

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 093**

51 Int. Cl.:  
**C07C 231/06** (2006.01)  
**C07C 227/04** (2006.01)  
**C07C 227/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04780914 .0**  
96 Fecha de presentación: **12.08.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1656340**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.05.2006**

54 Título: **Proceso para la preparación de compuestos de ácido 1-carbamoilcicloalquilcarboxílico**

30 Prioridad:  
**12.08.2003 US 494363 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.11.2012**

73 Titular/es:  
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)  
BINGER STRASSE 173  
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:  
**GALLOU, ISABELLE;  
HADDAD, NIZAR;  
SENANAYAKE, CHRIS;  
WEI, XUDONG y  
XU, JINGHUA**

74 Agente/Representante:  
**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 391 093 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 de ácido 1-carbamoilcicloalquilcarboxílico

5 Campo de la la invención

La invención hace referencia al campo de los compuestos farmacéuticos y más específicamente a nuevos compuestos de cicloalquilamidoácidos útiles para la preparación de cicloalquilaminoácidos y oxazolidindionas, y a los procesos para preparar cicloamidoácidos y cicloaminoácidos.

10

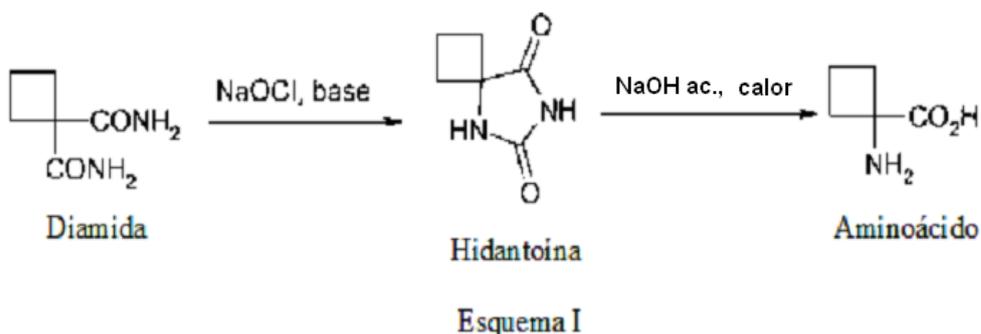
Antecedentes de la invención

15 Los cicloalquilaminoácidos y las oxazolidindionas son compuestos útiles para la preparación de agentes farmacéuticos. Por ejemplo, los ciclobutanaminoácidos son útiles para la síntesis peptídica y para su utilización en la terapia por captura neutrónica de boro (BNCT) para el tratamiento del cáncer (Refs. Kabalqua, G. W.; Yao, M.-L., Tetrahedron Lett., 2003, 1879-1881. Srivastava, R. R.; Singhaus, R. R. y Kabalqua, G. W. J. Org. Chem. 1999, 64, 8495-8500. Srivastava, R. R.; Kabalqua, G. W. J. Org. Chem. 1997, 62, 8730-8734. Srivastava, R. R.; Singhaus, R. R. y Kabala, G. W. J. Org. Chem. 1997, 62, 4476-4478.) Las oxazolidindionas son útiles para la síntesis de varios derivados de los aminoácidos. Existe la necesidad en la materia de una vía sintética expansible para elaborar estos productos utilizando materiales que no sean caros y con los que sea fácil trabajar.

20

En la materia, se han descrito algunas vías para la síntesis de cicloalquilaminoácidos. En 1937, Demanyanov describió la preparación del compuesto que se muestra en el esquema I a partir de ciclobutandiamida mediante la redistribución de la hidantoína, seguido de una hidrólisis básica.

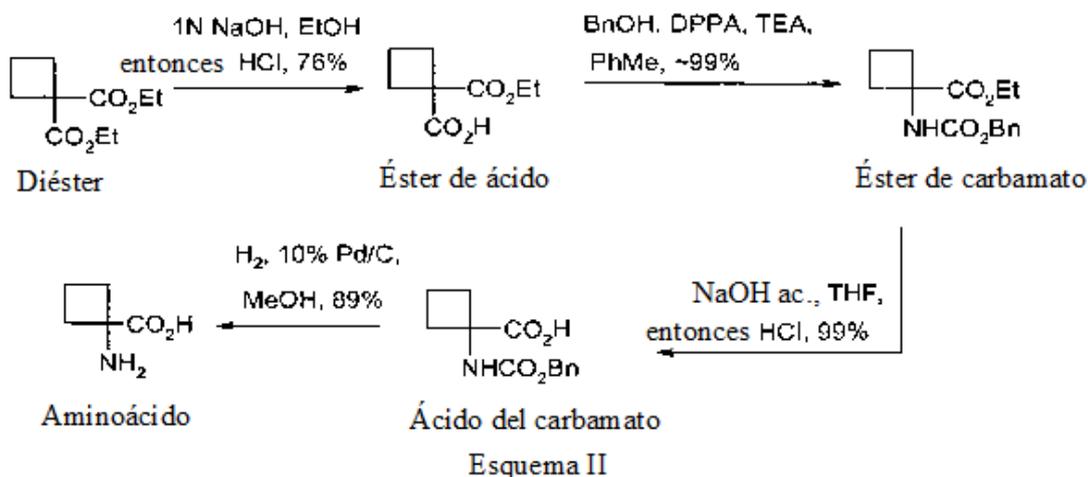
25



(Demyanov, N.A.; Tel'nov, S.M. Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. 1937, 529), y se describió otra vez en 1964 (Dvonch, W.; Fletcher, H.; Album, H.E. J. Org. Chem. 1964, 29, 2764). Se pueden encontrar variaciones modernas de este esquema para diferentes dianas en: Tanaka, K.-I.; Iwabuchi, H.; Sawanishi, H. Tetrahedron: Symmetry 1995, 6(9), 2271.

30

Otra vía conocida para elaborar ciclobutanaminoácidos es a través de la redistribución de Curtis, tal y como se muestra en el esquema II de abajo.



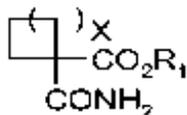
5 Los etilcianoacetatos se han utilizado en las reacciones de ciclación, incluyendo la reacción del etil-2-cianoacetato para producir el etiléster del ácido 1-ciano-ciclobutancarboxílico: DE2353584. N. S. Zefirov, T. S. Kuznetsova, S. I. Kozhushkov, L. S. Surmina y Z. A. Rashchupkina, J. Org. Chem. USSR (traducción inglesa), 1983, 19, 541-548. Se considera que esta vía es muy peligrosa, y sólo es práctica para la producción de cantidades para la investigación, dado que las azidas como la difenilfosforilazida (DPPA) son explosivos bien conocidos, y generalmente serían inadecuadas para su utilización o producción en una planta piloto.

10 También se han descrito los reordenamientos de Hofmann en las amidas de ácidos. Huang, Lin y Li, J. Chin. Chem. Soc., 1947, 15, 33-50; Lin, Li y Huang, Sci. Technol. China, 1948, 1, 9; Huang, J. Chin. Chem. Soc., 1948, 15, 227; M. L., Izquierdo, I. Arenal, M. Bernabe, E. Alvearez, E. F., Tetrahedron, 1985, 41, 215-220; Zitsane, D. R.; Ravinya, I. T.; Riikure, I. A.; Tetere, Z. F.; Gudrinietse, E. Yu.; Kalei, U. O.; Russ, J. Org.Chem.; EN; 35; 10; 1999; 1457 - 1460; ZORKAE; Zh.Org.Khim.; RU; 35; 10; 1999; 1489 - 1492. También se ha descrito la utilización de NBS/DBU en la reacción de Hofmann: X. Huang, M. Seid, J. W. Keillor, J. Org. Chem. 1997, 62, 7495-7496.

15 J. Am. Chem. Soc. 1984, Vol. 106, pp. 5335-5348 describe la preparación de 1-carboxiciclopropan-1-amina mediante la reacción de etilcianoacetato con 1,2-dibromoetano, la subsiguiente hidrólisis básica del producto cíclico primario y un paso de oxidación.

20 Descripción de la invención

La invención hace referencia a procesos para la preparación de cicloalquilamidoácidos con la fórmula I

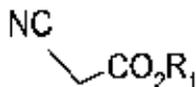


$$X = 1, 2$$

Fórmula I

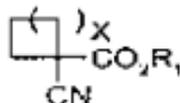
e incluye:

25 Paso a) Alquilación de un cianoéster con la formula (Ia)



Fórmula (Ia)

30 donde R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, H; con una base seleccionada de entre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y agentes cicloalquilantes como el dibromopropano, el dicloropropano, el clorobromopropano, el 1,3-ditosilpropano, el 1,3-dimesilpropano; produciendo un cicloalquilcianoéster con la fórmula (Ib).

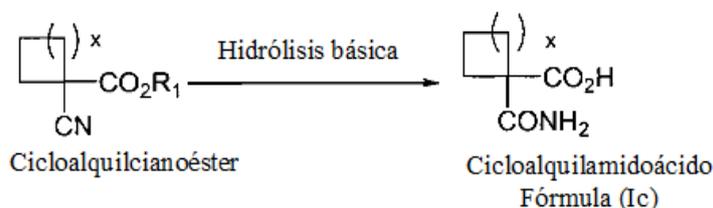


$$X = 1, 2$$

Fórmula (Ib)  
Cicloalquilcianoéster

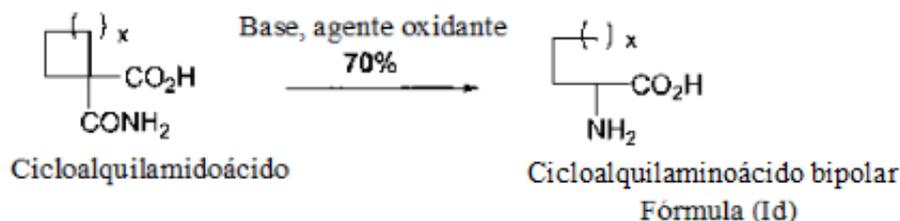
y  $-(CH_2)_x-$  está halogenado parcial o completamente, de modo opcional, y sustituido opcionalmente por uno o más OH,  $NH_2$ , alquilos- $C_{1-6}$ , fenilos,  $CF_3$ ;

- 5 Paso b) Realizar una hidrólisis básica en el producto del paso a) con una base adecuada para producir un compuesto cicloalquilamidoácido con la fórmula (Ic)

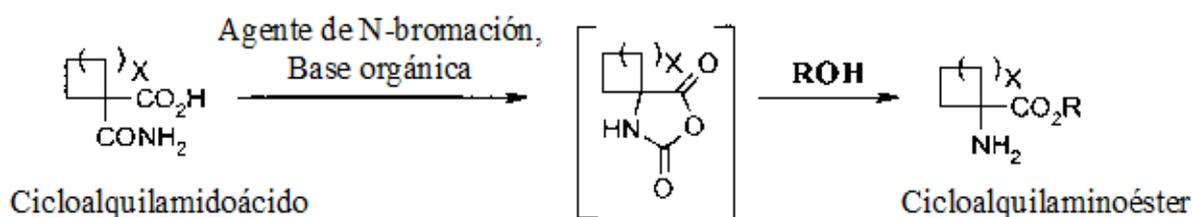


Otra realización de la invención hace referencia al proceso de preparación de los cicloalquilamidoácidos inmediatamente anteriores, donde X es 1.

- 10 En una realización adicional de la invención, el producto de cicloalquilamidoácido del paso b) puede tratarse, de manera opcional, con una base y un agente oxidante para producir compuestos cicloalquilaminoácido con la fórmula (Id).



- 15 En una realización adicional de la invención, el producto del paso b) puede tratarse adicionalmente con agentes de N-bromación, una base orgánica y producir aminoésteres mediante las oxazolidindionas;



- 20 donde R = un alilo,  $C_{1-10}$  halogenado parcial o completamente, de manera opcional, y sustituido opcionalmente por uno o más OH,  $NH_2$ , alquilos- $C_{1-6}$ , fenilos,  $CF_3$ .

En otras realizaciones de la invención se pueden utilizar otros alquilcianoésteres con la fórmula (Ia) como materias primas. Algunos alquilcianoésteres apropiados incluyen el isopropilcianoacetato, el metilcianoacetato, el etilcianoacetato, el butilcianoacetato. El cianoéster preferible es el etilcianoacetato.

- 25 En otra realización de la invención se pueden utilizar otros agentes oxidantes diferentes del  $H_2O_2$  para la producción del amidoácido. Algunos agentes oxidantes adecuados incluyen el percarbonato sódico. El agente oxidante preferible es  $H_2O_2$

- 30 En otra realización de la invención se utiliza el agente oxidante NaOCl para el reordenamiento. Otros agentes oxidantes incluyen CaOCl, NaOBr, KOCl. Los agentes oxidantes preferibles son CaOCl y NaOCl.

Términos y definiciones

- 35 Nomenclatura química y convenciones utilizadas

A los términos que no se definen específicamente aquí se les deben asignar los significados que un experto en la materia le daría, en pos de la descripción y el contexto. No obstante, tal y como se utilizan en la especificación y en

las reivindicaciones anexadas, y a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y están conforme con las siguientes convenciones.

5 El término "compuestos de la invención" y las expresiones equivalentes están destinadas a abarcar las fórmulas generales tal y como se describen aquí, incluyendo los tautómeros, los profármacos, las sales, particularmente las sales farmacológicamente aceptables, y los solvatos e hidratos de los mismos, siempre y cuando el contexto lo permita. En general, y preferiblemente, se entiende que los compuestos de la invención y las fórmulas que designan los compuestos de la invención sólo incluyen los compuestos estables de estos y excluyen los compuestos inestables, incluso cuando se considere que la fórmula del compuesto abarca un compuesto inestable. De forma similar, las referencias a los intermediarios, indistintamente de que estos están reivindicados, tienen el propósito de incluir a sus sales y solvatos, siempre y cuando el contexto lo permita. Para más claridad, a veces se indican en el texto ejemplos particulares, cuando el contexto lo permite, pero estos ejemplos son puramente ilustrativos y no tienen la intención de excluir otros ejemplos cuando el contexto lo permite.

15 Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el acontecimiento o circunstancia descrita subsiguientemente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye ejemplos donde el acontecimiento o la circunstancia ocurre y ejemplos en donde no. Por ejemplo, "cicloalquilo sustituido opcionalmente" significa que el radical cicloalquilo puede estar sustituido o no, y que la descripción incluye tanto los radicales cicloalquilos sustituidos como los radicales cicloalquilos sin sustitución.

20 El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo de un grupo o porción, ya esté diseñado específicamente o no, se reemplaza por una selección del grupo indicado de sustituyentes, proporcionado de manera que no se excede la valencia normal del átomo y que la sustitución resulta en un compuesto estable. Si se muestra que el enlace a un sustituyente cruza el enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo mediante el cual tal sustituyente se une al resto del compuesto, entonces tal sustituyente puede estar unido mediante cualquier átomo en dicho sustituyente. Generalmente, cuando un sustituyente o grupo aparece más de una vez en cualquier constituyente o compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en todos los otros casos. No obstante, tales combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo están permitidas si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

El rendimiento de las reacciones descritas aquí se expresa como porcentaje con relación al rendimiento teórico.

35 El término "sal farmacológicamente aceptable" hace referencia a una sal de un compuesto de la invención que es, bajo el ámbito del juicio razonable médico, adecuada para su utilización en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin inducir toxicidad, irritación ni respuesta alérgica, en consonancia con una proporción razonable entre beneficio y riesgo, habitualmente hidrófilo o liposoluble o dispersable, y efectiva en su utilización intencionada. El término incluye sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y sales de adición de base farmacológicamente aceptables. Dado que los compuestos de la presente invención son útiles tanto en la forma de base como en la forma de sal, la utilización de la forma salina equivale a la utilización de la forma básica. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas en, por ejemplo, S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19.

45 El término "solvato" hace referencia a una asociación física de un compuesto con una o más moléculas de un disolvente o un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (por ejemplo, un compuesto con la fórmula (I)) y un disolvente, por ejemplo, agua, etanol o ácido acético. La asociación física puede involucrar grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo puentes de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato tendrá la capacidad de aislamiento, por ejemplo, cuando uno o más moléculas del disolvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. En general, los disolventes seleccionados no interfieren con la actividad biológica del soluto. Los solvatos engloban tanto la fase en solución como los solvatos aislables. Algunos solvatos representativos incluyen los hidratos, los etanolatos y los metanolatos.

El término "hidrato" hace referencia a un solvato en el que la(s) molécula(s) de disolvente es(son) H<sub>2</sub>O.

55 Los compuestos de la presente invención, tal y como se discute más abajo, incluyen las bases y los ácidos libres de los mismos, sus sales, solvatos y profármacos, y pueden incluir átomos de azufre oxidados o átomos de nitrógeno cuaternario en su estructura, aunque no se manifieste o se muestre específicamente, particularmente las formas farmacológicamente aceptables. La intención es que tales formas, particularmente las formas farmacológicamente aceptables, se engloben en las reivindicaciones anexadas.

60 El término "isómeros" hace referencia a compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos, y por tanto, el mismo peso molecular, pero que difieren en la disposición o configuración de los átomos en el espacio. El término incluye estereoisómeros e isómeros geométricos.

65 Los términos "estereoisómero" o "isómero óptico" hacen referencia a un isómero estable que tiene, al menos, un átomo quiral o una rotación restringida que da lugar a planos disimétricos perpendiculares (por ejemplo, ciertos

compuestos bifenilos, alenos y espiro) y que puede rotar la luz polarizada en un plano. Dado que en los compuestos de la invención existen centros asimétricos y otras estructuras químicas que pueden dar lugar a estereoisomerismo, la invención contempla los estereoisómeros y las mezclas de los mismos. Los compuestos de la invención y sus sales incluyen átomos de carbono asimétricos y pueden, por consiguiente, existir como estereoisómeros únicos, racematos, y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Habitualmente, tales compuestos se prepararan en forma de mezcla racémica. No obstante, si se desea, tales compuestos pueden prepararse tanto como estereoisómeros aislados como puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Tal y como se discute más adelante detalladamente, los estereoisómeros individuales de los compuestos se preparan mediante la síntesis a partir de materias primas ópticamente activas que contienen los centros quirales deseados, o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de la separación o la resolución, tal como la conversión en una mezcla de diastereómeros seguido de técnicas de separación o de recristalización cromatográficas, la utilización de agentes de resolución quiral, o la separación directa de los enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. O bien los compuestos de inicio de una estereoquímica particular están disponibles comercialmente o se elaboran mediante los métodos descritos más abajo, y se resuelven mediante técnicas conocidas en la materia.

El término "enantiómeros" hace referencia a un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles el uno del otro.

Los términos "diaestereoisómeros" o "diastereómeros" hacen referencia a isómeros ópticos que no son imágenes especulares el uno del otro.

Los términos "mezcla racémica" o "racemato" hacen referencia a una mezcla que contiene partes iguales de enantiómeros individuales.

El término "mezcla no racémica" hace referencia a una mezcla que contiene partes desiguales de enantiómeros individuales.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en más de una forma tautomérica. Tal y como se menciona con anterioridad, los compuestos de la invención incluyen todos estos tautómeros.

En la materia se conoce que la actividad biológica y farmacológica de un compuesto es sensible a la estereoquímica del compuesto. Así, por ejemplo, los enantiómeros habitualmente exhiben actividades biológicas sorprendentemente diferentes en sus propiedades farmacocinéticas, incluyendo el metabolismo, la unión a proteínas, y en sus propiedades farmacológicas, incluyendo el tipo de actividad que lleva a cabo, el grado de actividad y su toxicidad. De este modo, los expertos en la materia apreciarán que un enantiómero puede ser más activo o mostrar efectos beneficiosos cuando se enriquece con relación al otro enantiómero o cuando se separa del otro enantiómero. Además, los expertos en la materia sabrán separar, enriquecer o preparar selectivamente los enantiómeros de los compuestos de la invención a partir de esta descripción y el conocimiento previo de la materia.

Por consiguiente, pese a que se puede utilizar una forma racémica del fármaco, habitualmente ésta es menos efectiva que la administración de una misma cantidad de fármaco enantiomérico puro; de hecho, en algunos casos un enantiómero puede ser farmacológicamente inactivo y serviría como un simple disolvente. Por ejemplo, pese a que el ibuprofeno se haya administrado previamente en forma de racemato, se ha demostrado que sólo el S-isómero del ibuprofeno es efectivo como agente antiinflamatorio (no obstante, en el caso del ibuprofeno, pese a que el R-isómero es inactivo, *in vivo* se convierte en el S-isómero, por lo que la velocidad de acción de la forma racémica del fármaco es menor a la del S-isómero puro). Además, las actividades farmacológicas de los enantiómeros pueden tener diferente actividad biológica. Por ejemplo, la S-penicilamina es un agente terapéutico para la artritis crónica, mientras que la R-penicilamina es tóxica. De hecho, algunos enantiómeros purificados tienen ventajas frente a los racematos, tal y como se ha descrito que los isómeros individuales purificados tienen unas tasa de penetración transdérmica más rápidas que la mezcla racémica. Véanse las patentes de EE.UU. Nº 5.114.946 y 4.818.541.

De este modo, si un enantiómero es farmacológicamente más activo, menos tóxico, o tiene una disposición preferible en el cuerpo frente al otro enantiómero, la administración preferente del enantiómero será terapéuticamente más beneficiosa. Así, el paciente bajo tratamiento se expondría a una dosis total menor del fármaco y a una dosis menor de un enantiómero que posiblemente es tóxico o un inhibidor del otro enantiómero.

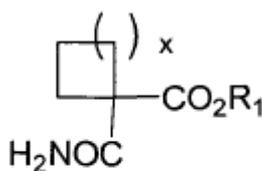
La preparación de enantiómeros puros o de mezclas de exceso enantiomérico (ee) o pureza enantiomérica deseados se logra mediante uno o más de los muchos métodos de (a) separación o resolución de los enantiómeros, o (b) la síntesis enantioselectiva conocida por los expertos en la materia, o una combinación de estos. Generalmente, estos métodos de resolución se basan en el reconocimiento quiral e incluyen, por ejemplo, la cromatografía que utiliza fases estacionarias quirales, complejos anfitrión-huesped enantioselectivos, la resolución o la síntesis mediante la utilización de auxiliares quirales, la síntesis enantioselectiva, la resolución cinética enzimática y no enzimática, o la cristalización enantioselectiva espontánea. Tales métodos se describen de forma general en Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (2ª edición), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E.

Beesley y R.P.W. Scott, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons, 1999; y Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography, Am. Chem. Soc., 2000. Además, también se conocen otros métodos para la cuantificación del exceso o pureza enantiomérica, por ejemplo, GC, HPLC, CE, o RNM, y para la asignación de configuración y conformación absolutas, por ejemplo, CD ORD, cristalografía por rayos X, o RNM.

En general, se consideran todas las formas tautoméricas, isoméricas y mezclas, ya sean isómeros o estereoisómeros geométricos individuales, o mezclas racémicas o no racémicas, de una estructura o compuesto químico, a menos que la estereoquímica o forma isomérica específica se indique específicamente en el nombre del compuesto o la estructura.

Métodos sintéticos generales

La presente invención proporciona composiciones de cicloalquilaminoácidos con la fórmula general I y procesos para la preparación de los mismos.



**Fórmula I**

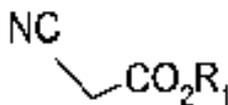
donde X, y R<sub>1</sub> son tal y como se definen aquí.

La invención también proporciona procesos para la elaboración de compuestos con la fórmula (I). O bien los intermediarios utilizados en la preparación de los compuestos de la invención están disponibles comercialmente, o se pueden preparar fácilmente mediante métodos conocidos por los expertos en la materia.

Las condiciones de reacción óptimas y los tiempos de reacción pueden variar dependiendo de los reactivos particulares que se utilicen. A menos que se especifique lo contrario, un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente los disolventes, las temperaturas, las presiones y las otras condiciones de reacción. Los procedimientos específicos se proporcionan en la sección de los ejemplos experimentales. Habitualmente, el progreso de la reacción puede monitorizarse mediante una cromatografía de capa fina (TLC), si se desea, y los intermediarios y productos pueden purificarse mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante recristalización.

Paso a) Alquilación de un cianoéster

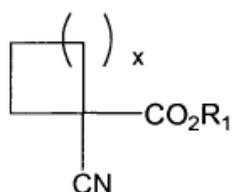
El paso a) del proceso inventivo incluye la reacción de un compuesto con la fórmula (Ia)



**Fórmula (Ia)**

donde R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, H;

con una base seleccionada de entre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y agentes cicloalquilantes tales como el 1,3-dibromopropano, el 1,3-dicloropropano, 1-cloro-3-bromopropano, 1-bromo-3-cloropropano, 1,3-ditosilpropano, 1,3-dimesilpropano, formando un cicloalquilocianoéster con la fórmula (Ib).



Fórmula (Ib)  
Cicloalquilcianoéster

Los alquilcianoésteres con la fórmula (Ia) pueden prepararse tal y como se describe en la patente DE2353584, N. S. Zefirov, T. S. Kuznetsova, S. I. Kozhushkov, L. S. Surmina y Z. A. Rashchupkina, J. Org. Chem. USSR (Traducción inglesa), 1983, 19, 541-548. Los alquilcianoésteres también pueden obtenerse comercialmente de Aldrich y Degussa.

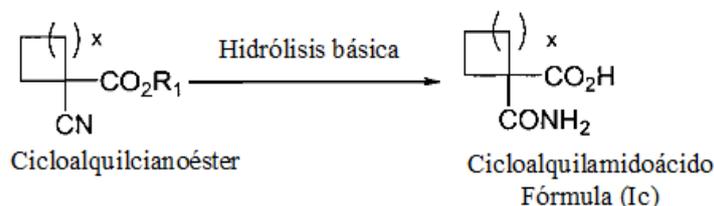
Se pueden utilizar varios alquilcianoésteres con la fórmula I en el método de la invención, incluyendo metilcianoéster, propilcianoéster, isopropilcianoéster, n-butilcianoéster y t-butilcianoéster. El compuesto preferible de alquilcianoésteres con la fórmula (Ia) es el etilcianoéster.

La reacción de alquilación puede llevarse a cabo a una temperatura de entre 0 °C y 100 °C y entre 0,5 y 36 horas.

Las condiciones de reacción preferibles para el paso a) son de las siguientes: 60 °C durante 5 horas.

Paso b) Hidrólisis básica del cianoéster

El paso b) del proceso inventivo incluye el paso de la realización de la hidrólisis básica en el producto del paso a) con una base adecuada para elaborar un compuesto cicloalquilamidoácido con la fórmula (Ic):



donde R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, H, en un disolvente orgánico y una base para formar un compuesto con la fórmula (Ib).

El paso b) del proceso inventivo incluye el paso de la realización de la hidrólisis básica en el producto del paso a) con una base adecuada para elaborar un compuesto cicloalquilamidoácido con la fórmula (Ib). Las bases adecuadas incluyen NaOH, KOH, Ca(OH)<sub>2</sub>. La base preferible es el NaOH.

La reacción del paso b) puede realizarse entre -10 °C y 50 °C durante entre 10 y 600 minutos.

Las condiciones de reacción preferibles para el paso b) son de la siguiente manera: agitación a 45 °C durante 30 minutos seguido de la adición de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 0-25 °C y agitación durante 2 horas.

En una realización de la invención, el producto del paso b) puede tratarse con NBS, diazabicycloundeceno (DBU) y bencilalcohol en una disposición en tándem de Hoffmann modificada – ciclación intramolecular y reacción de apertura del anillo hacia aminoésteres. Alternativamente, pueden utilizarse los siguiente reactivos bromantes: 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, n-bromoacetamida, 1-bromo-3-cloro-5,5-dimetilhidantoína, 3-bromo-4,4-dimetil-2-oxazolidinona, 1-bromo-5,5-dimetilhidantoína, 3-bromo-5,5-dimetilhidantoína, ácido dibromoisocianúrico, monohidrato de n-bromoacetamida, n-bromocaprolactamo, n-bromoftalimida, 3-bromo-1-cloro-5,5-dimetilhidantoína, ácido dibromoisocianúrico, sal potásica, n-bromoglutarimida, 1,3-dibromo-5-etil-5-metilhidantoína, 1-bromo-3,5-dimetil-5-etilhidantoína, 1,3-dibromohidantoína, 1,3-dibromo-5-isopropil-5-metilhidantoína, dibromocianoacetamida, 3-bromo-5-metil-5-fenil-imidazolidin-2,4-diona.

De manera alternativa, los siguientes reactivos pueden utilizarse para elaborar aminoésteres: MeOH, EtOH, PrOH, i-PrOH, BuOH, i-BuOH y PhCH<sub>2</sub>OH.

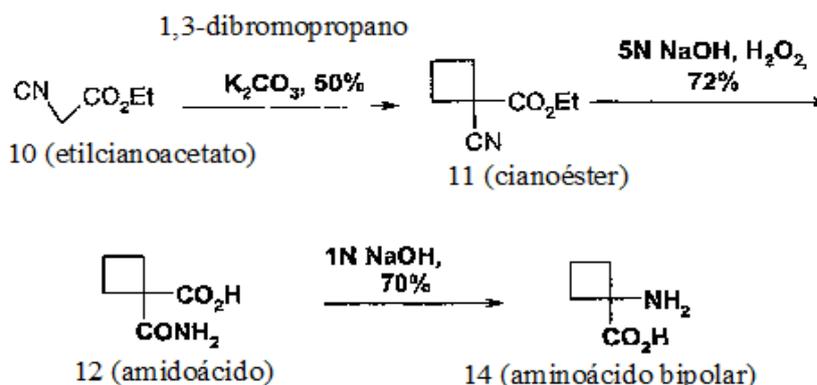
Las condiciones de reacción preferibles para la elaboración de un aminoéster son la adición de DBU por debajo de los 30 °C, seguido de la adición de NBS a 45 °C y agitación durante 20 min. a 45 °C.

### Ejemplos sintéticos

5 A continuación se describen los siguientes ejemplos, con tal de hacer más comprensible esta invención. O bien las materias primas utilizadas están disponibles comercialmente o un experto en la materia las puede preparar fácilmente.

#### 10 Ejemplo 1

Síntesis del ciclobutanamidoácido a partir del etilcianoacetato



15 Cianoéster 11. Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió 1,3-dibromopropano (20,2 g, 0,10 mol, 0,2 eq.) a una suspensión de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (165,9 g, 1,2 mol, 2,4 eq.) en THF (540 ml) y DMSO (60 ml) a temperatura ambiente. La mezcla bajo agitación se calentó hasta los 60 °C y se añadió lentamente una mezcla 1:1 de etilcianoacetato (56,5 g, 0,50 mol, 1 eq.) y 1,3-dibromopropano (100,8 g, 0,50 mol, 1 eq.) mediante un embudo de adición durante un periodo de 8 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 60 °C, se refrigeró hasta la temperatura ambiente y entonces se templó con 5 l de  $\text{H}_2\text{O}$ . La capa orgánica se separó, se concentró en el vacío y se destiló para proporcionar una fracción de 78-85 °C/11 mm, que fue el cianoéster 11 (38 g, 50% de rendimiento).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 4,27 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,30 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 168,7, 120,3, 62,8, 39,6, 31,2, 17,2, 14,0. MS(EI): 154 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

25 Amidoácido 12. Se añadieron el cianoéster 11 (4,60 g, 30 mmol, 1 eq.) y 5N NaOH (12 ml, 60 mmol, 2 eq.) en un matraz esférico de 100 ml. La mezcla bajo agitación se calentó hasta los 45 °C durante 30 minutos, y la solución homogénea resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió lentamente  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30% (6 ml, ca. 60 mmol, 2 eq.) durante un periodo de una hora mientras se mantuvo la temperatura a aproximadamente 25 °C con un baño de agua. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se acidificó con HCl concentrado hasta un pH = 3,0. El compuesto acuoso se filtró para proporcionar 3,09 g del amidoácido 12 (72% de rendimiento) en forma de un sólido incoloro.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz)  $\delta$ : 7,25 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,40-2,25 (m, 4H), 1,81-1,65 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO, 100 MHz)  $\delta$ : 175,6, 174,5, 54,4, 29,9, 16,4. MS(EI): 142 (M-1).

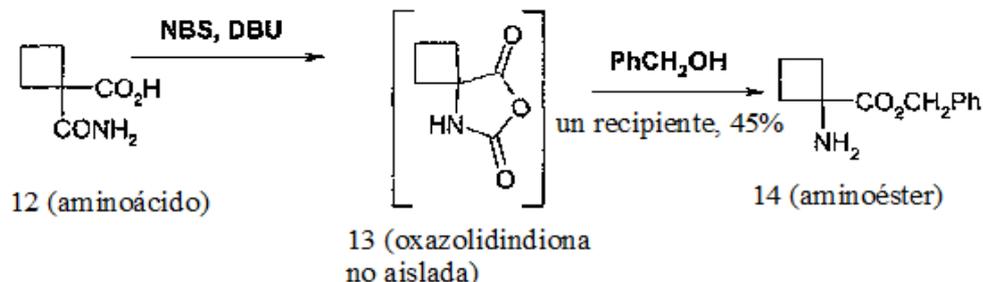
#### Ejemplo 2

#### 35 Síntesis del ciclobutanaminoácido a partir del ciclobutanamidoácido

40 Aminoácido bipolar 14. Se añadió lentamente el amidoácido 12 (1,43 g, 10,0 mmol, 1 eq.) a una solución de 1N NaOH acuoso (10 ml, 10,0 mmol, 1 eq.) bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$  a 0 °C con un baño de agua-hielo. Se añadió lentamente una solución de  $\text{Na}_2\text{OCl}$  (solución al 10-13% de Aldrich Chem. Co., 9,0 ml, ca. 15,0 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 5 °C durante una hora. Se añadió lentamente una solución de 10 N NaOH (2,0 ml, 20 mmol, 2 eq.) para mantener la temperatura por debajo de los 20 °C, y la mezcla se agitó a 15-25 °C durante tres horas. La cromatografía líquida con espectrometría de masas indicó el fin de la reacción. Tras el templado de la solución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (2,48 g, 10 mmol, 1 eq.) en  $\text{H}_2\text{O}$  (3 ml) a 15 °C, se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. y se neutralizó a pH = 7,0 con 12N HCl ac. Los compuestos volátiles se sustrajeron bajo condiciones de vacío mediante azeotropización con tolueno para proporcionar ca. 9 g de un sólido blanco. El sólido se extrajo con metanol (3 x 30 ml), y se obtuvieron 2,0 g de un producto bruto tras la evaporación de metanol. El ensayo  $^1\text{H}$  NMR mostró que este sólido contenía 0,81 g del aminoácido 10 (70% de rendimiento) y que el resto eran sales inorgánicas. Se compararon los datos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR y se observó que eran idénticos a los de una muestra auténtica de Sumitomo Chemical, Inc.

## Ejemplo 3

Generación y reacción de oxazolidindionas a partir del amidoácido



- 5 Aminoéster 14. Se añadieron el amidoácido 12 (143 mg, 1,00 mmol, 1 eq.), bencilalcohol (324 mg, 3,00 mmol, 3 eq.) y 1,4-dioxano (5 ml) en un matraz esférico de 50 ml bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$ . A la solución agitada se añadió DBU (304 mg, 2,00 mmol, 2 eq.) mientras se mantuvo la temperatura por debajo de los 30 °C con un baño de agua. Se sustrajo el baño de agua y se añadió NBS (178 mg, 1,00 mmol, 1 eq.) de una vez. La temperatura interna alcanzó los ca. 45 °C. Tras 5 minutos, se añadió NBS adicional (178 mg, 1,00 mmol, 1 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a
- 10 45 °C durante 20 minutos más con la ayuda de un manta calefactora. Se sustrajo el disolvente 1,4-dioxano bajo condiciones de vacío. El residuo se disolvió en etilacetato (30 ml) seguido del lavado con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 10 mL) y la extracción con 1N HCl (2 x 10 ml). La capa de HCl acuoso combinada se neutralizó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido hasta un pH =10, y la mezcla resultante se extrajo con etilacetato (2 x 15 ml). Después del secado con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y la sustracción del disolvente bajo condiciones de vacío, se obtuvo un aceite (280 mg). El ensayo  $^1\text{H}$  NMR mostró que
- 15 contenía 92 mg del aminoéster 14 (45% de rendimiento) y que el resto era bencilalcohol.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz): 1,90-2,00 (m, 2H), 2,01-2,11 (m, 2H), 2,46-2,56 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,20-7,40 (m, 5H) ppm. MS (EI): 206 ( $\text{M}^++1$ ).



