



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 258**

51 Int. Cl.:
C07C 213/02 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00905281 .2**
86 Fecha de presentación : **23.02.2000**
87 Número de publicación de la solicitud: **1243576**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **25.09.2002**

54 Título: **Procesos de producción de derivados del (aminometil)trifluorometilcarbinol.**

30 Prioridad: **16.12.1999 JP 11-356771**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2007

73 Titular/es: **Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.**
6-8, Dosho-machi 2-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8524, JP

72 Inventor/es: **Sato, Fuminori;**
Omodani, Tomoki;
Shiratake, Ryotaro;
Inoue, Yasunao y
Deguchi, Takashi

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Procesos de producción de derivados del (aminometil)trifluorometilcarbinol.

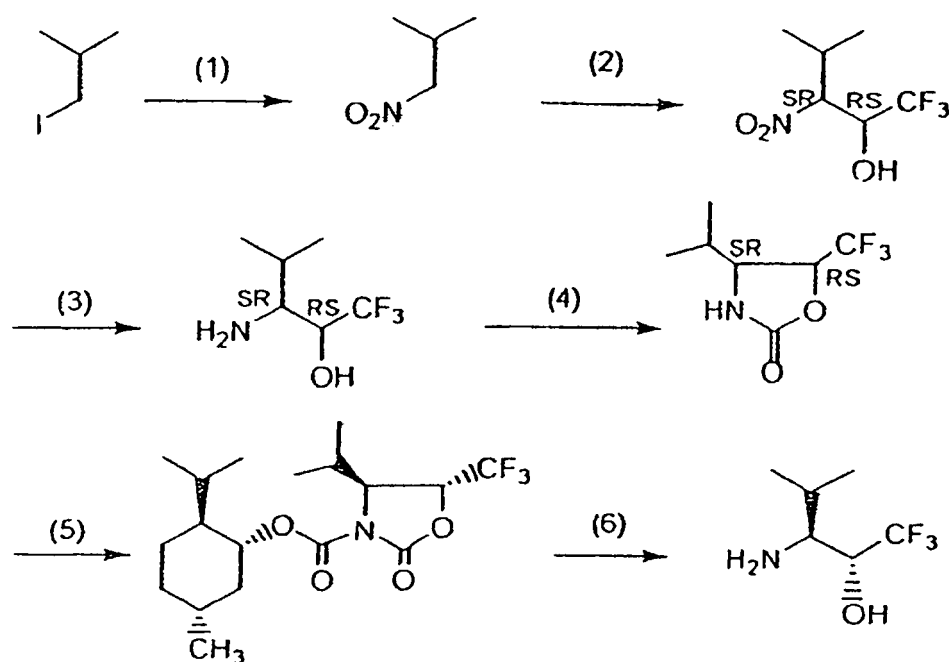
La presente invención está relacionada con un proceso novel para la producción industrial de derivados del (aminometil)trifluorometilcarbinol, en particular compuestos ópticamente activos del mismo, los cuales son útiles como un compuesto inicial para la producción de fármacos.

Los derivados del (aminometil)trifluorometilcarbinol, en particular los compuestos ópticamente activos del mismo, son importantes compuestos iniciales para la producción de fármacos tales como los inhibidores de proteasa, etc., y han sido reportados algunos procesos para la producción de los mismos.

Por ejemplo, JP-A-10-513173 (WO 96/23812) (de aquí en adelante referido ocasionalmente como Ref. 1) y J. Med. Chem., 40, 3173-3181 (1997) (de aquí en adelante referido ocasionalmente como Ref. 2) revelan el proceso conforme es indicado en el siguiente Esquema de Reacción (1) para producir (2R,3S)-3-amino-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pentanol.

Sin embargo, este proceso comprende muchas fases y contiene adicionalmente fases resolutivas ópticas, por todo lo cual el rendimiento total del compuesto deseado es bajo y, por lo tanto, este proceso no es adecuado para la producción industrial.

Esquema de Reacción (1)



Las condiciones de la reacción para cada fase:

(1) NaNO_2 , DMF;

(2) $\text{CF}_3\text{CH}(\text{OH})\text{OEt}$, K_2CO_3 , t-BuOMe, cristalización fraccional, destilación bajo condiciones de presión reducida;

(3) LiAlH_4 , Et_2O ;

(4) Trifosgen, NaOH;

(5) 1 BuLi/THF, (-)-mentil cloroformato;

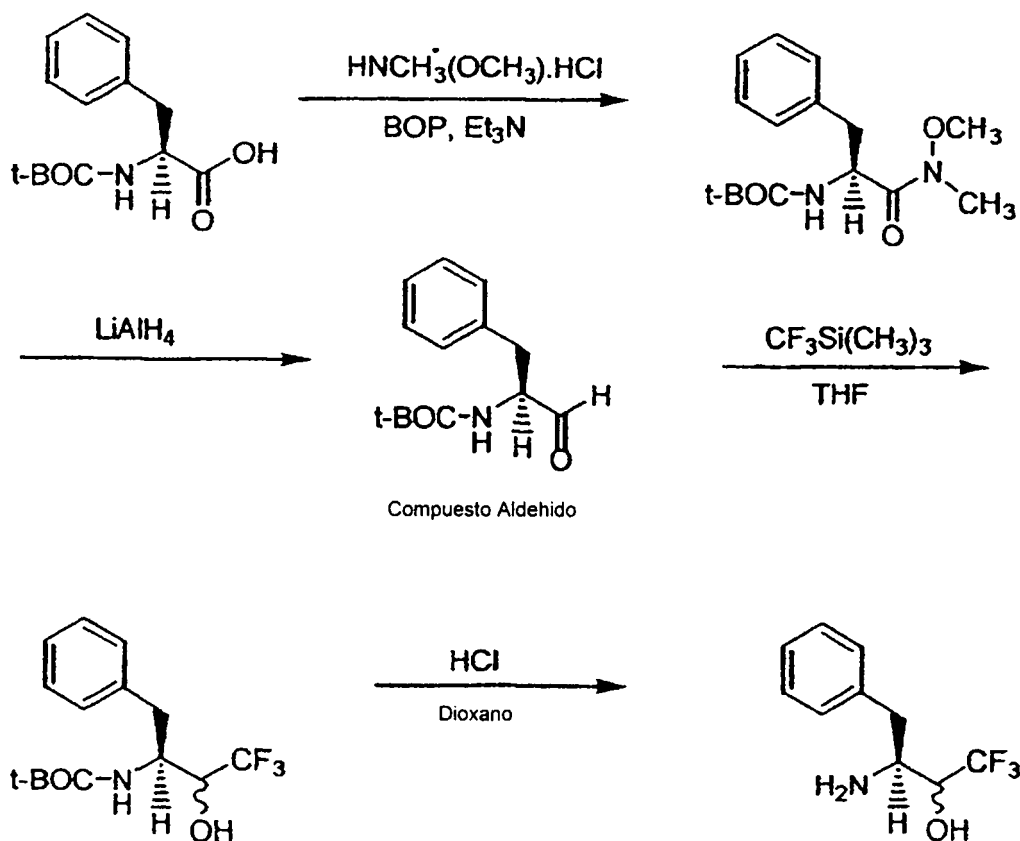
2 Cristalización fraccional;

(6) KOH

Además, J. Med. Chem., 35, 641-662 (1992) (de aquí en adelante referido ocasionalmente como Ref. 3) revela un proceso para producir (3S,2RS)-3-amino-4-fenil-1,1,1-trifluorometil-2-butanol, el cual comprende la obtención de

N-t-butoxicarbonil-L-fenilalaninal (compuesto aldehído) partiendo de N-t-butoxicarbonil-L-fenilalanina, seguido de hacer reaccionar el resultante con trimetil(trifluorometil)silano (reactivo de Ruppert), conforme es mostrado en el siguiente Esquema de Reacción (2). Sin embargo, puede ser difícil el sintetizar el producto intermedio para este proceso, i.e., un compuesto aldehídico, dependiendo de los tipos de aminoácido, y cuando es utilizado un aminoácido poseyendo un impedimento estérico grande, como la valina, no puede tener lugar la reacción con trimetil(trifluorometil)silano. Por lo tanto, este proceso no puede ser un proceso de aplicación general para la producción de derivados del (aminometil)trifluorometilcarbinol.

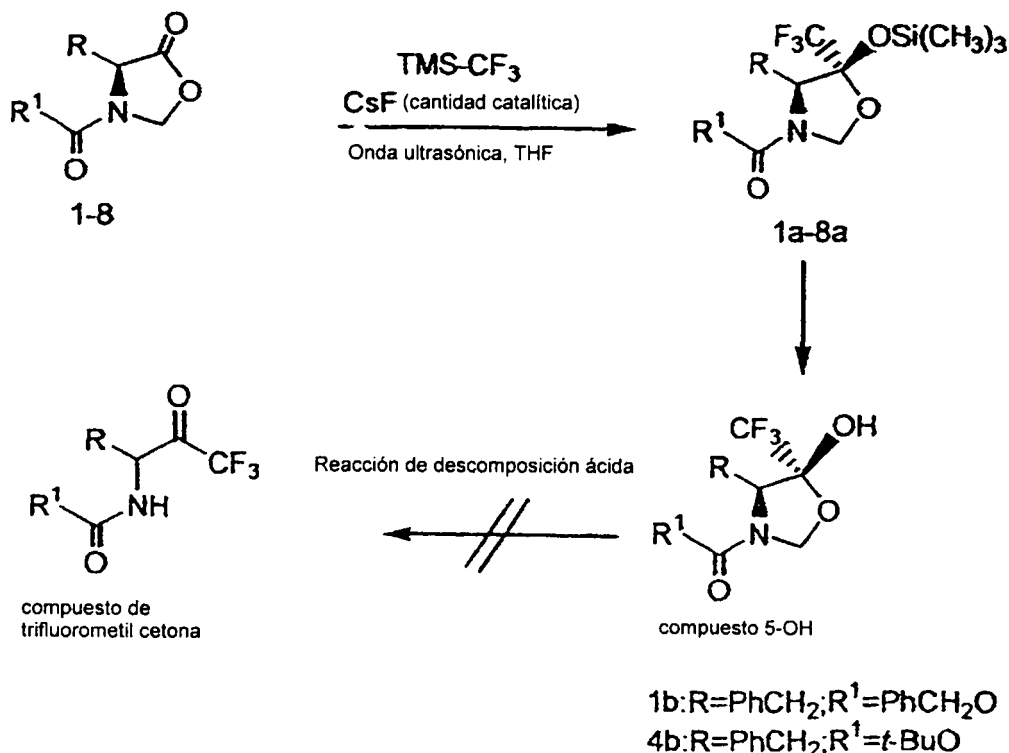
Esquema de Reacción (2)



Conforme es mostrado en el siguiente Esquema de Reacción (3), J. Org. Chem., 63, 5179-5192 (1998) (de aquí en adelante referido ocasionalmente como Ref. 4) éste revela que el compuesto 5-OH fue sintetizado partiendo de un aminoácido ópticamente activo, en donde el grupo amino es protegido por medio del compuesto 1-8, y que dicho compuesto 5-OH no pudo ser convertido en un compuesto trifluorometil cetona por medio de descomposición del ácido. Adicionalmente, no existe descripción en cuanto a la reducción del compuesto 5-OH.

Además, WO 97/19681 (de aquí en adelante referido ocasionalmente como Ref. 5) ilustra en fórmula la síntesis del compuesto de trifluorometil cetona partiendo del compuesto 1-8, conforme es mostrado en el siguiente Esquema de Reacción (3). Sin embargo, esta publicación no revela la conversión del compuesto 5-OH en el compuesto trifluorometil cetona. Esta publicación indica meramente la síntesis del compuesto trifluorometil cetona por medio del tratamiento del compuesto 5-OH, en donde la posición 2 es sustituida por el grupo 4-metoxifenil o por el grupo t-butilo por medio de resina de intercambio iónico.

Esquema de Reacción (3)

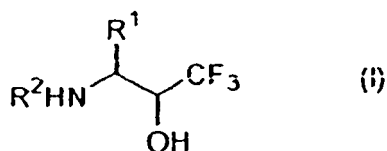


Además, J. Org. Chem., 63, 6529-6534 (1998) revela la preparación de anti-(trifluorometil) β -amino alcoholes a través de la reacción de 1-(trifluorometil)epoxi éteres con la amida del dimetilaluminio.

Los presentes inventores han estudiado intensamente con el fin de descubrir un proceso para la producción industrial de derivados ópticamente activos del (aminometil)trifluorometilcarbinol, y han descubierto que los derivados ópticamente activos del (aminometil)trifluorometilcarbinol pueden ser obtenidos sorprendentemente con un alto rendimiento por medio de la reducción del compuesto 5-OH como el Compuesto 1b o 4b, conforme es mostrado en el anterior Esquema de Reacción (3), y se ha descubierto además que los derivados del (aminometil)trifluorometilcarbinol pueden ser obtenidos fácilmente con un alto rendimiento llevando a cabo la reacción de cada fase del anterior Esquema de Reacción (3) partiendo del Compuesto 1-8 en varias fases o en una reacción de fase única, y han conseguido la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona procesos nóveles para la producción de derivados del (aminometil)trifluorometilcarbinol por medio de los siguientes procesos A o B.

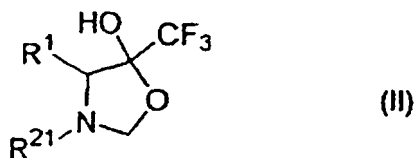
El Proceso A de la presente invención es un proceso para la producción de derivados del (aminometil)trifluorometilcarbinol de la fórmula (I):



en donde R^1 es un grupo correspondiente a la cadena lateral de un α -aminoácido natural o no natural, R^2 es un átomo de hidrógeno o R^{21} , en el cual R^{21} es un grupo protector para el grupo amino poseyendo un grupo carbonilo en el sitio de unión con el átomo de nitrógeno, siempre que cuando exista un grupo funcional en R^1 , entonces tales grupos funcionales puedan ser protegidos opcionalmente,

o una sal de adición ácida del mismo,

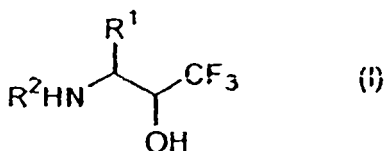
el cual comprende la reducción de un derivado de la 5-hidroxi-5-trifluorometil-1,3-oxazolidina de la fórmula (II) (de aquí en adelante referida ocasionalmente como el compuesto 5-hidroxi):



en donde R^1 y R^{21} son conforme es definido anteriormente,

si es necesario, eliminando del producto un grupo protector para el grupo amino R^{21} para proporcionar un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, seguido después, si es necesario, de la conversión del producto en una sal de adición ácida del mismo.

Adicionalmente, el Proceso B de la presente invención es un proceso para la producción de derivados del (amino-metil)trifluorometilcarbinol de la fórmula (I):

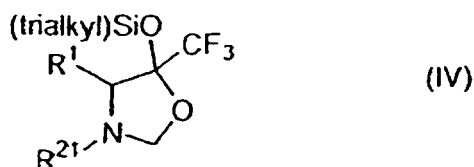


en donde R^1 y R^2 son conforme es definido más arriba,

o una sal de adición ácida del mismo,

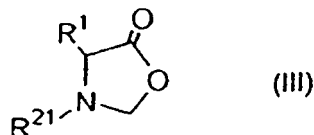
lo cual comprende el llevar a cabo las siguientes Fases (a), (b) y (c) en forma de fases subsiguientes o por medio de una reacción de fase única, si es necesario eliminando del producto un grupo protector para el grupo amino R^{21} para proporcionar un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, seguido después, si es necesario, de la conversión del producto en una sal de adición ácida del mismo.

Fase (a): Fase de obtención del derivado de la 5-trialquilsililoxi-5-trifluorometil-1,3-oxazolidina de la fórmula (IV) (de aquí en adelante referida ocasionalmente como el compuesto 5-trialquilsililoxi);



en donde R^1 y R^{21} son conforme es definido más arriba,

haciendo reaccionar un derivado de 1,3-oxazolidin-5-ona de la fórmula (III) (de aquí en adelante referido ocasionalmente como el compuesto 5-cetona):

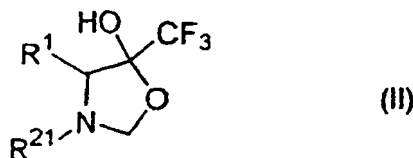


en donde R^1 y R^{21} son conforme es definido más arriba,

con un trialquil(trifluorometil)silano;

ES 2 272 258 T3

Fase (b): Fase de eliminación de un grupo trialquilsililo del compuesto (IV) para proporcionar un compuesto 5-hidroxi de la fórmula (II):



en donde R^1 y R^{21} son conforme es definido más arriba; y

Fase (c): Fase de reducción del compuesto (II).

Los términos en la presente descripción son explicados más abajo.

El “grupo correspondiente a la cadena lateral de un α -aminoácido natural o no natural” definido por R^1 significa un grupo correspondiente a la cadena lateral del aminoácido de un α -aminoácido natural o sintetizado artificialmente, i.e., un grupo obtenido eliminando un resto $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ de un α -aminoácido, y cuando existe en dicho grupo un grupo funcional conteniendo un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, entonces dichos grupos funcionales pueden ser protegidos. El grupo protector puede ser cualquiera que no perturbe la producción del compuesto 5-hidroxi (II) químicamente, estéricamente y/o electrónicamente.

Ejemplos de grupos funcionales conteniendo un átomo de nitrógeno son un grupo amino, un grupo mono-alquilamino inferior, un grupo guanidino, un grupo 3-indolilo, un grupo 4-imidazolilo, un grupo 2-, 3- o 4-piperidilo, un grupo 3-morfolinilo, un grupo 2-piperazinilo, etc.

Ejemplos de los grupos funcionales conteniendo un átomo de oxígeno son un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, etc.

Ejemplos de los grupos funcionales conteniendo un átomo de azufre son un grupo mercapto, un grupo sulfo ($-\text{SO}_3\text{H}$), etc.

Para estos grupos funcionales es preferible el seleccionar los grupos protectores siendo estables bajo condiciones que permitan la eliminación del grupo protector para el grupo amino R^{21} . Ejemplos de los grupos protectores son de sobra conocidos en este campo, y pueden ser fácilmente seleccionados haciendo referencia, por ejemplo, a Protecting Group in Organic Synthesis, 2ª Edición (Theodora W. Green, John Wiley & Sons, Inc., 1991) (de aquí en adelante referido ocasionalmente como Ref. 6), etc.

Los ejemplos adecuados del “grupo correspondiente a la cadena lateral de un α -aminoácido natural o no natural”, conforme es definido para R^1 , son un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heterocíclico, y estos grupos pueden ser sustituidos.

Ejemplos del “grupo alquilo inferior” como R^1 son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc. Además, en la presente descripción el término “inferior” significa una cadena de carbono recta o ramificada poseyendo de 1 a 6 átomos de carbono, a menos que sea especificado de otra forma. Adicionalmente, el sustituyente del “grupo alquilo inferior” incluye, por ejemplo, de 1 a 3 grupos de hidroxilo, mercapto, carboxilo, amino, mono-alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, guanidino, un cicloalquilo sustituido o insustituido, un arilo sustituido o insustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o insustituido. El “cicloalquilo, arilo y grupo heterocíclico” y cualquiera de los sustituyentes en estos grupos son explicados más abajo.

El “grupo cicloalquilo” como R^1 incluye grupos poseyendo de 3 a 8 átomos de carbono, y ejemplos de los mismos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc., y estos grupos pueden además ser sustituidos opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de entre un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, fenilo, carboxilo, hidroxilo, amino, un mono- o di-alquilamino inferior, mercapto, etc.

El “grupo arilo” como R^1 incluye, por ejemplo, fenilo, naftilo, etc., y estos grupos pueden además ser sustituidos opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, trifluorometilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un arilalquiloxi, fenilo, carboxilo, hidroxilo, amino, un grupo mono- o di-alquilamino inferior, etc.

El “grupo heterocíclico” como R^1 incluye un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico, heterocíclico saturado o insaturado, poseyendo al menos un átomo hetero seleccionado de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Ejemplos del grupo heterocíclico son furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, benzo[b]tienilo, benzo[b]furilo, indolilo, bezisoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, dibenzotienilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, 1,3- o 1,4-dioxanilo, 1-piperazinilo, 1-morfolinilo o 1-piperidinilo, etc. Estos grupos “heterocíclicos” pueden además ser

sustituídos opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carboxilo, etc.

Mas ejemplos preferibles de R^1 son metilo, isopropilo, butilo, s-butilo, 4-aminobutilo, 3-guanidinopropilo, carboximetilo, etoxycarbonilmetilo, carbamoilmetilo, 2-carboxietilo, 2-(metoxycarbonil)etilo, 2-carbamoiletilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, mercaptometilo, 2-metiltioetilo, bencilo, (4-hidroxifenil)metilo, (4-imidazolil)metilo, (3-indolil)metilo, y los grupos son listados para R^1 en la Tabla resumiendo los productos obtenidos en los Ejemplos 9-36, conforme es descrito más abajo.

Cuando es contenido en R^1 un grupo funcional como el amino, guanidino, carboxilo, hidroxi y mercapto, entonces estos grupos funcionales son protegidos usualmente por medio de un grupo protector.

El “grupo protector para el grupo amino poseyendo un grupo carbonilo en el lugar de unión al átomo de nitrógeno”, conforme es definido para R^{21} , puede ser cualquiera de los que son usualmente utilizados en el campo de la síntesis química, y es preferiblemente un grupo de la fórmula: $-COR^3$. Entonces, R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalquilo, un grupo arilalquiloxi, un grupo heteroarilo, un grupo heteroariloxi o un grupo alcoxi inferior, y estos grupos pueden ser sustituidos o insustituídos. El término “sustituido o insustituido” aquí utilizado significa que el grupo modificado por este término puede poseer un sustituyente que es de sobra conocido en el campo de la protección del grupo amino.

Ejemplos del “grupo alquilo inferior”, conforme es definido para R^3 , son como los ejemplificados para R^1 , y ejemplos del resto alqueno inferior del “grupo alqueno inferior” o del “grupo alquenilo inferior” son el vinilo, el alilo, el 1-propenilo, el 2-propenilo, el 2-butenilo, el 2-metil-1-propenilo, etc. Estos grupos, el alquilo inferior, el grupo alqueno inferior y el grupo alquenilo inferior aquí utilizados pueden ser sustituidos opcionalmente, por ejemplo, por de 1 a 3 grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno y fenilo, etc.

Ejemplos del resto arilo del “grupo arilo”, del “grupo ariloxi”, del “grupo arilalquilo” y del “grupo arilalquiloxi” son como los ejemplificados para R^1 , y estos restos arilo pueden ser sustituidos opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, nitro, etc.

El resto heteroarilo del “grupo heteroarilo” y del “grupo heteroariloxi” significa un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico poseyendo, al menos, un átomo hetero seleccionado de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y ejemplos de los mismos son el furilo, el tienilo, el piridilo, el quinolilo, etc. Estos grupos heteroarilo pueden ser sustituidos opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, etc.

Ejemplos del resto alquilo del “grupo alcoxi inferior” son como los ejemplificados para R^1 , y estos grupos pueden ser sustituidos opcionalmente por de 1 a 3 grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilalquilo, un grupo alquilalquiloxi, etc.

Ejemplos del “grupo protector para grupo amino poseyendo un grupo carbonilo en el sitio de unión al átomo de nitrógeno”, conforme es definido para R^{21} , son el grupo benciloxicarbonilo, el grupo 4-metoxibenciloxicarbonilo, el grupo 2,4-diclorobenciloxicarbonilo, el grupo t-butoxicarbonilo, el grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, el grupo 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, el grupo viniloxicarbonilo, el grupo alililoxicarbonilo, el grupo cinnamiloxicarbonilo, el grupo 3,5-dimetoxifenililoxicarbonilo, el grupo formilo, el grupo acetilo, el grupo tricloroacetilo, el grupo trifluoroacetilo, el grupo fenilacetilo, el grupo 3-fenilpropanoilo, el grupo 3-butenilo, el grupo benzoilo, el grupo 3-piridililoxicarbonilo, etc. En vista de la reactividad y manejabilidad, son preferibles el grupo benciloxicarbonilo y el grupo t-butoxicarbonilo.

Los procesos para la producción de derivados del (aminometil)trifluorometilcarbinol de la presente invención son ilustrados en más detalle.

Proceso A

El Proceso A es llevado a cabo por medio del tratamiento del compuesto 5-hidroxi (II) con un agente reductor en un solvente adecuado.

El agente reductor puede ser cualquiera que sea inactivo contra el grupo protector para el grupo amino R^{21} , y que sea adecuado para la reducción del grupo carbonilo cetónico transformándolo en grupo hidroxi alcohólico. Ejemplos del agente reductor son los agentes reductores borohidruros metálicos tales como el borohidruro de zinc, el borohidruro de sodio, el borohidruro de litio, el borohidruro de potasio, el borohidruro trietilo de litio, el borohidruro trietilo de potasio, el borohidruro tri-s-butilo de litio, el hidruro dimetilboron de litio bis-metoxietano, el cianuro hidruro de boron litio, el hidruro borocianuro de sodio, etc. Entre ellos son preferibles el borohidruro de zinc, el borohidruro de sodio, el borohidruro de litio y el borohidruro de potasio y, especialmente, el borohidruro de zinc y el borohidruro de sodio son los más preferibles. Sin embargo, el borohidruro de zinc es inestable y, cuando es utilizado, es usual el preparar nuevo borohidruro de zinc poniendo en contacto cloruro de zinc con borohidruro de sodio en éteres tales como el t-butil metil éter, el dietil éter, etc.

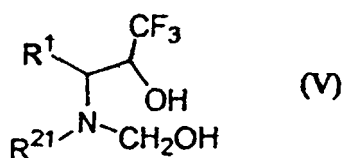
ES 2 272 258 T3

La cantidad de agente reductor puede depender de los tipos de agente reductor y, usualmente, se encuentra en la banda de desde alrededor de 0,4 a alrededor de 4 equivalentes, preferiblemente alrededor de 1 equivalente, del compuesto 5-hidroxi (II).

El solvente puede ser cualquiera que no altere la reacción, y agua; éteres tales como el t-butil metil éter, el tetra-hidrofurano, el dimetoxietano, el dioxano, el diglime, etc.; alcoholes tales como el metanol, el etanol, el propanol, el isopropanol, el t-butanol, el ciclohexanol, etc.; hidrocarburos tales como el benceno, el tolueno, el hexano, el ciclohexano, etc.; la dimetilformamida; el dimetilsulfóxido; la 1-metil-2-pirrolidinona, etc. Estos solventes pueden ser utilizados solos o en una mezcla de dos o más de los solventes. Cuando es utilizado borohidruro de zinc como un agente reductor, entonces el solvente es, preferiblemente, el t-butil metil éter.

La temperatura de reacción puede depender de los tipos de compuestos iniciales, de los tipos de agente reductor, etc., pero usualmente se encuentra en la banda de alrededor de -40°C a alrededor de 80°C, preferiblemente en la banda de alrededor de 0°C a alrededor de 30°C.

En esta reacción se considera que el compuesto de la fórmula (V) siguiente es producido primeramente y, a continuación, es convertido en el compuesto (I).



en donde R¹ y R²¹ son conforme es definido más arriba.

Cuando la velocidad de conversión desde el compuesto (V) al compuesto (I) es baja, puede ser añadida al sistema de la reacción una sustancia básica o una sustancia ácida, con el fin de favorecer la conversión en el compuesto (I).

Ejemplos de la sustancia ácida son ácidos inorgánicos tales como el ácido hidrocórico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido trifluoroacético, el ácido metanosulfónico, el ácido trifluorometanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, etc.

La sustancia básica puede ser sustancia inorgánica o sustancia orgánica.

Ejemplos de las sustancias básicas inorgánicas son amonio, hidrógenocarbonatos de metal alcalino (e.g., hidrógenocarbonato de litio, hidrógenocarbonato de sodio, hidrógenocarbonato de potasio), carbonatos de metal alcalino (e.g., carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio), hidróxidos de metal alcalino (e.g., hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio), fosfato o hidrógenofosfato de metal alcalino (e.g., fofato potásico, hidrógenofosfato de sodio).

Cuando una sustancia inorgánica básica de difícil solubilidad es utilizada como un solvente de reacción, es preferible añadir agua o un catalizador de transferencia de fase en el sistema de la reacción. Ejemplos del catalizador de transferencia de fase son éteres corona tales como el 18-corona-6, o el dibenzo-18-corona-6, o sal cuaternaria de amonio, como el tetrabutilamonio hidrógeno sulfito, el tetrabutilamonio bromuro, etc.

Ejemplos de las sustancias básicas orgánicas son las aminas primarias (e.g., metilamina, etilamina, propilamina, bencilamina), las aminas secundarias (e.g., dimetilamina, etilmetilamina, bencilmetilamina), las aminas terciarias (e.g., trietilamina, etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazobicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU), piridina, 2,4,6-trimetilpiridina, 2,6-di(t-butil)piridina), los alcóxidos inferiores de metal alcalino (e.g., metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de litio, t-butoxido de potasio), las sales de metal alcalino de ácido orgánico (e.g., acetato de sodio), etc.

La cantidad de la sustancia básica o de la sustancia ácida para acelerar la velocidad de conversión del compuesto (V) en el compuesto (I) debe ser determinada conforme a los tipos del grupo protector para el grupo amino R²¹ y a los tipos de la sustancia básica o de la sustancia ácida a ser utilizados y, usualmente, se encuentra en la banda de alrededor de 1 equivalente a alrededor de 10 equivalentes del compuesto (II).

La temperatura de la reacción usualmente se encuentra en la banda de alrededor de 0°C a alrededor de 40°C y, preferiblemente, es a temperatura ambiente. El tiempo de la reacción puede variar conforme a la velocidad de conversión del compuesto (V) en el compuesto (I) y, usualmente, se encuentra en la banda de alrededor de 1 a alrededor de 12 horas. Considerando la manejabilidad, una sustancia básica es más preferible que una sustancia ácida, y en relación con la factibilidad, es preferible el carbonato de potasio.

El compuesto (I) así obtenido, en donde R² es R²¹ (i.e., un grupo protector para el grupo amino), puede ser convertido con un alto rendimiento en el compuesto (I) en donde R² es un átomo de hidrógeno al eliminar dicho grupo

protector para el grupo amino mediante un método convencional. Las condiciones para la eliminación de dicho grupo protector para el grupo amino son seleccionadas preferiblemente de tal forma que no se elimine un grupo protector para un grupo funcional, el cual puede existir opcionalmente en R¹. La razón es que es más ventajoso que dicho grupo protector para el grupo funcional no sea eliminado en esta fase, sino que lo sea en la fase de producción de un producto final, como un inhibidor de proteasa, etc.

El compuesto (I), en donde R² es un átomo de hidrógeno, puede ser convertido en una sal ácida de adición del mismo al tratarlo con un ácido inorgánico o con un ácido orgánico por medio de un método convencional.

El compuesto inicial (II) del Proceso A puede ser preparado por medio del método revelado, por ejemplo, en Ref. 1 (J. Org. Chem., 63, 5179-5192 (1998)) o en Ref. 5 (WO 97/19681), o un método modificado del mismo. Además, el compuesto (II) puede ser preparado también llevando a cabo la Fase (a) y la Fase (b) del siguiente Proceso B de varias fases, o por medio de una reacción de fase única.

Proceso B

El Proceso B es realizado llevando a cabo las siguientes Fases (a), (b) y (c) por medio de fases secuenciales, o consecutivamente en una reacción de fase única. El "llevar a cabo fases secuenciales" significa aislar un producto obtenido en cada fase, a continuación utilizar dicho producto en una fase subsiguiente como un compuesto inicial y hacerlo reaccionar. Por el contrario, "llevar a cabo consecutivamente en una reacción de fase única" significa llevar a cabo consecutivamente todas las fases en un recipiente de reacción sin aislar un producto de cada fase como tratamiento posterior de cada fase.

Fase (a)

Esta es una fase que consiste en hacer reaccionar el compuesto inicial 5-cetona (III) con un trialquil(trifluorometil)silano para proporcionar un compuesto 5-trialquilsililoxi (IV).

Los tres grupos alquilo del trialquil(trifluorometil)silano utilizados en esta fase pueden ser el mismo grupo o grupos diferentes, y el trialquil(trifluorometil)silano incluye, por ejemplo, trimetil(trifluorometil)silano, trietil(trifluorometil)silano, tributil(trifluorometil)silano, etc., y es preferible el trimetil(trifluorometil)silano. Estos compuestos pueden estar disponibles comercialmente o ser preparados por medio de un método revelado en Org. Synth., 72, 232-240 (de aquí en adelante referido ocasionalmente como Ref. 7) o en J. Org. Chem., 54, 2873-2877 (1989) (de aquí en adelante referido ocasionalmente como Ref. 8), o un método modificado de los mismos.

Esta fase (a) es llevada a cabo al mezclar y agitar el compuesto 5-cetona (III) y un trialquil(trifluorometil)silano en presencia de un reactivo de iniciación de reacción nucleofílica en un solvente adecuado. El solvente pueden ser éteres (e.g., tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, etc.), hidrocarburos aromáticos (e.g., benceno, tolueno, etc.), hidrocarburos halogenados (e.g., diclorometano, cloroformo, etc.), etc. Estos solventes pueden ser utilizados solos o en una combinación de dos o más de los solventes, y son más preferibles los éteres.

El reactivo de iniciación de reacción nucleofílica pueden ser los revelados en Chem. Rev., 97, 757-786 (1997) (de aquí en adelante referido ocasionalmente como Ref. 9), y son preferidos el fluoruro de cesio y el fluoruro de tetrabutilamonio, siendo especialmente preferible el fluoruro de cesio.

La cantidad del trialquil(trifluorometil)silano en relación con la cantidad del compuesto 5-cetona (III) se encuentra usualmente en la banda de alrededor de 1 equivalente a alrededor de 2 equivalentes, y la cantidad del reactivo de iniciación de reacción nucleofílica en relación con la cantidad del compuesto 5-cetona (III) se encuentra usualmente en la banda de alrededor de 0,1 equivalente a alrededor de 0,3 equivalente. La temperatura de la reacción se encuentra usualmente en la banda de alrededor de -20°C a alrededor de 60°C, preferiblemente en la banda de alrededor de 0°C a alrededor de 30°C. El tiempo de reacción puede variar conforme a los tipos de compuestos y, usualmente, se encuentra en la banda de alrededor de 20 minutos a alrededor de 30 minutos.

El compuesto inicial 5-cetona (III) puede ser preparado tomando α -aminoácidos iniciales fácilmente disponibles, poseyendo un grupo amino protegido por medio de un método convencional de sobra conocido, por ejemplo, por medio del método revelado en Ref. 4 (J. Org. Chem., 63, 5179-5192 (1998)), Ref. 5 (WO 97/19681), J. Am. Chem. Soc., 79, 5736-5738 (1957) (de aquí en adelante referido ocasionalmente como Ref. 10), o en el Ejemplo de Referencia n° 1, describo más abajo, o un método modificado de los mismos,

Fase (b)

Esta es una fase de desililización del compuesto 5-trialquilsililoxi (IV) obtenido en la fase anterior, con el fin de proporcionar un compuesto 5-hidroxi (II).

Esta fase puede ser llevada a cabo fácilmente añadiendo una cantidad en exceso de un alcohol a la solución de la reacción después de la finalización de la Fase (a). El alcohol puede ser metanol, etanol, isopropanol, etc. Estos alcoholes pueden ser utilizados solos o en combinación de dos o más de los solventes. La temperatura de la reacción

se encuentra usualmente en la banda de alrededor de 0°C a alrededor de 70°C, preferiblemente en la banda de alrededor de 10°C a alrededor de 50°C.

Fase (c)

Esta es una fase de reducción del compuesto 5-hidroxi (II) obtenido en la fase anterior con el fin de proporcionar el compuesto deseado (I), y puede ser llevada a cabo de la misma manera que en el Proceso A.

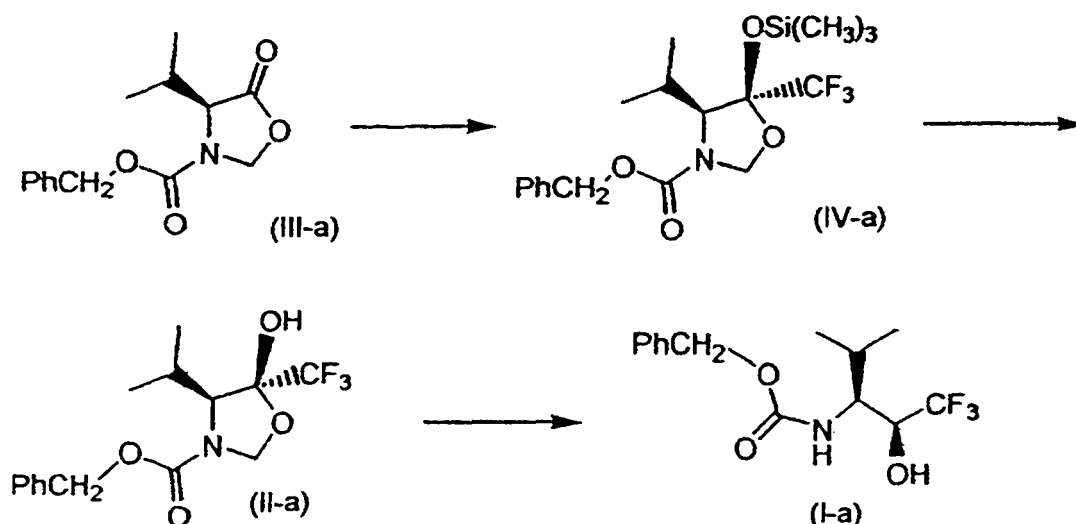
Entre los compuestos deseados (I) así obtenidos, el compuesto (I), en donde R² es R²¹ (i.e., un grupo protector para grupo amino), puede ser convertido con un alto rendimiento en el compuesto (I), en donde R² es un átomo de hidrógeno, al eliminar dicho grupo protector para grupo amino mediante un método convencional. Las condiciones para la eliminación del grupo protector para grupo amino son seleccionadas preferiblemente de tal forma que no se elimine un grupo protector para un grupo funcional, el cual puede existir en R¹.

El compuesto (I), en donde R² es un átomo de hidrógeno, puede ser convertido en una sal ácida de adición del mismo al tratarlo con un ácido inorgánico o con un ácido orgánico por medio de un método convencional.

Conforme al Proceso A o al B de la presente invención, el compuesto deseado (I) puede ser obtenido manteniendo la configuración del átomo de carbono en la posición 4 del compuesto 5-hidroxi (II) o del compuesto 5-cetona (III). Por lo tanto, del compuesto 5-hidroxi (II) o del compuesto 5-cetona (III), en donde la configuración del átomo de carbono en la posición 4 es una configuración R, S o RS, es obtenido el compuesto (I), en donde la configuración del átomo de carbono asimétrico -al cual se une R¹- es una configuración R, S o RS, respectivamente. En cuanto al átomo de carbono asimétrico al cual se une el grupo hidroxilo en la fórmula (I), son obtenidos el compuesto (I) poseyendo una configuración sencilla o el compuesto (I) en una configuración mezclada, debido a los tipos de R¹. Cuando el compuesto (I) es obtenido en forma de una mezcla, es producido preferentemente uno de los estereoisómeros. Por ejemplo, conforme es mostrado en el siguiente Esquema de Reacción (4), cuando el compuesto deseado (I-a) es obtenido a partir del (4S)-4-isopropil-5-oxo-1,3-oxazolidina-3-ácido carboxílico bencil éster (III-a) como un compuesto inicial, el cual es preparado a partir de N-benciloxycarbonil-L-valina por medio del método del Ejemplo de Referencia 1, es producido preferentemente N-[(1S,2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-(isopropil)propil] ácido carbámico bencil éster (I-a) teniendo los dos átomos de carbono asimétricos en configuración S. Por lo tanto, el compuesto deseado producido preferentemente es purificado hasta convertirlo en una forma pura por medio de un método convencional, como la cromatografía, recristalización, reprecipitación, etc.

Además, la determinación de la estructura absoluta del átomo de carbono asimétrico, al cual se une el grupo hidroxilo del compuesto (I-a) en el Esquema de Reacción (4), es explicada en el Ejemplo 43, conforme es mencionado más abajo.

Esquema de Reacción (4)



El grupo hidroxilo del compuesto (I) puede ser convertido en un grupo carbonilo por medio de oxidización cuando es producido un producto final que sea útil, como un inhibidor de proteasa, etc. Por lo tanto, en relación con la configuración del átomo de carbono asimétrico, al cual se une R¹, es deseable uno, el estereoisómero, debido a que el átomo de carbono asimétrico al cual se une el grupo hidroxilo es prácticamente aceptable, aún cuando éste se encuentre en forma de una mezcla.

En la presente descripción son ocasionalmente utilizadas las siguientes abreviaturas, poseyendo los siguientes significados:

APCI-MS: espectrometría de masas con ionización química a presión atmosférica.

BOC: grupo t-butoxicarbonilo.

5 BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio.

t-Bu: grupo tert- butilo.

Bzl: grupo bencilo.

10 Et: grupo etilo.

DMF: dimetilformamida.

15 Me: grupo metilo.

Ph: grupo fenilo.

20 TMS-CF₃: trimetil(trifluorometil)silano.

Z: grupo benciloxycarbonilo.

THF: tetrahidrofurano.

25 Método mejor para llevar a cabo la invención

La presente invención será ilustrada con más detalle por medio del Ejemplo de Referencia y de los Ejemplos. La identificación de los compuestos fue llevada a cabo por medio de análisis elemental, espectro de masas, espectro IR, espectro de NMR, etc.

30 Ejemplo de Referencia 1

Producción del (4S)-4-isopropil-5-oxo-1,3-oxazolidina-3-ácido carboxílico bencil éster (Compuesto III)

35 A una solución de N-benciloxycarbonil-L-valina (25,1 g, 0,1 mol) en tolueno (500 ml) le fue añadido paraformaldehído (4,0 g) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,0 g), y la mezcla fue refluja durante 30 minutos, durante los cuales el agua generada fue retirada por medio de un aparato Dean-stark. La solución de la reacción fue lavada sucesivamente con solución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera saturada, secada sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo condiciones de presión reducida. El residuo fue recristalizado utilizando 40 tolueno, con el fin de proporcionar el compuesto deseado (25,0 g, rendimiento: 95%).

M.p. 54-55°C

45 $[\alpha]_D^{24} +98,2^\circ$ (c=1,0, cloroformo)

IR (KBr) cm⁻¹: 1786, 1691

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,41 (5H, m), 5,15-5,60 (4H, m), 4,23 (1H, brs), 2,35 (1H, m), 1,08 (3H, d, J=6,78 Hz), 1,01 (3H, d, J=6,78 Hz)

50 APCI-MS: 264 (MH⁺)

Ejemplo 1

55 Fase a

Producción del (4S,5S)-4-isopropil-5-trifluorometil-5-(trimetilsilil)oxi-1,3-oxazolidina-3-ácido carboxílico bencil éster (Compuesto IV)

60 A una solución del (4S)-4-isopropil-5-oxo-1,3-oxazolidina-3-ácido carboxílico bencil éster (1,00 g, 3,8 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 en tetrahidrofurano (10 ml) le fueron añadidos fluoruro de cesio (60 mg, 0,39 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (680 mg, 4,8 mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de la reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida hasta su secado, y el residuo fue purificado por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 100:1) 65 para proporcionar el compuesto deseado (1,45 g, rendimiento: 94%) como un aceite.

$[\alpha]_D^{24} +38,9^\circ$ (c=1,0, cloroformo)

ES 2 272 258 T3

IR (KBr) cm^{-1} : 1724

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,26-7,39 (5H, m), 4,76-5,46 (4H, m), 4,06 (1H, bs), 2,01 (1H, m), 0,95-1,03 (6H, m), 0,20 (9H, s)

APCI-MS: 406 (MH^+)

Ejemplo 2

Fase b

Producción del (4S,5S)-5-hidroxi-4-isopropil-5-trifluorometil-1,3-oxazolidina-3-ácido carboxílico bencil éster (Compuesto II)

El (4S,5S)-4-isopropil-5-trifluorometil-5-(trimetilsilil)oxi-1,3-oxazolidina-3-ácido carboxílico bencil éster (63 g, 0,16 mol) -obtenido de una manera similar a la del Ejemplo 1- fue disuelto en metanol (200 ml) y la solución fue agitada durante 10 minutos, y concentrada bajo condiciones de presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 15:1 $\rightarrow$ 10:1) para proporcionar el compuesto deseado (47 g, rendimiento: 91%) como un aceite, al cual se le permitió reposar para cristalización.

M.p. 73-74°C (recristalizado utilizando n-hexano/tolueno)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +48,2^\circ$ (c=1,0, cloroformo)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,34-7,40 (5H, m), 5,42 (1H, brs), 5,20 (1H, d, J=12,3 Hz), 5,15 (1H, d, J=12,3 Hz), 4,84 (1H, d, 4,92 Hz), 4,22 (1H, brs), 3,63 (1H, brs), 2,17-2,26 (1H, m), 1,05 (3H, d, J=5,67 Hz), 1,00 (3H, d, J=6,75 Hz)

APCI-MS: 334 (MH^+)

Ejemplo 3

Fase a+b

Producción del (4S,5S)-5-hidroxi-4-isopropil-5-trifluorometil-1,3-oxazolidina-3-ácido carboxílico bencil éster (Compuesto II) por medio de reacción de fase única

A una solución del (4S)-4-isopropil-5-oxo-1,3-oxazolidina-3-ácido carboxílico bencil éster (5,8 g, 0,022 mol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 en tetrahidrofurano (100 ml) le fueron añadidos fluoruro de cesio (670 mg, 4,4 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (3,8 g, 0,027 mol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla le fue añadido metanol (50 ml) y fue agitada adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución de la reacción fue evaporada hasta su secado bajo condiciones de presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 15:1 $\rightarrow$ 10:1) y fue recristalizado utilizando n-hexano-tolueno para proporcionar el compuesto deseado (5,2 g, rendimiento: 71%) poseyendo propiedades fisicoquímicas similares a las del compuesto deseado del Ejemplo 2.

Ejemplo 4

Fase c

Producción del N-[(1S,2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-(isopropil)-propil]ácido carbámico bencil éster (Compuesto I)

A una solución de cloruro de zinc (2,0 g, 0,015 mol) y borohidruro de sodio (1,1 g, 0,029 mol) en t-butil metil éter (80 ml) le fue añadida en forma de gotas una solución del (4S-5S)-5-hidroxi-4-isopropil-5-trifluorometil-1,3-oxazolidina-3-ácido carboxílico bencil éster (5,0 g, 0,015 mol) obtenido en el Ejemplo 2 en t-butil metil éter (20 ml), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de la reacción le fue añadida una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (80 ml), y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (50 ml). El extracto fue lavado con una salmuera saturada y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado bajo condiciones de presión reducida, y además fueron añadidos 25 ml de metanol y de agua, y carbonato de potasio (3,1 g), y la mezcla fue agitada durante una hora. El solvente de la reacción fue evaporado bajo condiciones de presión reducida, y además fue añadida agua (50 ml). La mezcla fue extraída tres veces con acetato de etilo (cada vez con 50 ml). El extracto fue lavado con una salmuera saturada y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, y el solvente fue evaporado bajo condiciones de presión reducida. Los cristales precipitados fueron recogidos por medio de filtrado y lavados con hexano para proporcionar el compuesto deseado (3,0 g, rendimiento: 87%).

M.p. 103-104°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -22,3^\circ$ (c=1,0, cloroformo)

ES 2 272 258 T3

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,26-7,45 (5H, m), 5,14 (1H, d, J=12,1 Hz), 5,10 (1H, d, J=12,1 Hz), 4,84 (1H, d, J=9,0 Hz), 3,99-4,15 (1H, m), 3,81 (2H, m), 1,90-2,07 (1H, m), 1,01 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,96 (3H, J=6,6 Hz)

APCI-MS: 306 (MH⁺)

Ejemplo 5

Fase a+b+c

10 *Producción a granel del N-[(1S,2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-(isopropil)propil]ácido carbámico bencil éster (Compuesto I) por medio de reacción de fase única*

El (4S)-4-isopropil-5-oxo-1,3-oxazolidina-3-ácido carbónico bencil éster (1330 g, 5,05 mol) fue disuelto en tetrahidrofurano (2000 ml), y además fue añadido fluoruro de cesio (153 g, 1,0 mol) todo de una vez, y adicionalmente fue
15 añadido trimetil(trifluorometil)silano (869 g, 6,11 mol) durante un período de 30 minutos. A continuación, la mezcla fue agitada a 0°C durante una hora.

Seguidamente, a la solución anterior de tetrahidrofurano le fue añadido etanol (5000 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla fue agitada durante 30 minutos. Fue añadido lentamente a la mezcla borohidruro de sodio (192 g, 5,08
20 mol) a 0°C durante un período de una hora, y la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante una hora.

A continuación, fue añadida agua (5000 ml) a la solución de la reacción, y adicionalmente además fue añadido carbonato potásico (420 g, 3,04 mol) durante un período de 30 minutos, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente fue evaporado bajo condiciones de presión reducida y el residuo fue extraído tres veces
25 con acetato de etilo (cada vez 3000 ml). El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio (1 kg) y el solvente fue evaporado bajo condiciones de presión reducida. Le fue añadido al residuo una solución mezclada de n-hexano-diisopropil éter (3:1, 3000 ml) y se permitió que la mezcla reposara durante la noche. Los cristales precipitados fueron recogidos para proporcionar el compuesto deseado (740 g, rendimiento: 48%), poseyendo propiedades fisicoquímicas similares a las del compuesto deseado del Ejemplo 4.

Ejemplo 6

Fase b

35 *Producción del (4S,5S)-5-hidroxi-4-isopropil-5-trifluorometil-1,3-oxazolidina-3-ácido carboxílico t-butil éster (Compuesto II)*

El (4S,5S)-4-isopropil-5-trifluorometil-5-trimetilsiloxi-1,3-oxazolidina-3-ácido carboxílico t-butil éster (5,0 g, 0,013 mol) -obtenido de manera casi similar a la del Ejemplo 1- fue disuelto en metanol (100 ml) y la solución fue
40 agitada a temperatura ambiente durante una hora. El metanol fue evaporado bajo condiciones de presión reducida y el residuo fue purificado por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 10:1) para proporcionar el compuesto deseado (3,83 g, rendimiento: 95%) como un aceite.

[α]_D²⁴+37,9° (c=1,0, cloroformo)

IR (KBr) cm⁻¹: 3342, 1693

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4,78 (1H, d, J=4,95 Hz), 4,16 (1H, brs), 2,10-1,20 (1H, m), 1,48 (9H, s), 1,06 (3H, d, 6,57 Hz), 1,01 (3H, J=6,57 Hz)

APCI-MS: 300 (MH⁺)

Ejemplo 7

Fase c

Producción del N-[(1S,2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-(isopropil)propil]ácido carbámico t-butil éster (Compuesto I)

El (4S,5S)-5-hidroxi-4-isopropil-5-trifluorometil-1,3-oxazolidina-3-ácido carboxílico t-butil éster (4,51 g, 0,015 mol) obtenido en el Ejemplo 6 fue disuelto en metanol (50 ml) y además fue añadido lentamente borohidruro de sodio (500 mg, 0,013 mol) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de la reacción le fue añadida salmuera saturada y la mezcla fue extraída con acetato de etilo. El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado bajo condiciones de presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 5:1) y
65 recristalizado utilizando n-hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto deseado (2,1 g, rendimiento: 51%).

M.p. 87-88°C

ES 2 272 258 T3

$[\alpha]_D^{24} -12,5^\circ$ (c=1,0, cloroformo)

IR (KBr) cm^{-1} : 3350, 1685

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5,07 (1H, bd, J=7,86 Hz), 4,77 (1H, bd, J=6,75 Hz), 4,01-4,20 (1H, m), 3,27-3,35 (1H, m), 1,43 (s, 9H), 1,00 (3H, d, J=3,27 Hz), 0,98 (3H, d, J=3,12)

Ejemplo 8

10 Fase a+b+c

Producción del N-[(1S)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]ácido carbámico bencil éster (Compuesto I) por medio de reacción de fase única

15 A una solución del (4S)-4-bencil-5-oxo-1,3-oxazolidina-3-ácido carboxílico bencil éster (96,4 g, 0,310 mol) en tetrahidrofurano (300 ml) fueron añadidos fluoruro de cesio (9,4 g, 0,062 mol) y trimetil(trifluorometil)silano (55,0 g, 0,387 mol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 20 minutos.

20 A la solución de la reacción le fue añadido metanol (600 ml) y adicionalmente además le fue añadido lentamente borohidruro de sodio (12,3 g, 0,325 mol) bajo enfriamiento en hielo. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 20 minutos, y además fueron añadidos agua (450 ml) y carbonato potásico (42,8 g). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas y además fue añadido acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con ácido hidrocórico 5% y salmuera saturada, y secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue concentrado bajo condiciones de presión reducida y el residuo fue purificado por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 10:1 $\rightarrow$ 9:1) para proporcionar el compuesto deseado (56,04 g, rendimiento: 51,2%) como un polvo incoloro.

30 Conforme al análisis por medio de HPLC y de espectro de NMR, fue confirmado que el producto así obtenido era una mezcla de diastereómeros basada en la configuración del grupo 2-hidroxi, y la proporción de diastereómeros fue de 95:5.

Las propiedades fisicoquímicas del producto principal fueron las siguientes:

IR (KBr) cm^{-1} : 3381, 1678

35 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,14-7,40 (10H, m), 5,20 (1H, brd, J=8,0 Hz), 5,10 (2H, s), 5,15 (1H, d, J=12,3 Hz), 4,16 (1H, d, J=7,14 Hz), 3,90-4,03 (1H, m), 3,10 (1H, dd, J=13,6 Hz, 7,3 Hz), 2,98 (1H, dd, J=13,6 Hz, 7,5 Hz)

Ejemplos 9-36

40 *Producción de derivados del (benciloxicarbonilaminometil)trifluorometil-carbinol (Compuesto I)*

Un 4-R¹-5-oxo-1,3-oxazolidina-3-ácido carboxílico bencil éster (III) fue hecho reaccionar y fue tratado de la misma forma que en el Ejemplo 8, con el fin de proporcionar derivados del (benciloxicarbonilaminometil)trifluorometil-carbinol, conforme es listado en la Tabla siguiente. Los compuestos de los Ejemplos 11, 13, 19, 21, 31 y 35 fueron obtenidos como productos oleosos, y los compuestos del resto de los compuestos fueron obtenidos como polvo. Por cierto, en los Ejemplos 10, 11, 18, 22, 23 y del 26 al 36, los 4-R¹-5-oxo-1,3-oxazolidina-3-ácido carboxílico bencil ésteres iniciales fueron preparados a partir de N-benciloxicarbonil-L- α -aminoácidos y, en los Ejemplos restantes, los bencil ésteres iniciales fueron preparados a partir de N-benciloxicarbonil-DL- α -aminoácidos, de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1.

55 Por lo tanto, la configuración del átomo de carbono asimétrico, al cual se une R¹, se encontraba en configuración S en los compuestos de los Ejemplos 10, 11, 18, 22, 23, 26 a 32 y 34 a 36, pero se encontraba en configuración R en el compuesto del Ejemplo 33 y, además, se encontraba en configuración RS en los compuestos de los Ejemplos restantes.

Adicionalmente, la proporción de los isómeros en la Tabla significa la proporción de los estereoisómeros con respecto al átomo de carbono asimétrico al cual se une el grupo hidroxi, y fue determinada por medio de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Las condiciones para la HPLC fueron como sigue.

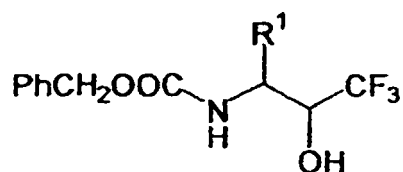
60 Columna: YMC-Pack ODS-AM AM-312 (fabricada por YMC Co., Ltd.; 150 x 6 ϕ mm).

Temperatura de columna: 40°C

Fase móvil: acetonitrilo/0,05% ácido trifluoroacético acuoso (1:1)

65 Velocidad de flujo: 1 ml/min, y

Detección: UV 215 nm



Ex.	R ¹	MH ⁺	Rendimiento (%)	Porcentaje de estereoisómeros
9	Bzl(4-F)	372	56	100
10	Bzl(2-Cl)	388	57	--
11	Bzl(3-Cl)	388	64	--
12	Bzl(4-Cl)	388	58	100
13	Bzl(4-Br)	433	67	--
14	Bzl(4-I)	480	53	--
15	Bzl(3,4-Cl ₂)	422	59	100
16	Bzl(2-Me)	368	52	--
17	Bzl(3-Me)	368	83	100
18	Bzl(4-Me)	368	62	96:4
19	Bzl(4-Et)	382	57	--
20	Bzl(4-tBu)	410	33	98:2
21	Bzl(3,4-Me ₂)	382	44	--
22	Bzl(4-OMe)	384	64	--
23	Bzl(4-OBzl)	460	40	100
24	Bzl(2-Ph)	430	62	98:2
25	Bzl(4-Ph)	430	49	100
26	(1-naftil)metilo	404	49	95:5
27	(2-naftil)metilo	404	64	95:5
28	(2-tienil)metilo	360	27	--
29	(3-benzo[b]tienil)metilo	410	63	100
30	fenetilo	368	34	100
31	ciclohexilmetilo	360	96	65:35
32	-(CH ₂) ₄ -NHZ	469	78	--
33	-CH ₂ SBzl	400	35	100
34	-CH ₂ CO ₂ Me	336	57	3:1
35	ciclohexilo	346	72	100
36	Ph	340	56	97:3

Nota) --: no medido.

ES 2 272 258 T3

Ejemplo 37

Eliminación del grupo protector/conversión en sal

5 Producción del (2S,3S)-3-amino-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pentanol (Compuesto I):

(1) El N-[(1S,2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-(isopropil)propil]ácido carbámico bencil éster (740 g, 2,42 mol) obtenido en el Ejemplo 5 fue disuelto en acetato de etilo (1500 ml) y, además, fue añadido hidróxido de paladio 20% (30 g), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 7 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador fue
10 eliminado por medio de filtrado, y el filtrado fue concentrado bajo condiciones de presión reducida para proporcionar el compuesto deseado (420 g, rendimiento: cuantitativo) como un aceite.

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,95-4,02 (1H, m), 2,56-2,63 (1H, m), 1,77-1,92 (1H, m), 1,01 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,99 (3H, d, J=6,6 Hz)

15 APCI-MS: 172 (MH⁺)

(2) La anterior base libre (3,0 g) fue disuelta en una solución de 4 mol/litro de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (10 ml), y la solución fue concentrada inmediatamente bajo condiciones de presión reducida. El residuo fue
20 recrystalizado utilizando acetato de etilo/dietil éter para proporcionar el hidrocloreto del compuesto deseado (3,2 g, rendimiento: 88%).

M.p. 174-175°C

25 $[\alpha]_D^{24}$ -202,4° (c=1,0, agua)

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 4,33-4,40 (1H, m), 3,12-3,16 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,11 (3H, d, J=6,39 Hz), 2,07 (3H, d, J=6,39 Hz)

30 Ejemplo 38

Eliminación del grupo protector

35 Producción del derivado del (aminometil)trifluorometilcarbinol (Compuesto I):

Los compuestos obtenidos en los Ejemplos 16-22, 24-27, 30, 31, 35 y 36 fueron hechos reaccionar y fueron tratados de la misma manera que en el Ejemplo 37 (1), con el fin de proporcionar los correspondientes derivados del (aminometil)trifluorometilcarbinol.

40 Ejemplo 39

Eliminación del grupo protector

45 Producción del (2S,3S)-3-amino-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pentanol (Compuesto I):

El N-[(1S,2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-(isopropil)propil]ácido carbámico t-butil éster (3,0 g, 0,011 mol), obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 7, fue disuelto en una solución de 4 mol/litro de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (15 ml), y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante una hora. La solución de la reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida y el residuo fue recrystalizado utilizando acetato de etilo/dietil
50 éter, con el fin de proporcionar el hidrocloreto del compuesto deseado (1,4 g, rendimiento: 61%).

Ejemplo 40

Eliminación del grupo protector

55 Producción del (2S,3S)-3-amino-4-(4-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-butanol (Compuesto I):

El N-[(1S,2S)-1-(4-clorofenil)metil-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]ácido carbámico bencil éster (4,9 g, 0,013 mol) fue disuelto en una solución al 25% de bromuro de hidrógeno en ácido acético (20 ml), y la solución fue agitada a
60 temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de la reacción fue concentrada bajo condiciones de presión reducida y fue añadido al residuo n-hexano. El sólido precipitado fue recogido por medio de filtrado, lavado con n-hexano y secado bajo condiciones de presión reducida, con el fin de proporcionar el hidrobromuro del compuesto deseado (4,13 g, rendimiento: 97%).

65 M.p. 157-159°C

$[\alpha]_D^{28}$ -14,6° (c=0,308, agua)

ES 2 272 258 T3

¹H NMR (300 Mz, DMSO-d₆): δ 8,07 (3H, brs), 7,29-7,53 (4H, m), 3,92-3,98 (1H, m), 3,71 (1H, brs), 2,84-3,06 (2H, m)

APCI-MS: 236 (MH⁺)

Ejemplo 41

Eliminación del grupo protector

Producción del derivado del (aminometil)trifluorometilcarbinol (Compuesto I):

Los compuestos obtenidos en los Ejemplos 9-15, 23, 28 y 29 fueron hechos reaccionar y fueron tratados de la misma manera que en el Ejemplo 40, con el fin de proporcionar un derivado correspondiente del (aminometil)trifluorometilcarbinol.

Ejemplo 42

Eliminación del grupo protector

Producción del (2S,3S)-3-amino-1,1,1-trifluoro-4-(4-hidroxifenil)-2-butanol (Compuesto I):

El N-[(1S,2S)-1-(4-benciloxifenil)metil-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]ácido carbámico bencil éster (2,19 g, 4,8 mmol) fue disuelto en acetato de etilo (30 ml), y además fue añadido hidróxido de paladio al 20% (1 g). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas bajo condiciones de atmósfera de hidrógeno. El catalizador fue eliminado por medio de filtrado, y el filtrado fue concentrado bajo condiciones de presión reducida para proporcionar el compuesto deseado (1,11 g, rendimiento: cuantitativamente) como un aceite.

M.p. 172-174°C

[α]_D²⁸+31,0° (c=0,084, cloroformo)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,03 (2H, d, J=8,40 Hz), 6,82 (2H, d, J=8,40 Hz), 3,64-3,72 (1H, m), 3,39-3,44 (1H, m), 2,57-2,81 (2H, m), 2,23 (1H, brs)

APCI-MS: 254 (MH⁺)

Ejemplo 43

Determinación de la estructura absoluta del 3-amino-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pentanol

El líquido madre para la cristalización en el Ejemplo 5 fue purificado por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 5:1) y fue sometido a reducción catalítica de la misma manera que en el Ejemplo 37 (1), con el fin de proporcionar (3S)-3-amino-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pentanol, el cual se encuentra en forma de una mezcla poseyendo una proporción de alrededor de 3:1 de dos diastereómeros que portan el átomo de carbono asimétrico en la posición 2. Además, la proporción de los isómeros fue determinada por medio de espectro de NMR.

A la solución de la mezcla anterior de diastereómeros, i.e., (3S)-3-amino-1,1,1-trifluoro-4-metil-1-pentanol (506 mg, 3,0 mmol) en tolueno (10 ml) le fue añadido N,N'-carbonildiimidazol (575 mg, 3,5 mmol) todo de una vez, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de la reacción fue lavada sucesivamente con agua y con salmuera saturada, y fue secada sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado bajo condiciones de presión reducida para proporcionar una mezcla de (4S,5R)- y (4S,5S)-4-isopropil-5-trifluorometil-1,3-oxazolidin-2-ona (470 mg, rendimiento: 81%) como un aceite.

El producto anterior fue disuelto en dimetilformamida (10 ml), y además fueron añadidos carbonato potásico (674 mg, 4,9 mmol) y bromuro de bencilo (417 mg, 2,4 mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de la reacción le fue añadido acetato de etilo (100 ml) y la mezcla fue lavada sucesivamente con agua (30 ml) y salmuera saturada (30 ml). La mezcla fue secada sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado bajo condiciones de presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice, y el diastereómero A (490 mg, rendimiento: 72%) de la (4S)-3-bencil-4-isopropil-5-trifluorometil-1,3-oxazolidin-2-ona fue obtenido a partir de las fracciones eluidas con n-hexano-acetato de etilo (95:5) como agujas incoloras. Seguidamente, el diastereómero B (160 mg, rendimiento: 23%) de la (4S)-3-bencil-4-isopropil-5-trifluorometil-1,3-oxazolidin-2-ona fue obtenido a partir de las fracciones eluidas con n-hexano-acetato de etilo (10:1) como aceite incoloro.

Las propiedades fisicoquímicas del diastereómero A fueron las siguientes:

M.p. 92-93°C (recristalizado utilizando diisopropil éter)

ES 2 272 258 T3

$[\alpha]_D^{24}$ -48,1° (c=1,0, cloroformo)

IR (KBr) cm^{-1} : 1751

5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,26-7,40 (5H, m), 5,09 (1H, d, $J=15,5$ Hz), 4,65 (1H, dq, $J=7,9, 7,5$ Hz), 4,08 (1H, d, $J=15,5$ Hz), 3,70 (1H, dd, $J=7,9, 7,5$ Hz), 2,18 (1H, dq, $J=2,1, 7,3, 6,8$ Hz), 1,10 (3H, d, $J=7,3$ Hz), 1,06 (3H, d, $J=6,8$ Hz)

APCI-MS: 288 (MH^+)

10

Las propiedades fisicoquímicas del diastereómero B fueron las siguientes:

$[\alpha]_D^{24}$ -15,0° (c=1,0, cloroformo)

15

IR (KBr) cm^{-1} : 1770

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,26-7,40 (5H, m), 4,93 (1H, d, $J=15,3$ Hz), 4,40 (1H, dq, $J=3,5, 6,3$ Hz), 4,01 (1H, d, $J=15,3$ Hz), 3,62 (1H, dd, $J=3,5, 3,4$ Hz), 2,12 (1H, dq, $J=3,4, 7,2, 6,8$ Hz), 0,89 (3H, d, $J=7,3$ Hz), 0,88 (3H, d, $J=6,8$ Hz)

APCI-MS: 288 (MH^+)

25

30

Cuando fue radiada una onda débil de radiofrecuencia al hidrógeno de la posición 4 de los diastereómeros A y B, y fue determinado el Espectro NOE (efecto nuclear Overhauser) Diferencia, fueron observados un 12,2% y un 2,6% de NOE en el hidrógeno 5 del diastereómero A y del diastereómero B, respectivamente. Las constantes de acoplamiento del hidrógeno 4 y del hidrógeno 5 fueron de 7,9Hz y de 3,5Hz, respectivamente. Partiendo del tamaño del NOE y de las constantes de acoplamiento se concluyó que los hidrógenos 4 y 5 del diastereómero A poseían configuración cis, y aquéllos del diastereómero B poseían configuración trans. De esta forma, fue determinado que la estructura absoluta del (3S)-3-amino-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pentanol -del cual fue obtenido el diastereómero A- fue el compuesto (2S,3S), y que la del (3S)-3-amino-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pentanol -del cual fue obtenido el diastereómero B- fue el compuesto (2R,3S).

Aplicabilidad industrial

35

40

Conforme al presente proceso, el derivado del (aminometil)trifluorometil-carbinol (I), en particular el compuesto ópticamente activo del mismo, los cuales son útiles como un importante compuesto inicial para fármacos tales como los inhibidores de proteasa, etc., pueden ser producidos con un alto rendimiento por medio de procesos mucho más sencillos y simples que los procesos convencionales. Adicionalmente, el compuesto deseado (I) puede ser producido manteniendo la configuración del α -aminoácido inicial.

45

50

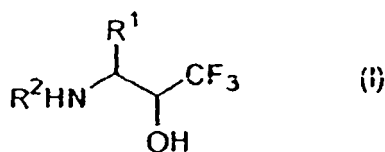
55

60

65

REIVINDICACIONES

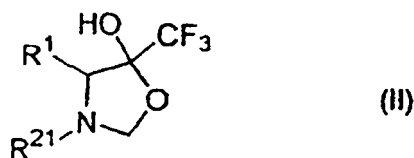
1. Un proceso para la producción de un derivado del (aminometil)trifluorometilcarbinol de la fórmula (I):



en donde R^1 es un grupo correspondiente a la cadena lateral de un α -aminoácido natural o no natural, R^2 es un átomo de hidrógeno o R^{21} , en el cual R^{21} es un grupo protector para el grupo amino poseyendo un grupo carbonilo en el sitio de unión con el átomo de nitrógeno, siempre que cuando exista un grupo funcional en R^1 , entonces tales grupos funcionales puedan ser opcionalmente protegidos,

o una sal de adición ácida del mismo,

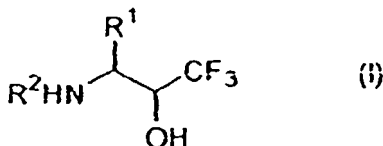
el cual comprende la reducción de un derivado de la 5-hidroxi-5-trifluorometil-1,3-oxazolidina de la fórmula (II):



en donde R^1 y R^{21} son conforme es definido anteriormente,

eliminando del producto, si es necesario, un grupo protector para el grupo amino R^{21} , con el fin de proporcionar un compuesto de la fórmula (I) en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, seguido a continuación, si es necesario, de la conversión del producto en una sal de adición ácida del mismo.

2. Un proceso para la producción de un derivado del (aminometil)trifluorometilcarbinol de la fórmula (I):

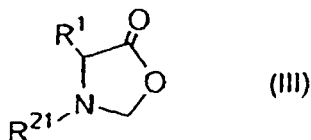


en donde R^1 y R^2 son conforme es definido en la reivindicación 1,

o una sal de adición ácida del mismo,

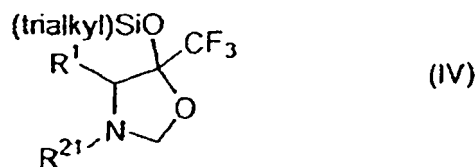
el cual comprende el llevar a cabo las siguientes Fases (a), (b) y (c) en forma de fases subsiguientes o por medio de una reacción de fase única, eliminando del producto, si es necesario, un grupo protector para el grupo amino R^{21} , con el fin de proporcionar un compuesto de la fórmula (I) en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, seguido a continuación, si es necesario, de la conversión del producto en una sal de adición ácida del mismo.

Fase (a): Fase de hacer reaccionar un derivado de la 1,3-oxazolidin-5-ona de la fórmula (III):



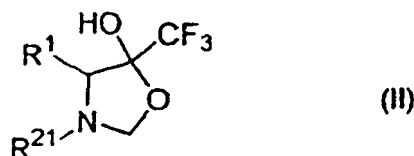
en donde R^1 y R^{21} son conforme es definido en la reivindicación 1,

con un trialquil(trifluorometil)silano, con el fin de proporcionar un derivado de la 5-trialquilsililoxi-5-trifluorometil-1,3-oxazolidina de la fórmula (IV):



en donde R¹ y R²¹ son conforme es definido en la reivindicación 1,

Fase (b): Fase de eliminación de un grupo trialquilsililo del compuesto (IV), con el fin de proporcionar un derivado de la 5-hidroxi-5-trifluorometil-1,3-oxazolidina de la fórmula (II):



en donde R¹ y R²¹ son conforme es definido en la reivindicación 1; y

Fase (c): Fase de reducción del compuesto (II).

3. Un proceso conforme a las reivindicaciones 1 o 2, en donde R¹ es un grupo alquilo inferior poseyendo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heterocíclico, y estos grupos pueden ser sustituidos opcionalmente.

4. Un proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, en donde R²¹ es un grupo de la fórmula: -COR³, en el cual R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior poseyendo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo inferior, un grupo alqueniloxi inferior, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo arilalquilo, un grupo arilalquiloxi, un grupo heteroarilo, un grupo heteroariloxi o un grupo alcoxi inferior, y estos grupos pueden ser sustituidos opcionalmente.

5. Un proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 2 a la 4, en donde el trialquil(trifluorometil)silano es trimetil(trifluorometil)silano.

6. Un proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5, en donde R¹ del compuesto (I) es un grupo isopropilo, R² es un átomo de hidrógeno, un grupo benciloxicarbonilo o un grupo t-butoxicarbonilo, la configuración del átomo de carbono asimétrico al cual se une R¹ es una configuración S, y la configuración del átomo de carbono asimétrico al cual se une el grupo hidroxilo es una configuración S o una configuración R.

7. Un proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6, en donde el compuesto (II) es convertido en el compuesto (I) por medio de la reducción del compuesto (II), seguido de la adición de una sustancia básica o de una sustancia ácida al sistema de la reacción.