



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 290 064**

51 Int. Cl.:

**C07C 231/18** (2006.01)

**C07C 253/08** (2006.01)

**C07C 231/06** (2006.01)

**C07C 227/32** (2006.01)

**C07C 209/62** (2006.01)

**C07C 255/25** (2006.01)

**C07C 255/43** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00990129 .9**

86 Fecha de presentación : **04.12.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1235786**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.09.2002**

54

Título: **Proceso para la preparación de compuestos enantioméricamente enriquecidos.**

30

Prioridad: **08.12.1999 NL 1013789**  
**11.02.2000 NL 1014365**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.02.2008**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.02.2008**

73

Titular/es: **DSM IP Assets B.V.**  
**Het Overloon 1**  
**6411 TE Heerlen, NL**

72

Inventor/es:  
**Boesten, Wilhelmus, Hubertus, Joseph;**  
**Moody, Harold, Monro;**  
**Kaptein, Bernardus;**  
**Seerden, Johannes, Paulus, Gerardus;**  
**Van der Sluis, Marcelles;**  
**Lange De, Ben y**  
**Broxterman, Quirinus, Bernardus**

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

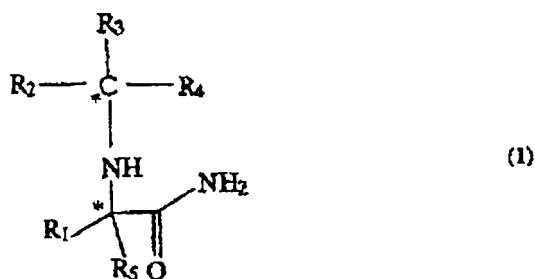
ES 2 290 064 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de compuestos enantioméricamente enriquecidos.

5 La invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto diastereoisómeramente enriquecido que tiene la fórmula 1

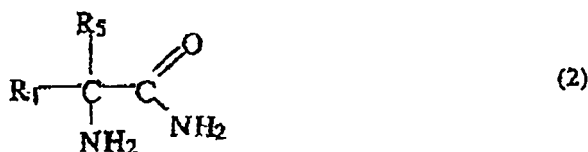


20 donde  $R_1$  es un grupo fenilo sustituido o insustituido,

$R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  difieren unos de otros y  $R_2$  y  $R_3$  representan H, un grupo (ciclo)alquilo, grupo (ciclo)-alqueno, grupo arilo, grupo heteroalquilo cíclico o acíclico o grupo heteroarilo, sustituidos o insustituidos, con uno o más átomos N, O o S, o  $(CH_2)_n-COR_6$ , donde  $n = 0, 1, 2 \dots 6$  y  $R_6 = OH$ , un grupo alquilo, grupo arilo, grupo alcoxi o grupo amino, sustituido o insustituido, y

25  $R_4 = CN$ , H o un grupo alilo sustituido o insustituido y

$R_5$  es H o alquilo con 1-6 átomos C, en el cual una fenilglicin-amida enantioméricamente enriquecida que tiene la fórmula 2



30 donde  $R_1$  y  $R_5$  tienen los significados mencionados anteriormente, se convierte, con ayuda de un compuesto que tiene la fórmula 3



45 donde  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados mencionados anteriormente, en la base de Schiff correspondiente o la enamina tautómera, y la base de Schiff obtenida se convierte subsiguientemente en el compuesto diastereoisómeramente enriquecido que tiene la fórmula 1 con ayuda de una fuente de cianuro, por ejemplo HCN o un cianuro alcalino, un agente reductor (por ejemplo  $H_2$ ) o un compuesto organometálico alílico (como se muestra en Fig. 1, en donde R representa un grupo alilo sustituido o insustituido).

50 En este proceso se utiliza una fenilglicin-amida enantioméricamente enriquecida como auxiliar quiral en los conceptos de reacción diastereoselectiva. La bibliografía hace referencia a cierto número de ejemplos de procesos en los cuales se utilizan auxiliares quirales, por ejemplo  $\alpha$ -fenilglicinol enantioméricamente enriquecido o  $\alpha$ -metilbencilamina enantioméricamente enriquecida.

55 Un inconveniente de los auxiliares quirales conocidos es que los mismos son muy costosos y por tanto menos adecuados para uso comercial, dado que los auxiliares quirales se consumen durante el proceso.

60 El documento JP 51 108002 (Chem. Abs. 86: 155965t) da a conocer un proceso para la preparación de aminocompuestos enantioméricamente enriquecidos a partir de ésteres de  $\alpha$ -aminoácidos y aldehídos para formar iminas, que reaccionan con cianuro para formar un amino-nitrilo-éster. La hidrólisis del grupo nitrilo y eliminación del éster dan como resultado el  $\alpha$ -aminoácido.

65 La Solicitante ha encontrado ahora que las fenilglicin-amidas de acuerdo con la fórmula (2), por ejemplo fenilglicin-amida, p-hidroxifenilglicin-amida o  $\alpha$ -metil-fenilglicin-amida, son particularmente adecuadas para uso como auxiliares quirales en la preparación de compuestos enantioméricamente enriquecidos, en particular  $\alpha$ -aminoácidos,  $\beta$ -aminoácidos, o derivados de los mismos y aminas (v.g. como se representan en Figs. 2, 3 y 4). Esto es muy sorprendente, dado que se sabe que las fenilglicin-amidas son susceptibles de racemización. Las fenilglicin-amidas, por ejemplo fenilglicin-amida o  $\alpha$ -metil-fenilglicin-amida están disponibles en escala comercial.

Otra ventaja importante de la invención es que, en la mayoría de los casos, los derivados de fenilglicin-amida formados en el proceso de la invención dan como resultado productos cristalinos. Esto significa que compuestos que no son por completo diastereoisómeramente puros pueden purificarse para dar compuestos diastereoisómeramente puros por un simple paso de cristalización. Esto está en contraste con los auxiliares quirales utilizados comúnmente hasta ahora. Éstos, producen a menudo aceites y, por consiguiente, no pueden enriquecerse diastereoisómeramente por cristalización. Por consiguiente, estos aceites (derivatizados o no derivatizados) se separan por ejemplo por medio de, verbigracia, cromatografía (quiral).

Compuestos adecuados que tienen la fórmula (3) son por ejemplo aldehídos, cetonas, cetoácidos, cetoésteres, cetoamidas y (derivados de) ácido glioxílico, en particular pivaldehído, metil-isopropil-cetona, acetofenona, isobutiraldehído, ácido pirúvico, ácido trimetilpirúvico y acetoacetato de etilo.

Compuestos diastereoisómeramente enriquecidos que pueden prepararse de modo particularmente satisfactorio con el proceso de la invención son por ejemplo compuestos de acuerdo con la fórmula 1 en la cual  $R_4 = CN$ . Se ha encontrado también que cualquiera de los dos diastereoisómeros puede cristalizar preferentemente, mientras que el otro queda en solución y se epimeriza *in situ*. Esto significa que, en las condiciones seleccionadas, cualquiera que sea el exceso intrínseco del diastereoisómero, puede producirse una conversión completa en uno de los diastereoisómeros (el exceso intrínseco de diastereoisómero se obtiene por inducción asimétrica por el auxiliar quirale en condiciones homogéneas).

El aminonitrilo obtenido puede convertirse subsiguientemente, por una cualquiera de diversas maneras conocidas para aminonitrilos (Fig. 2) en aminoácidos, amidas de aminoácido y ésteres de aminoácido, por ejemplo por hidrólisis ácida, hidrólisis básica, hidrólisis enzimática o por hidrólisis catalizada por metales. Una realización adecuada es por ejemplo el tratamiento con un ácido fuerte a temperatura elevada para formar el diácido correspondiente, que subsiguientemente, después de hidrogenólisis de acuerdo con un método conocido (por ejemplo con ayuda de  $H_2$  y un catalizador de Pd/C o  $Pd(OH)_2$ ), proporciona el aminoácido correspondiente.

El aminonitrilo obtenido puede convertirse también en la diamida correspondiente, por ejemplo por tratamiento de la misma con un ácido fuerte, diamida que, subsiguientemente, después de hidrogenólisis del grupo auxiliar, proporciona la amida de aminoácido correspondiente. Si se desea, la amida de aminoácido puede convertirse, de manera conocida (por ejemplo con un ácido fuerte), en el aminoácido correspondiente.

Otra conversión comprende por ejemplo tratar el aminonitrilo obtenido con un ácido fuerte en alcoholes (por ejemplo con metanol) para formar el monoéster o diéster correspondiente, que subsiguientemente, después de hidrogenólisis del grupo auxiliar, proporciona el éster de aminoácido correspondiente. Si se desea, el éster de aminoácido puede convertirse por medio de un método conocido (por ejemplo utilizando un ácido fuerte) en el aminoácido correspondiente.

Otros compuestos que pueden prepararse de modo particularmente satisfactorio utilizando el proceso de la invención son por ejemplo aminas enantioméricamente enriquecidas. Estas aminas se pueden preparar por ejemplo por reducción de la base de Schiff seguida por hidrogenólisis de acuerdo con un método conocido, por ejemplo con ayuda de  $H_2$  y un catalizador de Pd/C o  $Pd(OH)_2$  (Fig. 3).

La reducción de la base de Schiff puede efectuarse por ejemplo con la ayuda de  $NaBH_4$ ,  $LiAlH_4$  o derivados de los mismos (v.g. alcoxi-derivados tales como  $NaBH(OAc)_3$ ), con catalizadores de hidrogenación, por ejemplo Pd, Pt o Ni Raney en combinación con  $H_2$  o en condiciones de transferencia-hidrogenación. Se ha encontrado que, especialmente, Ni Raney o Pd es un catalizador adecuado para reacciones de hidrogenación que conducen a diastereoselectividades altas.

Asimismo, pueden prepararse aminas y derivados de  $\beta$ -aminoácidos (v.g. como se representan en las Figs. 3 y 4), de modo particularmente satisfactorio por adición selectiva de compuestos alílicos organometálicos a la base de Schiff. Se ha encontrado, por ejemplo, que compuestos alílicos organometálicos particularmente adecuados son derivados de Zn o Mg, preferiblemente derivados de Zn. Después de adición de un compuesto alílico organometálico sustituido o insustituido a la base de Schiff, el compuesto alílico obtenido puede convertirse por ejemplo en un  $\beta$ -aminoácido o un derivado del mismo. Una realización adecuada es por ejemplo la conversión del enlace doble de acuerdo con métodos de oxidación conocidos, por ejemplo por oxidación catalítica, agentes oxidantes estequiométricos o por ozonólisis, seguida por tratamiento oxidante e hidrogenólisis subsiguiente, en el  $\beta$ -aminoácido correspondiente (Fig. 4), o éster de  $\beta$ -aminoácido.

Se encontró que es particularmente adecuada la conversión por ozonólisis en presencia de una base, por ejemplo NaOH, y un alcohol, por ejemplo metanol, del enlace doble en un derivado de éster de  $\beta$ -aminoácido por un método como el descrito en J. Org. Chem., 1993, 58, 3675-3680, y la hidrogenólisis subsiguiente en el éster de  $\beta$ -aminoácido correspondiente.

Adicionalmente, se ha encontrado que el compuesto alílico obtenido puede convertirse en un derivado de 3-aminoalcohol, por ejemplo por ozonólisis seguida por tratamiento de reducción, por ejemplo utilizando  $NaBH_4$ . Subsiguientemente, el 3-aminoalcohol puede liberarse por hidrogenólisis.

## ES 2 290 064 T3

Las aminas pueden obtenerse por reducción del grupo alilo sustituido o insustituido seguida por hidrogenólisis (Fig. 3, en donde R representa un grupo alilo sustituido o insustituido y R<sub>4</sub><sup>1</sup> representa la forma hidrogenada de R).

Los compuestos que tienen la fórmula 1, donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, son como se ha definido previamente, y los compuestos con fórmula 1 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> son como se ha definido previamente y R<sub>4</sub> representa C(R<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)-CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> o C(R<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)-CHR<sub>9</sub>OH donde R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son cada uno independientemente un grupo alquilo o arilo y R<sub>10</sub> representa un grupo alquilo, son compuestos nuevos. Los compuestos tienen preferiblemente un exceso de diastereoisómero de > 80%, en particular > 90, más particularmente > 98%. La invención se refiere también a tales compuestos. El término exceso de diastereoisómero se refiere a los centros quirales designados en la fórmula (1) por asteriscos.

Adicionalmente, se ha encontrado que, debido al comportamiento cristalino de los derivados de fenilglicin-amida obtenidos como compuestos intermedios, en el caso de diastereoselectividad incompleta, la purificación por medio de un proceso de cristalización simple conduce a menudo a un exceso de diastereoisómero > 98%.

Los derivados de fenilglicina obtenidos pueden convertirse en las aminas correspondientes por medio de hidrogenólisis con H<sub>2</sub> utilizando por ejemplo un catalizador de Pd.

Los grupos (hetero)alquilo o grupos alcoxi a que se hace referencia en el contexto de la presente invención tienen preferiblemente 1-20 átomos C, en particular 1-5 átomos C; los grupos (ciclo)alqueno tienen preferiblemente 2-20, en particular 2-9 átomos C; y los grupos (hetero)arilo 2-20, en particular 3-8 átomos C. Si se desea, los grupos (hetero)alquilo, alcoxi, alqueno, arilo, alilo, heteroarilo o amino pueden estar monosustituidos o polisustituidos con, por ejemplo, halógeno, en particular cloro o bromo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o (hetero)arilo con, por ejemplo, 1-10 átomos C y/o un grupo alcoxi o grupo acilo con, por ejemplo, 1-10 átomos C.

La invención se ilustrará a continuación con referencia a los ejemplos sin que, no obstante, esté limitada a los mismos.

### Ejemplos

#### Ejemplo I

##### *Reacción de Strecker con aldehído*

Adición de KCN a la base de Schiff de (R)-fenilglicin-amida y 2,2-dimetilpropanal con producción de (R,S)-aminonitrilo.

Se añadieron 3,0 ml (50 mmol) de ácido acético glacial a 7,5 g (50 mmol) de (R)-fenilglicin-amida suspendidos en 50 ml de agua a 70°C. A continuación, se añadieron a la misma temperatura 4,3 g (50 mmol) de 2,2-dimetilpropanal y 3,25 g (50 mmol) de KCN. La mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 70°C. Después de enfriar a 30°C, se separó el precipitado por filtración y se lavó con 10 ml de agua.

Se obtuvieron 10,4 g (42,5 mmol, 85%) de (R,S)-aminonitrilo como un sólido blanco.

La configuración absoluta se determinó después de conversión en (S)-t-leucina. (R,S)-aminonitrilo, d.e. 98%, determinado por análisis <sup>1</sup>H NMR.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,94 (s, 9H, tBu), 2,66 (d, 1H, NH), 2,77 (d, 1H, CHCN), 4,37 (s, 1H, CHPh), 5,36 (s ancho, 1H, CONH), 5,90 (s ancho, 1H, CONH), 7,16-7,36 (m, 5H, Ar).

#### Ejemplo II

##### *Reacción de Strecker con aldehído*

Adición de KCN a la base de Schiff de (S)-fenilglicin-amida y 2,2-dimetilpropanal con producción de (R,S)-aminonitrilo.

Se añadieron 3,0 ml (50 mmol) de ácido acético glacial a 7,5 g (50 mmol) de (S)-fenilglicin-amida suspendidos en 50 ml de agua a 70°C. A continuación, se añadieron 4,3 g (50 mmol) de 2,2-dimetilpropanal y 3,25 g (50 mmol) de KCN a la misma temperatura. La mezcla se agitó durante 24 horas a una temperatura de 70°C. Después de enfriar a 30°C, se filtró el sólido precipitado y se lavó con 10 ml de agua.

Se obtuvieron 10,7 g (43,3 mmol, 87,3%) de (S,R)-aminonitrilo como un sólido blanco. La configuración absoluta se determinó después de comparación con la conversión del (S,R)-aminonitrilo en (R)-t-leucina.

(S,R)-aminonitrilo: d.e. 98%, determinado por medio de análisis <sup>1</sup>H NMR.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,94 (s, 9H, tBu), 2,56 (d, 1H, NH), 2,79 (d, 1H, CHCN), 4,35 (s, 1H, CHPh), 5,34 (s ancho, 1H, CONH), 5,90 (s ancho, 1H, CONH), 7,10-7,38 (m, 5H, Ar).

## ES 2 290 064 T3

### Ejemplo III

#### *Reacción de Strecker con cetona*

5 Adición de NACN a la base de Schiff de (R)-fenilglicin-amida y 3,4-dimetoxifenilacetona.

A 18,6 g (100 mmol) de sal (R)-fenilglicin-amida.HCl en 150 ml de MeOH y 25 ml de H<sub>2</sub>O se añadieron, a 20-25°C, 16,5 g (100 mmol) de NaCN al 30% en agua y 19,3 g (100 mmol) de 3,4-dimetoxifenilacetona. La solución clara se agitó a 20-25°C. Después de 82 horas, los cristales que se habían formado se filtraron y se lavaron con 3 x 15 ml de metanol/agua (v/v 70:30).

Se obtuvieron 21,6 g (61,1 mmol, 61%) de aminonitrilo como un sólido blanco; d.e. > 98%, determinado por medio de análisis <sup>1</sup>H NMR.

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,60 (s, 1H, NH), 2,81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,47 (s, 1H, CHPh), 6,05 (s ancho, 1H, CONH), 6,70 (s ancho, 1H, CONH), 6,84-6,90 (m, 3H, Ar), 7,26-7,38 (m, 5H, Ar).

### Ejemplo IV

20 *Hidrólisis del aminonitrilo de (R)-fenilglicin-amida y 2,2-dimetilpropanal, conversión en diamida*

A una solución de 9,4 g (38,4 mmol) de aminonitrilo en 50 ml de diclorometano se añadieron, a aproximadamente -10°C, 56 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado a un ritmo tal que la temperatura se mantuviera entre -10 y 0°C. A continuación, se agitó la mezcla durante 16 horas a 20-25°C. La mezcla se vertió en hielo, se neutralizó con NH<sub>3</sub> acuoso al 25%, y se extrajo con 3 x 200 ml de acetato de etilo. Las capas de acetonitrilo reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y, después de concentración por evaporación, se obtuvieron 9,5 g de (R,S)-diamida (36,1 mmol, 94%) como un sólido blanco.

30 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,87 (s, 9H, tBu), 2,46 (s ancho, 1H, NH), 2,53 (s ancho, 1H, CH), 4,08 (s, 1H, CH), 6,35 (s ancho, 1H, CONH), 6,40 (s ancho, 2H, CONH<sub>2</sub>), 6,51 (s ancho, 1H, CONH), 7,15-7,40 (m, 5H, Ar).

### Ejemplo V

35 *Hidrogenólisis de la amino-diamida de (R)-fenilglicin-amida y 2,2-dimetilpropanal: síntesis de (S)-2-amino-3,3-dimetilbutano-amida*

Se disolvieron 9,0 g (36,7 mmol) de amino-diamida en 250 ml de etanol de 96%, después de lo cual se añadieron 0,5 g de 10% Pd/C. La mezcla se hidrogenó durante 20 horas a 0,2 MPa de H<sub>2</sub> y 20-25°C. Después de retirada del Pd/C por filtración a través de Celita, se concentró la solución por evaporación a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, diclorometano/metanol 9:1). Después de evaporación de los disolventes orgánicos se obtuvieron 2,2 g (46%) de (S)-2-amino-3,3-dimetilbutano-amida como un sólido.

45 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,96 (s, 9H, tBu), 1,48 (s, ancho, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,07 (s, 1H, CH), 5,49 (s ancho, 1H, CONH), 6,50 (s ancho, 1H, CONH).

### Ejemplo VI

50 *Hidrólisis de la (S)-2-amino-3,3-dimetilbutano-amida: síntesis de (S)-2-amino-3,3-dimetilbutano-ácido((S)-t-leucina)*

Se calentaron 2,0 g (15,4 mmol) de (S)-2-amino-3,3-dimetilbutano-amida en 500 ml de HCl 6N, a 100°C durante 24 horas. Después de enfriar a 20-25°C, la mezcla se transfirió a una columna Dowex 50 Wx8 en la forma NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. La columna se lavó con 250 ml de agua y se eluyó luego con aprox. 400 ml de NH<sub>3</sub> acuoso al 10%. Después de evaporación y secado, se obtuvieron 1,7 g (86%) de ácido (S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoico-((S)-t-leucina).

55 <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): 1,06 (s, 9H, tBu), 3,44 (s, 1H, CH).

### Ejemplo VII

60 *Síntesis de la base de Schiff de (R)-fenilglicin-amida y 3,3-dimetil-2-butanona*

A 7,5 g (50 mmol) de (R)-fenilglicin-amida se añadieron sucesivamente 10,0 g (100 mmol) de 3,3-dimetil-2-butanona, 40 ml de tolueno, 50 ml de ciclohexano y 0,1 g (0,53 mmol) de ácido p-tolueno-sulfónico. La mezcla se calentó con agitación a reflujo (aprox. 90°C). El agua formada se recogió durante la reacción por medio de tamices 4 Å en un aparato Soxhlet. Después de aprox. 48 horas, la solución se concentró por evaporación a presión reducida. Se obtuvieron 11,2 g (48,2 mmol, 97%) de la base de Schiff como un sólido blanco, que se utilizó como tal, sin purificación ulterior, en el paso siguiente.

## ES 2 290 064 T3

<sup>1</sup>H NMR (MDSO-d<sub>6</sub>): 1,15 (s, 9H, tBu), 1,75 (s, 3H, Me), 4,85 (s, 1H, α-H), 7,2-7,4 (m, 5H, arom.).

### Ejemplo VIII

#### 5 Reducción de la base de Schiff de (R)-fenilglicin-amida y 3,3-dimetil-2-butanona con Pt/C y H<sub>2</sub>

Se disolvieron 11,2 g (48,2 mmol) de la base de Schiff de (R)-fenilglicin-amida y 3,3 g de dimetilbutanona en 100 ml de etanol absoluto, después de lo cual se añadieron 0,2 g de Pt/C al 5%. La mezcla se hidrogenó durante 5 horas a 5 bar de H<sub>2</sub> y 20°C. Después de separación del Pt/C por filtración, se concentró la solución por evaporación a presión reducida. El aceite amarillo obtenido se disolvió en 100 ml de acetato de etilo y se lavó con 2 x 20 ml de agua. Después de secado sobre MgSO<sub>4</sub>, la solución se concentró por evaporación y se cristalizó luego en 90 ml de hexano. El sólido se filtró, se lavó con 2 x 10 ml de hexano y se secó hasta peso constante.

Rendimiento: 6,6 g (57% basado en (R)-fenilglicin-amida). La <sup>1</sup>H NMR reveló un solo estereoisómero (R,S).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,9 (s, 9H, tBu); 1,0 (d, 3H, Me), 2,35 (q, 1H, CHN), 4,25 (s, 1H, αH), 5,6-5,8 (s, 1H, NH), 7,25-7,40 (m, 5H, ar).

### Ejemplo IX

#### 20 Reducción de base de Schiff de (R)-fenilglicin-amida y 3,3-dimetil-2-butanona con Ni Raney y H<sub>2</sub>

Se disolvieron 4,0 g (17,2 mmol) de la base de Schiff de (R)-fenilglicin-amida y 3,3-dimetil-2-butanona en 50 ml de etanol absoluto, después de lo cual se añadieron 5 g de Ni Raney húmedo (lavado previamente con 3 x 30 ml de etanol absoluto). A continuación, la mezcla se hidrogenó con 0,1 MPa de H<sub>2</sub>. Se observó la conversión a lo largo del tiempo. La conversión era prácticamente completa después de aprox. 7 días. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró por evaporación a presión reducida. El aceite resultante se cristalizó en hexano para dar la amina como un diastereoisómero simple.

Rendimiento: 2,6 g (64% basado en (R)-fenilglicin-amida). <sup>1</sup>H NMR: idéntico al Ejemplo VIII.

### Ejemplo X

#### 35 Hidrogenólisis de la amino-amida obtenida en el Ejemplo VIII; síntesis de (S)-3,3-dimetil-2-butilamina-HCl

Se disolvieron 6,6 g (28,2 mmol) de amino-amida en 100 ml de etanol absoluto, después de lo cual se añadieron 0,3 g de Pd/C al 10%. La mezcla se hidrogenó durante 20-24 horas a 0,5 MPa de H<sub>2</sub> y 50°C. Después de enfriamiento y filtración del Pd/C a través de Celita, se añadieron 3 ml de HCl al 37%. En dicho momento, el pH de la mezcla era aprox. 3,5. A continuación, la solución se concentró por evaporación a presión reducida y el aceite obtenido se combinó con 50 ml de agua. La capa acuosa se extrajo subsiguientemente con 4 x 25 ml de acetato de etilo a fin de separar la fenilacetamida. A continuación, la capa acuosa se concentró por evaporación y el agua remanente se separó del residuo por adición de 2 x 30 ml de etanol absoluto, seguido por destilación. El residuo se cristalizó luego en 50 ml de acetato de etilo.

El sólido se filtró, se lavó con 10 ml de acetato de etilo y se secó hasta peso constante.

Se obtuvieron 3,6 g (26,2 mmol, 93,3%) de (S)-3,3-dimetil-2-butilamina.HCl. La rotación del producto indicó que se había formado el isómero S.

El exceso enantiomérico se determinó por HPLC quiral: e.e. (S) = 99%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,95 (s, 9H, tBu), 1,15 (d, 3H, Me), 2,95 (q, 1H, CHN), 8,0 (s ancho, 3H, NH<sub>3</sub>Cl).

### Ejemplo XI

#### 55 Síntesis de la base de Schiff de (R)-fenilglicin-amida e isobutiraldehído

A 7,5 g (50 mmol) de (R)-fenilglicin-amida en 100 ml de diclorometano se añadieron 5,4 g (50 mmol) de isobutiraldehído y 0,7 g de tamices 4 Å. La mezcla se agitó durante 4 horas a 20-25°C. Después de filtración, la solución se concentró por evaporación.

Se obtuvieron 10,8 g (45,0 mmol, 95%) de la base de Schiff de (R)-fenilglicin-amida e isobutiraldehído en la forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,05 (m, 6H), 2,46 (m, <sup>1</sup>H), 4,67 (s, <sup>1</sup>H), 5,68 (s ancho, <sup>1</sup>H), 6,90 (bs, <sup>1</sup>H), 7,21-7,37 (m, 5H), 7,60 (d, 1H, α-H).

## Ejemplo XII

*Alilación de la base de Schiff de (R)-fenilglicin-amida e isobutiraldehído*

5 A una mezcla de 4,8 g (20,0 mmol) de la base de Schiff de (R)-fenilglicin-amida e isobutiraldehído y Zn activado (2 eq) en 100 ml de THF seco se añadieron, con agitación, 2,4 g (20 mmol) de bromuro de alilo, con lo cual se produjo una reacción exotérmica. La mezcla se agitó durante una hora a 20-25°C, después de lo cual se añadieron 100 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> en agua, seguida por adición de 100 ml de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 100 ml de acetato de etilo. Después de secado con MgSO<sub>4</sub>,  
10 filtración y concentración por evaporación, se obtuvieron 4,3 g de la homoalilamina (15,4 mmol, 77%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,72 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,17 (m, <sup>1</sup>H), 2,37 (m, <sup>1</sup>H), 4,25 (s, <sup>1</sup>H), 5,03 (s, <sup>1</sup>H), 5,07 (d, <sup>1</sup>H), 5,76 (m, <sup>1</sup>H), 6,02 (s ancho, <sup>1</sup>H), 7,20-7,34 (m, 6H).

15 La <sup>1</sup>H-NMR reveló un solo estereoisómero: (R,R)

## Ejemplo XIII

*Hidrogenación de (R)-fenilglicin-amida-(R)-isopropil-homoalilamina*

20 La homoalilamina (3,7 g, 15,0 mmol) obtenida como se describe en el Ejemplo XII se disolvió en MeOH (100 ml). Se añadieron sucesivamente agua (10 ml), ácido acético (2,5 ml), y Pd (10%)/C (0,6 gramos). La mezcla se agitó mediante sacudidas bajo H<sub>2</sub> presurizado (30 psi) (2,11 kg/cm<sup>2</sup>) durante 18 horas a la temperatura ambiente. El MeOH se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se basificó hasta pH = 10 con NaOH acuoso  
25 al 10%. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 40 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron. Después de evaporación del CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añadió pentano al residuo. Se separó por filtración la fenilacetamida. La evaporación del pentano proporciona 2-metil-3-(R)-amino-hexano como un aceite incoloro (1,1 g, 64%).

Se determinó el exceso enantiomérico por HPLC quiral: e.e. (R) > 98%.

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,74-0,84 (m, 8H), 0,85-1,40 (m, 8H), 2,38-2,44 (m, <sup>1</sup>H).

## Ejemplo XIV

*Ozonólisis oxidante de (R)-fenilglicin-amida-(R)-isopropilhomoalilamina*

Se disolvió homoalilamina (3,14 g, 12,8 mmol), obtenida como se describe en el Ejemplo XII, en diclorometano (100 ml). Se añadió una solución metanólica 2,5 M de NaOH (26 ml). La mezcla se enfrió a -78°C y se pasó ozono a través de la mezcla de reacción durante 3 horas. La solución se volvió de color anaranjado brillante. Se añadió una  
40 mezcla de agua y dietil-éter y la mezcla se calentó a la temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con dietil-éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente proporcionaron un aceite amarillo (rendimiento bruto: 2,7 g). El producto puro (1,0 g, 31%) se obtuvo como un aceite amarillo pálido después de purificación por cromatografía en columna (sílice/acetato de etilo).

45 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,75 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 2,10-2,23 (9, 2H), 2,41-2,51 (m, <sup>1</sup>H), 3,0 (m, <sup>1</sup>H), 3,70 (s, 3H), 4,34 (s, <sup>1</sup>H), 7,25-7,37 (m, 5H).

## Ejemplo XV

*Ozonólisis seguida por reducción de (R)-fenilglicin-amida-(R)-isopropilhomoalilamina*

Una solución de 1,49 g (6,0 mmol) de la homoalilamina obtenida como se describe en el Ejemplo 12 en diclorometano (90 ml) y metanol (30 ml) se enfrió a -78°C, y se trató con ozono. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC (heptano/acetato de etilo 1/1). Después de 9 minutos, no se encontró cantidad alguna del material de partida.  
55 La mezcla se purgó con nitrógeno y se añadieron 0,55 g de NaBH<sub>4</sub> de una sola vez. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se añadieron 150 ml de agua. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se evaporaron. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc) para dar el aminoalcohol como un sólido incoloro (700 mg, 47%).

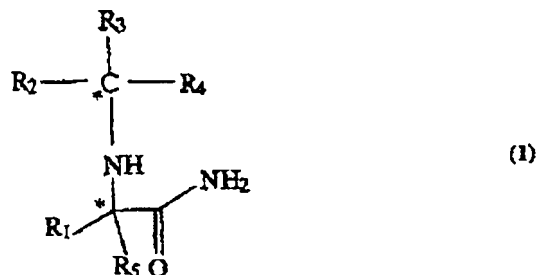
60 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,75 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,25 (m, <sup>1</sup>H), 1,60 (m, <sup>1</sup>H), 2,0 (m, <sup>1</sup>H), 2,6 (m, <sup>1</sup>H), 3,7 (m, 2H), 4,4 (s, <sup>1</sup>H), 7,2-7,4 (m, 5H).

65

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de un compuesto diastereoisómeramente enriquecido que tiene la fórmula 1

5



10

15

donde R<sub>1</sub> es un grupo fenilo sustituido o insustituido, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> difieren unos de otros y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan H, un grupo (ciclo)alquilo, grupo alquenoilo, grupo arilo, grupo heteroalquilo cíclico o acíclico o grupo heteroarilo, sustituidos o insustituidos, con uno o más átomos N, O o S, o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR<sub>6</sub>, donde n = 0, 1, 2 ... 6 y R<sub>6</sub> = OH, un grupo alquilo, grupo arilo, grupo alcoxi o grupo amino, sustituido o insustituido, y R<sub>4</sub> = CN, H o un grupo alilo sustituido o insustituido y R<sub>5</sub> es H o alquilo con 1-6 átomos C, en el cual una fenilglicin-amida enantioméricamente enriquecida que tiene la fórmula 2

20

25



30

donde R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> tienen los significados mencionados anteriormente, se convierte, con ayuda de un compuesto que tiene la fórmula 3

35



donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados mencionados anteriormente, en la base de Schiff correspondiente, y la base de Schiff obtenida se convierte subsiguientemente en el compuesto diastereoisómeramente enriquecido que tiene la fórmula 1 con ayuda de una fuente de cianuro, un agente reductor o un compuesto organometálico alílico.

40

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R<sub>4</sub> representa CN y en el cual el nitrilo obtenido que tiene la fórmula 1 se aísla por cristalización.

45

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el cual R<sub>4</sub> representa CN y en el cual el grupo nitrilo del compuesto diastereoisómeramente enriquecido con la fórmula 1 se convierte subsiguientemente en el ácido, la amida o el éster correspondientes, y el ácido, amida o éster así obtenido(a) se convierte por hidrogenólisis en el derivado de aminoácido enantioméricamente enriquecido correspondiente que tiene la fórmula 4

50



55

donde R<sub>10</sub> representa OH, NH<sub>2</sub> o alcoxi.

4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R<sub>4</sub> es H y en el cual el compuesto diastereoisómeramente enriquecido que tiene la fórmula 1 se convierte subsiguientemente por hidrogenólisis en un compuesto enantioméricamente enriquecido que tiene la fórmula 5

60

65



en la cual R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los mismos significados que en la reivindicación 1 excepto que ninguno de ellos es H.

## ES 2 290 064 T3

5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual  $R_4$  representa un grupo alilo sustituido o insustituido y en el cual el compuesto diastereoisómeramente enriquecido que tiene la fórmula 1 se hidrogena subsiguientemente para formar un compuesto enantioméricamente enriquecido que tiene la fórmula 6



en la cual  $R_4^1$  representa la forma hidrogenada del grupo alilo sustituido o insustituido, y  $R_2$  y  $R_3$  tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, excepto que ninguno de ellos es igual a  $R_4^1$ .

6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual  $R_4$  representa un grupo alilo sustituido o insustituido, y en el cual el compuesto diastereoisómeramente enriquecido que tiene la fórmula 1 se somete subsiguientemente a una

oxidación en la cual el grupo  $\begin{array}{c} | \\ -CH=C- \end{array}$  se convierte en un grupo  $-CO_2R$  donde R es H o un grupo alquilo.

7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual  $R_4$  representa un grupo alilo sustituido o insustituido, y en el cual el compuesto enantioméricamente enriquecido que tiene la fórmula 1 se somete subsiguientemente a una

oxidación seguida por una reducción en donde el grupo  $\begin{array}{c} | \quad | \quad / \\ -C-C=C \\ \quad \quad \quad \backslash \end{array}$  se convierte en un grupo  $\begin{array}{c} | \quad | \\ -C-CH-OH \end{array}$ .

8. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en el cual  $R_4$  representa alilo.

9. Compuesto que tiene la fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  tienen los significados mencionados anteriormente y  $R_4$  representa  $C(R_7R_8)-CHR_9OH$  o  $C(R_7R_8)-CO_2R_{10}$  en donde  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  representan cada uno independientemente un grupo alquilo o un grupo arilo, y  $R_{10}$  representa un grupo alquilo.

10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, con un exceso de diastereoisómero mayor que 80%.

11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, con un exceso de diastereoisómero mayor que 90%.

12. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, con un exceso de diastereoisómero mayor que 98%.

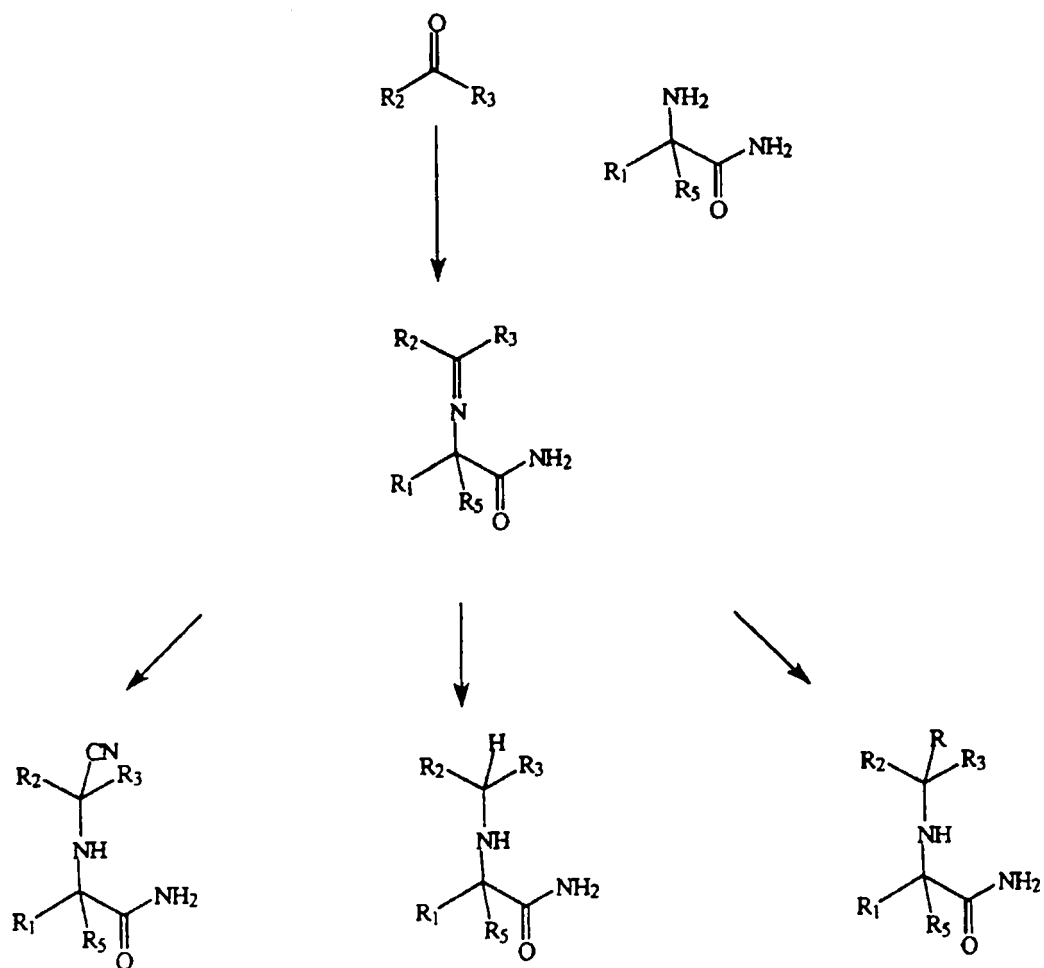


Fig. 1

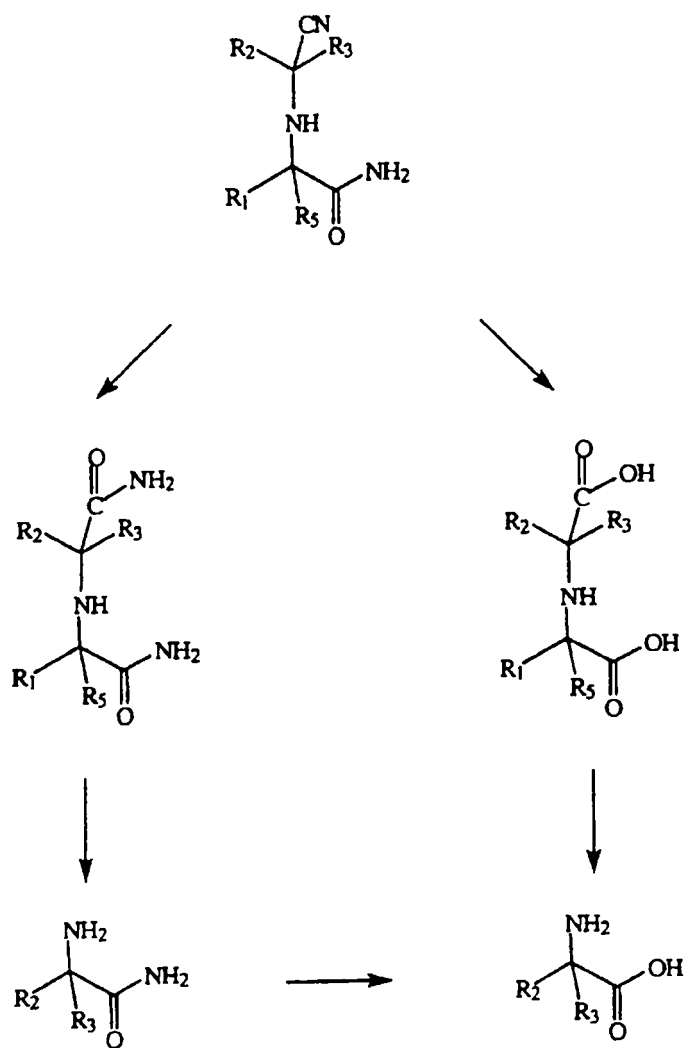


Fig. 2

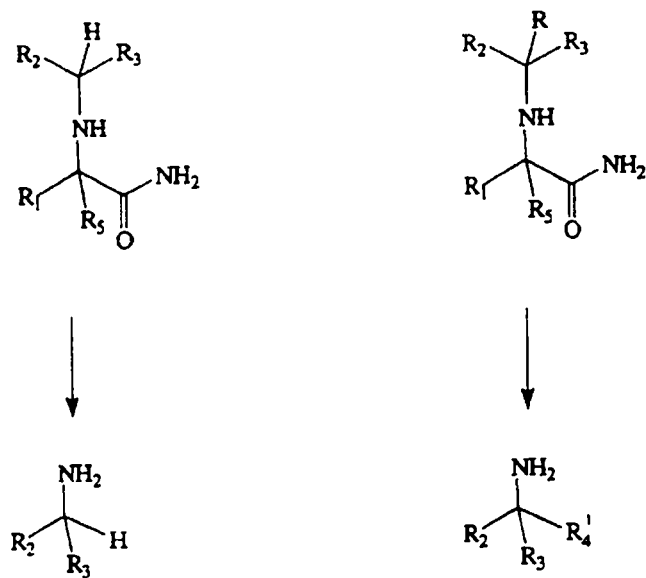


Fig. 3

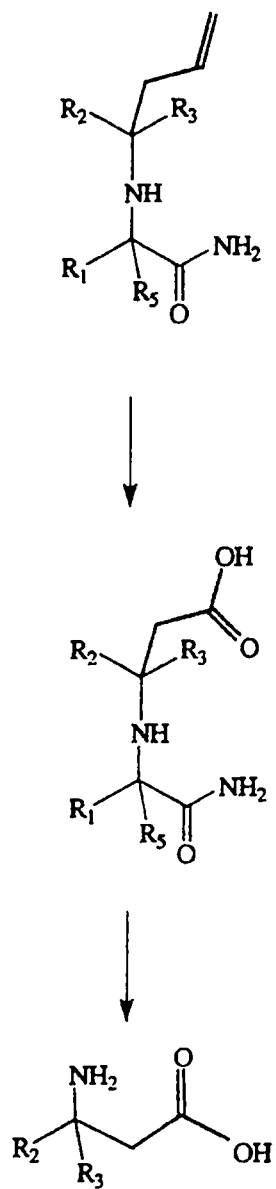


Fig. 4