

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 971**

51 Int. Cl.:

C07C 233/47 (2006.01)
C07C 233/51 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 231/14 (2006.01)
C07C 231/20 (2006.01)
C07C 227/34 (2006.01)
C07C 227/18 (2006.01)
C07C 233/87 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2010 E 10731044 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 2387558**

54 Título: **Proceso para fabricación y resolución de ácido 2-acilamino-3- difenilpropanoico**

30 Prioridad:

13.01.2009 CN 200910045210

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

16.12.2014

73 Titular/es:

ZHEJIANG JIUZHOU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)
99 Waisha Road Jiaojiang District Taizhou City Zhejiang 318000 , CN y
NOVARTIS AG (50.0%)

72 Inventor/es:

ZHU, GUOLIANG;
YANG, LIJUN;
LIN, YING y
YING, JIE

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 524 971 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 fabricación y resolución de ácido 2-acilamino-3- difenilpropanoico

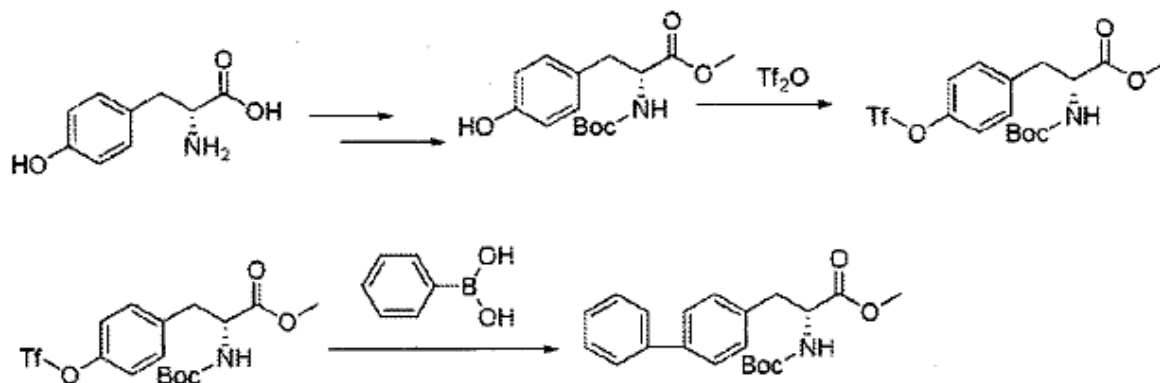
Campo de la invención

La invención se relaciona con un proceso novedoso, etapas de procesos novedosos e intermedios novedosos útiles en la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos, en particular inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP).

Antecedente de la invención

La presente invención se relaciona con un método para preparar derivados de N-acilo de bifeníl alanina. Los derivados de N-acilo de bifeníl alanina son intermedios claves en la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos, en particular inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), tal como aquellos descritos en la Patente Estadounidense No. 4,722,810, Patente Estadounidense No. 5,223,516, Patente Estadounidense No. 4,610,816, Patente Estadounidense No. 4,929,641, Solicitud de Patente Sudafricana 84/0670, UK 69578, Patente Estadounidense No. 5,217,996, EP 00342850, GB 02218983, WO 92/14706, EP 0034391 1, JP 06234754, EP 00361365, WO 90/09374, JP 07157459, WO 94/15908, Patente Estadounidense No. 5,273,990, Patente Estadounidense No. 5,294,632, Patente Estadounidense No. 5,250,522, EP 00636621, WO 93/09101, EP 00590442, WO 93/10773, WO2008/031567 y Patente Estadounidense No. 5,217,996.

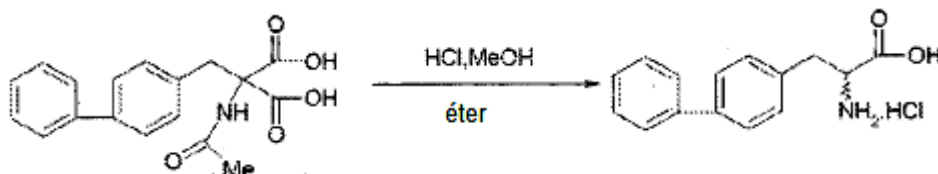
Normalmente, los métodos sintéticos para preparar derivados de bifeníl alanina utilizan materiales de partida costosos tales como D-tirosina no natural. Más aún, dichos métodos requieren el uso de anhídrido trifluorometanosulfónico, que también es costoso, para activar el hidroxilo fenólico con el fin de llevar a cabo la reacción de acoplamiento de arilo que lleva a la estructura de bifeníl deseada. Un ejemplo de dicho un método sintético se describe en the Journal of Medicinal Chemistry 1995, Vol. 38 No. 10. 1689-1700. El Esquema 1 ilustra uno de estos métodos:



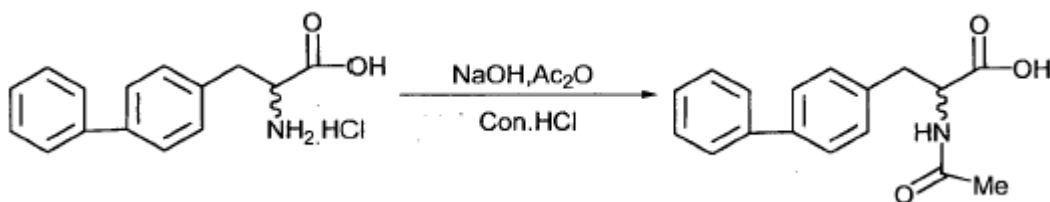
Esquema 1

Se reporta un método para preparar ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico en Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1976, 24 (12), 3149-57. Dicho método comprende las etapas i) y ii) descritas adelante:

Etapas i)



Etapas ii)



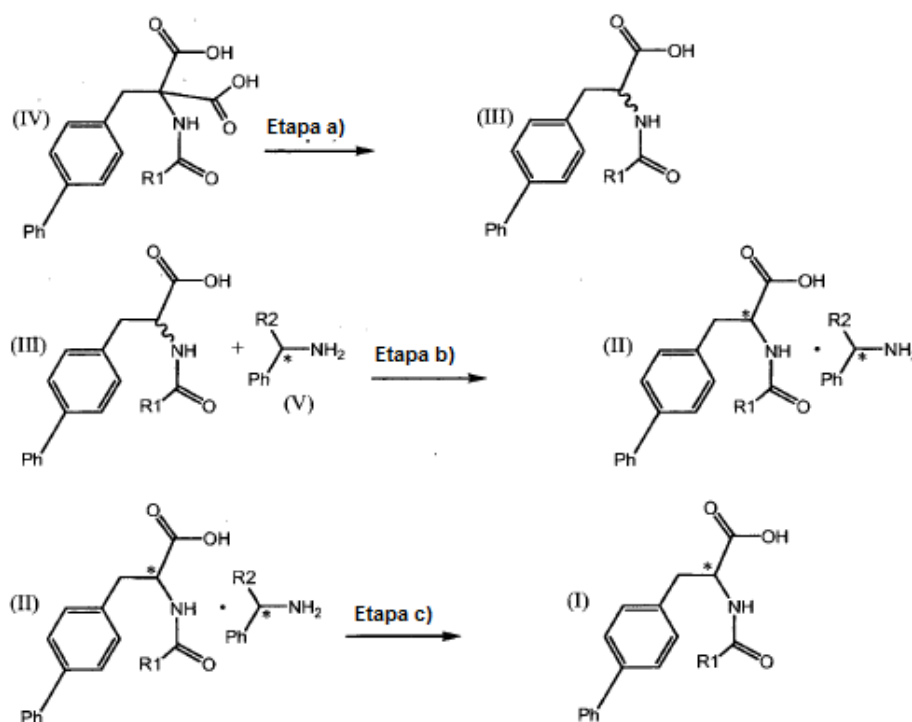
Una desventaja de este proceso es que el grupo acetilo se elimina bajo las condiciones de reacción de la primera etapa y por lo tanto se necesita una etapa química adicional para volver a colocarlo. Dicha eliminación indeseada del acetilo hace de esta manera que el proceso sea poco atractivo, desde el punto de vista económico del átomo y desde la perspectiva de los costes de los reactivos. Más aún, este proceso no proporciona medios para obtener ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico enantioméricamente puro, en particular, no permite la preparación de ácido (S) -2 acilamino-3-bifenil, que es, como se mencionó anteriormente, un intermedio clave en la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos, en particular inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP).

Por lo tanto, subsiste una fuerte necesidad de desarrollar métodos económicos para preparar derivados de bifenil alanina. Se encuentra que la presente invención cumple este objetivo y proporciona de esta manera un proceso que es industrialmente ventajoso.

Resumen de la Invención:

Esta invención proporciona un método para preparar una N-acilbifenil alanina de la fórmula (I), como se define aquí. El nuevo proceso, de acuerdo con la presente invención, que produce un compuesto quiral de acuerdo con la fórmula (I), se resume en el Esquema 2, en donde

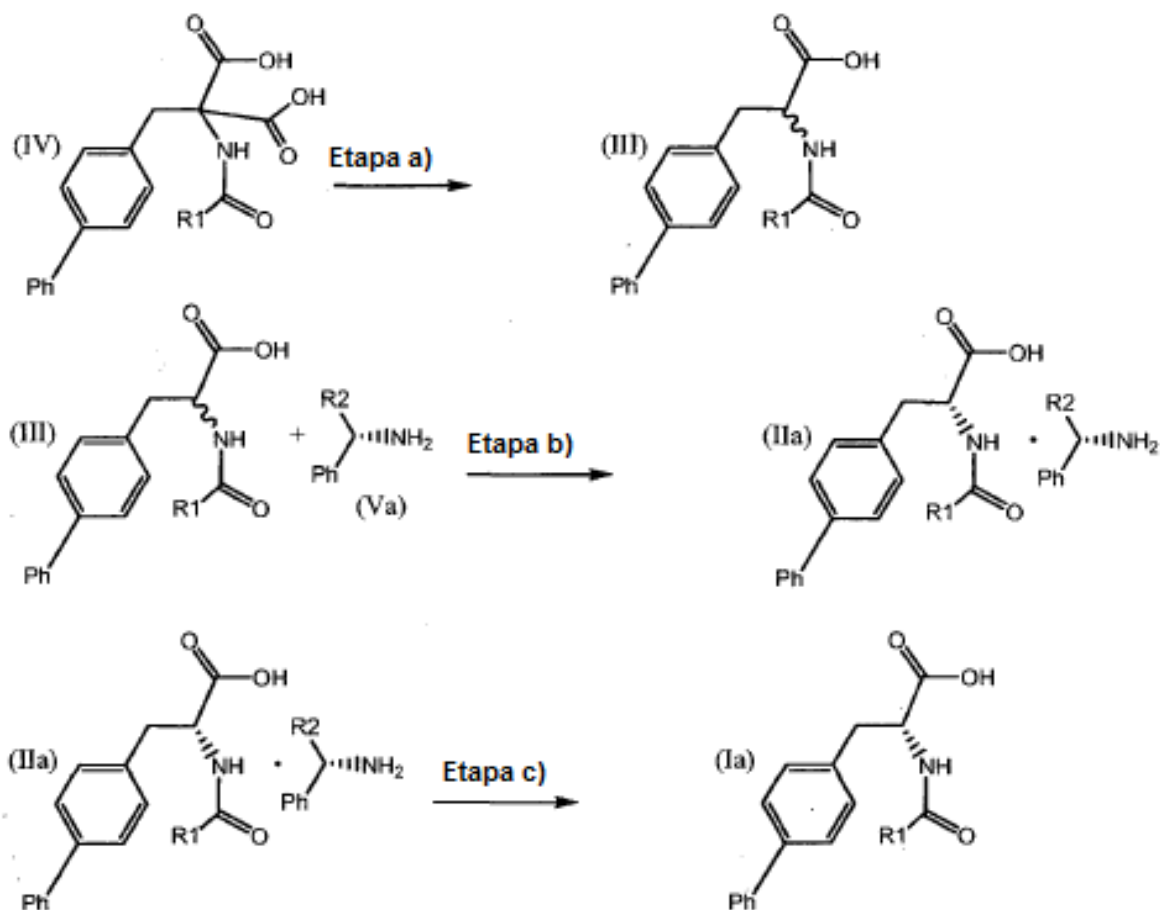
- las etapas a), b) y c) son como se define aquí;
- los compuestos de la fórmula (I), (II), (III) y (IV) son como se define aquí; y
- "*" significa un centro quiral con estequiometría absoluta (R) o (S),



Esquema 2

En una realización, el proceso de la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ia), que se resume en el Esquema 3, en donde

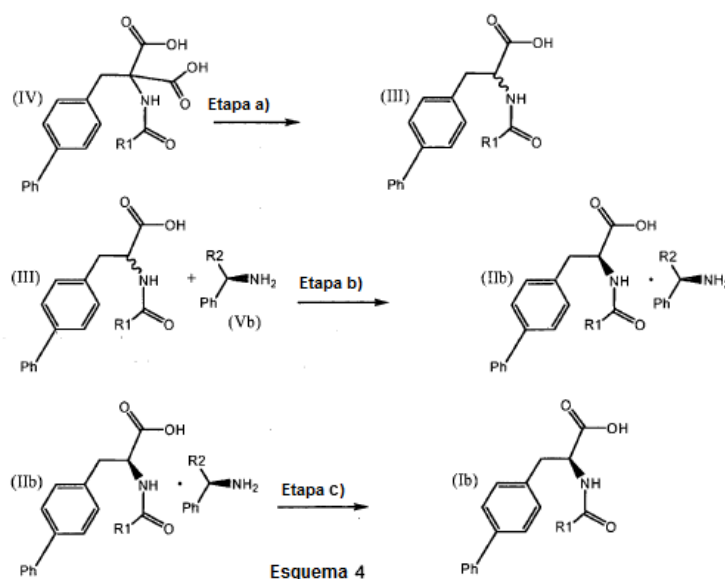
- las etapas a), b) y c) son como se define aquí; y
- los compuestos de la fórmula (Ia), (IIa), (III) y (IV) son como se define aquí.



Esquema 3

5 En otra realización, el proceso de la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (Ib), que se resume en Esquema 4, en donde

- las etapas a), b) y c) son como se define aquí; y
- los compuestos de la fórmula (Ib), (IIb), (III) y (IV) son como se define aquí.

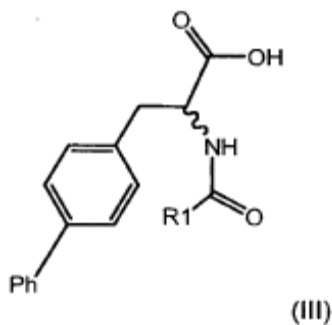


Un compuesto quiral de la fórmula (I) se puede convertir en un inhibidor de endopeptidasa neutra (NEP), por ejemplo, como se describe en the Journal of Medicinal Chemistry, 1995, Vol. 38, No. 10, 1691, y los documentos de patente citados aquí.

5 Descripción Detallada de la Invención:

Etapa a:

En una primera realización la presente invención se relaciona con un método para preparar un compuesto de la fórmula (III), o sal del mismo,

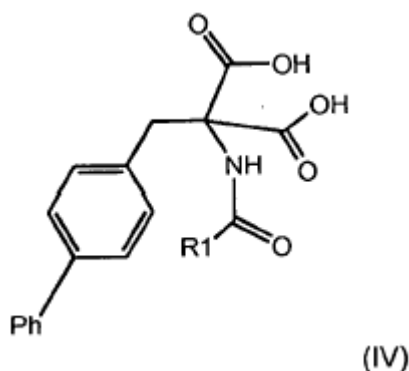


10 en donde

R1 es alquilo C₁-C₇, tal como metilo o etilo; o es arilo C₆-C₁₀ no sustituido tal como fenilo; o es arilo C₆-C₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o halo, tal como para-clorofenilo;

que consiste de

15 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV), o sal del mismo,



en donde R1 es como se define para el compuesto de la fórmula (III),

bajo condiciones de reacción de descarboxilación que se alcanzan mediante calentamiento,

para proporcionar el compuesto de la fórmula (III).

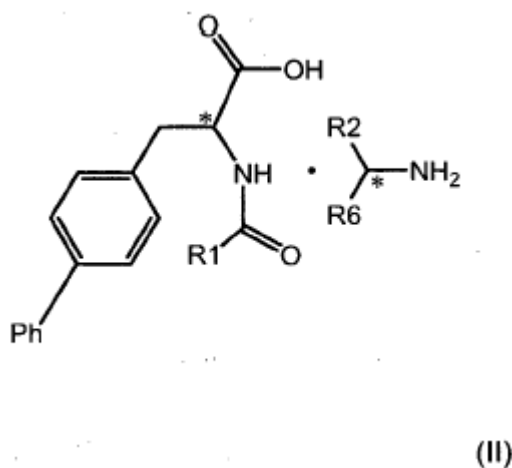
5 Se puede llevar a cabo la Etapa a) en solventes conocidos de manera general en la técnica, por ejemplo, en la presencia de un solvente, (denominado solvente 1), seleccionado de agua, tolueno, xileno, etilbenceno, clorobenceno, diclorobenceno, nitrobenceno, N,N-dimetil formamida (DMF) y 1-metil-2-pirrolidona (NMP). La cantidad de dicho solvente 1 es, por ejemplo, 0 a 50 veces la cantidad de carga (por peso) del compuesto de la fórmula IV, como se define aquí.

10 Normalmente, las condiciones de reacción de descarboxilación se alcanzan al calentar, en particular, la etapa a se lleva a cabo a una temperatura de reacción de 80 grados C a 250 grados C. En una realización, la etapa a) se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del solvente 1, como se define aquí.

En una realización, el tiempo de reacción para la etapa a) es de 2 a 48 horas.

Etapa b:

15 En una realización adicional, la presente invención se relaciona con un método para preparar un compuesto quiral de la fórmula (II),



en donde

20 R1 es alquilo C₁₋₇, tal como metilo o etilo; o es arilo C₆₋₁₀ no sustituido tal como fenilo; o es arilo C₆₋₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ o halo, tal como para-clorofenilo;

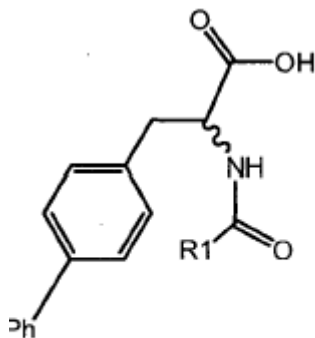
R2 es alquilo C₁₋₇, tal como metilo; o es R3R4NC(=O)- o R5OC(=O)-, en donde R3 y R4 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₇; y R5 es alquilo C₁₋₇;

R6 es arilo C₆₋₁₀, tal como fenilo, y

“*” significa un centro quiral con estequiometría absoluta (R) o (S),

que comprende

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), o sal del mismo,



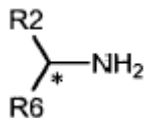
(III)

5

en donde

R1 es como se define para el compuesto de la fórmula (II),

con una amina quiral de la fórmula (V)



10

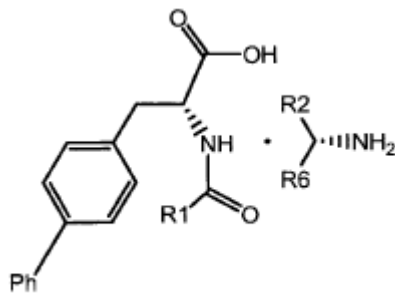
en donde R2 y R6 son como se define para el compuesto de la fórmula (II), y

“*” significa un centro quiral con estequiometría absoluta (R) o (S);

y resolver la mezcla diastereomérica resultante a través de cristalización

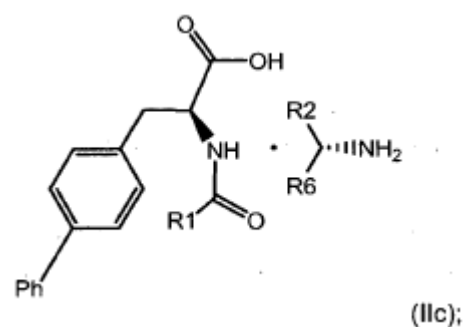
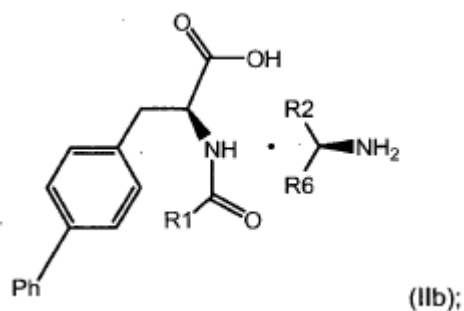
para proporcionar el compuesto de la fórmula (II).

Un compuesto quiral de la fórmula (II), como se define aquí, significa un compuesto que tiene la fórmula

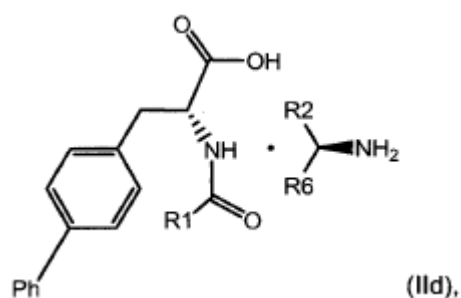


(IIa);

15



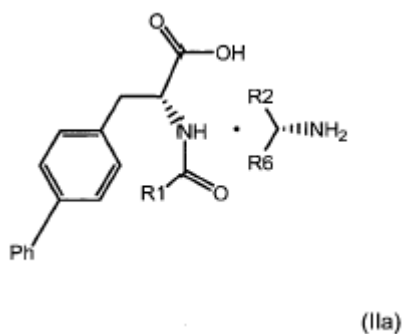
0



5 en donde

R1, R2 y R6 son como se define para el compuesto de la fórmula (II).

En una realización adicional, la presente invención se relaciona con un método para preparar un compuesto quiral de la fórmula (IIa),



10 en donde

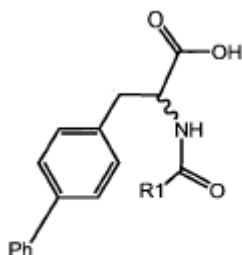
R1 es alquilo C₁-C₇, tal como metilo o etilo; o es arilo C₆-C₁₀ no sustituido tal como fenilo; o es arilo C₆-C₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o halo, tal como para-clorofenilo;

R2 es alquilo C₁₋₇, tal como metilo; o es R³R⁴NC(=O)- o R⁵OC(=O)-, en donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₇; y R⁵ es alquilo C₁₋₇; y

R6 es arilo C₆₋₁₀, tal como fenilo;

que comprende

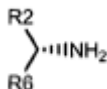
- 5 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), o sal del mismo,



(III)

en donde R¹ es como se define para el compuesto de la fórmula (IIa),

con una amina quiral de la fórmula (Va)

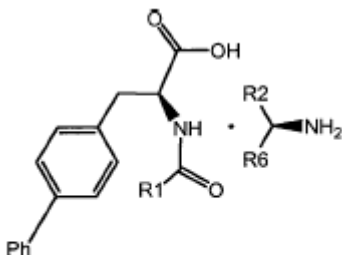


- 10 en donde R² y R⁶ son como se define para el compuesto de la fórmula (IIa);

y resolver la mezcla diastereomérica resultante a través de cristalización

para proporcionar el compuesto de la fórmula (II).

En una realización adicional, la presente invención se relaciona con un método para preparar un compuesto quiral de la fórmula (IIb),



(IIb)

- 15

en donde

R¹ es alquilo C₁₋₇, tal como metilo o etilo; o es arilo C₆₋₁₀ no sustituido tal como fenilo; o es arilo C₆₋₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ o halo, tal como para-clorofenilo;

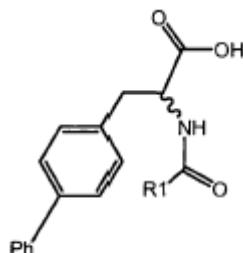
- 20 R² es alquilo C₁₋₇, tal como metilo; o es R³R⁴NC(=O)- o R⁵OC(=O)-, en donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₇; y R⁵ es alquilo C₁₋₇;

R6 es arilo C₆₋₁₀, tal como fenilo;

que comprende

hacer reaccionar

un compuesto de la fórmula (III), o sal del mismo,

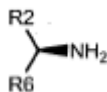


(III)

en donde

R1 es como se define para el compuesto de la fórmula (IIb),

con una amina quiral de la fórmula (Vb)



en donde R2 y R6 son como se define para el compuesto de la fórmula (IIb);

y resolver la mezcla diastereomérica resultante a través de cristalización

para proporcionar el compuesto de la fórmula (IIb).

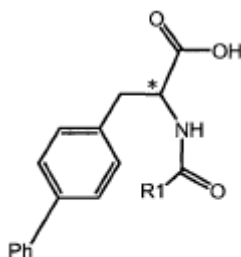
Las reacciones descritas anteriormente se llevan a cabo en solventes conocidos de manera general en la técnica, por ejemplo, un solvente (denominado solvente 2) seleccionado de metanol, etanol, isopropanol y soluciones acuosas de los mismos. Y el solvente agregado para la cristalización puede ser diferente de aquellos agregados en la preparación de un compuesto de la fórmula (III). La cantidad de carga (por peso) del solvente 2 es por ejemplo, 10 a 50 veces la cantidad del compuesto de la fórmula (III), como se define aquí.

En particular, la etapa b se lleva a cabo a una temperatura de reacción de -10 grados C a 40 grados C. En particular la cristalización se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 40 grados C.

Normalmente, en la etapa b) la relación molar del compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico de la fórmula (III), como se define aquí, con el compuesto de la fórmula (V), (Va) o (Vb) como se define aquí, es 1.0: (0.5 a 3.0).

Etapa c:

En una realización adicional, la presente invención se relaciona con un método para preparar un compuesto quiral de la fórmula (I), o sal del mismo,



(I)

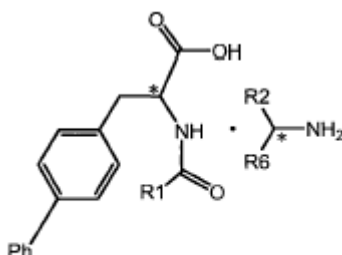
en donde

R1 es alquilo C₁-C₇, tal como metilo o etilo; o es arilo C₆-C₁₀ no sustituido tal como fenilo; o es arilo C₆-C₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o halo, tal como para-Clorofenilo;

“*” significa un centro quiral con estequiometría absoluta (R) o (S),

que comprende

tratar un compuesto quiral de la fórmula (II),



(II)

en donde

R1 es alquilo C₁-C₇, tal como metilo o etilo; o es arilo C₆-C₁₀ no sustituido tal como fenilo; o es arilo C₆-C₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o halo, tal como para-Clorofenilo;

R2 es alquilo C₁-7, tal como metilo; o es R₃R₄NC(=O)- o R₅OC(=O)-, en donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-7; y R₅ es alquilo C₁-7;

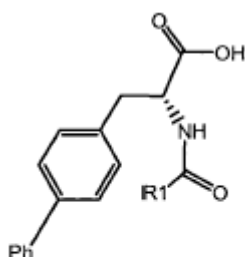
R6 es arilo C₆-10, tal como fenilo, y

“*” significa un centro quiral con estequiometría absoluta (R) o (S),

con un reactivo ácido

para proporcionar el compuesto de la fórmula (I).

En todavía realización adicional, la presente invención se relaciona con un método para preparar un compuesto de la fórmula (Ia), o sal del mismo,



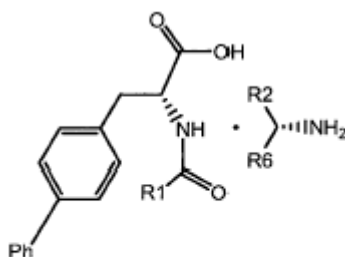
(Ia)

en donde

- 5 R1 es alquilo C₁-C₇, tal como metilo o etilo; o es arilo C₆-C₁₀ no sustituido tal como fenilo; o es arilo C₆-C₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o halo, tal como para-clorofenilo;

que comprende

tratar un compuesto de la fórmula (IIa),



(IIa)

en donde

- 10 R1 es alquilo C₁-C₇, tal como metilo o etilo; o es arilo C₆-C₁₀ no sustituido tal como fenilo; o es arilo C₆-C₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o halo, tal como para-clorofenilo;

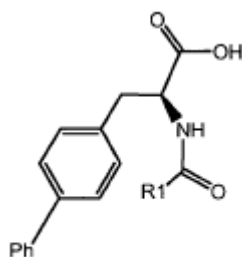
R2 es alquilo C₁-7, tal como metilo; o es R₃R₄NC(=O)- o R₅OC(=O)-, en donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-7; y R₅ es alquilo C₁-7, y

- 15 R6 es arilo C₆-10, tal como fenilo;

con un reactivo ácido

para proporcionar el compuesto de la fórmula (I).

En todavía realización adicional, la presente invención se relaciona con un método para preparar un compuesto de la fórmula (Ib), o sal del mismo,



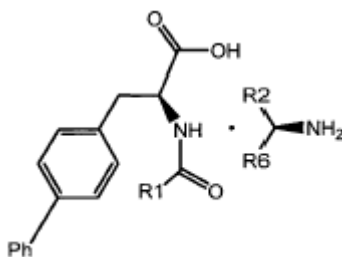
(Ib)

en donde

R1 es alquilo C₁-C₇, tal como metilo o etilo; o es arilo C₆-C₁₀ no sustituido tal como fenilo; o es arilo C₆-C₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o halo, tal como para-clorofenilo;

que comprende

tratar un compuesto de la fórmula (IIb),



(IIb)

en donde

R1 es alquilo C₁-C₇, tal como metilo o etilo; o es arilo C₆-C₁₀ no sustituido tal como fenilo; o es arilo C₆-C₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o halo, tal como para-clorofenilo;

R2 es alquilo C₁-C₇, tal como metilo; o es R₃R₄NC(=O)- o R₅OC(=O)-, en donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₇; y R₅ es alquilo C₁-C₇, y

R6 es arilo C₆-C₁₀, tal como fenilo;

con un reactivo ácido

para proporcionar el compuesto de la fórmula (Ib).

Normalmente, el reactivo ácido es un ácido inorgánico o un ácido orgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido fórmico o ácido acético.

Normalmente, la etapa c) se lleva a cabo en solventes conocidos de manera general en la técnica, por ejemplo, un solvente, (denominado solvente 3), seleccionado de agua, metanol, etanol, isopropanol y tetrahidrofurano. La cantidad de dicho solvente 3 es, por ejemplo, 2 a 20 veces la cantidad de carga (por peso) del compuesto de la fórmula II, como se define aquí.

En particular, la etapa c) se lleva a cabo a una temperatura de reacción de 10 grados C a 95 grados C.

En una realización, el tiempo de reacción para la etapa c) es de 10 min a 5 horas.

Normalmente, en la etapa c) la relación molar del compuesto de la fórmula (II), como se define aquí, con el reactivo ácido es 1.0: (1.0 a 4.0).

Realizaciones adicionales:

En un aspecto adicional, la presente invención se relaciona con un método para preparar un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib), como se define aquí, o sal del mismo, que comprende

i) etapa a), como se describió anteriormente;

5 ii) etapa b), como se describió anteriormente; y

iii) etapa c) como se describió anteriormente.

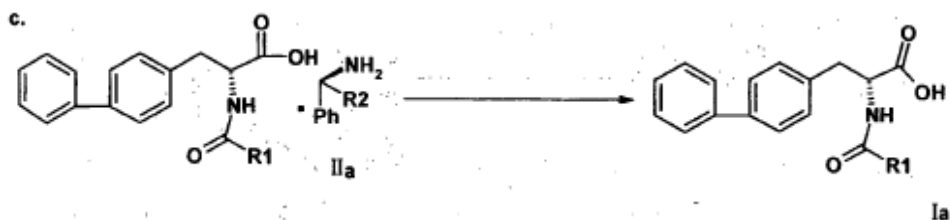
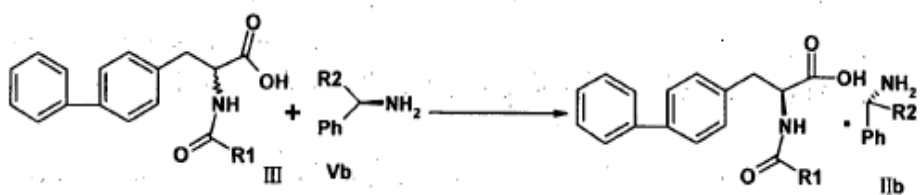
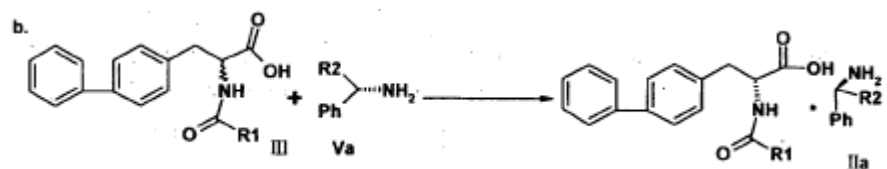
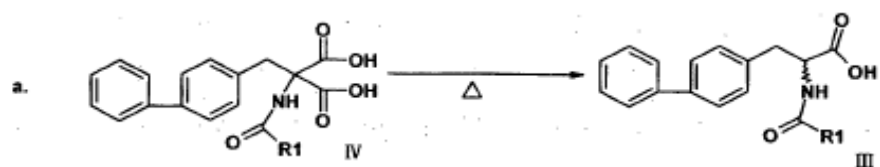
En todavía un aspecto adicional, la presente invención se relaciona con un método para preparar un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib), como se define aquí, o sal del mismo, que comprende

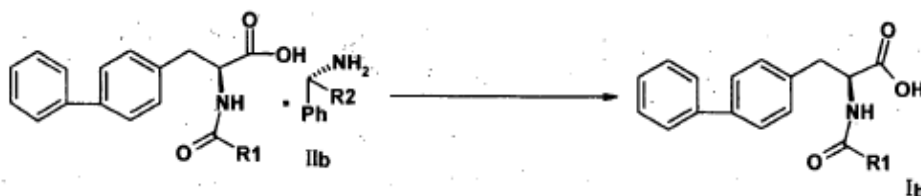
iv) etapa b), como se describió anteriormente; y

10 v) etapa c) como se describió anteriormente.

Realizaciones preferidas:

Realización 1: Un proceso para preparar y resolver un compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico de la fórmula III, que se caracteriza porque que se compone de las siguientes etapas:





en donde

R1 es un grupo alquilo, un fenilo; o fenilo que contiene grupo sustituyente;

R2 es metilo o un grupo con la siguiente estructura:



en donde R3, R4 son H o un grupo alquilo; y

R5 es un grupo alquilo.

Realización 2: Un proceso para preparar y resolver el compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico de acuerdo con la realización 1, que se caracteriza porque dicho alquilo es preferiblemente metilo, etilo, propilo o isopropilo; dicho fenilo que contiene grupo sustituyente es preferiblemente para-clorofenilo.

Realización 3: Un proceso para preparar y resolver el compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico de acuerdo con la realización 1 o 2, que se caracteriza porque la etapa a se lleva a cabo al calentar a una temperatura de 80 grados C a 250 grados C.

Realización 4: Un proceso para preparar y resolver el compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico de acuerdo con la realización 1 o 2, que se caracteriza porque durante la etapa a, el compuesto de la fórmula IV se hace reaccionar a temperatura de reflujo a en el solvente 1 para proporcionar dicho compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico.

Realización 5: Un proceso para preparar y resolver el compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico de acuerdo con la realización 4, que se caracteriza porque dicho solvente 1 se selecciona de agua, tolueno, xileno, etilbenceno, clorobenceno, diclorobenceno, nitrobenzeno, N, N-dimetil formamida y 1-metil-2-pirrolidona.

Realización 6: Un proceso para preparar y resolver el compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico de acuerdo con la realización 1, que se caracteriza porque durante la etapa b dicho compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula Va o Vb en el solvente 2 para obtener el compuesto húmedo crudo de la fórmula IIa o IIb.

Realización 7: Un proceso para preparar y resolver el compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico de acuerdo con la realización 1, que se caracteriza porque durante la etapa b, dicho compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula Va o Vb en el solvente 2 a una temperatura específica para obtener el compuesto húmedo crudo de la fórmula IIa o IIb.

Realización 8: Un proceso para preparar y resolver el ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico de acuerdo con la realización 7, que se caracteriza porque dicha reacción tiene lugar a una temperatura de -10 grados C a 40 grados C.

Realización 9: Un proceso para preparar y resolver el compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico de acuerdo con la realización 7, que se caracteriza porque el compuesto húmedo crudo de la fórmula IIa o IIb se agrega con el solvente 2 para hacerlo cristalino a una temperatura específica y obtener el sólido compuesto de la fórmula IIa o IIb.

Realización 10: Un proceso para preparar y resolver el compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico de acuerdo con la realización 9, caracterizado porque dicha cristalización tiene lugar a una temperatura de 0 grados C a 40 grados C.

Realización 11: Un proceso para preparar y resolver el compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6, 7, 8, 9 o 10, que se caracteriza porque dicho solvente 2 puede ser metanol, etanol, isopropanol, o sus respectivas soluciones acuosas.

5 Realización 12: Un proceso para preparar y resolver el compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico de acuerdo con las realizaciones 1 o 2, que se caracteriza porque durante la etapa b, la relación molar del compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico con el compuesto de la fórmula Va o Vb es 1.0: (0.5 a 3.0).

Realización 13: Un proceso para preparar y resolver el compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico de acuerdo con las realizaciones 1 o 2, que se caracteriza porque la etapa c se lleva a cabo al agregar un reactivo ácido para obtener el compuesto de la fórmula Ia o Ib.

10 Realización 14: Un proceso para preparar y resolver el compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico de acuerdo con la realización 13, que se caracteriza porque el reactivo ácido se selecciona de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido fórmico y ácido acético.

Realización 15: Un proceso para preparar y resolver el compuesto de ácido 2-acilamino-3-bifenil propanoico de acuerdo con la realización 14, que se caracteriza porque la relación molar del compuesto de la fórmula IIa o IIb con el reactivo ácido es 1.0: (1.0 a 4.0).

Términos Generales:

Se enumeran adelante las definiciones de diversos términos utilizados para describir la presente invención. Estas definiciones, ya sea al reemplazar una, más de una o todas las expresiones generales o símbolos utilizados en la presente descripción y produciendo de este modo realizaciones preferidas de la invención, preferiblemente se aplica a los términos que se utilizan en toda la especificación a menos que se limiten de otra forma en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

Alquilo es un radical o parte de un radical es una cadena de carbono recta o ramificada (una o, si se desea y es posible, más veces), y es especialmente alquilo C₁-C₇, tal como alquilo C₁-C₄, en particular alquilo C₁-C₄ ramificado, tal como isopropilo. El término "inferior" o "C₁-C₇-" define un grupo funcional con hasta y que incluye máximo 7, especialmente hasta y que incluye máximo 4, átomos de carbono, dicho grupo funcional es de cadena recta o ramificada (una o más veces) y unido mediante un carbono terminal o no terminal. Alquilo inferior o C₁-C₇, por ejemplo, es n-pentilo, n-hexilo o n-heptilo o preferiblemente alquilo C₁-C₄, tal como metilo, etilo, n-propilo, sec-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, en particular metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo. En particular, alquilo C₁-C₇ es metilo, etilo, propilo, o isopropilo. En una realización alquilo C₁-C₇ es metilo o etilo.

El Arilo, como un radical o parte de un radical, por ejemplo es un arilo mono- o bicíclico con 6 a 22 átomos de carbono, tal como fenilo, indenilo, indanilo o naftilo, en particular fenilo. El arilo C₆₋₁₀ sustituido es, por ejemplo, arilo C₆₋₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo uno a tres sustituyentes) independientemente seleccionados de, por ejemplo, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ y halo. En una realización, el arilo C₆₋₁₀ sustituido es arilo C₆₋₁₀ sustituido por halo, tal como para-clorofenilo.

El alcoxi, como un radical o parte de un radical, es, por ejemplo, alcoxi C₁-C₇ y es, por ejemplo, metoxi, etoxi, npropiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, tert-butiloxi y también incluye los radicales pentiloxi, hexiloxi y heptiloxi correspondientes. Se prefiere el alcoxi C₁-C₄.

Halo o halógeno es preferiblemente fluoro, cloro, bromo o yodo, más preferiblemente cloro.

40 En las fórmulas de la presente solicitud el término " " sobre un C-sp³ indica la estequiometría absoluta, en cualquiera de (R) o (S).

En las fórmulas de la presente solicitud el término " " sobre un C-sp³ indica la estequiometría absoluta, en cualquiera de (R) o (S).

45 En las fórmulas de la presente solicitud el término " " sobre un C-sp³ representa una mezcla racémica, por lo tanto significa un centro quiral en donde el estereoisómero (S) y el estereoisómero (R) están en una relación 50:50.

En las fórmulas de la presente solicitud el término "Ph" significa fenilo.

El término “quiral”, como se utiliza aquí, se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse sobre su socio de imagen especular, mientras que el término “aquiral” se refiere a moléculas que se superponen sobre su socio de imagen especular. Cualquier posible enantiómero puro o mezcla de enantiómeros, diastereoisómeros puros o una mezcla de diastereoisómeros se abarcan por la presente invención. En una realización, el término quiral se refiere a una mezcla de enantiómeros enriquecida enantioméricamente. El término “enriquecida enantioméricamente”, como se utiliza aquí, se refiere a una mezcla de enantiómeros en donde la cantidad de un enantiómero es mayor que el 50%. En otra realización el término quiral se refiere a una mezcla de diastereoisómeros enriquecidos. El término “enriquecido diastereoméricamente”, como se utiliza aquí, se refiere a una mezcla de diastereoisómeros en donde la cantidad de un diastereoisómero es mayor que el 50%.

En una realización adicional el término quiral, como se utiliza aquí, se refiere a una “mezcla diastereomérica”, en particular, una mezcla de diastereoisómeros (R, R*) y (S, R*) o (R, S*) y (S, S*), en donde R y S se refieren a la configuración absoluta del carbono asimétrico de una molécula que contiene el grupo carboxilo y R* y S* se refieren a la configuración absoluta del carbono asimétrico de una molécula que contiene amina. Un compuesto de fórmula (II) por lo tanto, puede ser una mezcla de diastereoisómeros como se define aquí.

El término “cristalización”, como se utiliza aquí, se refiere a un proceso mediante el cual un único diastereoisómero se cristaliza preferiblemente a partir de una mezcla diastereoisomérica, como se define aquí. De esta manera, la cristalización se refiere, en una realización, al proceso para cristalizar preferiblemente el diastereoisómero (R, R*) o (S, R*) de la mezcla de (R, R*) y (S, R*), como se definió anteriormente. En otra realización, la cristalización se refiere al proceso de cristalizar preferiblemente el diastereoisómero (R, S*) o (S, S*) de la mezcla de (R, S*) y (S, S*), como se definió anteriormente.

El término “resolver”, como se emplea aquí, se refiere a la conversión de una mezcla 50:50 de diastereoisómeros (R, R*) y (S, R*) o (R, S*) y (S, S*), como se definió anteriormente, en una mezcla enriquecida en cualquiera de uno de los diastereoisómeros. Una mezcla enriquecida es, de esta manera, una que contiene una mayor abundancia o la proporción de un diastereoisómero sobre el otro.

El término “reflujo” se refiere a la temperatura a la que hierve la mezcla de reacción, preferiblemente una temperatura de hasta 180° C, preferiblemente hasta 140° C.

Como se utiliza aquí, el término “temperatura ambiental” o “temperatura ambiente” significa una temperatura de 20 a 35° C, tal como de 20 a 25° C.

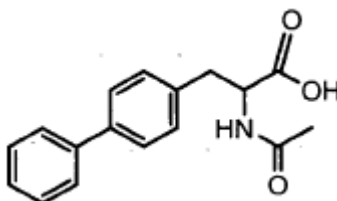
En vista de la estrecha relación entre los compuestos e intermedios en forma libre y en la forma de sus sales, que incluyen aquellas sales que se pueden utilizar como intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos o sales de los mismos, cualquier referencia a “compuestos”, “materiales de partida” e “intermedios” anteriormente y a continuación, se debe entender que se refieren también a una o más sales de los mismos o una mezcla de un compuesto libre, material intermedio o de partida correspondiente y una o más sales de los mismos, cada uno de los cuales está destinado a incluir también cualquier solvato, precursor metabólico tal como éster o amida, o sal de uno cualquiera o más de éstos, cuando sea apropiado y conveniente y si no se menciona explícitamente lo contrario. Se pueden obtener diferentes formas cristalinas y entonces también se incluyen. Se pueden formar sales cuando se presentan grupos formadores de sal, tal como grupos básicos o ácidos, que pueden existir en forma disociada por lo menos parcialmente, por ejemplo, en un rango de pH de 4 a 10 en soluciones acuosas, o se puede aislar especialmente en forma sólida, especialmente cristalina. En la presencia de grupos básicos (por ejemplo imino o amino), se pueden formar sales preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos. Dichos 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, o sulfónicos sulfámicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido benzoico, ácido metano- o etano-sulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico. En la presencia de radicales cargados negativamente, tales como carboxi o sulfo, las sales se pueden formar con bases, por ejemplo, sales metálicas o de amonio, tales como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, 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 un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, también se pueden formar sales internas. Las sales particularmente útiles incluyen sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, fosfórico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido toliltartárico, ácido benzoiltartárico, ácido orótico, ácido nicotínico, ácido metanosulfónico o ácido 4-metilbencenosulfónico de los compuestos de fórmula (I), (III) o (IV) y similares formadas a partir de la reacción con los reactivos anteriores. Los métodos para preparar las sales de adición de ácido se describen en la bibliografía, por ejemplo, en los capítulos correspondientes de “CRC Handbook

of Optical Resolutions via Diastomeric Salt Formation", D. Kozma, CRC Press 2002, in Acta Cryst, 2006, B62, 498-505 and in Synthesis, 2003, 13, 1965-1967.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, materiales de partida, intermedios, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos y similares, esta se destina a significar uno (preferido) más compuesto(s) únicos, sal(es), preparación farmacéutica(s), enfermedad(es), trastorno(s) o similares, cuando se utiliza el singular o artículo indefinido ("un", "una"), esto no se pretende excluir el plural, sino sólo preferiblemente significa "uno".

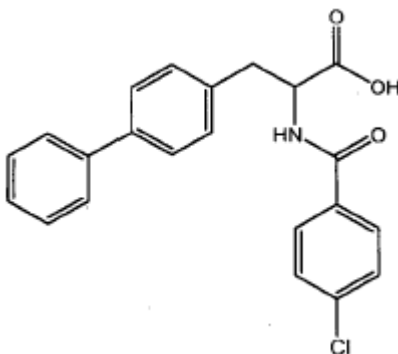
Se proporcionan en los siguientes Ejemplos las realizaciones particulares de la invención. Estos ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar el alcance de la misma, mientras que por otro lado representan realizaciones de las etapas de reacción, intermedios y/o el proceso de la presente invención preferidos. Ejemplo 1: preparación de ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico

Ejemplo 1: preparación de ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico



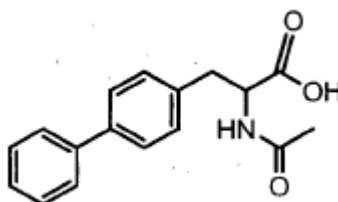
En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 40 g de ácido 2-acetilamino-2- (4-fenil bencil) malónico. Se agrega 1000 ml de agua y se conserva a temperatura de reflujo durante 48 horas. Se prueba para terminación de reacción con HPLC. Se enfría por debajo de temperatura ambiente y se filtra al vacío. Se seca en un horno a 90 a 100 grados C y presión normal. Después de secado, se obtiene 31.1 g de ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 89.9%. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆):1.82, 2.89-2.93, 3.08-3.12, 4.45-4.50, 7.33-7.37, 7.44-7.47, 7.58-7.60, 7.64-7.66, 8.26-8.28, 12.75; MS(m/z):224.07(100), 167.14(56), 165.16(26), 282.94([MH⁺],1).

Ejemplo 2: preparación de ácido 2-(N-para-clorobenzoli) amino-3-bifenil propanoico



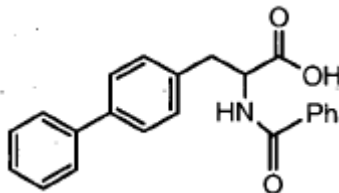
Se toman 20 g de ácido 2- (N-para-clorobenzoli) amino-2- (4-fenil bencil) malónico, y se coloca en un horno de secado a 105 grados C y presión normal durante 12 horas. Se prueba para terminación de reacción con HPLC. Se obtienen 16.4 g del producto seco, ácido 2- (N-para-clorobenzoli) amino-3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 94.8%. ¹H RMN (500MHz,DMSO-d₆):3.12-3.17, 3.25-3.29, 4.66-4.71, 7.32-7.35, 7.42-7.45, 7.54-7.57, 7.58-7.60, 7.62-7.64, 7.86-7.88, 8.89-8.91, 12.963; MS(m/z):224.0(100), 167.1(55),165.1(21), 139.1(10), 111.1(5), 378.8([MH⁺],1).

Ejemplo 3: preparación de ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico



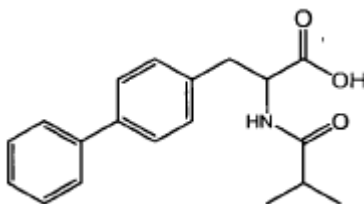
En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 20 g de ácido 2-acetilamino-2- (4-fenil bencil) malónico. Se agrega 100 ml de xileno y se conserva a temperatura de reflujo durante 3 horas. Se prueba para terminación de reacción con HPLC. Se enfría por debajo de temperatura ambiente y se filtra al vacío. Se seca en un horno a 90 a 100 grados C y presión normal. Después de secado, se obtiene 15.6 g de ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 90.2%. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 1.

Ejemplo 4: preparación de ácido 2- (N-formil fenil) amino-3-bifenil propanoico



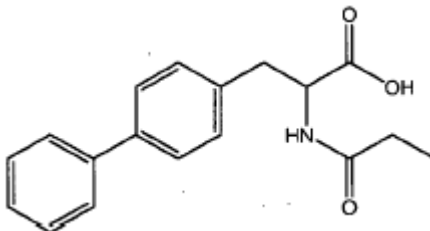
En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 40 g de ácido 2-(N-formil fenil) amino-2 (fenil bencil) malónico. Se agrega 2100 ml de N, N-dimetil formamida (DMF) y se conserva a temperatura de reflujo durante 40 horas. Se prueba para terminación de reacción con HPLC. Se enfría por debajo de temperatura ambiente y se filtra al vacío. Se seca en un horno a 90 a 100 grados C y presión normal. Después de secado, se obtiene 32.8 g de ácido 2-(N-formil fenil) amino-3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 92.8%. ¹H RMN (500MHz,DMSO-d₆): 3.12-3.17, 3.23-3.27, 4.65-4.70, 7.31-7.33, 7.34-7.45, 7.46-7.48, 7.58-7.60, 7.62-7.64, 7.83-7.84, 8.77-8.79, 12.85; MS(m/z):224.0(100), 167.1(34),165.1(15), 105.1(10), 77.2(18), 344.8([MH⁺],1).

Ejemplo 5: preparación de ácido 2- (N-isopropil formil) amino-3-bifenil propanoico



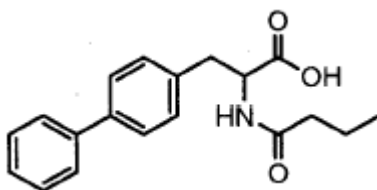
En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 20 g de ácido (2-(N-isopropil formil) amino-2 (fenil bencil) malónico. Se agrega 200 ml de 1,3-diclorobenceno, se calienta a temperatura de reflujo y se conserva a temperatura durante 25 horas. Se prueba para terminación de reacción con HPLC. Se enfría por debajo de temperatura ambiente y se filtra al vacío. Se seca en un horno a 90 a 100 grados C y presión normal. Después de secado, se obtiene 16.3 g de ácido 2-(N-isopropil formil) amino-3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 94.2%. ¹H RMN (500MHz,DMSO-d₆): 0.87-0.88, 2.37-2.43, 2.89-2.94, 3.09-3.13, 4.44-4.48, 7.31-7.36, 7.43-7.46, 7.57-7.59, 7.63-7.65, 8.01-8.08, 12.71; MS(m/z):224.0(100), 167.1(38), 165.2(16), 310.9([MH⁺],1).

Ejemplo 6: preparación de ácido 2-propionil amino-3-bifenil propanoico



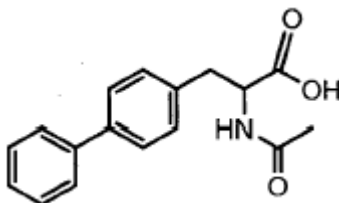
En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 20 g de ácido 2-propionil amino-2-(4-bencifenil) malónico. Se agrega 100 ml de nitrobenzeno, se calienta a temperatura de reflujo, y se conserva a temperatura durante 2 horas. Se prueba para terminación de reacción con HPLC. Se enfría por debajo de temperatura ambiente y se filtra al vacío. Se seca en un horno a 90 a 100 grados C y presión normal. Después de secado, se obtiene 15.8 g de ácido 2-propionil amino-3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 92.1%. ¹H RMN (500MHz,DMSO-d₆): 0.93, 2.06-2.11, 2.88-2.93, 3.08-3.12, 4.44-4.49, 7.32-7.36, 7.44-7.47, 7.58-7.59, 7.64-7.66, 8.15-8.16, 12.72; MS(m/z): 224.0(100), 167.1(45), 165.1(20),296.9([MH⁺],1).

Ejemplo 7: preparación de ácido 2-butilil amino-3-bifenil propanoico



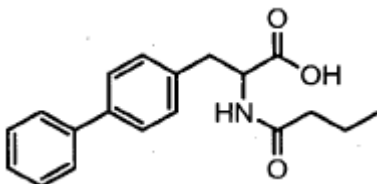
En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 20 g de ácido 2-butiril amino-2-(4-bencifenil) malónico. Se agrega 100 ml de 1-metil-2-pirrolidona (NMP), se calienta a temperatura de reflujo, se conserva a temperatura durante 15 horas. Se prueba para terminación de reacción con HPLC. Se enfría por debajo de temperatura ambiente y se filtra al vacío. Se seca en un horno a 90 a 100 grados C y presión normal. Después de secado, se obtiene 16.0 g de ácido 2-butiril amino-3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 93.5%. ¹H RMN (500MHz,DMSO-d₆): 0.74-0.77, 1.42-1.46, 2.03-2.06, 2.87-2.92, 3.09-3.12, 4.46-4.51, 7.32-7.36, 7.43-7.47, 7.56-7.59, 7.63-7.65, 8.16-8.18, 12.70; MS(m/z):224.0(100), 167.1(39), 165.2(16), 310.9([MH⁺],1).

Ejemplo 8: preparación de ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico



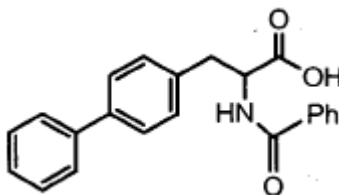
En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 40 g de ácido 2-acetilamino-2-(4-bencifenil) malónico. Se agrega 5 ml de etilbenceno y se conserva a temperatura a 80 grados C durante 48 horas. Se prueba para terminación de reacción con HPLC. Se enfría por debajo de temperatura ambiente y se filtra al vacío. Se seca en un horno a 90 a 100 grados C y presión normal. Después de secado, se obtienen 30.5 g de ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 87.6%. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 1.

Ejemplo 9: preparación de ácido 2-butiril amino-3-bifenil propanoico



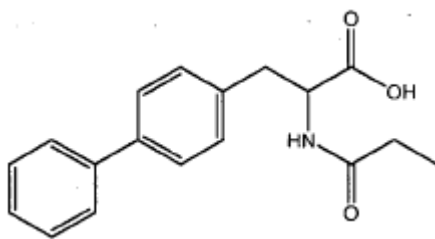
Se toman 20 g de ácido 2-butiril amino-2- (4-fenil bencil) malónico, y se coloca en un horno de secado a 165 grados C y presión normal durante 18 horas. Se prueba para terminación de reacción con HPLC. Se obtienen 14.3 g de producto seco de ácido 2-butiril amino- 3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 90.3%. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 7.

Ejemplo 10: preparación de ácido 2- (N-formil fenil) amino-3-bifenil propanoico



Se toman 20 g de ácido 2- (N-formil fenil) amino-2-(4-fenil bencil) malónico, y se coloca en un horno de secado a 80 grados C y presión normal durante 12 horas. Se prueba para terminación de reacción con HPLC. Se obtienen 12.7 g del producto, ácido 2- (N-formil fenil) amino-3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 91.7%. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 4.

Ejemplo 11: preparación de ácido 2-propionil amino-3-bifenil propanoico



Se toman 20 g de ácido 2-propionil amino-2-(4-fenil bencil) malónico, y se coloca en un horno de secado a 250 grados C y presión normal durante 12 horas. Se prueba para terminación de reacción con HPLC. Se obtienen 15.4 g de producto seco de ácido 2-propionil amino-3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 89.8%. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 6.

Los productos de los ejemplos anteriores (1 a 11) se utilizan como reactivos en la etapa de reacción posterior (etapa b).

Ejemplo 12: preparación de sal de (S)-1-fenetilamina de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico

En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 300 ml de etanol y 10 g de ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Se calienta hasta aumentar la temperatura y disolver el compuesto. Se agrega 4 g de S-1-fenetilamina. Se enfría por debajo de 10 grados C. Se conserva a temperatura durante 0.5 horas. Se filtra al vacío. Se obtiene producto crudo húmedo de sal de (S)-1-fenetilamina de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico.

Luego, se agrega el producto crudo húmedo de sal de (S)-1-fenetilamina de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico a una botella de reacción limpia y seca. Se agrega 100 ml de etanol. Se calienta para aumentar la temperatura hasta reflujo. Se enfría por debajo de 0 grados C. Se filtra al vacío. Se seca en un horno de secado durante 8 horas a 50 a 60 grados C. Se obtienen 5.7 g del producto. Relación de rendimiento: 39.9%.

Ejemplo 13: preparación de sal de (S)-1-fenetilamina de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico

En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 300 ml de metanol y 10 g de ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Se calienta hasta aumentar la temperatura y disolver el compuesto. Se agrega 3 g de S-1-fenetilamina. Se enfría por debajo de 30 grados C. Se conserva a temperatura durante 0.5 horas. Se filtra al vacío. Se obtiene producto crudo húmedo sal de (S)-1-fenetilamina de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico.

Luego, se agrega el producto crudo húmedo de sal de (S)-1-fenetilamina de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico a una botella de reacción limpia y seca. Se agrega 100 ml de metanol. Se calienta para aumentar la temperatura hasta reflujo. Se enfría por debajo de 30 grados C. Se filtra al vacío. Se seca en un horno de secado durante 8 horas a 50 a 60 grados C. Se obtiene 5.5 g del producto. Relación de rendimiento: 38.5%.

Ejemplo 14: preparación de sal de (S)-1-fenetilamina de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico

En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 300 ml de etanol, 30 ml de agua de grifo, y 10 g de ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Se calienta hasta aumentar la temperatura y disolver el compuesto. Se agrega 3 g de S-1-fenetilamina. Se enfría por debajo de 35 grados C. Se conserva a temperatura durante 1 hora. Se filtra al vacío. Se obtiene producto crudo húmedo de sal de (S)-1-fenetilamina de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico.

Luego, se agrega el producto crudo húmedo de sal de (S)-1-fenetilamina de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico a una botella de reacción limpia y seca. Se agrega 100 ml de etanol. Se calienta para aumentar la temperatura hasta reflujo. Se enfría por debajo de 35 grados C. Se filtra al vacío. Se seca en un horno de secado durante 8 horas a 50 a 60 grados C. Se obtiene 5.8 g del producto. Relación de rendimiento: 40.6%.

Ejemplo 15: preparación de sal de (R)-1-fenetilamina de ácido (L)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico

En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 634 ml de etanol y 10 g de ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Se calienta hasta aumentar la temperatura y disolver el compuesto. Se agrega 12.7 g de R-1-fenetilamina. Se enfría por debajo de 15 grados C. Se conserva a temperatura durante 0.5 horas. Se filtra al vacío. Se obtiene producto crudo húmedo de sal de (R)-1-fenetilamina de ácido (L)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico.

Luego, se agrega el producto crudo húmedo de sal de (R)-1-fenetilamina de ácido (L)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico a una botella de reacción limpia y seca. Se agrega 200 ml de metanol. Se calienta para aumentar la

temperatura hasta reflujo. Se enfría por debajo de 20 grados C. Se filtra al vacío. Se seca en un horno de secado durante 8 horas a 50 a 60 grados C. Se obtiene 6.0 g del producto. Relación de rendimiento: 42.0%.

Ejemplo 16: preparación de sal de (S)-2-amino-2-fenil acetamida de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico

5 En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 380 ml de metanol y 10 g de ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Se calienta hasta aumentar la temperatura y disolver el compuesto. Se agrega 9.2 g de S-2-amino 2-fenil acetamida. Se enfría por debajo de 40 grados C. Se conserva a temperatura durante 0.5 horas. Se filtra al vacío. Se obtiene producto crudo húmedo de sal de (S)-2-amino 2-fenil acetamida de ácido (D)-2- acetilamino-3-bifenil propanoico.

10 Luego, se agrega el producto crudo húmedo de sal de (S)-2-amino 2-fenil acetamida de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico a una botella de reacción limpia y seca. Se agrega 100 ml de etanol. Se calienta para aumentar la temperatura hasta reflujo. Se enfría por debajo de 30 grados C. Se filtra al vacío. Se seca en un horno de secado durante 8 horas a 50 a 60 grados C. Se obtiene 5.7 g del producto. Relación de rendimiento: 39.8%.

Ejemplo 17: preparación de sal de (R)-2-amino N-metil 2-fenil acetamida de ácido (L)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico

15 En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 127 ml de isopropanol, y 10 g de ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Se calienta hasta aumentar la temperatura y disolver el compuesto. Se agrega 2.9 g de R-2-amino N-metil 2-fenil acetamida. Se enfría por debajo de -10 grados C. Se conserva a temperatura durante 1 hora. Se filtra al vacío. Se obtiene producto crudo húmedo de sal de (R)-2-amino N-metil 2-fenil acetamida de ácido (L)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico.

20 Luego, se agrega el producto crudo húmedo de sal de (R)-2-amino N-metil 2-fenil acetamida de ácido (L)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico a una botella de reacción limpia y seca. Se agrega 100 ml de etanol. Se calienta para aumentar la temperatura hasta reflujo. Se enfría por debajo de 40 grados C. Se filtra al vacío. Se seca en un horno de secado durante 8 horas a 50 a 60 grados C. Se obtiene 6.1 g del producto. Relación de rendimiento: 42.7%.

25 **Ejemplo 18:** preparación de sal de (R)-2-amino N, N-dimetil-2-fenil acetamida de ácido (L)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico

30 En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 400 ml de etanol y 10 g de ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Se calienta hasta aumentar la temperatura y disolver el compuesto. Se agrega 5 g de R-2-amino N, N-dimetil-2-fenil acetamida. Se enfría por debajo de 25 grados C. Se conserva a temperatura durante 0.5 horas. Se filtra al vacío. Se obtiene producto crudo húmedo sal de (R)-2-amino N, N-dimetil-2-fenil acetamida de ácido (L)- 2-acetilamino-3-bifenil propanoico.

35 Luego, se agrega el producto crudo húmedo de sal de (R)-2-amino N, N-dimetil- 2-fenil acetamida de ácido (L)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico a una botella de reacción limpia y seca. Se agrega 100 ml de etanol. Se calienta para aumentar la temperatura hasta reflujo. Se enfría por debajo de 0 grados C. Se filtra al vacío. Se seca en un horno de secado durante 8 horas a 50 a 60 grados C. Se obtiene 4.9 g del producto. Relación de rendimiento: 38.7%.

Ejemplo 19: preparación de sal de amina de acetato de (S)-amino-fenil-etilo de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico

40 En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 300 ml de isopropanol, 100 ml de agua de grifo, y 10 g de ácido 2-acetilamino- 3-bifenil propanoico. Se calienta hasta aumentar la temperatura y disolver el compuesto. Se agrega 3.5 g de éter de S-amino-fenilacético. Se enfría por debajo de 0 grados C. Se conserva a temperatura durante 0.5 horas. Se filtra al vacío. Se obtiene producto crudo húmedo de sal de amina de acetato de (S)-amino-fenil-etilo de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico.

45 Luego, se agrega el producto crudo húmedo de sal de amina de acetato de (S)-amino-fenil-etilo de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico a una botella de reacción limpia y seca. Se agrega 100 ml de metanol. Se calienta para aumentar la temperatura hasta reflujo. Se enfría por debajo de 30 grados C. Se filtra al vacío. Se seca en un horno de secado durante 8 h a 50 a 60 grados C. Se obtiene 5.6 g del producto. Relación de rendimiento: 39.0%.

Ejemplo 20: preparación de sal de amina de acetato de (S)-amino-fenil- metilo de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico

En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 300 ml de metanol, 30 ml de agua de grifo, y 10 g de ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Se calienta hasta aumentar la temperatura y disolver el compuesto. Se agrega 10 g de S-amino-fenil- metil acetato. Se enfría por debajo de -5 grados C. Se conserva a temperatura durante 1 hora. Se filtra al vacío. Se obtiene producto crudo húmedo de sal de amina de acetato de (S)-amino-fenil- metilo de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico.

Luego, se agrega el producto crudo húmedo de sal de (S)-amino-fenil-metil acetato amina de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico a una botella de reacción limpia y seca. Se agrega 100 ml de etanol. Se calienta para aumentar la temperatura hasta reflujo. Se enfría por debajo de 35 grados C. Se filtra al vacío. Se seca en un horno de secado durante 8 horas a 50 a 60 grados C. Se obtiene 6.0 g del producto. Relación de rendimiento: 41.5%.

Ejemplo 21: preparación de sal de amina de acetato de (R)-amino-fenil- isopropilo de ácido (L)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico

En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 300 ml de etanol y 10 g de ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Se calienta hasta aumentar la temperatura y disolver el compuesto. Se agrega 15 g de amina de acetato R-amino-fenil- isopropilo. Se enfría por debajo de 20 grados C. Se conserva a temperatura durante 0.5 horas. Se filtra al vacío. Se obtiene producto crudo húmedo de sal de amina de acetato de (R)-amino-fenil- isopropilo de ácido (L)-2- acetilamino-3-bifenil propanoico.

Luego, se agrega el producto crudo húmedo de sal de amina de acetato de (R)-amino-fenil- isopropilo de ácido (L)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico a una botella de reacción limpia y seca. Se agrega 100 ml de etanol. Se calienta para aumentar la temperatura hasta reflujo. Se enfría por debajo de 20 grados C. Se filtra al vacío. Se seca en un horno de secado durante 8 horas a 50 a 60 grados C. Se obtiene 5.2 g del producto. Relación de rendimiento: 36.5%.

Ejemplo 22: preparación de sal de (R)-2-amino N, N-dimetil- 2-fenil -acetamida de ácido (L)-2-propionil amino-3-bifenil propanoico

En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 400 ml de etanol y 10 g de ácido 2-propionil amino-3-bifenil propanoico. Se calienta hasta aumentar la temperatura y disolver el compuesto. Se agrega 5 g de R-2-amino N, N-dimetil-2-fenil acetamida. Se enfría por debajo de 25 grados C. Se conserva a temperatura durante 0.5 horas. Se filtra al vacío. Se obtiene producto crudo húmedo de sal de (R)-2-amino N, N-dimetil-2-fenil-acetamida de ácido (L)-2-propionil amino-3-bifenil propanoico.

Luego, se agrega el producto crudo húmedo de sal de (R)-2-amino N, N-dimetil- 2-fenil-acetamida de ácido (L)-2-propionil amino-3-bifenil propanoico a una botella de reacción limpia y seca. Se agrega 100 ml de etanol. Se calienta para aumentar la temperatura hasta reflujo. Se enfría por debajo de 0 grados C. Se filtra al vacío. Se seca en un horno de secado durante 8 horas a 50 a 60 grados C. Se obtiene 4.8 g del producto. Relación de rendimiento: 32.7%.

Ejemplo 23: preparación de sal de amina de acetato de (S)-amino-fenil-etilo de ácido (D)-2-butilil amino-3-bifenil propanoico

En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 300 ml de isopropanol, 100 ml de agua de grifo, y 10 g de ácido 2-butilil amino- 3-bifenil propanoico. Se calienta hasta aumentar la temperatura y disolver el compuesto. Se agrega 3.5 g de acetato de S-amino-fenil-etilo. Se enfría por debajo de 0 grados C. Se conserva a temperatura durante 0.5 horas. Se filtra al vacío. Se obtiene producto crudo húmedo de sal de amina de acetato de (S)-amino-fenil-etilo de ácido (D)-2-butilil amino-3-bifenil propanoico.

Luego, se agrega el producto crudo húmedo de sal de amina de acetato de (S)-amino-fenil-etilo de ácido (D)-2-butilil amino-3-bifenil propanoico a una botella de reacción limpia y seca. Se agrega 100 ml de metanol. Se calienta para aumentar la temperatura hasta reflujo. Se enfría por debajo de 30 grados C. Se filtra al vacío. Se seca en un horno de secado durante 8 horas a 50 a 60 grados C. Se obtiene 4.3 g del producto. Relación de rendimiento: 31.5%.

Ejemplo 24: preparación de sal de amina de acetato de (S)-amino-fenil- metilo de ácido (D)-2- (N-formil fenil) amino-3-bifenil propanoico

En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 300 ml de metanol, 30 ml de agua de grifo, y 10 g de ácido 2-(N-formil fenil) amino-3-bifenil propanoico. Se calienta hasta aumentar la temperatura y disolver el compuesto. Se agrega 10 g de acetato de S-aminofenil- metilo. Se enfría por debajo de -5 grados C. Se conserva a temperatura durante 1 hora. Se filtra al vacío. Se obtiene producto crudo húmedo de sal de amina de acetato de (S)-amino-fenil-metilo de ácido (D)-2-(N-formil fenil) amino-3-bifenil propanoico.

Luego, se agrega el producto crudo húmedo de sal de amina de acetato de (S)-amino-fenilmetilo de ácido (D)-2- (N-formil fenil) amino-3-bifenil propanoico a una botella de reacción limpia y seca. Se agrega 100 ml de etanol. Se calienta para aumentar la temperatura hasta reflujo. Se enfría por debajo de 35 grados C. Se filtra al vacío. Se seca en un horno de secado durante 8 horas a 50 a 60 grados C. Se obtiene 5.0 g del producto. Relación de rendimiento: 38.6%.

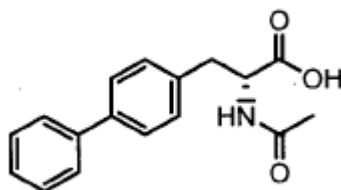
Ejemplo 25: preparación de sal de amina de acetato de (R)-amino-fenilisopropilo de ácido (L)-2- (N-para-clorobenzoli) amino-3-bifenil propanoico

En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 300 ml de etanol y 10 g de ácido 2- (N-para-clorobenzoli) amino-3-bifenil propanoico. Se calienta hasta aumentar la temperatura y disolver el compuesto. Se agrega 15 g de amina de acetato R-amino-fenil- isopropilo. Se enfría por debajo de 20 grados C. Se conserva a temperatura durante 0.5 horas. Se filtra al vacío. Se obtiene producto crudo húmedo de sal de amina de acetato de (R)-amino-fenil- isopropilo de ácido (L)-2- (N-para-clorobenzoli) amino-3-bifenil propanoico.

Luego, se agrega el producto crudo húmedo de sal de amina de acetato de (R)-aminofenil- isopropilo de ácido (L)-2- (N-para-clorobenzoli) amino-3-bifenil propanoico a una botella de reacción limpia y seca. Se agrega 100 ml de etanol. Se calienta para aumentar la temperatura hasta reflujo. Se enfría por debajo de 20 grados C. Se filtra al vacío. Se seca en un horno de secado durante 8 horas a 50 a 60 grados C. Se obtiene 4.5 g del producto. Relación de rendimiento: 30.5%.

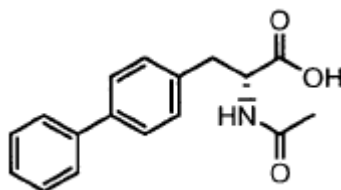
Los productos de los ejemplos anteriores (12-25) se utilizan como reactivos en la etapa de reacción subsecuencial (etapa c).

Ejemplo 26: preparación de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico



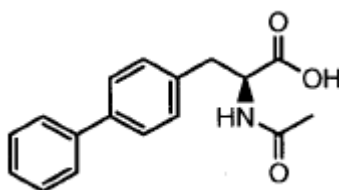
En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 200 ml de etanol y 10 g de sal de (S)-1-fenetilamina de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Temperatura elevada a 50 grados C. Se instila 3.5 g de ácido clorhídrico. Se conserva a temperatura durante 1 hora. Se enfría por debajo de 0 a 5 grados C. Se filtra al vacío. Se obtiene 6.5 g del producto ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 93.7%. ¹H RMN (500MHz,DMSO-d₆): 1.81, 2.87-2.92, 3.07-3.11, 4.43-4.48, 7.32-7.36, 7.44-7.47, 7.58-7.60, 7.64-7.66, 8.25-8.26, 12.74; MS(m/z):224.0(100), 167.1(56), 165.2(26), 282.9([MH⁺],1).

Ejemplo 27: preparación de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico



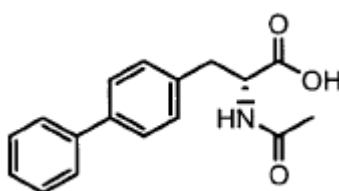
En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 100 ml de agua de grifo y 10 g de sal de (S)-1-fenetilamina de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Se eleva la temperatura a 60 grados C. Se instila 2.5 g de ácido sulfúrico. Se conserva a temperatura durante 10 min. La solución de reacción se enfría lentamente por debajo de 0 a 5 grados C. Se filtra al vacío. Se obtiene 6.5 g del producto ácido (D)-2-acetilamino- 3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 92.9%. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 26.

Ejemplo 28: preparación de ácido (L)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico



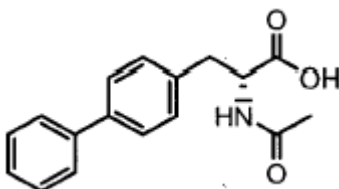
- En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 50 ml de tetrahidrofurano y 10 g de sal de (R)-1-fenetilamina de ácido (L)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Se eleva la temperatura a 40 grados C. Se instila 3.5 g de ácido clorhídrico. Se conserva a temperatura durante 1 hora. Se enfría por debajo de 10 a 20 grados C. Se filtra al vacío. Se obtiene 6.4 g del producto ácido (L)-2-acetilamino- 3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 91.4%. 1 H RMN (500MHz,DMSO-d6): 1.82, 2.88-2.93, 3.08-3.12, 4.45-4.50, 7.33-7.36, 7.44-7.47, 7.58-7.60, 7.65-7.66, 8.26-8.28, 12.76; MS(m/z):224.0(100), 167.1(54), 165.1(26), 282.9 ([MH⁺],1).

Ejemplo 29: preparación de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico



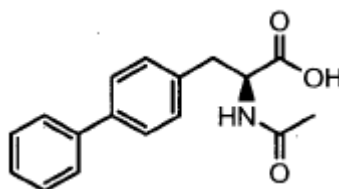
- En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 253 ml de metanol y 10 g de sal de (S)-1-fenetilamina de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Temperatura elevada a 95 grados C. Se instila 9.8 g de ácido fosfórico. Se conserva a temperatura durante 5 horas. Se enfría por debajo de 0 a 5 grados C. Se filtra al vacío. Se obtiene 6.3 g del producto ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 90.7%. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 26.

- Ejemplo 30:** preparación de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico

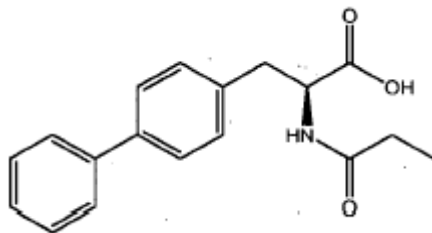


- En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 25 ml de isopropanol y 10 g de sal de (S)-1-fenetilamina de ácido (D)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Se eleva la temperatura a 10 grados C. Se instila 4.5 g de ácido oxálico. Se conserva a temperatura durante 10 min. La solución de reacción se enfría lentamente por debajo de 0 a 5 grados C. Se filtra al vacío. Se obtiene 6.7 g del producto ácido (D)-2-acetilamino- 3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 95.7%. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 26.

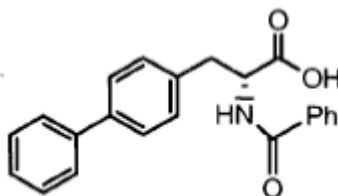
Ejemplo 31: preparación de ácido (L)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico



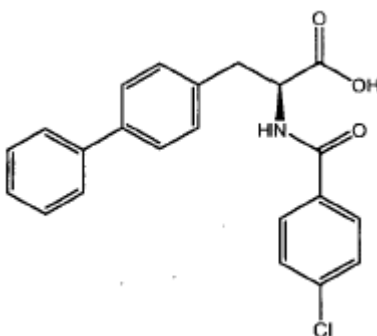
- En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 100 ml de tetrahidrofurano y 10 g de sal de (R)-1-fenetilamina de ácido (L)-2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Se eleva la temperatura a 40 grados C. Se instila 3.5 g de ácido clorhídrico. Se conserva a temperatura durante 4 horas. Se enfría por debajo de 10 a 20 grados C. Se filtra al vacío. Se obtiene 6.6 g del producto ácido (L)-2-acetilamino- 3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 94.3%. Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 28.

Ejemplo 32: preparación de ácido (L)-2-propionil amino-3-bifenil propanoico

En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 200 ml de metanol y 10 g de sal de (R)-2-amino N, N-dimetil-2-fenil-acetamida de ácido (L)-2-propionil amino-3-bifenil propanoico. Se eleva la temperatura a 90 grados C. Se instila 15 g de ácido cítrico. Se conserva a temperatura durante 5 horas. Se enfría por debajo de 0 a 5 grados C. Se filtra al vacío. Se obtiene 6.4 g del producto ácido (L)-2-propionil amino-3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 91.8%. ¹H RMN (500MHz,DMSO-d6): 0.91-0.94, 2.06-2.11, 2.88-2.93, 3.08-3.12, 4.44-4.49, 7.32-7.36, 7.44-7.47, 7.57-7.59, 7.64-7.66, 8.15-8.16, 12.72; MS(m/z):224.1 (100), 167,1 (46), 165,1 (20), 296.9([MH⁺],1).

Ejemplo 33: preparación de ácido (D)-2- (N-formil fenil) amino-3-bifenilpropionico

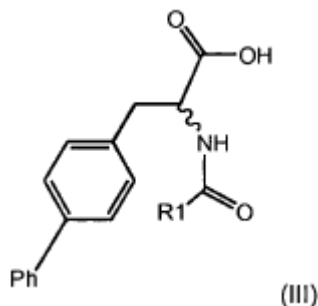
En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 25 ml de isopropanol y 10 g de sal de amina de acetato de (S)-amino-fenil- metilo de ácido (D)-2- (N-formil fenil) amino-3- bifenil propanoico. Se eleva la temperatura a 10 grados C. Se instila 4 g de ácido acético. Se conserva a temperatura durante 30 min. La solución de reacción se enfría lentamente por debajo de 0 a 5 grados C. Se filtra al vacío. Se obtiene 6.0 g del producto ácido (D)-2- (N-formil fenil) amino-3-bifenilpropionico. Relación de rendimiento: 89.7%. ¹H RMN (500MHz,DMSO- d6): 3.11-3.16, 3.23-3.26, 4.64-4.69, 7.31-7.33, 7.34-7.45, 7.46-7.48, 7.58-7.60, 7.62-7.64, 7.82-7.84, 8.77-8.78, 12.83; MS(m/z): 224.0(100), 167.1(30),165.1(16), 105.1(7), 77.1(15),344.8([MH⁺],1).

Ejemplo 34: preparación de ácido (L)-2- (N-para-clorobenzoli) amino-3-bifenil propanoico

En una botella de reacción limpia y seca, se agrega 100 ml de tetrahidrofurano y 10 g de amina de acetato de (R)-amino-fenil- isopropilo de ácido (L)-2- (N-para-clorobenzoli) amino-3-bifenil propanoico. Se eleva la temperatura a 40 grados C. Se instila 5 g de ácido fórmico. Se conserva a temperatura durante 2.5 horas. Se enfría por debajo de 10 a 20 grados C. Se filtra al vacío. Se obtiene 5.3 g del producto, ácido (L)-2- (N-para-clorobenzoli) amino-3-bifenil propanoico. Relación de rendimiento: 87.6%. ¹H RMN (500MHz,DMSOd6): 3.10-3.14, 3.26-3.30, 4.61-4.66, 7.13-7.34, 7.39-7.44, 7.52-7.56, 7.61-7.63, 7.84-7.86, 8.75-8.77; MS(m/z):224.1(100), 167.1(40), 165.1(15), 139.1(5), 111.1(6), 378.9([MH⁺],1).

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (III), o sal del mismo,

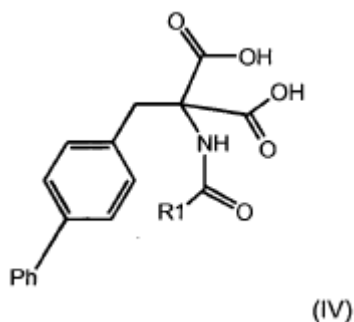


en donde

- 5 R1 es alquilo C₁-C₇, tal como metilo o etilo; o es arilo C₆-C₁₀ no sustituido tal como fenilo; o es arilo C₆-C₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o halo, tal como para-clorofenilo;

que consiste de

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV), o sal del mismo,



10

en donde

R1 es como se define para el compuesto de la fórmula (III),

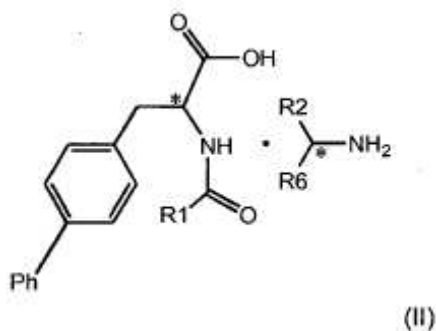
bajo condiciones de reacción de descarboxilación que se alcanzan al calentar,

para proporcionar el compuesto de la fórmula (III).

- 15 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se alcanzan las condiciones de reacción de descarboxilación al calentar a una temperatura de 80 grados C a 250 grados C.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la reacción de descarboxilación se lleva a cabo en un solvente seleccionado de agua, tolueno, xileno, etilbenceno, clorobenceno, diclorobenceno, nitrobenceno, N,N-dimetil formamida (DMF) y 1-metil-2-pirrolidona (NMP) y a la temperatura de reflujo de dicho solvente.

- 20 4. Un método para preparar un compuesto quiral de la fórmula (II),



en donde

5 R1 es alquilo C₁-C₇, tal como metilo o etilo; o es arilo C₆-C₁₀ no sustituido, tal como fenilo; o es arilo C₆-C₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o halo, tal como para-clorofenilo;

R2 es alquilo C₁-C₇, tal como metilo; o es R₃R₄NC(=O)- o R₅OC(=O)-, en donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₇; y R₅ es alquilo C₁-C₇;

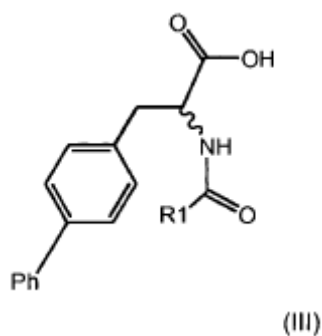
R6 es arilo C₆-C₁₀, tal como fenilo, y

“*” significa un centro quiral con estequiometría absoluta (R) o (S),

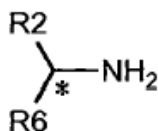
10 que comprende

hacer reaccionar

un compuesto de la fórmula (III), o sal del mismo,



en donde R1 es como se define para el compuesto de la fórmula (II), con una amina quiral de la fórmula (V)



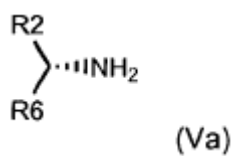
15

en donde R2 y R6 son como se define para el compuesto de la fórmula (II), y

“*” significa un centro quiral con estequiometría absoluta (R) o (S);

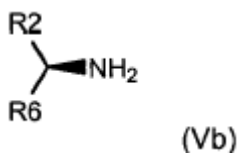
y resolver la mezcla diastereomérica resultante a través de cristalización para proporcionar el compuesto de la fórmula (II).

20 5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la amina quiral de la fórmula (V) es de la fórmula (Va)



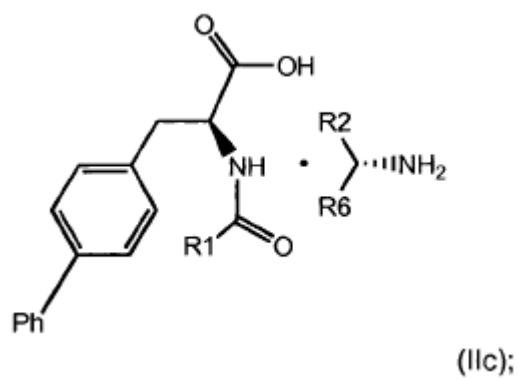
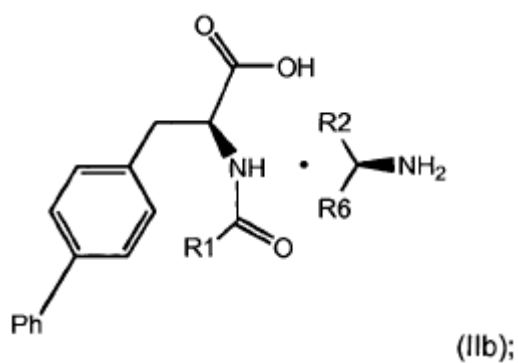
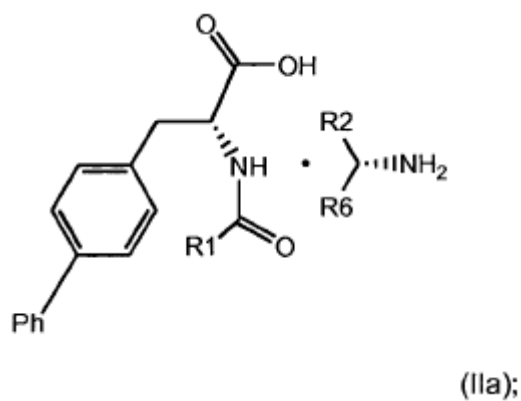
o

es de la fórmula

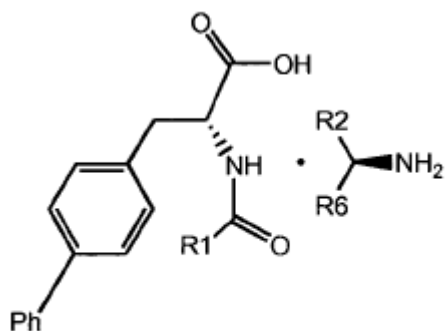


5 en donde R2 y R6 son como se define en la reivindicación 3.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto quiral de la fórmula (II) es de la fórmula



o

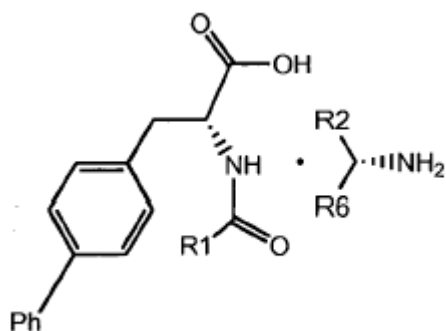


(IId),

en donde

R1, R2 y R6 son como se define en la reivindicación 3.

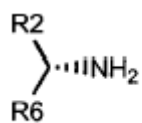
- 5 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto quiral de la fórmula (II) es de la fórmula (IIa),



(IIa)

en donde

R1, R2 y R6 son como se define en la reivindicación 3; y la amina quiral de la fórmula (V) es de la fórmula (Va)



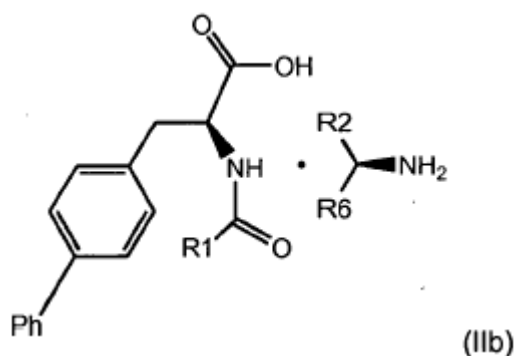
(Va)

10

en donde

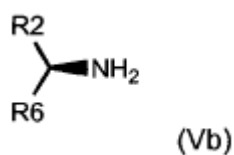
R1, R2 y R6 son como se define en la reivindicación 3.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto quiral de la fórmula (II) es de la fórmula (IIb),



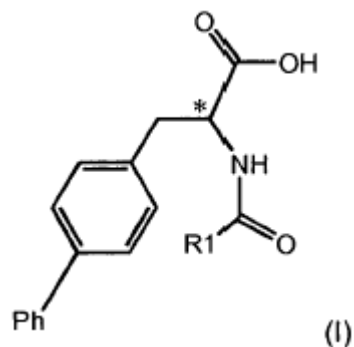
en donde

R1, R2 y R6 son como se define en la reivindicación 3; y la amina quiral de la fórmula (V) es de la fórmula (Vb)



5 en donde R2 y R6 son como se define en la reivindicación 3.

9. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (I), o sal del mismo,



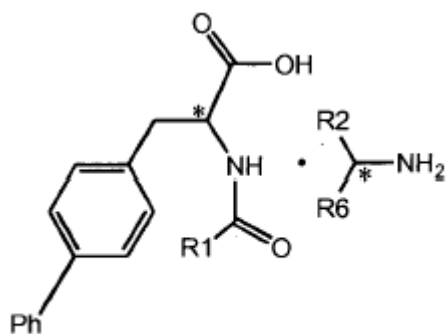
en donde

10 R1 es alquilo C₁-C₇, tal como metilo o etilo; o es arilo C₆-C₁₀ no sustituido tal como fenilo; o es arilo C₆-C₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o halo, tal como para-clorofenilo; y

“*” significa un centro quiral con estequiometría absoluta (R) o (S),

que comprende

tratar un compuesto de la fórmula (II),



(II)

en donde

5 R1 es alquilo C₁-C₇, tal como metilo o etilo; o es arilo C₆-C₁₀ no sustituido tal como fenilo; o es arilo C₆-C₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o halo, tal como para-clorofenilo;

R2 es alquilo C₁-C₇, tal como metilo; o es R³R⁴NC(=O)- o R⁵OC(=O)-, en donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₇; y R⁵ es alquilo C₁-C₇;

R6 es arilo C₆-C₁₀, tal como fenilo, y

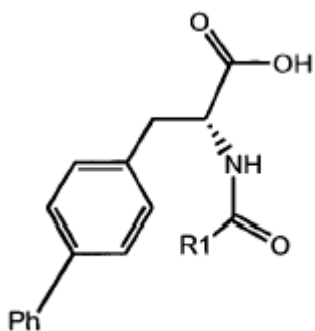
“*” significa un centro quiral con estequiometría absoluta (R) o (S),

10 con un reactivo ácido

para proporcionar el compuesto de la fórmula (I).

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el reactivo ácido es un ácido inorgánico o un ácido orgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido fórmico o ácido acético.

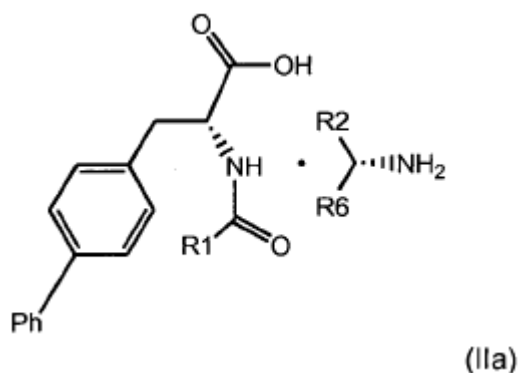
15 11. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en donde el compuesto quiral de la fórmula (I) es de la fórmula (Ia),



(Ia)

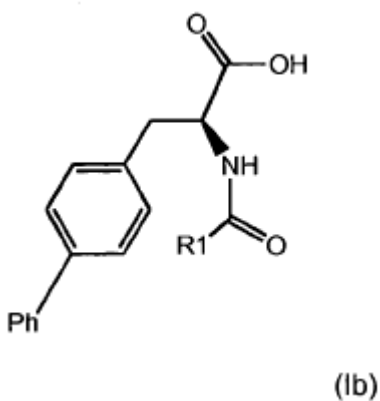
en donde R1 es como se define en la reivindicación 8; y

el compuesto quiral de la fórmula (II) es de la fórmula (IIa)



en donde R1, R2 y R6 son como se define en la reivindicación 8.

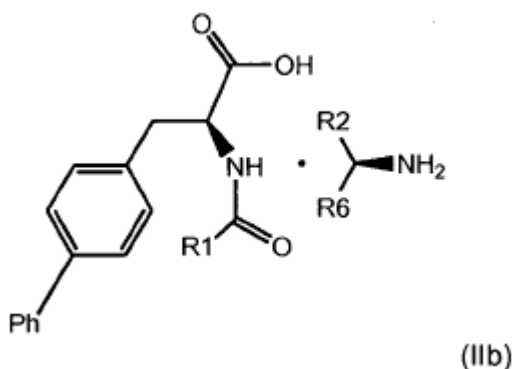
12. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en donde el compuesto quiral de la fórmula (I) es de la fórmula (Ib),



5

en donde R1 es como se define en la reivindicación 8; y

el compuesto quiral de la fórmula (II) es de la fórmula (IIb)



en donde R1, R2 y R6 son como se define en la reivindicación 8.

10 13. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I), como se define en la reivindicación 9, que comprende las etapas de

i) preparar el compuesto de la fórmula (III), como se define en la reivindicación 1, de acuerdo con el proceso definido en las reivindicaciones 1, 2 o 3;

15 ii) preparar el compuesto de la fórmula (II), como se define en la reivindicación 4, de acuerdo con uno cualquiera de los procesos definidos en las reivindicaciones 4 a 8, preferiblemente de acuerdo con el proceso definido en la reivindicación 7; y

iii) obtener el compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con uno cualquiera de los procesos definidos en las reivindicaciones 9 a 12, preferiblemente de acuerdo con el proceso definido en la reivindicación 11.

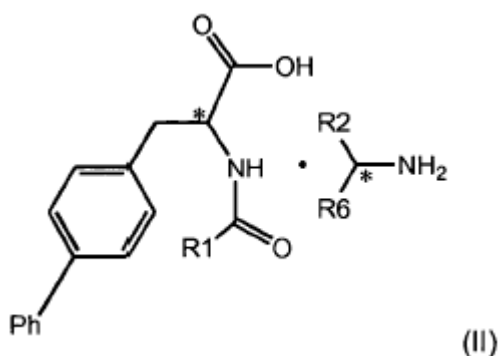
14. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I), como se define en la reivindicación 9,

que comprende las etapas de

5 i) preparar el compuesto de la fórmula (II), como se define en la reivindicación 4, de acuerdo con uno cualquiera de los procesos definidos en las reivindicaciones 4 a 8, preferiblemente de acuerdo con el proceso definido en la reivindicación 7; y

ii) obtener el compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con uno cualquiera de los procesos definidos en las reivindicaciones 9 a 12, preferiblemente de acuerdo con el proceso definido en la reivindicación 11.

10 15. Un compuesto quiral de la fórmula (II),



en donde

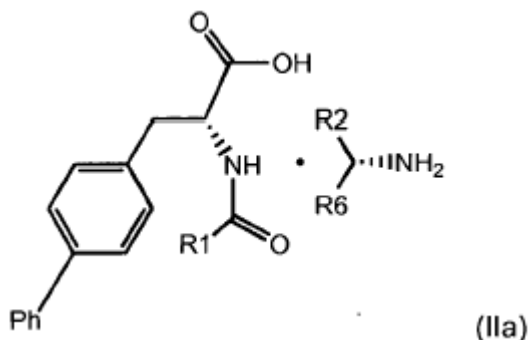
15 R1 es alquilo C₁-C₇, tal como metilo o etilo; o es arilo C₆-C₁₀ no sustituido, tal como fenilo; o es arilo C₆-C₁₀ sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ o halo, tal como para-clorofenilo;

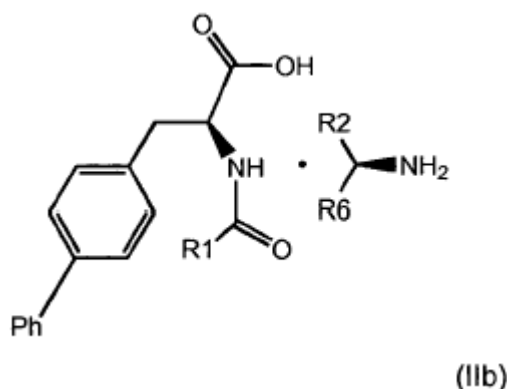
R2 es alquilo C₁-C₇, tal como metilo; o es R₃R₄NC(=O)- o R₅OC(=O)-, en donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁-C₇; y R₅ es alquilo C₁-C₇;

R6 es arilo C₆-C₁₀, tal como fenilo, y

“*” significa un centro quiral con estequiometría absoluta (R) o (S),

20 preferiblemente en donde el compuesto de la fórmula (II) es de la fórmula (IIa) o (IIb),





en donde

R1, R2 y R6 son como se definió anteriormente.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R6 es fenilo.

5 17. El uso de un compuesto de acuerdo con reivindicaciones 15 o 16, en la síntesis de un compuesto que comprende una estructura de ácido, o éster de ácido γ-amino-δ- bifenil-α-metilalcanoico.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el compuesto es ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil- 4-amino-(2R)-metilbutanoico o una sal o éster de ácido del mismo.

10 19. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el compuesto es éster de etilo de ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4- amino-(2R)-metil butanoico o sal del mismo.

20. Un proceso para preparar éster de etilo de ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil butanoico, o una sal del mismo, que comprende la fabricación del compuesto de la fórmula (II), o sal del mismo, como se define en las reivindicaciones 15 o 16.

15 21. Un proceso para preparar éster de etilo de ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil butanoico, o una sal del mismo, que comprende la fabricación del compuesto de la fórmula (IIa), o sal del mismo, como se define en las reivindicaciones 15 o 16.