPhos, R_cSp-DuanPhos, SSRR-TangPhos, R-BINAP, S-BIANP, (S,S)-DuPhos, (R,R)-DuPhos y (R,R)-BPE, así como el enantiómero (SS)-BPE; en el que X es un anión.

Un nuevo procedimiento para preparar aminoácidos cíclicos (Fórmula II) se elucida en el Esquema 1:

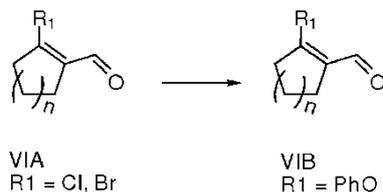


Esquema 1

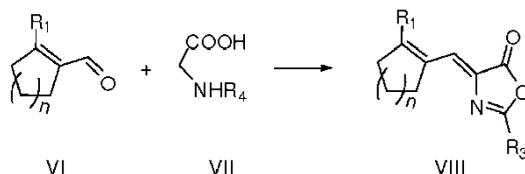
25 Al menos un aspecto de la presente invención requiere que el compuesto enantioméricamente enriquecido final tenga un ee en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 20 % a aproximadamente 99 %. En otra realización más, el compuesto puede tener un ee en el intervalo de aproximadamente 35 % a 99 %. En una realización preferida, el compuesto final tendría un ee en el intervalo de aproximadamente 40 % a aproximadamente 99 %. En una realización más preferida, el compuesto final tendría un ee en el intervalo de aproximadamente 45 % a aproximadamente 99 % y en la realización más preferida, el compuesto enantioméricamente enriquecido y esencialmente puro tendría un ee mayor que 95 %. En una realización, el compuesto enantioméricamente enriquecido y esencialmente puro con la estructura de Fórmula (IA) o (IB) se obtiene con 97 % de ee; en otra realización, el compuesto enantioméricamente puro con la estructura de Fórmula (IA) o (IB) se obtiene con 99 % de ee.

En particular, los aminoácidos cíclicos II se preparan en un procedimiento que incluye las siguientes etapas:

(1) Formación de aldehído insaturado (VIB) mediante la sustitución del cloro o bromo en (VIA) con fenol, hidroquinona, hidroxinaftaleno u otros fenoles sustituidos en presencia de una base.

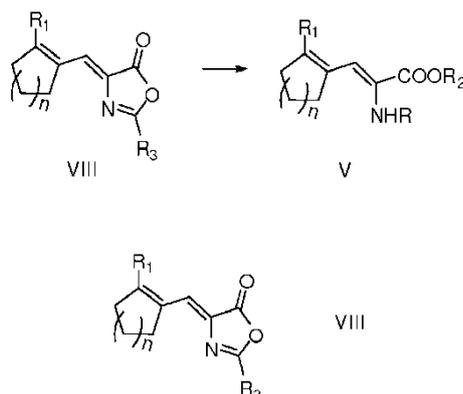


5 (2) Formación del compuesto azlactona (VIII) en condiciones de reacción de Erlenmeyer-Plochl.



En una realización, el compuesto de Fórmula (VIII) se prepara mediante la reacción de tipo Erlenmeyer-Plochl del compuesto de Fórmula (VI), en la que n es 1, R₁ es fenoxi y R₃ es fenilo. En otra realización de Fórmula VIII, R₁ es cloro y R₃ es fenilo

10 (3) Preparación de los deshidroaminoácidos sustituidos de Fórmula (V) mediante alcoholisis.



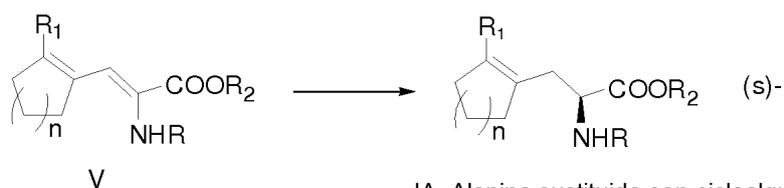
15 en la que R₁ y R₃ son independientemente halógeno, fenoxi, fenilo y metilo. Las realizaciones específicas se describen en la Tabla I:

Tabla I

Entrada	R ₁	R ₃	n
1	Cl	Ph o Me	1 o 2
2	Br	Ph o Me	1 o 2
3	PhO	Ph o Me	1 o 2

En una realización, el compuesto de Fórmula (V) se prepara por alcoholisis en metanol caliente con una cantidad catalítica de base, tal como metóxido de sodio, en la que n es 1 y R₁ es fenoxi

20 (4) Preparación enantioselectiva de alanina sustituida. Los compuestos de Fórmula I se preparan mediante hidrogenación asimétrica de sustratos proquirales (V).



El procedimiento de conversión de los compuestos (V) en (I) se logra utilizando un catalizador de metal de transición de fosfina quiral en presencia de hidrógeno, tal como los descritos en la patente US-7.105.702.

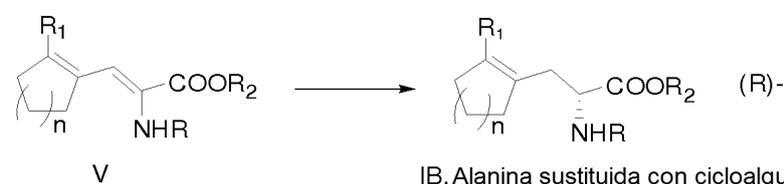
- 5 Los compuestos de fosfina preferidos tienen la fórmula $M(L)(P^*) X$, en la que M representa Rh, Ru, Ir; L representa 1,5-ciclooctadieno o 2,5-norbornadieno; P^* representa compuestos de fosfina quirales, tales como, ScRp-DuanPhos, RcSp-DuanPhos, SSRR-TangPhos, BINAP, DuPhos y BPE; X representa BF_4 , $B(Ar)_4$ en la que Ar es fluorofenilo o 3,5-di-trifluorometil-1-fenilo, ClO_4 , SbF_6 , PF_6 , CF_3SO_3 , RCOO o una mezcla de los mismos.

En una realización preferida, M es Rh, Ru o Ir; L representa 1,5-ciclooctadieno o 2,5-norbornadieno; P^* representa ScRp-DuanPhos o RcSp-DuanPhos y X es tetrafluoroborato.

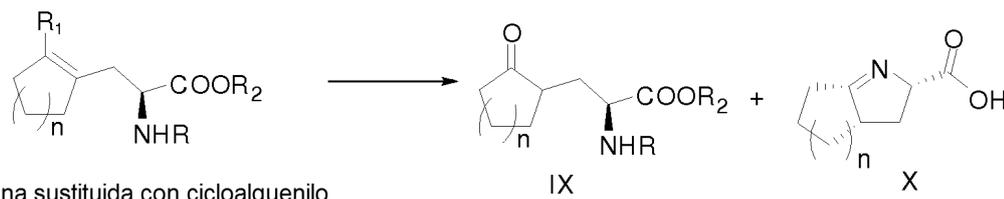
- 10 En al menos una realización de esta etapa, la presión de hidrógeno puede variar de 1 a 50 bar, preferiblemente en el intervalo de 1 bar a 30 bar, y más preferiblemente en el intervalo de 5 a 10 bar.

- 15 El medio de reacción para esta transformación se selecciona de diclorometano, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo y combinaciones de los mismos. En particular, el diclorometano, el metanol y el tetrahidrofurano son los disolventes más adecuados, mientras que el metanol es el disolvente más adecuado. La temperatura de reacción adecuada para convertir compuestos de Fórmula (V) en compuestos de Fórmula I puede variar de 10 a 50 °C y preferiblemente en el intervalo de 20 a 30 °C.

- 20 De acuerdo con la presente invención, ha resultado que ambos enantiómeros de los compuestos de Fórmula I pueden alcanzarse usando ligandos quirales, de los que están disponibles ambos enantiómeros. En una realización de este aspecto, se produjo un compuesto con una configuración (S) usando $[Rh(COD)(ScRp-DuanPhos)]BF_4$ como el catalizador; mientras que se produjo como una configuración (R) usando $[Rh(COD)(RcSp-DuanPhos)]BF_4$ como el catalizador.

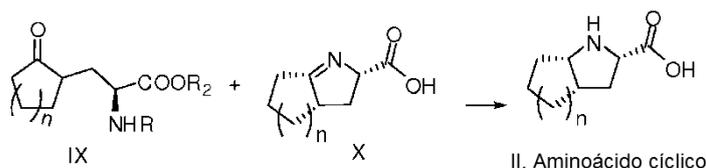


(5) Hidrólisis de alanina sustituida.



- 25 Esta etapa de la reacción puede llevarse a cabo en una solución ácida caliente, tal como una solución de ácido clorhídrico y proporciona compuestos de Fórmula (IX) o (X), o una mezcla de compuestos de fórmula (IX) y (X), o sales de compuestos de Fórmula (IX) y (X), o una mezcla de sales de compuestos de Fórmula (IX) y (X). En otra alternativa, esta etapa puede realizarse en presencia de ácido sulfúrico concentrado a temperaturas más bajas para proporcionar el compuesto de Fórmula (IX), que puede hidrolizarse adicionalmente a compuestos desprotegidos de Fórmula (IX) y (X) como una mezcla. En una realización preferida, el compuesto (I) que tiene cloro como R_1 , PhCO como R y metilo como R_2 puede hidrolizarse en presencia de ácido sulfúrico concentrado para formar la Fórmula (IX) en la que R es PhCO y R_2 es metilo.
- 30

(6) Preparación de los aminoácidos cíclicos (II) por hidrogenación catalítica.

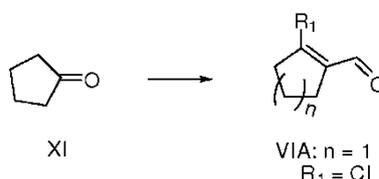


5 En al menos una realización de la presente invención, la transformación de una mezcla de sales de los compuestos (IX) y (X) representados anteriormente se obtuvo con un catalizador heterogéneo o un catalizador homogéneo a base de un metal. Estos catalizadores pueden ser Pd sobre carbono, Pt sobre carbono o rutenio, rodio e iridio, con o sin ligando.

En al menos otra realización de la presente invención, esta etapa puede llevarse a cabo en un disolvente polar tal como agua, metanol, etanol, ácido acético o mezclas de los mismos, bajo una presión de hidrógeno entre 5 y 15 bar, a una temperatura elevada entre 20 y 80 °C. Más preferiblemente, la etapa se lleva a cabo a 40 °C en ácido acético.

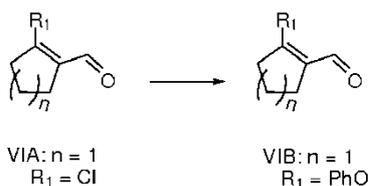
Ejemplos

10 Ejemplo 1: Preparación de 2-cloro-1-formil-1-ciclopenteno (VIA):

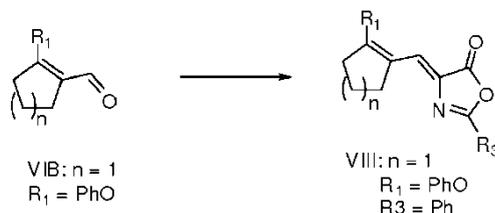


15 A un matraz de tres bocas equipado con un agitador, termómetro, condensador de reflujo, embudo adicional, entrada de nitrógeno y tubo de secado de cloruro de calcio se añadieron dimetilformamida (71,8 g, 0,9 mol) y 1,2-dicloroetano (150 ml). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 5 °C con un baño de hielo externo. Se añadió oxiclورو de fósforo durante aproximadamente 1 hora a través de un embudo adicional mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción agitada por debajo de 10 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución de ciclopentanona (55,5 g, 0,66 moles) en 1,2-dicloroetano (100 ml) a una velocidad tal que la temperatura no subió por encima de 35 °C. Cuando se completó la adición, la mezcla se calentó a 55-60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación por debajo de 35 °C, y se añadió cuidadosamente una solución de acetato de sodio (240 g) en agua (560 ml) a través de un embudo adicional. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada dos veces y agua una vez. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando 56 g de producto en forma de aceite, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ¹H (CDCl₃, δ): 10,00 (s, 1 H), 2,82 (m, 2 H), 2,59 (m, 2 H), 2,01 (m, 2 H).

25 Ejemplo 2: Preparación de 2-fenoxi-1-formil-1-ciclopenteno (VIB)

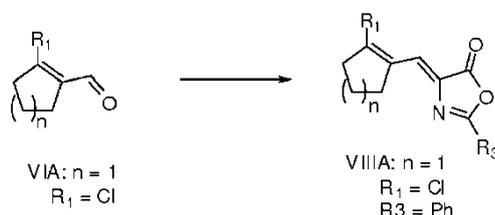


30 A una solución de residuo (100 g, 0,77 mol) obtenida en el ejemplo 1 en acetona (400 ml), fenol (79,3 g, 0,84 mol) y K₂CO₃ (126,8 g, 0,92 mol). La mezcla se agitó en nitrógeno durante 12 horas a temperatura ambiente y se controló mediante TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1). Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y se añadió agua (300 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con carbonato sódico acuoso (2 x 50 ml) y agua (50 ml). Después de secar sobre sulfato de sodio, se eliminó el disolvente y se obtuvo 2-fenoxi-1-formil-1-ciclopenteno (155 g, contiene algo de fenol), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 3: Preparación de 4-((2-fenoxiciclopent-1-enil)metilen)-2-feniloxzol-5(4H)-ona (VIII)

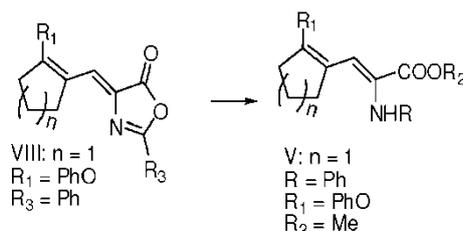
Una mezcla de 2-fenoxi-1-formil-1-ciclopenteno (150 g, obtenido en el ejemplo 2), anhídrido acético (196 g, 1,92 mol), acetato de sodio (40 g, 0,48 mol) y benzoilglicina (125,7 g, 0,7 mol) se calentó a 105-110 °C durante aproximadamente 1,5 h en nitrógeno. La reacción se controló mediante TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 15:1). Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C y luego se filtró. La torta se lavó con metanol (2 x 150 ml) a temperatura ambiente. Se obtuvo un sólido marrón a naranja y se secó al vacío para proporcionar 137 g de producto con un rendimiento del 64,7 %.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δ): 8,10-8,06 (m, 2H), 7,73-7,46 (m, 4H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,04-7,02 (m, 2H), 3,13 (t, 2H, $J = 7,2$), 2,46 (t, 2H, $J = 7,6$), 2,10 - 2,00 (m, 2H).

Ejemplo 4: Preparación de 4-((2-clorociclopent-1-enil)metilen)-2-feniloxzol-5(4H)-ona (VIII A):

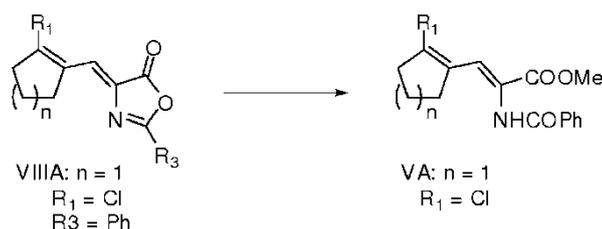
Se calentó una mezcla de 2-cloro-1-formil-1-ciclopenteno (105 g), anhídrido acético (196 g, 1,92 mol), acetato de sodio (40 g, 0,48 mol) y benzoilglicina (125,7 g, 0,7 mol) para 105-110 °C durante aproximadamente 1,5 h bajo nitrógeno. La reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C y luego se filtró. La torta se lavó con metanol dos veces (2 x 150 ml) a temperatura ambiente. Se obtuvo un sólido marrón a naranja y se secó a vacío para proporcionar 187 g de producto con un rendimiento del 85,1 %.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δ): 8,01-7,99 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,70-2,68 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H).

Ejemplo 5: Preparación de (Z)-metil-2-benzamido-3-(2-fenoxiciclopent-1-enil)acrilato (V)

A la suspensión del compuesto (VIII) ($n = 1$, $R_1 = \text{PhO}$, $R_3 = \text{Ph}$) (137 g, 0,41 mol) en metanol (400 ml), se añadió metóxido de sodio (1,2 g, 0,015 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 h. Después de enfriarse a 0 °C, la mezcla se filtró. El sólido se lavó con MTBE (200 ml). El filtrado se concentró a un tercio del volumen para proporcionar un sólido gris que se secó al vacío para proporcionar 140 g de producto con un rendimiento del 93 %.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δ): 7,87-7,85 (m, 2H), 7,70 (a, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,02 - 6,99 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,65 (t, 2H, $J = 7,2$), 2,35 (t, 2H, $J = 7,6$), 1,92 - 1,84 (m, 2H).

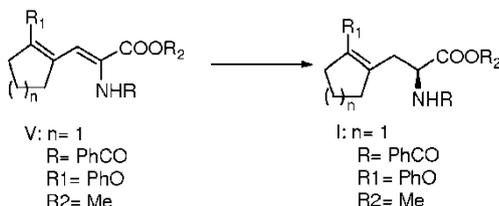
Ejemplo 6: Preparación de (Z)-metil-2-benzamido-3-(2-clorociclopent-1-enil)acrilato (VA)

A una suspensión del compuesto (VIII A) ($n = 1$, $R_1 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{Ph}$) (187 g, 0,605 mol) en metanol (600 ml) se añadió metóxido de sodio (1,8 g, 0,022 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 h. Después de enfriarse a 0 °C, la mezcla se filtró. El sólido se lavó con MTBE (300 ml). El filtrado se concentró a un tercio de volumen para proporcionar un sólido gris que se secó al vacío para proporcionar 177 g de producto con un

rendimiento del 95 %.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δ): 7,87 - 7,84 (m, 2H), 7,60 - 7,50 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 2,65 (t, 4H, $J = 7,6$), 1,95 - 1,88 (m, 2H).

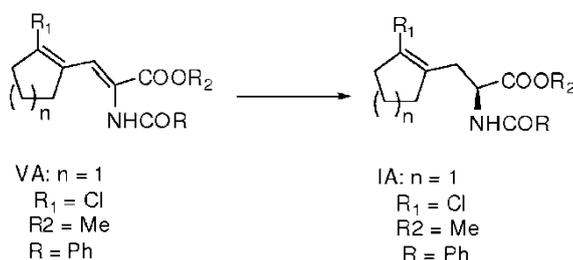
Ejemplo 7: Preparación de (S)-metil-2-benzamido-3-(2-fenoxiciclopent-1-enil)propanoato (I)



Se cargó en un autoclave de 2 l, una suspensión del compuesto (V) ($n = 1$, $R = \text{Ph}$, $R_1 = \text{PhO}$, $R_2 = \text{Me}$) (100 g, 0,27 mol) en metanol (900 ml) y se burbujeó con nitrógeno durante 30 minutos. A continuación se añadió [Rh(COD)(ScRp-DuanPhos)] BF_4 (135 mg, 0,2 mmol) en nitrógeno. El autoclave se cargó luego con hidrógeno a 10 bar y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se controló con HPLC. Una vez completada la reacción, se liberó la presión del hidrogenador y la solución se concentró para proporcionar el producto en forma de aceite (100 g). El ee fue > 99 %, determinado mediante HPLC usando la columna Chiralpak AD-H.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δ): 7,80-7,79 (m, 2 H), 7,53-7,49 (m, 1 H), 7,45-7,41 (m, 2 H), 7,26-7,20 (m, 2 H), 7,03-6,99 (m, 1 H), 6,88 -6,85 (m, 2H), 6,83 (a, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,36 -2,30 (m, 3H), 1,95-1,88 (m, 2H).

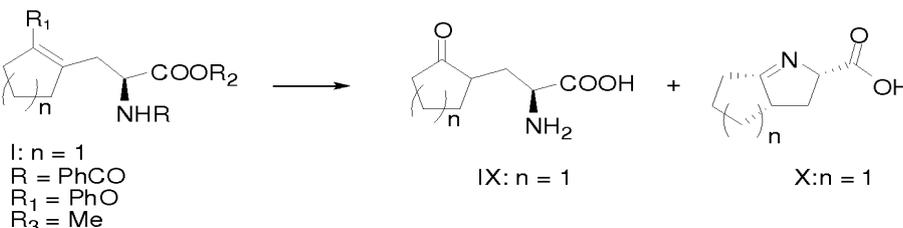
Ejemplo 8: Preparación de (S)-metil-2-benzamido-3-(2-clorociclopent-1-enil)propanoato (IA)



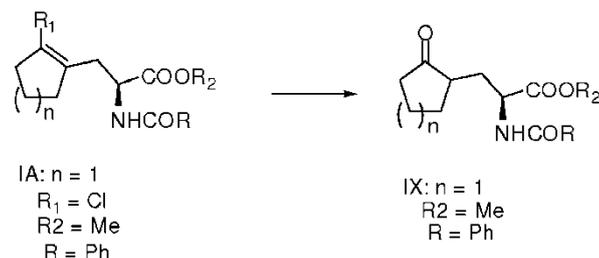
Se cargó en un autoclave de 2 l, una suspensión del compuesto VA ($n = 1$, $R = \text{Ph}$, $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{Me}$) (76 g, 0,25 mol) en metanol (700 ml) y se burbujeó con nitrógeno durante 30 minutos. A continuación se añadió en atmósfera de nitrógeno [Rh(COD)(ScRp-DuanPhos)] BF_4 (17 mg, 0,025 mmol) en nitrógeno. El autoclave se cargó a continuación con hidrógeno a 10 bar y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se controló con HPLC. Una vez completada la reacción, se liberó la presión y la solución se concentró para proporcionar el producto en forma de aceite (77 g). El ee fue > 99 %, que se determinó mediante HPLC usando la columna Chiralpak AD-H.

RMN de ^1H (CDCl_3 , δ): 7,80-7,77 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 3H), 6,61 (a, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,79-2,76 (m, 2H), 2,55 - 2,45 (m, 3H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 2H).

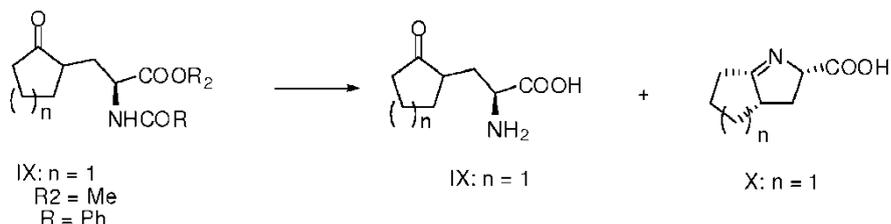
Ejemplo 9: Hidrólisis de (I) en una mezcla de ácido (2S)-2-amino-3-(2-oxociclopentil)propanoico (IX) y (2S)-2,3,3a,4,5,6-hexahidrociclopenta [b]pirrol-2-carboxílico (X):



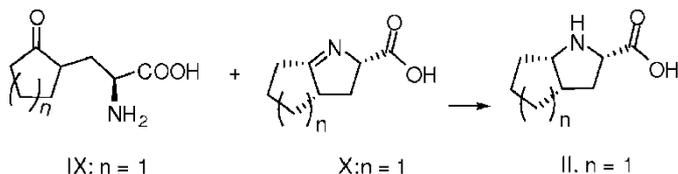
A 60 g del producto oleoso obtenido en el ejemplo 5, se añadieron 170 ml de HCl 6 N y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con MTBE (2 x 50 ml) dos veces. La capa acuosa se concentró a presión reducida hasta sequedad para proporcionar un sólido gris como una mezcla de IX y X como sus sales de ácido clorhídrico que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 10: Hidrólisis de (IA) en (2S)-metil-2-benzamido-3-(2-oxociclopentil)propanoato (IX):

A una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (162,8 g) y diclorometano (185 ml) se añadió una solución de 61,4 g de IA (n = 1, R₁ = Cl, R₂ = Me, R = Ph) en diclorometano (105 ml) a -5~0 °C y se agitó durante otros 30 minutos mientras se mantenía esta temperatura. A continuación, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a 8-13 °C durante 2-3 h adicionales. Cuando se completó la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 400 ml de agua enfriada. La fase acuosa se extrajo con 100 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera dos veces y se concentraron. El material bruto así obtenido se usó directamente en la siguiente etapa. Para obtener una muestra analítica pura, el material bruto se disolvió en 480 ml de MTBE y se añadieron 30 g de sulfato de sodio y 5 g de carbón activo. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos y luego se filtró cuando la mezcla se enfrió a aproximadamente 35 °C. Se eliminaron aproximadamente 300 ml de MTBE y a continuación se añadieron a la solución 400 ml de heptano para proporcionar un sólido amarillo de 42 g con un rendimiento del 65 %. RMN de ¹H (CDCl₃, δ): 7,90-7,85 (m, 2H), 7,80 (a, 1H), 7,52-7,26 (m, 3H), 4,87-4,72 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,51-1,90 (m, 7H), 1,90 - 1,60 (m, 2H).

Ejemplo 11: Hidrólisis de (IX) (n = 1, R₂ = Me, R = Ph) en una mezcla de ácido (2S)-2-amino-3-(2-oxociclopentil)propanoico (IX) y ácido (2S)-2,3,3a, 4,5,6-hexahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxílico (X):

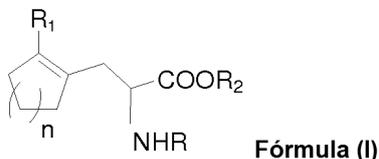
A 42 g del producto sólido obtenido en el ejemplo 10, se añadieron 130 ml de HCl 6 N, y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con MTBE (2 x 30 ml) dos veces. La capa acuosa se concentró a presión reducida hasta sequedad para proporcionar un sólido gris como una mezcla de IX y X como sus sales de ácido clorhídrico que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 12: Preparación de ácido (2S, 3aS, 6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxílico (II):

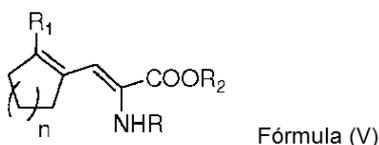
A un residuo (2,3 g) obtenido en el ejemplo 6 se añadieron 20 ml de agua. El pH se ajustó a 1 a 2 usando ácido clorhídrico y luego la solución se cargó en un autoclave. También se cargaron 100 mg de paladio/carbono al 10 % en el autoclave. A continuación, el reactor se cargó con hidrógeno a 10 bar y se calentó a 80 °C durante la noche hasta que cesó el consumo de hidrógeno. El sistema se enfrió y se liberó hidrógeno cuidadosamente. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trató con 1 ml de agua y 10 ml de acetona y se enfrió a -15 °C para proporcionar el compuesto deseado como su sal de ácido clorhídrico. RMN de ¹H (D₂O, δ): 4,22 (m, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 2,91 (m, 1 H), 2,56 (m, 1 H), 1,91-1,48 (m, 7 H).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de alanina sustituido con cicloalqueno enantioméricamente enriquecido que tiene la estructura:



5 que comprende la etapa de hidrogenar asimétricamente un compuesto deshidroaminoácido que tiene la estructura:

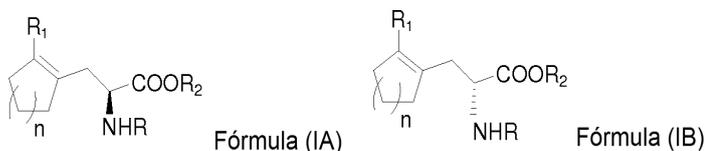


en un medio de reacción adecuado en presencia de un catalizador que tiene un resto de metal de transición que forma un complejo con un ligando de fosfina quirral en el que:

n es 1, 2, 3 o 4,

10 R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y $-\text{COR}_4$, R_1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi y $-\text{COOR}_4$ y R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo y arilo, en los que cada R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo y arilo;

15 para preparar compuestos de alanina sustituidos con cicloalqueno enantioméricamente enriquecidos que tienen la Fórmula (Ia) o (Ib):



2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el catalizador de ligando de fosfina quirral que tiene la fórmula $\text{M}(\text{L})(\text{P}^*)\text{X}$, en la que:

M se selecciona del grupo que consiste en Rh, Ru e Ir o una sal o un complejo de los mismos;

20 L es 1,5-ciclooctadieno o 2,5-norbornadieno;

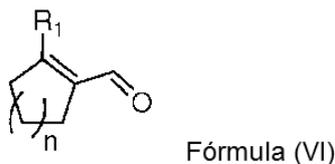
P^* es un compuesto de fosfina quirral,

y X es un anión.

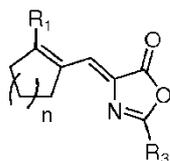
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que P^* es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ScRp-DuanPhos, RcSp-DuanPhos, SSRR-TangPhos, BINAP, DuPhos y BPE.

25 4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el catalizador es $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{ScRp-DuanPhos})]\text{BF}_4$ o $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{RcSp-DuanPhos})]\text{BF}_4$.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto deshidroaminoácido de Fórmula V se prepara mediante un procedimiento que comprende la etapa de convertir un aldehído insaturado que tiene la estructura:



30 en un compuesto azlactona que tiene la estructura:



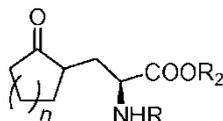
Fórmula (VIII)

en la que:

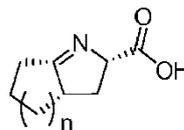
$n = 1, 2, 3$ o 4 ;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en cloro, bromo, fenoxilo, alcoxilo y naftoxilo, y R_3 es alquilo o arilo.

- 5 en el que la conversión del compuesto de azlactona de Fórmula (VIII) en un deshidroaminoácido proquiral de Fórmula (V) se realiza mediante alcoholólisis.
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que dicha conversión de aldehído insaturado en azlactona se produce en condiciones de reacción de Erlenmeyer.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que R_2 es hidrógeno, metilo o etilo.
- 10 8. El procedimiento de la reivindicación 7, que comprende además una etapa de obtención de compuestos de alanina sustituidos con cicloalquileo enantioméricamente puros de Fórmula (IA) o (IB), en el que la hidrogenación asimétrica se realiza en presencia de $[Rh(COD)(ScRp-DuanPhos)]BF_4$ o $[Rh(COD)(RcSp-DuanPhos)]BF_4$.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el compuesto de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) experimenta adicionalmente una etapa de hidrólisis para preparar un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (IX), Fórmula (X) o una mezcla de los mismos:
- 15



Fórmula (IX)

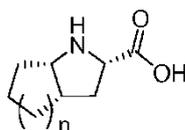


Fórmula (X)

n es 1, 2, 3 o 4, y

R y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo y arilo.

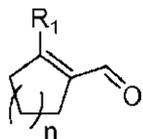
- 20 10. El procedimiento de la reivindicación 9, que comprende además una etapa de preparación de un compuesto aminoácido cíclico que tiene la estructura de Fórmula II:



Fórmula (II)

por hidrogenación catalítica de los compuestos de Fórmula (X), en la que n es 1, 2, 3 o 4.

11. Un compuesto que tiene la estructura

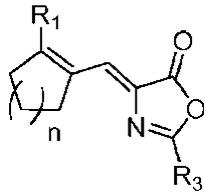


Fórmula (VI)

- 25 en la que n es 1, 2, 3 o 4; R_1 es Br, alcoxilo C_2-C_{10} , cicloalquiloxilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido o ariloxilo con la condición de que si n es 2, R_1 no es fenoxilo

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R_1 se selecciona del grupo que consiste en Br, alcoxi C_2-C_{10} , naftilo, naftilo sustituido, naftoxilo y cicloalquiloxilo.

13. Un compuesto que tiene la estructura:



Fórmula (VIII)

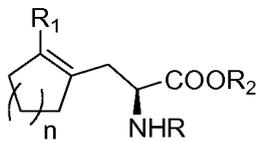
en la que n es 1, 2, 3 o 4;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxilo, arilo, ariloxilo, $-\text{COOR}_4$, cicloalquiloxilo, carboxilo y cicloalquilo y R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxilo, ariloxilo y grupo alquilo o alquilo carboxilo o arilo carboxilo y R_4 se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo y arilo.

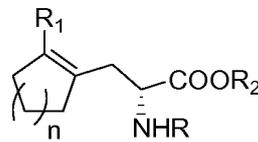
5

14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R_1 se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, fenoxilo y alcoxilo, y R_3 se selecciona del grupo que consiste en grupos arilo y alquilo.

15. Un compuesto que tiene una estructura:



Fórmula (IA) o



Fórmula (IB)

10

en la que n es 1, 2, 3 o 4,

R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y $-\text{COR}_4$, R_1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alcoxilo, ariloxilo y COOR_4 , R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, y cada R_4 cuando está presente se selecciona independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo y arilo.