

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 519 446**

51 Int. Cl.:

C07C 227/16 (2006.01)

C07C 227/32 (2006.01)

C07C 229/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2007 E 07818108 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2066618**

54 Título: **Proceso para la preparación de ácido 4-amino-butírico sustituido con biarilo o derivados del mismo y su uso en la producción de inhibidores de NEP**

30 Prioridad:

13.09.2006 EP 06120576

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

07.11.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HOOK, DAVID;
WIETFELD, BERNHARD y
LOTZ, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

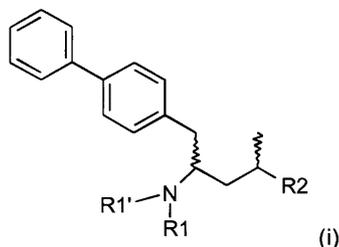
ES 2 519 446 T3

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

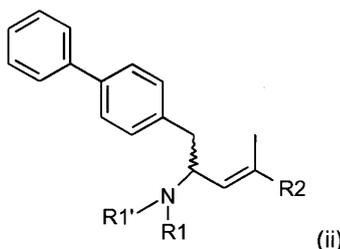
Proceso para la preparación de ácido 4-amino-butírico sustituido con biarilo o derivados del mismo y su uso en la producción de inhibidores de NEP.

La invención se refiere a un proceso para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (i).



o una sal del mismo,

en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina, y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster, que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (ii),



o una sal del mismo,

en donde R1, R1' y R2 son como se definieron anteriormente, con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando quiral, en donde el metal de transición se selecciona del grupo 7, 8 o 9 de la tabla periódica.

15 Además, la invención se refiere al uso de los productos que se pueden obtener a través de dicho proceso en la producción de inhibidores de NEP.

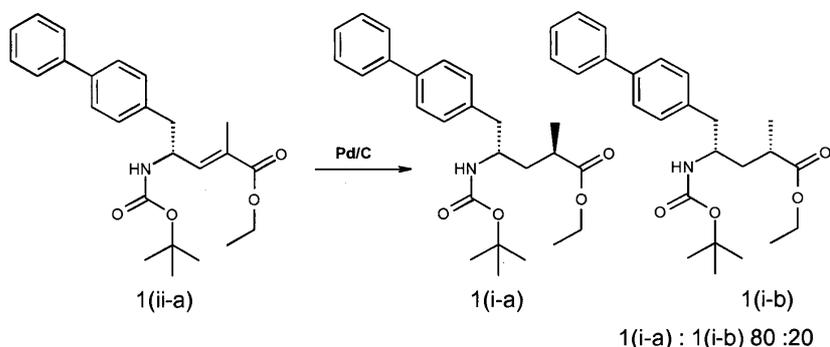
20 Los péptidos natriuréticos atriales endógenos (ANP), también denominados factores natriuréticos atriales (ANF) tienen funciones diuréticas, natriuréticas y vasorrelajantes en mamíferos. Los péptidos ANF naturales son metabólicamente inactivados, en particular, mediante una enzima de degradación, que se ha reconocido que corresponde a la enzima endopeptidasa neutra (NEP, EC 3.4.24.11), también responsable, por ejemplo, de la inactivación metabólica de encefalinas.

25 En la técnica se conocen derivados de ácido fosfónico sustituido con biarilo que son útiles como inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), por ejemplo, como inhibidores de la enzima de degradación de ANF en mamíferos, con el fin de prolongar y potenciar las propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras de ANF en mamíferos inhibiendo su degradación hasta metabolitos menos activos. Los inhibidores de NEP son por lo tanto particularmente útiles para el tratamiento de condiciones y trastornos sensibles a la inhibición de la endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11), particularmente trastornos cardiovasculares tales como hipertensión, insuficiencia renal incluyendo edema y retención de sal, edema pulmonar y falla cardíaca congestiva.

Los procesos para la preparación de inhibidores de NEP son conocidos. Estos procesos usualmente comprenden una etapa de hidrogenación con un catalizador de paladio sobre carbón:

30 La patente de los Estados Unidos No. 5.217.996 describe derivados amida del ácido 4-amino-butírico sustituido con biarilo, los cuales son útiles como inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), por ejemplo, como inhibidores de la enzima de degradación de ANF en mamíferos. La patente de los Estados Unidos No. 5.217.996 describe el etil éster del ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil butanoico como una modalidad preferida. En la preparación de dicho compuesto, se hidrogena el etil éster del ácido N-t-butoxicarbonil-(4R)-(p-fenil-

fenil-metil)-4-amino-2-metil-2-butenoico 1(ii-a) (4,2 g) en presencia de paladio sobre carbón para producir etil éster del ácido N-t-butoxicarbonil-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-2-metil-butanoico como una mezcla de 80 : 20 de diastereómeros 1(i-a) : 1(i-b).



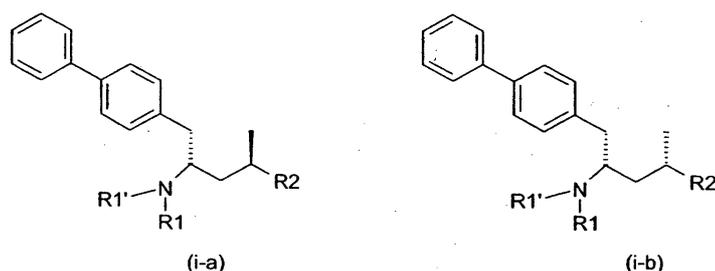
- 5 La patente de los Estados Unidos No. 5.250.522 describe derivados de aminoácido sustituidos con fosfonometil-biarilo, los cuales muestran actividad inhibidora de NEP. Una modalidad preferida es el etil éster del ácido (S)-5-(bifenil-4-il)-4-[(dimetil-fosfonometil)-amino]-2-pentenoico. En una etapa intermedia de la preparación de dicho inhibidor de NEP, se hidrogena el etil éster del ácido (S)-4-(t-butoxicarbonilamino)-5-(bifenil-4-il)-pentenoico con un catalizador de paladio sobre carbón para producir etil éster del ácido (S)-4-(t-butoxicarbonilamino)-5-(bifenil-4-il)-pentenoico.

Se describen varios inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) del dipéptido de ácido dicarboxílico en G. M. Kasander et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 1689 - 1700. "Dicarboxylic Acid Dipeptide Neutral Endopeptidase Inhibitors". En la preparación de dichos inhibidores ocurre una hidrogenación catalizada por paladio.

- 15 Un objeto de la presente invención fue proporcionar una etapa de hidrogenación alternativa en un proceso para producir sus inhibidores de NEP, en particular un objetivo fue proporcionar un proceso alternativo para producir compuestos de acuerdo con la fórmula (i), o sus sales, los cuales pueden ser utilizados como compuestos intermedios en la preparación de inhibidores de NEP, en particular inhibidores de NEP que comprenden una estructura base del ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanóico, o éster del ácido.

Un objetivo adicional fue proporcionar un proceso en el cual se pudieran evitar portadores heterogéneos.

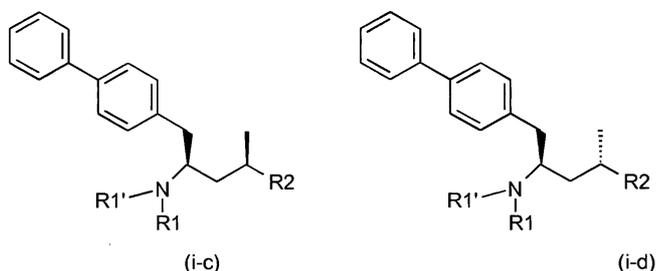
- 20 Aún otro objetivo adicional fue proporcionar un proceso para producir compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) e (i-b), o sus sales, en donde R1, R1' y R2 son como se definió anteriormente, con una alta relación diastereomérica, preferiblemente mayor a 88 : 12,



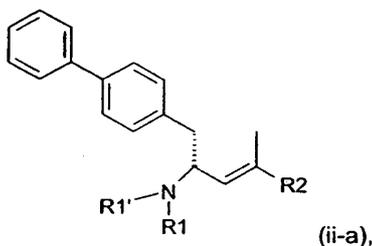
- 25 Incluso un objetivo adicional fue proporcionar un proceso para obtener una alta relación diastereomérica de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sus sales, con respecto a los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sus sales; preferiblemente mayor a 88 : 12; más preferiblemente mayor a 90 : 10. También fue otro objetivo proporcionar un proceso en el cual los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sus sales, puedan ser completamente removidos y los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sus sales, puedan ser suministrados en forma pura.

- 30 Aún otro objetivo más fue proporcionar un proceso para obtener una relación diastereomérica de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sus sales, con respecto a los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sus sales, mayor a 88 : 12, preferiblemente mayor a 90 : 10. También fue un objetivo proporcionar un proceso en el cual los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sus sales, puedan ser completamente removidos y los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sus sales, puedan ser suministrados en forma pura.

Otro objetivo fue proporcionar un proceso para producir compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-c) e (i-d), o sus sales, en donde R1, R1' y R2 son como se definió anteriormente, con una alta relación diastereomérica, preferiblemente mayor a 88 : 12.

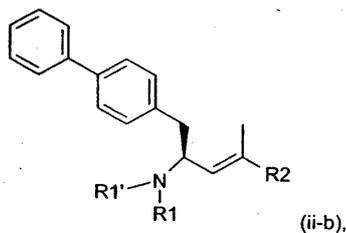


- 5 Incluso un objetivo más fue proporcionar un proceso para obtener una relación diastereomérica de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-c), o sus sales, con respecto a los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-d), o sus sales, mayor a 88 : 12, preferiblemente mayor a 90 : 10. También fue otro objetivo proporcionar un proceso en el cual los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-c), o sus sales, puedan ser completamente removidos y los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-d), o sus sales, puedan ser suministrados en forma pura.
- 10 Otro objetivo fue proporcionar una etapa de hidrogenación en un proceso para producir inhibidores de NEP, en particular inhibidores de NEP, que comprenden una estructura base del ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanóico, o éster del ácido, o éster ácido, en donde la etapa de hidrogenación tiene preferiblemente un alto rendimiento y preferiblemente conduce a productos que tienen un alto grado de pureza, preferiblemente productos en una relación diastereomérica mayor a 88 : 12.
- 15 Los objetivos de la presente invención pueden ser logrados utilizando un catalizador específico y un ligando quiral específico en una etapa de hidrogenación en la producción de un inhibidor de NEP, en particular un inhibidor de NEP que comprende una estructura de base del ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanóico, o éster del ácido, o éster ácido. Preferiblemente, se utilizan un catalizador específico y un ligando quiral específico en una reacción de hidrogenación de compuestos de acuerdo con la fórmula (ii), o sus sales, particularmente, en una reacción de hidrogenación de
- 20 compuestos de acuerdo con la fórmula (ii-a), o sus sales,

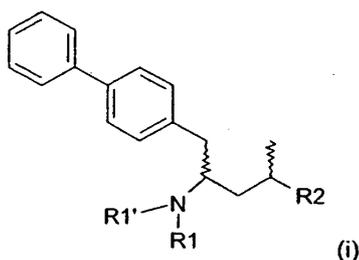


en donde R1, R1' y R2 son como se definieron anteriormente.

En una modalidad adicional se utilizan un catalizador específico y un ligando quiral específico en una reacción de hidrogenación de los compuestos de acuerdo con la fórmula (ii-b).

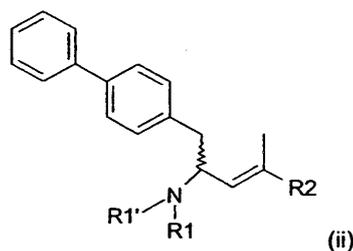


- 25 o sus sales,
- en donde R1, R1' y R2 son como se definieron anteriormente.
- Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es un proceso para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (i),



o sus sales,

en donde R1 y R1' independientemente entre sí son hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster, que comprende la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (ii),



5

o sus sales,

en donde R1, R1' y R2 son como se definieron anteriormente,

con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando quiral, en donde el metal de transición se selecciona del grupo 7, 8 o 9 de la tabla periódica.

- 10 En las fórmulas (i) y (ii) el término "~~~~" representa un enlace covalente, en donde la estereoquímica del enlace se determina, ya sea como configuración (S) o como configuración (R) de dicho centro quiral.

En consecuencia, los compuestos de acuerdo con la fórmula (ii), o sus sales, son compuestos quirales y se refieren a compuestos de acuerdo con la fórmula (ii-a), o sus sales, o compuestos de acuerdo con la fórmula (ii-b), o sus sales.

- 15 Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la fórmula (i), o sus sales, son compuestos quirales y se refieren a compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a), (i-b), (i-c) e (i-d), o sus sales.

- 20 La presente invención se refiere a un proceso para hidrogenar, de forma diastereoselectiva, un compuesto de fórmula (ii) con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando quiral. El material de partida de fórmula (ii) es quiral, por lo tanto, la quiralidad tanto del sustrato como del ligando afecta la diastereoselectividad en un fenómeno denominado "diastereodiferenciación doble" (inducción asimétrica doble "coincidente" y "no coincidente"),

El grado de selectividad facial observada en la hidrogenación de un compuesto quiral de fórmula (ii) en ausencia de cualquier otro elemento quiral es el grado de control del sustrato.

- 25 Si la selectividad facial del sustrato coincide con la selectividad facial del ligando (inducción asimétrica doble "coincidente"), se esperaría que aumente la diastereoselectividad de la hidrogenación con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando quiral. Pero, si la selectividad facial del sustrato no coincide con la selectividad facial del ligando (inducción asimétrica doble "no coincidente"), no se esperaría una alta diastereoselectividad.

- 30 Se ha descubierto que al emplear un proceso de acuerdo con la presente invención, se puede lograr la hidrogenación de un compuesto de fórmula (ii) con una alta diastereoselectividad independientemente del grado de control del sustrato. Por lo tanto, aún cuando el grado de control del sustrato sea alto (por ejemplo, una relación diastereomérica de hasta 80 a 20), el proceso de la presente invención proporciona medios para obtener cualquiera de los productos diastereoméricos posibles con una alta diastereoselectividad. De este modo, convenientemente, la presente invención permite la hidrogenación estereocontrolada de los compuestos de fórmula (ii)

independientemente de la estereoquímica del compuesto de partida de fórmula (ii). El proceso descrito aquí puede por lo tanto proporcionar cualquiera de (i-a), (i-b), (i-c) e (i-d) con un alto exceso diastereomérico. Por consiguiente, mediante el empleo del proceso de la presente invención, la hidrogenación de un compuesto de fórmula (ii-a) puede conducir tanto a (i-a) como a (i-b) con un alto exceso diastereomérico. En forma similar, la hidrogenación de un compuesto de fórmula (ii-b) puede conducir tanto a (i-c) como a (i-d) con un alto exceso diastereomérico.

Los compuestos de fórmula (i) tienen una estructura base del ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanóico. Existen inhibidores de NEP conocidos, los cuales tienen una estructura base del ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanóico, tal como el ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico. Por lo tanto, la presente invención proporciona un enfoque asimétrico novedoso hacia la preparación de inhibidores de NEP. Más importante aún, el enfoque procede con un alto estereocontrol.

En las fórmula (i) y (ii) R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector de amina.

Se prefiere que R1 sea un grupo protector de amina. Además se prefiere que R1' sea hidrógeno. Esto quiere decir que, en una modalidad preferida R1 es uno de los grupos protectores de amina preferidos explicados más adelante, y R1' es hidrógeno. Alternativamente, R1 y R1' juntos pueden formar una estructura anular cíclica (y de esta manera formar un grupo protector de amina cíclico bifuncional).

El término "grupo protector de amina" comprende cualquier grupo que sea capaz de proteger en forma reversible la función amino. Los grupos protectores de amina adecuados se utilizan convencionalmente en química de péptidos y se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia estándar tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973. en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Cuarta Edición, Wiley, Nueva York 2007, en "The Peptides"; volumen 3 (editores: E. Gross y J. Mainhofer), Academic Press. Londres y Nueva York 1981, y en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4a edición, volumen 15/l. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Los grupos protectores preferidos comprenden, por ejemplo, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, el cual esta mono, di o trisustituido por fenilo, tal como bencilo, (o) bencidrilo o tritilo, en donde el anillo de fenilo no está sustituido o está sustituido por uno o más, por ejemplo, dos o tres residuos, por ejemplo aquellos seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 8 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano, y CF₃; fenil-alcoxicarbonilo de 1 a 2 átomos de carbono; y alilo o cinamilo. Especialmente preferidos son benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), benciloximetilo (BOM), pivaloil-oxi-metilo (POM), tricloroetoxicarbonilo (Troc), 1-adamantiloxicarbonilo (Adoc), pero también pueden ser bencilo, cumilo, bencidrilo, tritilo, alilo, alqueniloxi-carbonilo de 1 a 10 átomos de carbono, tal como aloc (alil oxicarbonilo). El grupo protector también puede ser sililo, como trialquilsililo, en especial trimetilsililo, ter-butildimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, trimetilsililetoximetilo (SEM) y también pueden ser sulfonilo, tal como metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y bencilsulfonilo, o sulfenilo, tal como bencenosulfenilo.

R1 y/o R1' también pueden ser un grupo succinimidilo o un grupo acetal.

Los ejemplos de R1 y/o R1' incluyen además alqueniloxi-carbonilo de 1 a 10 átomos de carbono, aril de 6 a 10 átomos de carbono - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, y aril de 6 a 10 átomos de carbono - alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono. En una modalidad preferida, R1 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono - alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, aliloxicarbonilo o aril de 6 a 10 átomos de carbono - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como bencilo, t-butoxicarbonilo (BOC).

En una modalidad particularmente preferida, R1 es t-butoxicarbonilo (BOC). Más preferible es que R1 sea t-butoxicarbonilo (BOC) y R1' sea hidrógeno.

En otra modalidad particularmente preferida R1 y/o R1' son independientemente hidrógeno o se seleccionan de un grupo bencilo, un grupo succinimidilo, un grupo acetal, un grupo sililo o un grupo oxicarbonilo.

En aún otra modalidad particularmente preferida R1 y/o R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector de amina seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, el cual está mono, di o trisustituido por arilo de 6 a 10 átomos de carbono, en donde el anillo de arilo no está substituido o está substituido por uno, dos o tres residuos seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano y CF₃; aril de 1 a 6 átomos de carbono - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cumilo, fenil-alcoxicarbonilo de 1 a 2 átomos de carbono, alilo, cinamilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloximetilo (BOM), pivaloiloximetilo (POM), tricloroetoxicarbonilo (Troc), 1-adamantiloxicarbonilo (Adoc), alqueniloxicarbonilo de 1 a 10 átomos de carbono, sililo, sulfonilo, sulfenilo, succinimidilo, alcanilo de 2 a 6 átomos de carbono, aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y aril de 6 a 10 átomos de carbono - alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono.

5 En las fórmulas (i) e (ii), el termino "grupo éster" comprende cualquier éster de un grupo carboxilo generalmente conocido en la técnica; por ejemplo, grupos -COOR₃, en donde R₃ se selecciona del grupo que consiste de: alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo o t-butilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, heterociclilo, tal como tetrahidrofuranilo, ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como benciloximetilo (BOM), sililo, tal como trimetilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo, cinamilo, alilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, el cual está mono, di o trisustituido por halógeno, sililo, ciano o arilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde el anillo de arilo no está sustituido o está sustituido por uno, dos o tres residuos seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano y CF₃; o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono sustituido por 9-fluorenilo.

10 En una modalidad preferida, R₂ es -COOR₃, en donde R₃ es un residuo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En particular, R₃ es un grupo etilo.

En una modalidad particularmente preferida, R₂ es COOH.

Además, en una modalidad preferida R₁ es t-butoxicarbonilo. En otra modalidad preferida, R₁ es t-butoxicarbonilo. En ambas modalidades preferidas R₁' es preferiblemente hidrógeno.

15 Las definiciones dadas anteriormente para R₁, R₁' y R₂ también aplican a las fórmulas (i-a), (i-b), (i-c), (i-d), (ii-a) y (ii-b).

20 La reacción del compuesto de acuerdo con la fórmula (ii), o su sal, con hidrógeno se lleva a cabo en presencia de un catalizador de metal de transición, en donde el metal de transición se selecciona del grupo 7, 8 o 9 de la tabla periódica. Por lo tanto, el catalizador de metal de transición comprende, por ejemplo, Manganeseo (Mn), Renio (Re), Hierro (Fe), Rutenio (Ru), Osmio (Os), Cobalto (Co), Rodio (Rh) y/o Iridio (Ir).

En una modalidad preferida, el catalizador de metal de transición comprende rodio, iridio o rutenio. En una modalidad mas preferida, el catalizador de metal de transición comprende rodio o rutenio. En una modalidad particularmente preferida, el catalizador de metal de transición comprende rutenio.

25 Generalmente, el catalizador de metal de transición es un complejo organometálico que comprende uno o más de los átomos de metal antes mencionados y ligandos adecuados.

Los ligandos adecuados para el complejo organometálico generalmente son ligandos donadores σ , ligandos donadores σ / aceptores π o ligandos donadores σ, π / aceptores π . Los ejemplos para un tipo adecuado de ligandos son entre otros monóxido de carbono, haluros, fosfinas, alquenos, alquinos, arilos y mezclas de los mismos.

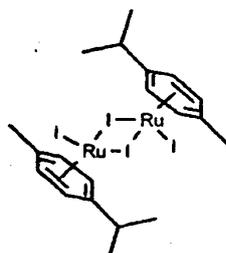
30 Ejemplos de ligandos preferidos para el complejo organometálico son: norbornadieno (nbd), ciclooctadieno (cod), cimeno, en particular, p-cimeno y yoduro.

Los complejos pueden comprender un solo metal de transición. En modalidades preferidas, los complejos pueden comprender dos o más metales de transición, que comprenden opcionalmente un enlace de metal - metal. En una modalidad preferida, dos átomos de metal se unen mediante un puente a través de dos haluros.

35 Los ejemplos de catalizadores de metal de transición preferidos son [Ru₂(p-cimeno)]₂, [Rh(nbd)₂BF₄] y [Ir(cod)₂Cl]₂. Los más preferidos son [Ru₂(p-cimeno)]₂ y [Rh(nbd)₂BF₄].

Un catalizador de metal de transición particularmente preferido es [Rh(nbd)₂BF₄] (= Bis(norbornadieno)rodio(I) tetrafluoroborato).

Otro catalizador de metal de transición particularmente preferido es [Ru₂(p-cimeno)]₂, (= dímero Diyodo(p-cimeno)rutenio(II))



40

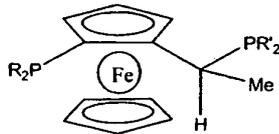
Generalmente, el término "ligando quiral" comprende cualquier ligando que sea adecuado para construir complejos organometálicos y que comprendan un centro quiral.

En una modalidad preferida, el ligando quiral comprende una fosfina quiral.

5 Además se prefiere que el ligando quiral comprenda un ferroceno quiral. También se prefiere que el ligando quiral comprenda una estructura de ferroceno, en donde el ligando Cp del ferroceno está sustituido con un grupo quiral.

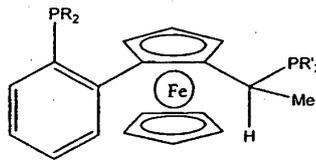
En una modalidad preferida, el ligando quiral se selecciona del ligando Josiphos, el ligando Walphos, el ligando Taniaphos, el ligando Solphos, el ligando Mandyphos, el ligando Butiphane o mezclas de los mismos. Los ligandos Josiphos, los ligandos Walphos, los ligandos Taniaphos y los ligandos Mandyphos son de las fórmulas:

Josiphos

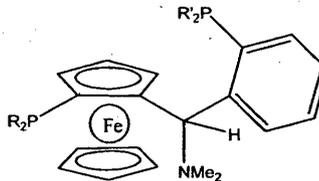


10

Walphos

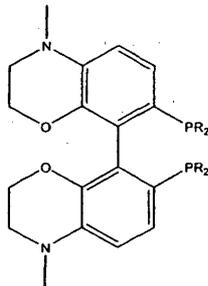


Taniaphos

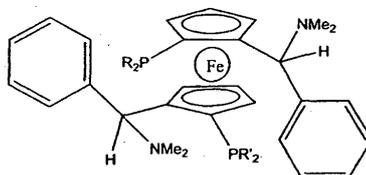


15

Solphos



Mandyphos



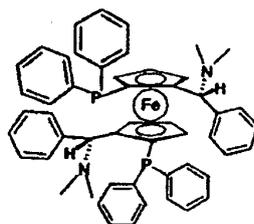
en donde R y R' son como se describe en los documentos WO 2006/003196, EP-B1-612758, WO 2006/017045, WO 2006/117369 y en particular como se muestra en los ejemplos de la presente invención.

Ejemplos de ligandos quirales adecuados son:

Los ligandos quirales que tienen una estructura de Mandyphos:

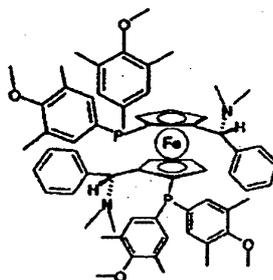
5 SL-M001-1:

($\alpha R, \alpha R$)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (también conocido como (R)-(S)-NMe₂-PPh₂-Mandyphos)



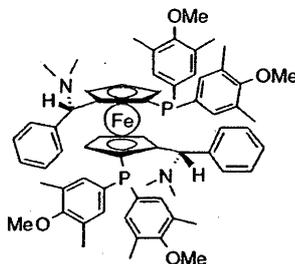
SL-M004-1:

10 ($\alpha R, \alpha R$)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (también conocido como (R)-(S)-NMe₂-P(3,5-Me-4-MeOPh)₂-Mandyphos)

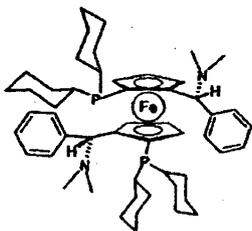


SL-M004-2:

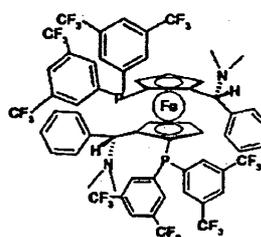
15 ($\alpha S, \alpha S$)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (también conocido como (S)-(R)-NMe₂-P(3,5-Me-4-MeOPh)₂-Mandyphos)



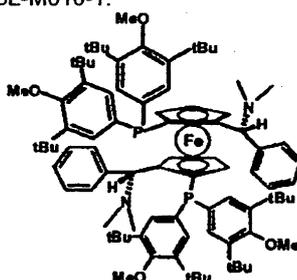
SL-M002-1:



SL-M003-1:



SL-M010-1:

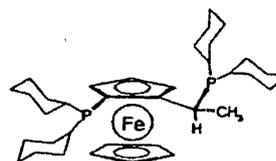
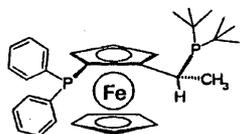


Los ligandos quirales que tienen una estructura Josiphos:

SL-J002-1:

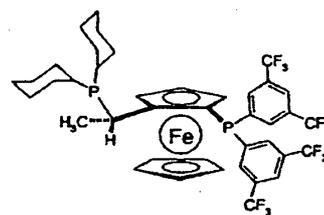
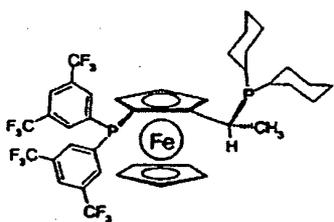
SL-J003-1:

(R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]-ferrocenil]etildiciclohexil-fosfina



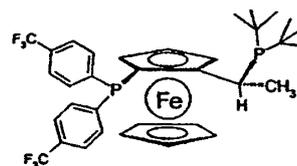
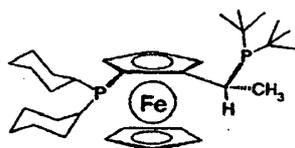
SL-J006-1:

SL-J006-2:



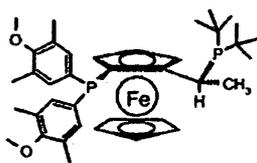
SL-J009-1:

SL-J011-1:

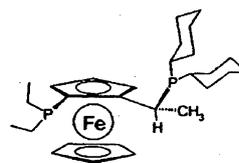


SL-J013-1:

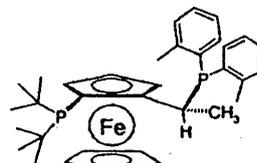
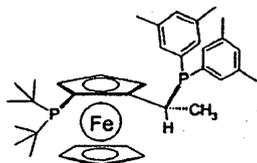
SL-J302-1:



SL-J501-1:



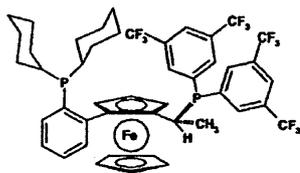
SL-J505-1:



Los ligandos quirales que tienen una estructura Walphos:

SL-W008-1:

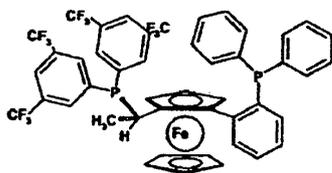
(R)-1-[(R)-2-(2'-Diciclohexil-fosfinofenil)-ferrocenil]etil-di(bis-(3,5-trifluorometil)fenil)-fosfina



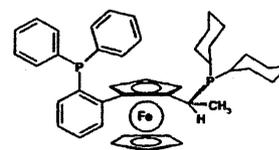
SL-W001-1:



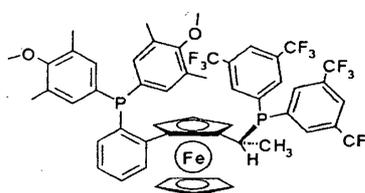
SL-W001-2:



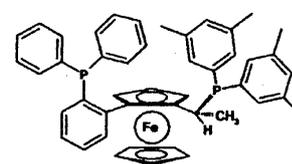
SL-W003-1:



SL-W005-1:

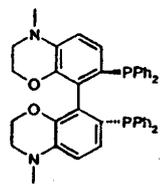


SL-W006-1:

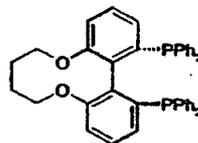


Ejemplos de ligandos quirales adecuados adicionales son:

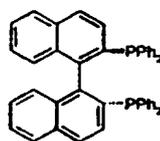
SL-A001 (Solphos)



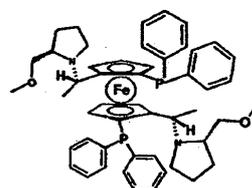
(S)-C4-TunaPhos



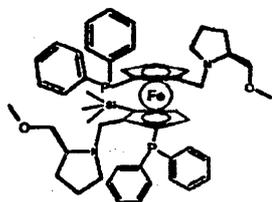
(R)-(+)-BINAP



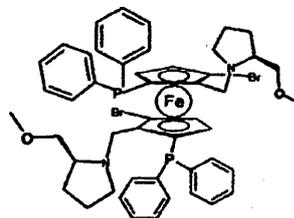
SL-M036-2



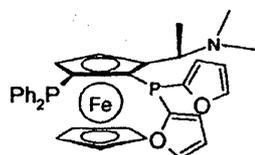
SL-M040-2



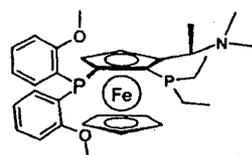
SL-M041-2



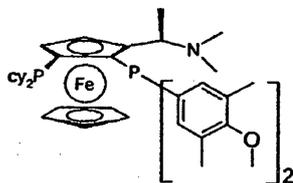
SL-F055-1



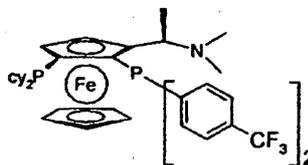
SL-F056-1



SL-F061-1



SL-F062-1



5 La preparación del ligando (S)-C4-TunaPhos se describe en J. Org. Chem, 2000, 65, 6223 (Ejemplo 4). El ligando (R)-(+)-BINAP puede adquirirse en fuentes comerciales tales como Aldrich. Todos los otros ligandos mencionados anteriormente (Mandyphos, Josiphos, Walphos, Solphos, etc.) se encuentran comercialmente disponibles a través de Solvias AG (Basilea, Suiza).

Los ligandos quirales preferidos son:

(α R, α R)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (= Mandyphos SL-M001-1),

(α R, α R)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-1),

10 (α S, α S)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-2),

(α R, α R)-2,2'-bis(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis(diciclohexil-fosfino)ferroceno (= SL-M002-1),

(R)-N,N'-Dimetil-7,7'-bis(difenilfosfino)-3,3',4,4'-tetrahidro-8,8'-bi-2H-1,4-benzoxazina (= Solphos SL-A001-1),

(R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]ferrocenil]-etildiciclohexilfosfina (= SL-J003-1),

15 (R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]ferrocenil]etil-di-ter-butilfosfina (= SL-J009-1),

(S)-1-[(S)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]etil-di(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfina (= SL-W001-2),

(R)-1-[(R)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]-etildiciclohexilfosfina (= SL-W003-1),

(R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina (= Josiphos SL-J002-1) y/o

(R)-1-[(R)-2-(2'-Diciclohexilfosfinofenil)ferrocenil]etil-di(bis-(3,5-trifluoro-metil)fenil)-fosfina (= Walphos SL-W008-1).

20 Los ligandos quirales mas preferidos son:

(α R, α R)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (= Mandyphos SL-M001-1),

(α R, α R)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-1),

25 (α S, α S)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-2),

(R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina (= Josiphos SL-J002-1) y/o

(R)-1-[(R)-2-(2'-Diciclohexilfosfinofenil)ferrocenil]etil-di(bis-(3,5-trifluoro-metil)fenil)-fosfina (= Walphos SL-W008-1).

Incluso los ligandos quirales más preferidos son:

($\alpha R, \alpha R$)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (= Mandyphos SL-M001-1),

($\alpha R, \alpha R$)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-1),

5 ($\alpha S, \alpha S$)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-2),

Los ligandos quirales más preferidos son:

($\alpha R, \alpha R$)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (= Mandyphos SL-M001-1),

($\alpha R, \alpha R$)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-1).

10 Especialmente preferido como ligando quiral es ($\alpha R, \alpha R$)-2,2'-Bis(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-1).

En una modalidad, se prefieren las siguientes combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral: catalizador de rodio y un ligando Mandyphos, un ligando Walphos, un ligando Josiphos o un ligando Solphos; más preferiblemente, Rh(nbd)₂BF₄ y un ligando Mandyphos, un ligando Walphos, un ligando Josiphos o un ligando Solphos; aún más preferiblemente, un catalizador de rodio y Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, Walphos SL-W008-1 o Solphos SL-A001-1; incluso más preferiblemente Rh(nbd)₂BF₄ y Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, Walphos SL-W008-1 o Solphos SL-A001-1.

20 En otra modalidad, se prefieren las siguientes combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral: catalizador de rodio y Walphos SL-W008-1; incluso más preferiblemente Rh(nbd)₂BF₄ y Walphos SL-W008-1. Cuando se utilizan estas combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral, al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (ii-a), o una sal del mismo, se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) e (i-b), o sus sales, en donde la relación molar de (i-a) a (i-b) es de por lo menos 88 : 12.

25 En otra modalidad, se prefieren las siguientes combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral: catalizador de rodio y Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1 o Solphos SL-A001-1; incluso más preferiblemente Rh(nbd)₂BF₄ y Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1 o Solphos SL-A001-1. Cuando se utilizan estas combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral, al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (ii-a), o una sal del mismo, se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) e (i-b), o sales de los mismos, en donde la relación molar de (i-b) con respecto a (i-a) es de por lo menos 65 : 35, más preferiblemente por lo menos 73 : 27.

35 En otra modalidad, se prefieren las siguientes combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral: catalizador de rodio y un ligando Mandyphos o un ligando Walphos; más preferiblemente [Rh(nbd)₂BF₄] y un ligando Mandyphos o un ligando Walphos, así como un catalizador de rodio y SL-M004-2 o SL-W008-1; lo más preferiblemente [Rh(nbd)₂BF₄] y SL-M004-2 o [Rh(nbd)₂BF₄] y SL-W008-1.

40 En una modalidad adicional, se prefieren las siguientes combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral: catalizador de rutenio y un ligando Mandyphos o un ligando Josiphos; más preferiblemente [Ru₂(p-cimeno)]₂ y un ligando Mandyphos o un ligando Josiphos; incluso más preferiblemente un catalizador de rutenio y SL-M001-1, SL-M002-1, SL-M004-1, SL-M004-2 o SL-J002-1; aún más preferiblemente [Ru₂(p-cimeno)]₂ y SL-M001-1, SL-M002-1, SL-M004-1, SL-M004-2 o SL-J002-1.

45 En otra modalidad, se prefieren las siguientes combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral: catalizador de rutenio y Mandyphos SL-M004-2 o SL-M002-1; preferiblemente [Ru₂(p-cimeno)]₂ y Mandyphos SL-M004-2 o SL-M002-1. Cuando se utilizan estas combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral, al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (ii-a), o una sal del mismo, se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) e (i-b), o sales de los mismos, en donde la relación molar de (i-b) con respecto a (i-a) es de por lo menos 65 : 35, más preferiblemente de por lo menos 73 : 27, lo más preferiblemente de por lo menos 94 : 6.

50 En aún otra modalidad preferida, la combinación de catalizador de metal de transición y ligando quiral es: catalizador de rutenio y Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M004-1 o Josiphos SL-J002-1; preferiblemente [Ru₂(p-

5 cimenos)]₂; y Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M004-1 o Josiphos SL-J002-1. Cuando se utilizan estas combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quirál, al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (ii-a), o una sal del mismo, se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) e (i-b), o sales de los mismos, en donde la relación molar de (i-a) con respecto a (i-b) es de por lo menos 88 : 12, más preferiblemente de por lo menos 98 : 2.

10 En aún otra modalidad preferida, la combinación de catalizador de metal de transición y ligando quirál es: catalizador de rutenio y Mandyphos SL-M004-1; preferiblemente [Ru]₂(p-cimeno)]₂ y Mandyphos SL-M004-1. Cuando se utilizan estas combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quirál, al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (ii-b), o una sal del mismo, se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-c) e (i-d), o sales de los mismos, en donde la relación molar de (i-c) con respecto a (i-d) es de por lo menos 88 : 12, más preferiblemente de por lo menos 92 : 8.

15 En incluso modalidad adicional, se prefieren las siguientes combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quirál: catalizador de rutenio y ligando Mandyphos o ligando Josiphos; más preferiblemente [Ru]₂(p-cimeno)]₂ y un ligando Mandyphos o un ligando Josiphos así como un catalizador de rutenio y SL-M001-1, SL-M004-1 o SL-J002-1; lo más preferiblemente [Ru]₂(p-cimeno)]₂ y SL-M001-1, SL-M004-1 o SL-J002-1.

En particular, se prefiere la combinación [Ru]₂(p-cimeno)]₂ y Mandyphos SL-M004-1.

Las condiciones de reacción del proceso de la presente invención, se escogen preferiblemente de tal manera que la reacción se lleve a cabo como una catálisis homogénea. En general el término "catálisis homogénea" describe una catálisis en donde el catalizador está en la misma fase (por ejemplo, sólido, líquido y gas) como los reactivos.

20 El proceso de la presente invención, preferiblemente no se lleva a cabo como una catálisis heterogénea. En general, el término "catálisis heterogénea" describe una catálisis en donde el catalizador está en una fase diferente a los reactivos. Los catalizadores heterogéneos usualmente proporcionan una superficie para que la reacción química tenga lugar.

25 En la presente invención se pueden utilizar solventes generalmente conocidos en la técnica. Preferiblemente, se utiliza un solvente que sea capaz de disolver el catalizador de metal de transición y el ligando quirál. Preferiblemente, se utiliza un solvente polar, por ejemplo, un alcohol monovalente. Más preferiblemente, el solvente es metanol o etanol. Más preferiblemente, se utiliza etanol. La cantidad de solvente empleado puede ser tal que la concentración del reactivo está en el intervalo de 1 a 30% p/v (peso/volumen), preferiblemente de 3 a 25% p/v, más preferiblemente de 10 a 25% p/v, lo más preferiblemente de 20 a 25% p/v.

30 En una modalidad preferida, la hidrogenación se realiza a una temperatura de entre 0°C y 80°C, preferiblemente entre temperatura ambiente y 80°C, más preferiblemente entre temperatura ambiente y 60°C, incluso más preferiblemente entre temperatura ambiente y 45°C, lo más preferiblemente entre temperatura ambiente y 35°C.

La hidrogenación usualmente se realiza a una temperatura entre 0°C y 60°C, preferiblemente entre 30°C y 50°C, más preferiblemente entre 35°C y 45°C

35 La presión de hidrógeno aplicada usualmente varía entre 5 bar y 30 bar, preferiblemente entre 10 bar y 25 bar, más preferiblemente entre 12 bar y 20 bar. El tiempo de reacción usualmente está en el intervalo entre 1 hora y 25 horas, preferiblemente entre 6 horas y 24 horas, aún más preferiblemente entre 5 horas y 20 horas. Lo más preferiblemente, el tiempo de reacción por lo regular varía de 1 hora a 25 horas, preferiblemente de 5 horas a 20 horas.

40 En una modalidad preferida, la presión de hidrogeno varía de 5 bar a 25 bar, preferiblemente de 5 bar a 20 bar, más preferiblemente de 10 bar a 20 bar, aún más preferiblemente de 15 a 20 bar, lo más preferiblemente la presión de hidrógeno es de 20 bar.

45 La cantidad de catalizador de metal de transición con respecto al substrato (ii), típicamente empleada en el proceso, puede estar en el intervalo de 0,001 a 5% en moles, preferiblemente de 0,001 a 1% en moles, más preferiblemente de 0,003 a 0,3% en moles, aún más preferiblemente de 0,005 a 0,1% en moles, lo más preferiblemente de 0,01 a 0,05% en moles.

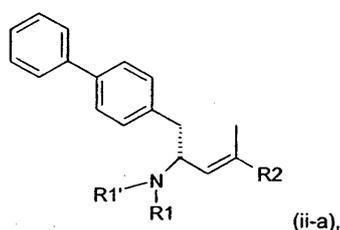
Usualmente, en el proceso de la invención la relación de substrato con respecto al catalizador (= relación S/C) es de 100 o más alta, preferiblemente de 500 o más alta, más preferiblemente de 1.000 o más alta. En una modalidad preferida, el límite superior de la relación S/C es 25.000, más preferiblemente de 30.000.

En la presente invención, el termino "relación de sustrato con respecto al catalizador" se refiere a la relación molar de los compuestos de partida de acuerdo con la fórmula (ii), o sales de los mismos, con respecto al "catalizador activo" (formado mediante la mezcla del catalizador de metal de transición y el ligando quiral).

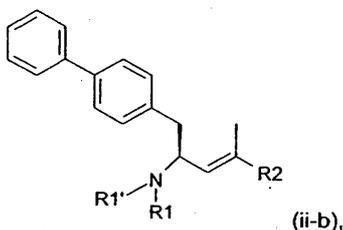
5 Usualmente, el catalizador activo se forma mediante la mezcla de 0,9 a 1,2, preferiblemente de 1,0 a 1,1, más preferiblemente de 1,0 a 1,05 moles de ligando quiral con 1,0 moles de átomos de metal de transición comprendidos en el catalizador de metal de transición. Por ejemplo, si se emplea un catalizador de metal de transición dimérico, preferiblemente se hacen reaccionar dos moles de ligando quiral con un mol de catalizador de metal de transición con el fin de formar el "catalizador activo".

10 Se añade típicamente el ligando quiral a la mezcla de reacción en una solución preparada con el mismo solvente utilizado para la reacción.

En el proceso de la presente invención, preferiblemente se hace reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (ii), o una sal del mismo, en una forma ópticamente activa. Esto significa que en el proceso de la presente invención, se puede utilizar un compuesto de acuerdo con la fórmula (ii-a), o sal del mismo,



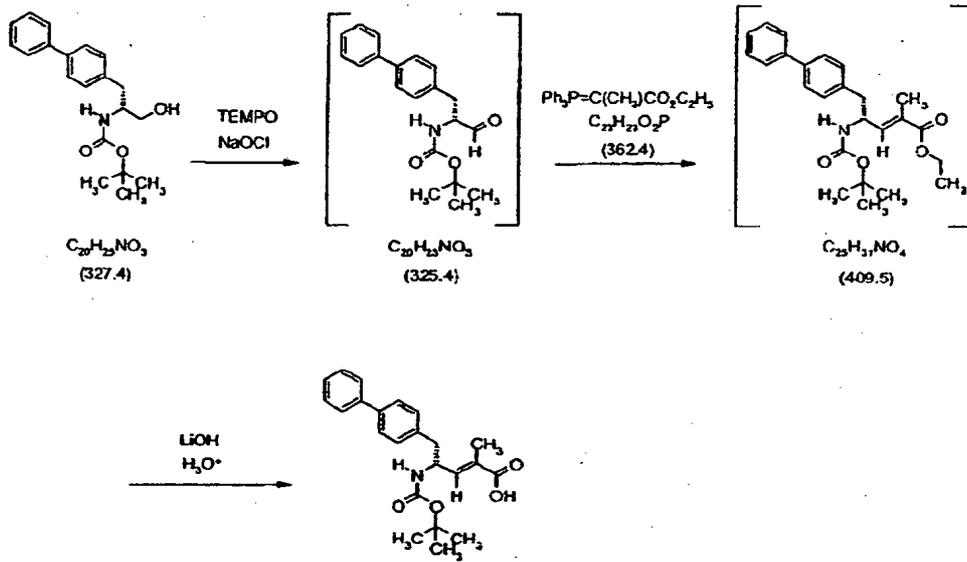
15 en donde R1, R1' y R2 son como se definieron anteriormente, o de acuerdo con la fórmula (ii-b), o una sal del mismo,



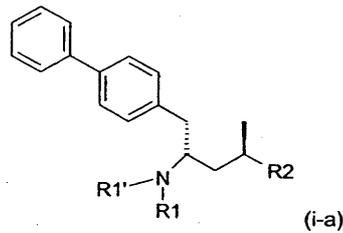
en donde R1, R1' y R2 son como se definieron anteriormente, como compuesto de partida.

20 Preferiblemente, se utiliza el compuesto (ii-a), o una sal del mismo, como compuesto de partida. La síntesis del compuesto de partida (ii), o una sal del mismo, en donde R1 es BOC, R1' es hidrógeno y R2 es COOEt, es conocida en la técnica.

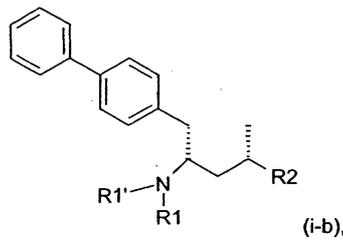
Un ejemplo para una posible síntesis del compuesto de partida (ii-a), o una sal del mismo, en donde R1 es BOC, R1' es hidrógeno y R2 es COOH, se presenta en el siguiente esquema de reacción:



Si el compuesto (ii-a), o una sal del mismo, se utiliza como compuesto de partida, se pueden obtener compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a),

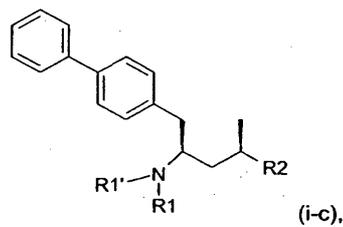


5 y la fórmula (i-b), o sales de los mismos,



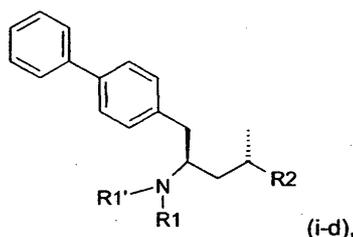
en donde R1, R1' y R2 son como se definieron anteriormente.

Si el compuesto (ii-b), o una sal del mismo, se utiliza como compuesto de partida, se pueden obtener compuestos de acuerdo con la fórmula (i-c)



10

y la fórmula (i-d), o sales de los mismos,



en donde R1, R1' y R2 son como se definieron anteriormente.

5 La relación de compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a) con respecto a (i-b) e (i-c) con respecto a (i-d), respectivamente, o sales de los mismos, usualmente depende de las condiciones de reacción elegidas, por ejemplo, sobre el catalizador de metal de transición, sobre el ligando quiral, sobre la relación S/C y/o sobre el solvente.

Preferiblemente, en el proceso de la presente invención, se producen compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos.

10 En una modalidad preferida del proceso de la presente invención, se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) e (i-b), o sales de los mismos, en donde la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, con respecto a los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sales de los mismos, es de por lo menos 88 : 12, preferiblemente de 90 : 10, más preferiblemente de 99 a 1. Lo más preferiblemente, la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, con respecto a los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sales de los mismos, es de por lo
15 menos 88 : 12, preferiblemente de 90 : 10 a 99,9 : 0,1. En una modalidad preferida, el proceso de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) e (i-b), o sales de los mismos, en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector de amina y R2 es COOH.

En una modalidad preferida del proceso de la presente invención, se produce una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) e (i-b), o sales de los mismos, en donde:

20 – la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, con respecto a los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sales de los mismos, es de por lo menos 88 : 12, preferiblemente de por lo menos 90 : 10, más preferiblemente de por lo menos 99 : 1.

– las combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral son como se describieron anteriormente, preferiblemente: catalizador de rodio y un ligando Mandyphos, Walphos, Josiphos o Solphos; más
25 preferiblemente Rh(nbd)₂BF₄ y un ligando Mandyphos, Walphos, Josiphos o Solphos; incluso más preferiblemente catalizador de rodio y un ligando Walphos; aún más preferiblemente catalizador de rodio y Walphos SL-W008-1; lo más preferiblemente Rh(nbd)₂BF₄ y Walphos SL-W008-1.

En otra modalidad preferida del proceso de la presente invención, se produce una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) e (i-b), o sales de los mismos, en donde:

30 – la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, con respecto a los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sales de los mismos, es de por lo menos 88 : 12, preferiblemente de por lo menos 90 : 10, más preferiblemente de por lo menos 99 : 1.

– las combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral son como se describieron anteriormente, preferiblemente: catalizador de rutenio y un ligando Mandyphos o un ligando Josiphos; más preferiblemente
35 [Ru₂(p-cimeno)]₂ y un ligando Mandyphos o un ligando Josiphos; incluso más preferiblemente catalizador de rutenio y SL-M001-1, SL-M004-1 o SL-J002-1; aún más preferiblemente [Ru₂(p-cimeno)]₂ y SL-M001-1, SL-M004-1 o SL-J002-1; lo más preferiblemente [Ru₂(p-cimeno)]₂ y SL-M001-1, SL-M004-1.

En una modalidad del proceso de la presente invención, se produce una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) e (i-b), o sales de los mismos, en donde:

40 – la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sales de los mismos, con respecto a los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, es de por lo menos 65 : 35, más preferiblemente de por lo menos 73 : 27, lo más preferiblemente de por lo menos 94 : 6.

En una modalidad preferida del proceso de la presente invención, se produce una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) e (i-b), o sales de los mismos, en donde:

- 5 – la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sales de los mismos, con respecto a los compuestos de la fórmula (i-a), o sales de los mismos, es de por lo menos 65 : 35, más preferiblemente de por lo menos 73 : 27, lo más preferiblemente de por lo menos 94 : 6.
- 10 – las combinaciones del catalizador de metal de transición y ligando quiral son como se describió anteriormente, preferiblemente: catalizador de rodio y un ligando Mandyphos, un ligando Walphos, un ligando Josiphos o un ligando Solphos; más preferiblemente Rh(nbd)₂BF₄ y un ligando Mandyphos, un ligando Walphos, un ligando Josiphos o un ligando Solphos; incluso más preferiblemente rodio y Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos S-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, o Solphos SL-A001-1; aún más preferiblemente Rh(nbd)₂BF₄ y Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, o Solphos SL-A001-1; lo más preferiblemente Rh(nbd)₂BF₄ y Mandyphos SL-M004-1, Walphos SL-W001-2, o Solphos SL-A001-1.

15 En una modalidad preferida del proceso de la presente invención, se produce una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) e (i-b), o sales de los mismos, en donde:

- la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, es de por lo menos 65 : 35, más preferiblemente de por lo menos 73 : 27, lo más preferiblemente de por lo menos 94 : 6,
- 20 – las combinaciones del catalizador de metal de transición y ligando quiral son como se describieron anteriormente, preferiblemente: catalizador de rutenio o un ligando Mandyphos o un ligando Josiphos; más preferiblemente [Ru]₂(p-cimeno)]₂ y un ligando Mandyphos o un ligando Josiphos; incluso más preferiblemente el catalizador de rutenio y un ligando Mandyphos; aún más preferiblemente el catalizador de rutenio y SL-M002-1 o SL-M004-2; incluso más preferiblemente [Ru]₂(p-cimeno)]₂ y SL-M002-1 o SL-M004-2; lo más preferiblemente [Ru]₂(p-cimeno)]₂ y SL-M004-2.

25 En una modalidad del proceso de la presente invención, se produce una composición que comprende los compuestos de las fórmulas (i-c) e (i-d), o sales de los mismos, en donde:

- la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-c), o sales de los mismos, con respecto a los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-d), o sales de los mismos, es de por lo menos 88 : 12, preferiblemente de por lo menos 90 : 10, más preferiblemente de por lo menos 92 : 8.

30 En una modalidad preferida del proceso de la presente invención, se produce una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-d) e (i-c), o sales de los mismos, en donde:

- la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-c), o sales de los mismos, es de por lo menos 88 : 12, preferiblemente de por lo menos 90 : 10, más preferiblemente de por lo menos 92 : 8,
- 35 – las combinaciones del catalizador de metal de transición y ligando quiral como se describió anteriormente, preferiblemente: catalizador de rutenio y un ligando Mandyphos o un ligando Josiphos; más preferiblemente [Ru]₂(p-cimeno)]₂ y un ligando Mandyphos o un ligando Josiphos; incluso más preferiblemente el catalizador de rutenio y un ligando Mandyphos; aún más preferiblemente el catalizador de rutenio y SL-M004-1; lo más preferiblemente [Ru]₂(p-cimeno)]₂ y SL-M004-1.

40 El proceso de la presente invención puede comprender una etapa opcional adicional, en donde los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, se separan de la composición antes descrita a través de cristalización.

45 En una modalidad preferida de la etapa de cristalización, se disuelve una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) e (i-b), o sales de los mismos, [preferiblemente que tienen una relación molar de (i-a) a (i-b) de por lo menos 88 : 12] en un primer solvente polar adecuado, por ejemplo, un alcohol monovalente, preferiblemente etanol o un éster, preferiblemente acetato de isopropilo. En una modalidad adicional, se puede agregar posteriormente un segundo solvente menos polar adecuado. Preferiblemente, se utilizan hidrocarburos, por ejemplo, heptano, como segundo solvente. De esta forma, un sistema preferido que comprende un primer y un segundo solventes es acetato de isopropilo / heptano.

La etapa de cristalización produce compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, en forma cristalina. Por lo tanto, la presente invención también produce compuestos, o sales de los mismos, de acuerdo con la fórmula (i-a) en forma cristalina. Adicionalmente, también son objeto de la presente invención compuestos, o sales de los mismos, de acuerdo con las fórmulas (i-b), (i-c) e (i-d) en forma cristalina.

- 5 En una modalidad preferida, los productos cristalinos de la invención comprenden un sistema de cristal monoclinico. Más preferido, los productos cristalinos de la invención comprenden el grupo con espaciado P21. En una modalidad preferida, los productos cristalinos de la invención comprenden las siguientes dimensiones de celda unitaria, medidas a un temperatura de 100 K:

$$a = 6 - 7 \text{ \AA}, \text{ preferiblemente } 6,8 - 6,9 \text{ \AA} \quad \alpha = 90^\circ$$

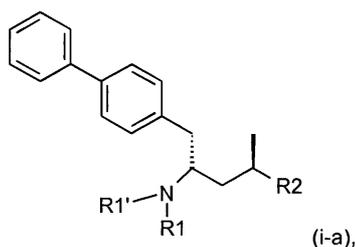
10 $b = 14 - 15 \text{ \AA}, \text{ preferiblemente } 14,3 - 14,5 \text{ \AA} \quad \beta = 105-106^\circ, \text{ preferiblemente } 105,4 - 105,5^\circ$

$$c = 11 - 12 \text{ \AA}, \text{ preferiblemente } 11,3 - 11,5 \text{ \AA} \quad \gamma = 90^\circ$$

En general, las mismas modalidades preferidas discutidas anteriormente para el proceso de la invención aplican a todos los compuestos y composiciones de la presente invención. Esto se aplica en particular a los residuos R1, R1' y R2 de las fórmulas (i) y (ii) del proceso de la presente invención.

- 15 Por lo tanto, se prefieren los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, en forma cristalina, en donde R2 es COOH o RCOOEt, en particular en donde R2 es COOH. Además, R1 es preferiblemente BOC y R1' es preferiblemente hidrógeno.

Además, en la presente invención se producen los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a).



- 20 o sales de los mismos,

en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector de amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster, siempre que R2 no sea COOEt si R1 es BOC y R1' es hidrógeno. Preferiblemente, R2 es COOH.

- 25 Adicionalmente, en la presente invención se producen compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-b), (i-c) y/o (i-d), o sales de los mismos, en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector de amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster. Preferiblemente, R2 es COOH o COOEt; más preferiblemente R2 es COOH.

Los productos del proceso de la presente invención pueden ser utilizados en la síntesis de inhibidores de NEP, en particular, pueden ser utilizados en la síntesis de inhibidores de NEP que comprenden una estructura base del ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanóico, o éster del ácido.

- 30 El término "inhibidor de NEP" describe un compuesto que inhibe la actividad de la enzima endopeptidasa neutra (NEP, EC 3.4.24.11).

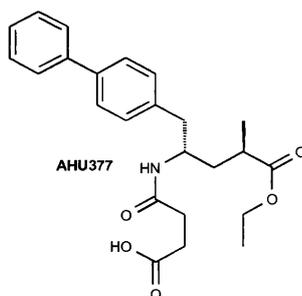
El término "profármaco" describe una sustancia farmacológica que se administrada en una forma inactiva (o menos activa). Una vez administrado, el profármaco es metabolizado en el cuerpo *in vivo* en el compuesto activo.

- 35 Por lo tanto, una modalidad del proceso de la presente invención comprende una o más etapas adicionales en donde el compuesto de acuerdo con la fórmula (i), o sales del mismo, reacciona además para obtener un inhibidor de NEP, en particular un inhibidor de NEP que comprende una estructura base del ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanóico, o éster del ácido.

En la presente invención, los términos "inhibidor de NEP" o "profármaco de inhibidores de NEP" se refieren a las sustancias como tales o a sus sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Ejemplos son sales de sodio, potasio, magnesio, calcio o amonio. Se prefieren las sales de calcio.

Preferiblemente, se hacen reaccionar los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sus sales, para obtener un inhibidor de NEP, en particular un inhibidor de NEP que comprende una estructura base del ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanóico, o éster del ácido. Particularmente preferido es un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-a), o una sal del mismo, en donde R1 es BOC, R1' es hidrógeno y R2 es COOH.

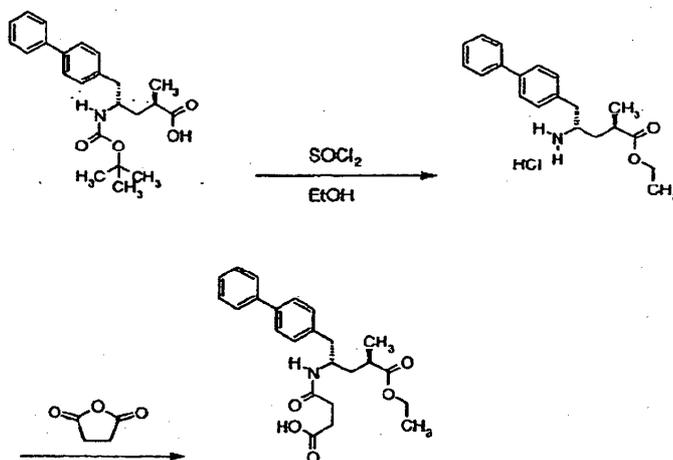
- 5 En una modalidad preferida, se hace reaccionar además un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-a), o una sal del mismo, para obtener el profármaco del inhibidor de NEP, el etil éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico (conocido en la técnica como AHU 377) o una sal del mismo.



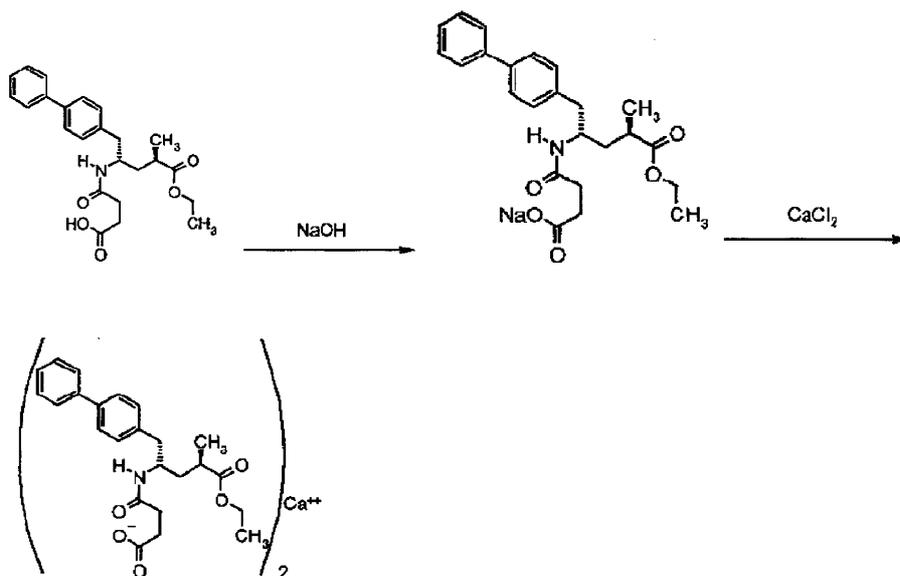
- 10 En general, la presente invención comprende cualquier sal farmacéuticamente aceptable de etil éster del ácido N-[3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, en donde se prefiere la sal de calcio.

El profármaco del inhibidor de NEP, el etil éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, reacciona opcionalmente además para obtener el inhibidor de NEP activo, el ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico.

- 15 En una modalidad preferida de la presente invención, se inicia la síntesis del etil éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico a partir de un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-a), en donde R1 es preferiblemente BOS, R1' es preferiblemente hidrógeno y R2 es preferiblemente COOH. Preferiblemente, dicha reacción comprende las siguientes etapas:



- 20 y opcionalmente las siguientes etapas adicionales:



Como se describió anteriormente, el proceso de la invención puede ser utilizado en la síntesis de inhibidores de NEP, en particular inhibidores de NEP que comprenden una estructura base del ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metilalcanóico, o éster del ácido.

- 5 Las definiciones generales usadas anteriormente y más adelante, a menos que se defina otra cosa, tienen los siguientes significados:

El alquilo que es un radical o parte de un radical, es una cadena carbonada lineal o ramificada (una o, si se desea y es posible, más veces), y especialmente es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

- 10 El término "de 1 a 7 átomos de carbono" define una fracción con hasta e incluyendo máximo 7, en especial hasta e incluyendo máximo 4 átomos de carbono, siendo dicha fracción de cadena ramificada (una o más veces) o lineal y enlazada a través de un carbono terminal o no terminal.

Arilo es, por ejemplo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y preferiblemente es una fracción arilo mono o policíclica, especialmente monocíclica, bicíclica o tricíclica, con 6 a 10 átomos de carbono.

- 15 Heterociclilo sustituido o no sustituido es un sistema anular mono o policíclico, preferiblemente mono, bi o tricíclico, más preferiblemente un sistema anular monoinsaturado, parcialmente saturado, saturado o aromático, preferiblemente con 3 a 22 (más preferiblemente de 3 a 14) átomos en el anillo y con uno o más, preferiblemente uno a cuatro, heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O)- o S(=O)₂, y está no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo hasta tres sustituyentes preferiblemente independientemente seleccionados de los sustituyentes mencionados anteriormente para cicloalquilo. Cuando el heterociclilo es un sistema anular aromático, también se denomina como heteroarilo.

Halo o halógeno preferiblemente es flúor, cloro, bromo o yodo, lo más preferiblemente flúor, cloro o bromo.

- 25 Halo-alquilo es, por ejemplo, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y en particular es halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como trifluorometilo, 1,1,2-trifluoro-2-cloroetilo o clorometilo. El halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono preferido es trifluorometilo.

Alcoxi es, por ejemplo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono y es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, ter-butiloxi y también incluye los radicales correspondientes pentiloxi, hexiloxi y heptiloxi. Se prefiere alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

- 30 Alcanoilo es, por ejemplo, alcanoilo de 2 a 7 átomos de carbono y es, por ejemplo acetil [-C(=O)Me], propionilo, butirilo, isobutirilo o pivaloilo. Se prefiere el alcanoilo de 2 a 5 átomos de carbono, especialmente acetilo.

Acetilo es -C(=O)alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente -C(=O)Me.

Alcoxialquilo puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxi preferiblemente comprende de 1 a 4 y en especial 1 o 2 átomos de carbono, y el grupo alquilo preferiblemente comprende de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son metoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 4-metoxibutilo, 5-metoxipentilo, 6-metoxihexilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 5-etoxipentilo, 6-etoxihexilo, propiloximetilo, butiloximetilo, 2-propiloxietilo y 2-butiloxietilo.

Sililo es $-SiRR'R''$, en donde R, R' y R'' son independientemente uno del otro alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, arilo o fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Sulfonilo es alquilsulfonilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilsulfonilo, (fenil o naftil)-alquilsulfonilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como fenilmetansulfonilo, [alquil de 1 a 7 átomos de carbono, fenil, halo-alquil de 1 a 7 átomos de carbono, halo, oxo-alquil de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, fenil-alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenoxi, alcanoilamino de 1 a 7 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 7 átomos de carbono, ciano y/o alquilsulfonil de 1 a 7 átomos de carbono]-(mono, di o tri-)sustituido) (fenil o naftil)-alquilsulfonilo de 1 a 7 átomos de carbono o (no sustituido o [alquil de 1 a 7 átomos de carbono, fenil, halo-alquilo inferior, halo, oxo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenil-alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenoxi, alcanoilamino de 1 a 7 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 7 átomos de carbono, ciano y/o alquilsulfonil de 1 a 7 átomos de carbono]-(mono, di o tri-)sustituido) (fenil o naftil)-sulfonilo, en donde si más de un sustituyente está presente, los sustituyentes se seleccionan independientemente de aquellos mencionados. Especialmente preferido es alquilsulfonilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilsulfonilo, y (fenil o naftil)-alquilsulfonilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como fenilmetanosulfonilo.

Sulfenilo es aril de 6 a 10 átomos de carbono - alquilsulfenilo de 1 a 7 átomos de carbono (no sustituido o sustituido) o arilsulfenilo de 6 a 10 átomos de carbono (no sustituido o sustituido), en donde si más de un sustituyente está presente, por ejemplo, de uno a cuatro sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente de nitro, halógeno, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y alquilo de 1 a 7 átomos de carbono.

Alquenilo puede ser alquilo lineal o ramificado que contiene un doble enlace y que comprende preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono, siendo especialmente preferido de 2 a 8 átomos de carbono. Particularmente preferido es un alquenilo lineal de 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos alquilo son etilo y los isómeros de propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo y eicosilo, cada uno de los cuales contiene un doble enlace. Especialmente preferido es alilo.

Las sales son especialmente sales farmacéuticamente aceptables o en general sales de cualquier de los compuestos intermedios mencionados aquí, en donde las sales no están excluidas por razones químicas que la persona capacitada en la técnica fácilmente entenderá. Se pueden formar donde están presentes grupos formadores de sal, tales como grupos básicos o ácidos, que pueden existir en forma disociada por lo menos parcialmente, por ejemplo en un intervalo de pH de 4 a 10 en soluciones acuosas, o se puede aislar especialmente en forma sólida, especialmente en forma cristalina.

Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, de compuestos o cualquiera de los intermediarios mencionados aquí con un átomo de nitrógeno básico (por ejemplo, imino o amino), especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónico o sulfámico, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido benzoico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 1,5-naftalendisulfónico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

En presencia de radicales negativamente cargados, tales como carboxi o sulfo, también se pueden formar sales con bases, por ejemplo, sales de metal o de amonio, tales como sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio con amoniaco o aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo, trietilamina o tri(2-hidroxietil)amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo, N-etil-piperidina o N,N'-dimetilpiperazina.

Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, cualquiera de los compuestos intermedios mencionados aquí también pueden formar sales internas.

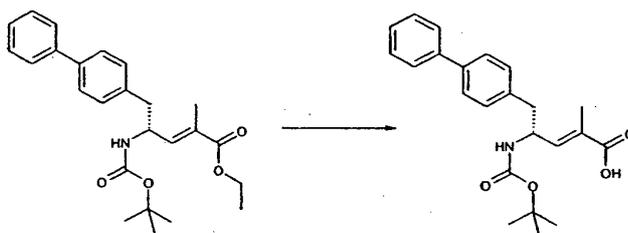
Para propósitos de aislamiento o purificación de cualquiera de los compuestos intermedios mencionados aquí, también es posible utilizar sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo picratos o percloratos.

- En vista de la estrecha relación entre los compuestos y los compuestos intermedios en forma libre y en la forma de otras sales, incluyendo aquellas sales que pueden ser utilizadas como compuestos intermedios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos o sus sales, cualquier referencia a "compuestos", "materiales de partida" y "compuestos intermedios", hecha aquí anteriormente o más adelante se debe entender que se refiere también a una o mas sales de los mismos o una mezcla de un compuesto libre correspondiente, compuesto intermedio o material de partida y a una o más de sus sales, cada uno de los cuales pretende incluir también cualquier solvato o sal de cualquiera entre uno o más de estos, según sea apropiado y conveniente, y si no se menciona explícitamente lo contrario. Se pueden obtener diferentes formas de cristal y entonces también pueden ser incluidas.
- 5
- 10 Cuando se utiliza la forma plural para compuestos, materiales de partida, compuestos intermedios, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos y similares, se debe entender que uno (preferible) o más compuesto(s) individual(es), sal(es), preparación(es) farmacéutica(s), enfermedad(es), trastorno(s) o similares, donde se utilice el artículo singular o indefinido ("un", "uno", "una"), no pretende excluir el plural, pero solo significa preferiblemente "uno".
- 15 La presente invención se ilustra a través de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1:

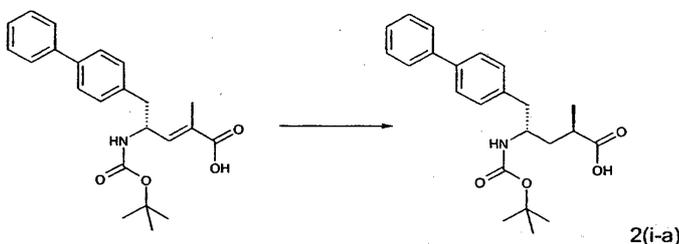
Ácido (E)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico



- 20 Se hidrolizó etil éster del ácido (E)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico (CAS# 149709-59-1) utilizando hidróxido de litio en etanol para producir el ácido (E)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico como un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz; DMSO) 1,31 (9H, s, (CH₃)₃), 1,59 (3H, s, 1-CH₃), 2,68 (1H, dd, J 6,8, 13,2, 5-H_A), 2,86 (1H, m, 5-H_B), 4,44 (1H, m, 4-H), 6,51 (1H, d, J 9,2, 3-H), 7,16 (1H, d, J 8,0, NH), 7,26 (2H, d, J 8,0, Ar-orto-H(Ph)), 7,31 (1H, t, J 7,6, Ar-(Ph)-para-H), 7,40 (2H, t, J 8,0, Ar-(Ph)-meta-H), 7,54 (2H, d, J 8,0, Ar-meta-H(Ph)), 7,60 (2H, d, J 7,6, Ar-(Ph)-orto-H), 12,26 (1H, s, CO₂H); m/z (+ESI) 404 ([MNa]⁺, 17%), 382 ([MH]⁺, 2), 326 (10), 264 (100), 167 (13).
- 25

Ejemplo 2:

Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpentanoico en forma cristalina [2(i-a)]



- 30 A una suspensión del ácido (E)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico [2(ii-a)] (200 g, 524,3 mmoles) en etanol desgasificado (900 ml) a 40°C se le agregó una solución del dímero diyodo(p-cimeno)rutenio(II) (0,052 g, 0,0524 mmol) y (αR,αR)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-1) (0,116 g, 0,110 mmol) en etanol desgasificado (100 ml). Se desgasificó la solución utilizando vacío y se aplicó una presión de 20 bar de hidrógeno. Se agitó la mezcla a 40°C
- 35 durante 6 horas. Se purgó el recipiente con nitrógeno. Se removió el etanol (700 ml) a través de destilación. Se agregó acetato de isopropilo (600 ml). Se removió el solvente (600 ml) mediante destilación. Se agregó acetato de isopropilo (600 ml). Se removió el solvente (600 ml) a través de destilación. Se agregó acetato de isopropilo (300 ml)

y se calentó la solución a reflujo. Se agregó una fracción de heptano (1.200 ml) y se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se recolectó el sólido a través de filtración y se lavó con una mezcla de una fracción de heptano - acetato de isopropilo en proporción 2 : 1 (360 ml). Se secó el sólido durante la noche a 50 °C bajo un vacío de 1 - 50 mbar para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco / blanquecino [Relación 2(i-a) : 2(i-b) de 99 : 1, según se determinó a través de análisis de HPLC]. p. f. 146 - 147 °C; δ_H (500 MHz; DMSO) 1,07 (3H, d, J 7,0, 1-CH₃), 1,34 (9H, s, (CH₃)₃), 1,38 (1H, m, 3-H_A), 1,77 (1H, m, 3-H_B), 2,43 (1H, m, 2-H), 2,70 (2H, d, J 7,0, 5-H), 3,69 (1H, m, 4-H), 6,74 (1H, d, J 9,0, NH), 7,27 (2H, d, J 8,0, Ar-orto-H(Ph)), 7,36 (1H, t, J 7,0, Ar-(Ph)-para-H), 7,46 (2H, t, J 7,5, Ar-(Ph)-meta-H), 7,57 (2H, d, J 8,0, Ar-meta-H(Ph)), 7,64 (2H, d, J 7,5, Ar-(Ph)-orto-H), 12,01 (1H, s, CO₂H); δ_C (500 MHz, DMSO) 18,1 (1-CH₃), 28,3 [(CH₃)₃], 35,9 (2-C), 37,9 (3-C), 40,7 (5-C), 50,0 (4-C), 77,4 [(C(CH₃)₃), 126,3, 126,5, 127,2, 128,9, 129,8 (Ar-CH), 137,7 (Ar-ipso-C(Ph)), 138,3 (Ar-para-C(Ph)), 140,1 (Ar-(Ph)-ipso-C), 155,2 (NCO), 177,2 (CO₂H); m/z (+ESI) 406 ([MNa]⁺, 6%), 384 ([MH]⁺, 31), 328 (100), 284 (19); Encontrado: [MH]⁺, 384,21691. C₂₃H₃₀NO₄ requiere MH 384,21693.

La Figura 1 muestra la estructura cristalina del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpentanoico medida a través de difracción de rayos X. Los cristales comprenden las siguientes dimensiones de celda unitaria, medidas a 100 K:

$$a = 6,876(2) \text{ \AA} \quad \alpha = 90^\circ$$

$$b = 14,399(3) \text{ \AA} \quad \beta = 105,458(10)^\circ$$

$$c = 11,383(3) \text{ \AA} \quad \gamma = 90^\circ$$

Procesos alternativos (métodos 1 a 5) para la preparación de 2(i-a):

20 Protocolo general para los métodos 1 a 5

A una suspensión del ácido (E)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico [2(ii-a)] (300 mg, 0,79 mmol) en etanol o metanol desgasificado (6 ml) a temperatura ambiente, se le agregó una solución de catalizador de metal de transición (relación S/C 100) y ligando quiral (Relación S/C 100; 1,05 eq. por metal) en etanol o metanol desgasificado (4 ml). Se desgasificó la solución utilizando vacío y se aplicó una presión de 10 o 15 bar de hidrógeno durante 24 horas. Se removió luego el solvente al vacío para proporcionar el producto correspondiente.

Método 1: Ligando quiral {(R)-1-[(R)-2-(2'-Diciclohexilfosfinofenil)ferrocenil]etil}di(bis-(3,5-trifluoro-metil)fenil)fosfina = SL-W008-1; catalizador de metal de transición {Bis(norbornadieno)rodio(I) tetrafluoroborato}; MeOH; 15 bar; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 89:11 (según lo determinado a través de análisis de HPLC).

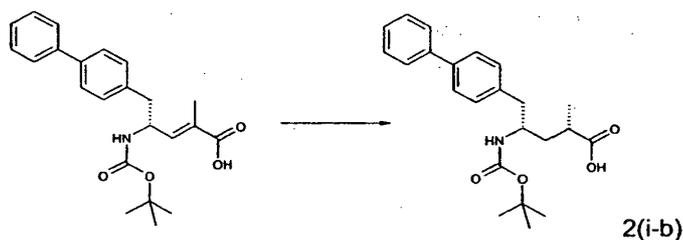
30 Método 2: Ligando quiral {(R)-1-[(R)-2-(2'-Diciclohexilfosfinofenil)ferrocenil]etil}di(bis-(3,5-trifluoro-metil)fenil)fosfina = SL-W008-1; catalizador de metal de transición {Bis(norbornadieno)rodio(I) tetrafluoroborato}; MeOH; 10 bar; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 89:11 (según lo determinado a través de análisis de HPLC).

35 Método 3: Ligando quiral {(R)-1-[(S)-2-Difenilfosfino]ferrocenil}etil-ter-butilfosfina = SL-J002-1; catalizador de metal de transición {dímero de diyodo(p-cimeno)rutenio(II)}; EtOH; 15 bar; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 90:10 (según lo determinado a través del análisis por HPLC).

Método 4: Ligando quiral {(αR,αR)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno = SL-M004-1; catalizador de metal de transición {dímero de diyodo(p-cimeno)rutenio(II)}; EtOH; 15 bar; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 99:1 (según lo determinado a través del análisis por HPLC).

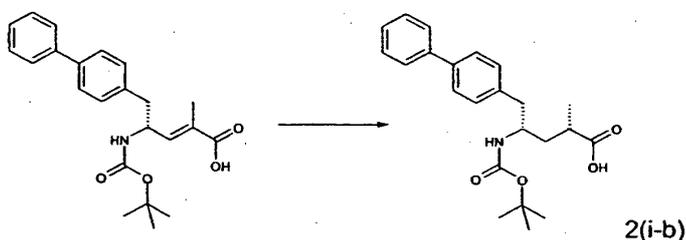
40 Método 5: Ligando quiral {(αR,αR)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno = SL-M001-1; catalizador de metal de transición {dímero de diyodo(p-cimeno)rutenio(II)}; EtOH; 15 bar; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 98:2 (según lo determinado a través del análisis por HPLC).

Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpentanoico [2(i-b)]



5 A una suspensión del ácido (E)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico [2(ii-a)] (10 g, 26,1 mmol) en etanol desgasificado (90 ml) se le agregó una solución del dímero de diyodo(p-cimeno)rutenio(II) (0,156 g, 0,16 mmol) y (αS,αS)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino] ferroceno (= Mandyphos SL-M004-2) (0,348 g, 0,33 mmol) en etanol desgasificado (30 ml) en porciones durante todo el tiempo de reacción de 5 días. Se desgasificó la solución utilizando vacío y se aplicó una presión de 5,5 bar de hidrógeno. Se calentó la mezcla a 60°C y se agitó a esta temperatura durante 5 días. Se purgó luego el recipiente con nitrógeno. Se removió el solvente al vacío. Se disolvió el sólido resultante en acetato de isopropilo (34 ml) y se calentó a reflujo. Se añadió una fracción de heptano (68 ml) y se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se recogió el sólido a través de filtración y se lavó con una mezcla de heptano - acetato de isopropilo en proporción 2 : 1 (20 ml). Se seco el sólido durante la noche a 50°C bajo un vacío de 1 - 50 mbar para producir el compuesto del título [Relación 2(i-a) : 2(i-b) 6 : 94, según se determinó a través del análisis por HPLC] como un sólido de color gris. δ_H (500 MHz; DMSO) 1,06 (3H, d, J 7,0, 1-CH₃), 1,32 (9H, s, (CH₃)₃), 1,42 (1H, m, 3-HA), 1,78 (1H, m, 3-HB), 2,39 (1H, m, 2-H), 2,73 (2H, d, J 7,0, 5-H), 3,73 (1H, m, 4-H), 6,75 (1H, d, J 9,5, NH), 7,29 (2H, d, J 8,0, Ar-orto-H(Ph)), 7,35 (1 H, t, J 7,0, Ar-(Ph)-para-H), 7,46 (2H, t, J 7,5, Ar-(Ph)-meta-H), 7,57 (2H, d, J 8,0, Ar-meta-H(Ph)), 7,64 (2H, d, J 7,5, Ar-(Ph)-orto-H), 12,01 (1 H, s, CO₂H); δ_C (500 MHz, DMSO) 16,2 (1-CH₃), 28,2 [(CH₃)₃], 35,7 (2-C), 37,9 (3-C), 40,7 (5-C), 49,2 (4-C), 77,4 [(C(CH₃)₃), 126,3, 126,5, 127,2, 128,9, 129,7 (Ar-CH), 137,8 (Ar-ipso-C(Ph)), 138,4 (Ar-para-C(Ph)), 140,1 (Ar-(Ph)-ipso-C), 155,3 (NCO), 177,6 (CO₂H); m/z (+ESI) 406 ([MNa]⁺, 4%), 384 ([MH]⁺, 44), 328 (100), 284 (22); Encontrado: [MH]⁺, 384,21696, C₂₃H₃₀NO₄ requiere MH 384,21693.

20 Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpentanoico [2(i-b)] (método 2)



25 A una suspensión del ácido (E)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico [2(ii-a)] (20 g, 52 mmol) en etanol desgasificado (100 ml) se le agregó una solución del dímero de diyodo(p-cimeno)rutenio(II) (0,215 g, 0,22 mmol) y (αS,αS)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino] ferroceno (= Mandyphos SL-M004-2) (0,50 g, 0,47 mmol) en etanol desgasificado (15 ml). Se desgasificó la solución utilizando vacío y se aplicó una presión de 20 bar de hidrógeno. Se agitó la mezcla a 25°C durante 15 horas. Luego se purgó el recipiente con nitrógeno. Se removió el solvente al vacío. Se secó el sólido resultante durante la noche a 50°C bajo 1-50 mbar de vacío para producir el compuesto del título [Relación 2(i-a) : 2(i-b) 7 : 93, según lo determinado a través de análisis de HPLC].

30 Procedimientos alternativos (métodos 1' a 8') para la preparación de 2(i-b):

Protocolo general para los métodos 1' a 8'

35 A una suspensión del ácido (E)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico [2(ii-a)] (300 mg, 0,79 mmol) en etanol o metanol desgasificado (6 ml) a temperatura ambiente. Se agregó una solución de catalizador de metal de transición (relación S/C 100) y ligando quiral (relación S/C 100; 1,05 eq por metal) en etanol o metanol desgasificado (4 ml). La solución se desgasificó utilizando vacío y se aplicó una presión de 15 bar de hidrógeno durante 24 horas. Se removió luego el solvente al vacío para proporcionar el producto correspondiente.

Método 1': Ligando quiral {(R)-N,N'-Dimetil-7,7'-bis(difenilfosfino)-3,3',4,4'-tetrahidro-8,8'-bi-2H-1,4-benzoxazina = Solphos SL-A001-1}; catalizador de metal de transición {Bis(norbornadieno)rodio(I) tetrafluoroborato}; MeOH; 15 bar; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 26 : 74 (según lo determinado a través del análisis por HPLC).

Método 2': Ligando quiral {(R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]ferrocenil]-etil}diciclohexilfosfina = SL-J003-1; catalizador de metal de transición {Bis(norbornadieno)rodio(I) tetrafluoroborato}; EtOH; 15 bar; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 34 : 66 (según lo determinado a través del análisis por HPLC).

5 Método 3': Ligando quiral {(R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]ferrocenil}etil}di-ter-butilfosfina = SL-J009-1; catalizador de metal de transición {Bis(norbornadieno)rodio(I) tetrafluoroborato}; MeOH; 15 bar; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 35 : 65 (según lo determinado a través del análisis por HPLC).

10 Método 4': Ligando quiral {(αR,αR)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno = SL-M004-1}; catalizador de metal de transición {Bis(norbornadieno)rodio(I) tetrafluoroborato}; MeOH; 15 bar; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 27 : 73 (según lo determinado a través del análisis por HPLC).

Método 5': Ligando quiral {(S)-1-[(S)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]etil}di(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfina = SL-W001-2; catalizador de metal de transición {Bis(norbornadieno)rodio(I) tetrafluoroborato}; MeOH; 15 bar; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 27 : 73 (según lo determinado a través del análisis del HPLC).

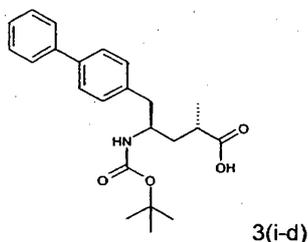
15 Método 6': Ligando quiral {(R)-1-[(R)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)-ferrocenil]-etil}diciclohexilfosfina = SL-W003-1; catalizador de metal de transición {Bis(norbornadieno)rodio(I) tetrafluoroborato}; MeOH; 15 bar; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 33 : 67 (según lo determinado a través del análisis por HPLC).

Método 7': Ligando quiral {(αR,αR)-2,2'-bis(α-N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis(diciclohexil-fosfino)ferroceno = SL-M002-1}; catalizador de metal de transición {dímero de diyodo(p-cimeno)rutenio(II)}; EtOH; 15 bar; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 25 : 75 (según lo determinado a través del análisis por HPLC).

20 Método 8': Ligando quiral {(αS,αS)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno = SL-M004-2}; catalizador de metal de transición {dímero diyodo(p-cimeno)rutenio(II)}; EtOH; 15 bar; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 6 : 94 (según lo determinado a través del análisis por HPLC).

Ejemplo 3

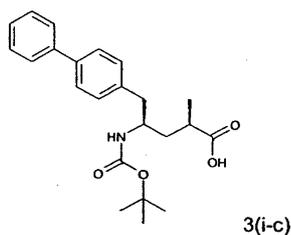
Ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpentanoico [3(i-d)]



25 A una suspensión del ácido (E)-(S)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpentanoico 3(i-b) (10 g, 26,2 mmol) y trietilamina (3,6 ml, 26,2 mmol) en acetato de isopropilo se le agregó paladio sobre carbón (1 g, 10% de carga). Después se aplicó una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. Después de filtrar el catalizador, se removió el solvente al vacío para producir el compuesto del título {relación 3(i-d) y 3(i-c) 80 : 20; relación 3(i-d) : 3(i-c) 99,9 : 0,1 después de la recristalización; según lo determinado a través del análisis por HPLC}.

35 Recristalización: se suspendieron 94,5 g de una mezcla 80 : 20 de 3(i-d) : 3(i-c) en acetato de isopropilo (190 ml) y se calentó a reflujo para producir una solución. Se agregó una fracción de heptano (378 ml) y se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se recogió el material mediante filtración y se lavó con 180 ml de heptano / acetato de isopropilo (2:1) para producir una mezcla 91,7 : 8,3 de 3(i-d) : 3(i-c). Se suspendió esta mezcla otra vez en acetato de isopropilo (280 ml) y se calentó a reflujo. Se agregó una fracción de heptano (560 ml) y se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se recogió el material mediante filtración y se lavó con 180 ml de heptano / acetato de isopropilo (2:1) para producir una mezcla 99,9 : 0,1 de 3(i-d) : 3(i-c). δ_H (400 MHz; DMSO) 1,07 (3H, d, J 7,1, 1-CH₃), 1,34 (9H, s, (CH₃)₃), 1,37 (1H, m, 3-H_A), 1,76 (1H, m, 3-H_B), 2,43 (1H, m, 2-H), 2,69 (2H, d, J 6,8, 5-H), 3,68 (1H, m, 4-H), 6,72 (1H, d, J 8,8, NH), 7,25 (2H, d, J 8,2, Ar-orto-H(Ph)), 7,34 (1H, m, Ar-(Ph)-para-H), 7,45 (2H, m, Ar-(Ph)-meta-H), 7,57 (2H, d, J 8,2, Ar-meta-H(Ph)), 7,64 (2H, d, J 7,9, Ar-(Ph)-orto-H), 11,97 (1 H, s, CO₂H); m/z (+ESI) 384 ([MH]⁺, 66 %), 328 (100), 284 (12).

40 Ácido (2R,4R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpentanoico [3(i-c)]



5 A una suspensión del ácido (E)-(S)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico 3(ii-b) (10 g, 26,2 mmol) en etanol desgasificado (80 ml) a 40°C se le agregó una solución del dímero de diyodo(p-cimeno)rutenio(II) (125 mg) y (αR,αR)-2,2'-bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina]-ferroceno (290 mg) en etanol desgasificado (20 ml). Se desgasificó la solución utilizando vacío y se aplicó una presión de 5,5 bar de hidrógeno. Se agitó la mezcla a 40°C durante 24 horas. Se purgó luego el recipiente con nitrógeno. Se concentró la solución al vacío para producir el compuesto del título {relación 3(i-d) : 3(i-c) 8 : 92; según lo determinado a través de análisis por HPLC}.

10 δ_H (400 MHz; DMSO) 1,04 (3H, d, J 8,0), 1,32 (9H, s), 1,41 (1H, m), 1,76 (1H, m), 2,36 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,72 (1H, m), 3,70 (1H, m), 6,69 (1H, d, J 8,0), 7,23 (2H, d, J 8,0), 7,32 (1H, m), 7,43 (2H, t, J 8,0), 7,54 (2H, d, J 8,0), 7,80 (2H, d, J 8,0), 12,01 (1H, s); m/z (-ESI) 382 ([M-H]⁻, 100), 308 (8).

Condiciones de HPLC:

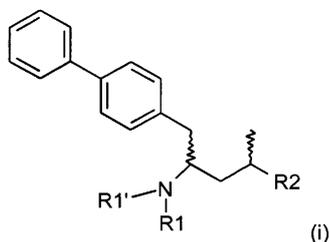
15 Columna: HP Hypersil, BDS-C 18, 5 μm , 125 x 4,6 mm. Fase Móvil A (H₂O + 0,1% de ácido trifluoroacético); Fase Móvil B (acetonitrilo + 0,1% de ácido trifluoroacético). Gradiente: 0 min (99% de A : 1% de B); 10 min (100% de B); 12 min (100% de B). Velocidad de flujo: 1 ml min⁻¹. Longitud de onda: 254 nm.

Tiempos de Retención

2R,4S = 2(i-a):	11,6 min
2S,4R = 3(i-d):	11,6 min
2S,4S = 2(i-b):	13,2 min
2R,4R = 3(i-c):	13,2 min
R = 2(ii-a):	13,6 min
S = 3(ii-b):	13,6 min

REIVINDICACIONES

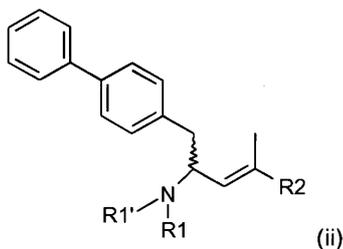
1. Un proceso para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



o una sal del mismo,

5 en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina, y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster,

que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (ii),



o una sal del mismo,

10 en donde R1, R1' y R2 son como se definieron anteriormente,

con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando quiral, en donde el metal de transición se selecciona del grupo 7, 8 o 9 de la tabla periódica.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción se realiza como una catálisis homogénea.

15 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el catalizador de metal de transición comprende rodio o rutenio.

4. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el catalizador de metal de transición comprende un complejo de dímero, preferiblemente un complejo de dímero de rutenio.

5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el catalizador de metal de transición comprende $[RuI_2(p\text{-cimeno})]_2$.

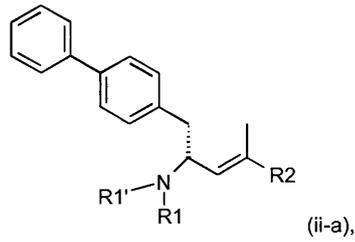
20 6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el catalizador de metal de transición comprende $Rh(nbd)_2BF_4$.

7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ligando quiral es una fosfina quiral.

25 8. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ligando quiral es un ferroceno quiral.

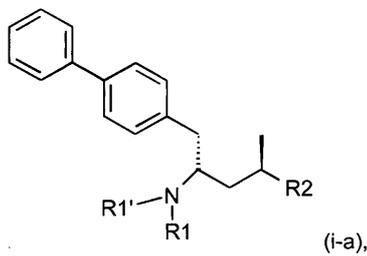
9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ligando quiral es un ligando Mandyphos, un ligando Walphos, un ligando Josiphos o un ligando Solphos.

10. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ligando quirál se selecciona de Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M002-1, Mandyphos SL-M004-1, Mandyphos SL-M004-2, Josiphos SL-J002-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, Walphos SL-W008-1 o Solphos SL-A001-1.
- 5 11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el catalizador de metal de transición comprende rodio y en donde el ligando quirál se selecciona de Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, Walphos SL-W008-1 o Solphos SL-A001-1.
12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el catalizador de metal de transición comprende $Rh(nbd)_2BF_4$.
- 10 13. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, en donde el ligando quirál es Walphos S-W008-1.
14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el catalizador de metal de transición comprende rutenio y en donde el ligando quirál se selecciona de Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M002-1, Mandyphos SL-M004-1, Mandyphos SL-M004-2 o Josiphos SL-J002-1.
- 15 15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el catalizador de metal de transición comprende $[Ru_2(p\text{-cimen})]_2$.
16. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 14 o 15, en donde el ligando quirál se selecciona de Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M004-1 o Josiphos SL-J002-1.
17. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 14 o 15, en donde el ligando quirál Mandyphos SL-M004-2.
18. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 14 o 15, en donde el ligando quirál Mandyphos SL-M004-1.
- 20 19. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación molar del compuesto de fórmula (ii), o una sal del mismo, con respecto al "catalizador activo" (S/C) es 100 o más alta, preferiblemente de 1.000 a 30.000.
20. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde se aplica una presión de hidrógeno de 5 bar a 25 bar.
- 25 21. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector de amina seleccionado del grupo que consiste de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, el cual está mono, di o trisustituido por arilo de 6 a 10 átomos de carbono, en donde el anillo de arilo no está sustituido o está sustituido por uno, dos o tres residuos seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano y CF_3 ; aril de 1 a 6 átomos de carbono - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cumilo, fenil-alcoxicarbonilo de 1 a 2 átomos de carbono, alilo, cinamilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), benciloximetilo (BOM), pivaloiloximetilo (POM), tricloroetoxycarbonilo (Troc), 1-adamantiloxicarbonilo (Adoc), alquenoiloxycarbonilo de 1 a 10 átomos de carbono, sililo, sulfonilo, sulfenilo, succinimidilo, alcanilo de 2 a 6 átomos de carbono, aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y aril de 6 a 10 átomos de carbono - alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono.
- 30 22. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R1 es un grupo t-butoxicarbonilo.
23. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R2 es $-COOH$ o $-COOR_3$, en donde R3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
- 40 24. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula (ii-a), o una sal del mismo, se hace reaccionar:



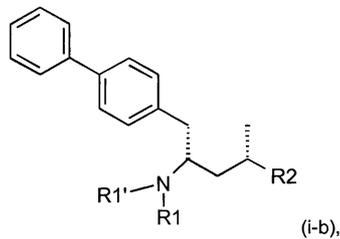
en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector de amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

- 5 25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-a), o una sal del mismo:



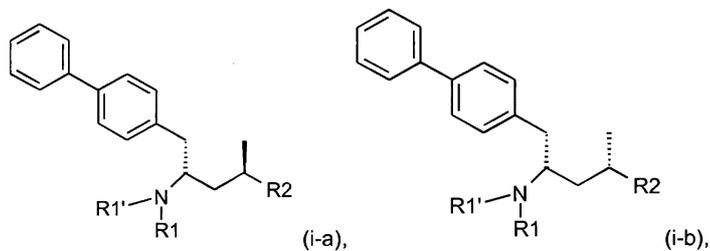
en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector de amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

- 10 26. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-b), o una sal del mismo,



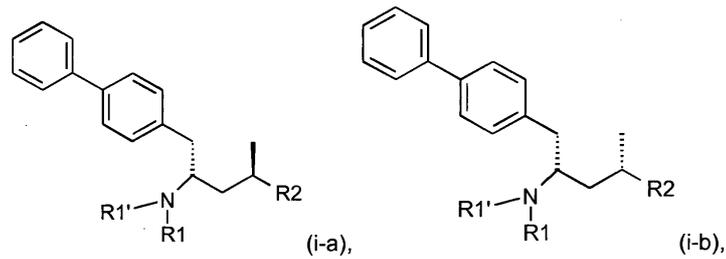
en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector de amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

- 15 27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) e (i-b), o sales de los mismos,



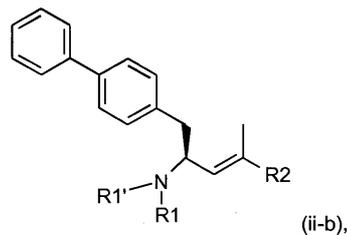
en donde R1, R1' y R2 son como se define en la reivindicación 24, y en donde la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a) con respecto a compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b) es de por lo menos 88 : 12.

- 20 28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) e (i-b), o sales de los mismos,



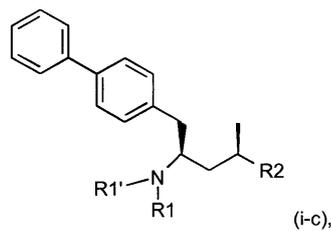
en donde R1, R1' y R2 son como se define en la reivindicación 24, y en donde la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sales de los mismos, con respecto a compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, es de por lo menos 65 : 35.

- 5 29. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, se separan de la composición a través de cristalización.
30. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 29, en donde se utilizan como solventes acetato de isopropilo y heptano.
- 10 31. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula (ii-b), o una sal del mismo, se hacer reaccionar:



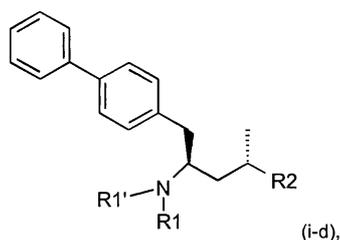
en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector de amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

- 15 32. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-c), o una sal del mismo:



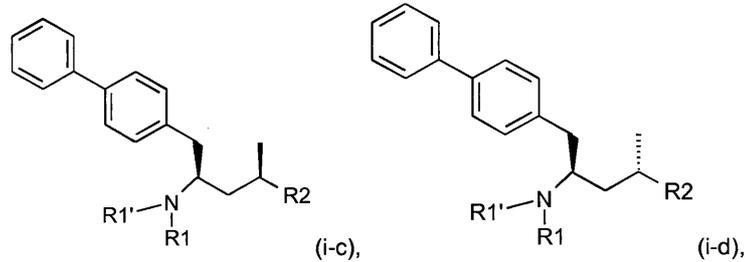
en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector de amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

- 20 33. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-d), o una sal del mismo:



en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

34. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-c) e (i-d), o sales de los mismos,



5 en donde R1, R1' y R2 son como se define en la reivindicación 31, y en donde la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-c), o sales de los mismos, con respecto a compuestos de acuerdo con la fórmula (i-d), o sales de los mismos, es de por lo menos 88 : 12.

10 35. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 34, en donde se hace reaccionar además el compuesto de acuerdo con la fórmula (i), o una sal del mismo, para obtener un inhibidor de NEP.

36. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 34, en donde se hace reaccionar además el compuesto de acuerdo con la fórmula (i), o una sal del mismo, para obtener un inhibidor de NEP, que comprende una estructura base de ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanóico, o éster del ácido.

15 37. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 35 o 36, en donde el inhibidor de NEP es el ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico o una sal del mismo.

38. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 34, en donde el compuesto de acuerdo con la fórmula (i), o una sal del mismo, reacciona además para obtener el profármaco inhibidor de NEP, el etil éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico o una sal del mismo.

20

Figura 1

