

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 372**

51 Int. Cl.:

C07C 269/04 (2006.01)

C07C 269/06 (2006.01)

C07C 271/16 (2006.01)

C07C 271/18 (2006.01)

C07C 271/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2008 E 08718382 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2137139**

54 Título: **Procedimiento de desacetilación de alfa-aminoacetales**

30 Prioridad:

11.04.2007 FR 0702633

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

23.12.2014

73 Titular/es:

WEYLCHEM LAMOTTE (100.0%)

Rue du Flottage, BP 1

60350 Trosly Breuil , FR

72 Inventor/es:

ALBALAT, MURIEL;

PRIMAZOT, GÉRALDINE;

WILHELM, DIDIER y

VALLEJOS, JEAN-CLAUDE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 525 372 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

Procedimiento de desacetilación de alfa-aminoacetales

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de α -aminoaldehídos N-protegidos mediante desacetilación del grupo funcional acetal de los correspondientes α -aminoacetales N-protegidos.

- 5 En particular, la invención se refiere a un procedimiento para la desacetilación del grupo funcional acetal de α -aminoacetales ópticamente activos sin una pérdida significativa del exceso enantiomérico con el fin de obtener los α -aminoaldehídos ópticamente activos correspondientes, al tiempo que se conserva la estabilidad óptica.

10 α -aminoacetales y, en particular, α -aminoacetales ópticamente activos son compuestos que son muy ventajosos como precursores directos, mediante desacetilación del grupo funcional acetal de α -aminoaldehídos ópticamente activos.

α -aminoaldehídos ópticamente activos son compuestos comúnmente utilizados como reaccionantes quirales en síntesis totales de productos biológicamente activos. Sin embargo, esta familia de productos no está comercialmente disponible.

- 15 Esto se debe, por un lado, a que los α -aminoaldehídos son compuestos que tienen estabilidades ópticas y químicas limitadas, lo que les hace difícil de sintetizar. Específicamente, la estabilidad de estos productos depende de la naturaleza del medio de reacción y de la temperatura de almacenamiento, pero, en particular, de la naturaleza del grupo protector para el grupo funcional amina. Estos compuestos son sólo accesibles en la forma N-protegida con el fin de aumentar su estabilidad durante su síntesis y las reacciones en las que están implicados. La elección de la naturaleza del grupo protector es esencial a este respecto.

- 20 Por otro lado, las vías de síntesis descritas con la mayor frecuencia para la preparación de α -aminoaldehídos utilizan α -aminoácidos (formación intermedia de una amida Wenreib, reducción parcial selectiva del grupo funcional ácido carboxílico o los correspondientes ésteres, o la reducción completa en alcoholes β -aminoalcoholes y re-oxidación parcial). Estos métodos de preparación exhiben diversas desventajas tales como condiciones de reacción con un uso industrial limitado, reaccionantes caros, y similares. La principal limitación de estas síntesis es la limitada disponibilidad de los reaccionantes de partida, a saber los ácidos α -aminoácidos naturales.
- 25

El uso de α -aminoacetales N-protegidos, en forma racémica o en la forma ópticamente activa, como precursores de α -aminoaldehídos N-protegidos haría posible superar un gran número de los problemas arriba mencionados.

- 30 Una etapa de desacetilación del grupo funcional acetal en N-Boc- α -aminoacetales con 3 equivalentes molares de yoduro de trimetilsililo se ha descrito en S.E. Denmark et al., Synlett, 1993, 5, 359-361. Sin embargo, se observa una pérdida de actividad óptica para la mayoría de los productos sometidos a ensayo.

Del mismo modo, K.R. Muralidharan et al., Tetrahedron Lett., 1994, 35, 7489-7492 desacetilaron el grupo funcional acetal de N-benciloxicarbonil- α -aminoacetales quirales en DMSO acuoso para acceder a N-benciloxicarbonil- α -aminoaldehídos ópticamente activos. La desacetilación tiene lugar sin racemización, pero en condiciones de funcionamiento rigurosas (reflujo en DMSO acuoso, purificación en una columna de resolución instantánea).

- 35 Las condiciones de funcionamiento descritas en la técnica anterior para acceder a α -aminoaldehídos ópticamente activos mediante desacetilación del grupo funcional acetal de α -aminoacetales ópticamente activos, por lo tanto, no son satisfactorios para la obtención de estos productos a escala industrial.

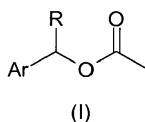
- 40 Por lo tanto, el problema técnico a resolver consiste en proporcionar un procedimiento para la preparación de α -aminoaldehídos N-protegidos, en forma racémica o en la forma ópticamente activa, a partir de los correspondientes α -aminoacetales, al tiempo que se conserva la protección del grupo funcional amino y, si es apropiado, al tiempo que se mantiene la actividad óptica en el caso de α -aminoacetales ópticamente activos, que pueden emplearse en la industria.

- 45 Se ha encontrado ahora que mediante la combinación de la elección de un grupo protector específico para el grupo funcional amina con un agente de desacetilación adecuado, es posible llevar a cabo la desacetilación del grupo funcional acetal bajo condiciones suaves y sin una pérdida significativa del exceso enantiomérico, por una parte, y sin desproteger el grupo funcional amina, por otra parte, lo que hace posible obtener compuestos estables.

De hecho, se ha encontrado que el uso de otros grupos protectores para la protección del grupo funcional amina tales como, por ejemplo, bencilo o terc.-butoxicarbonilo (*t*-Boc) no permite obtener este resultado.

La materia objeto de la invención es, por lo tanto, en un primer aspecto, un procedimiento para la preparación de α -aminoaldehídos N-protegidos, en la forma racémica u ópticamente activa, que comprende las etapas de:

- 5 - proteger el grupo funcional amina de los correspondientes α -aminoacetales, con un grupo arilalquiloxycarbonilo de fórmula general (I):



en la que:

- R representa un hidrógeno, un grupo fenilo o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,
- 10 - Ar representa un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo antrilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, fenilo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, nitro, ciano o metilsulfinilo, y
- desacetilar el grupo funcional acetal de dichos α -aminoacetales N-protegidos utilizando ácido fórmico.

Preferiblemente, Ar representa un grupo fenilo y R representa un hidrógeno.

- 15 La expresión "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado" se entiende que quiere dar a entender, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *terc.*-butilo, isobutilo, pentilo o hexilo.

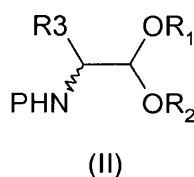
La expresión "alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado" se entiende que quiere dar a entender, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, *terc.*-butoxi, isobutoxi, pentoxi o hexoxi.

El término "halógeno" se entiende que quiere dar a entender los átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 20 Se puede hacer mención, como ejemplos de grupo arilalquiloxycarbonilo de fórmula general (I), a benciloxycarbonilo, 4-fenilbenciloxycarbonilo, 2-metilbenciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 4-etoxibenciloxycarbonilo, 4-fluorobenciloxycarbonilo, 4-clorobenciloxycarbonilo, 3-clorobenciloxycarbonilo, 2-clorobenciloxycarbonilo, 2,4-diclorobenciloxycarbonilo, 4-bromobenciloxycarbonilo, 3-bromobenciloxycarbonilo, 4-nitrobenciloxycarbonilo, 4-cianobenciloxycarbonilo, 4-metilsulfinilbenciloxycarbonilo, 9-antrilmetiloxycarbonilo o difenilmetiloxycarbonilo.

- 25 De acuerdo con un aspecto preferido, el grupo arilalquiloxycarbonilo de fórmula general (I) es un grupo benciloxycarbonilo (Cbz).

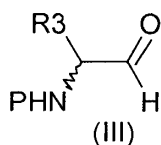
De acuerdo con una primera alternativa del procedimiento de acuerdo con la invención, se hace uso de α -aminoacetales N-protegidos, en forma racémica, de fórmula (II):



- 30 en la que

- R₁ y R₂, que son idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado o bien R₁ y R₂ se unen para formar un grupo de 1,3-dioxolan-2-ilo que está no sustituido o está sustituido en las posiciones 4 y/o 5 con uno o más sustituyentes alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados o un grupo 1,3-dioxan-2-ilo que está no sustituido o está sustituido en las posiciones 4 y/o 5 y/o 6 con uno o más sustituyentes alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados;
- R₃ representa un hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado; un grupo alquenilo C₂-C₁₂; un grupo alquinilo C₂-C₁₂; un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀; un grupo cicloalquenilo C₃-C₁₀; un grupo cicloalquilalquilo en el que los grupos cicloalquilo y alquilo son como se definen arriba; un grupo heterocicloalquilo que incluye 3 a 10 átomos; un grupo heterocicloalquilalquilo en el que los grupos heterocicloalquilo y alquilo son como se definen arriba; un grupo arilo C₆-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico; un grupo heteroarilo que incluye 5 a 14 átomos; un grupo arilalquilo o un grupo heteroarilalquilo, en el que los grupos arilo, heteroarilo y alquilo son como se definen arriba; un grupo C(=O)R₄, en el que R₄ representa un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo como se definen arriba, o R₄ representa un grupo OR₅, en que R₅ representa un hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₁₂, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃-C₁₀, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo como se define arriba, o R₄ representa un grupo NHR₆, en que R₆ representa un hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃-C₁₀, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo como se define arriba; estando todos los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo no sustituidos o sustituidos;
- P representa un grupo de fórmula (I) como se define arriba,

y el grupo funcional acetal se desacetila utilizando ácido fórmico con el fin de obtener los α-aminoaldehídos N protegidos, en forma racémica, de fórmula (III):



en la que R₃ y P son como se definen arriba.

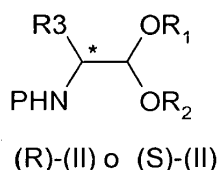
Preferiblemente, se hará uso de los compuestos de fórmula (II), en la que:

en la que

- R₁ y R₂, que son idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, en particular metilo o etilo;
- R₃ representa un grupo elegido de un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, que está sustituido o no sustituido; un grupo arilo C₆-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico, preferiblemente un grupo fenilo, que está sustituido o no sustituido; un grupo arilalquilo, en el que los grupos arilo y alquilo son como se definen arriba, preferiblemente bencilo, que está sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, preferiblemente un grupo ciclohexilo, que está sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilalquilo, en el que el grupo cicloalquilo y el grupo alquilo son como se definen arriba, preferiblemente un grupo ciclobutilmetilo;
- P representa Cbz.

Alternativamente, el procedimiento de acuerdo con la invención se puede emplear con el fin de obtener α-aminoaldehídos N-protegido ópticamente activos de fórmulas (R)-(III) y (S)-(III) con un buen rendimiento de la reacción y una buena pureza óptica a partir de los α-aminoacetales N-protegidos de las fórmulas R-(II) y (S)-(II).

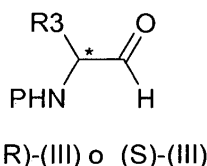
De acuerdo con esta alternativa, se hace uso de α -aminoacetales N-protegidos, en forma ópticamente activa, de fórmula (R)-(II) o (S)-(II)



en la que:

- 5
- el asterisco * indica que el átomo de C es un carbono asimétrico,
 - R_1 , R_2 y P son como se definen arriba para la fórmula (II),
 - R_3 representa los mismos valores como arriba, excepto H,

y el grupo funcional acetal se desacetila utilizando ácido fórmico con el fin de obtener los α -aminoaldehídos N-protegidos, en forma ópticamente activa, de fórmula (R)-(III) o (S)-(III):



10

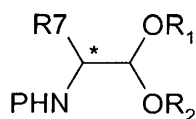
en la que:

- el asterisco * significa que el átomo de carbono es un carbono asimétrico,
- R_3 y P son como se definen arriba.

Preferiblemente, se hará uso de compuestos de fórmula (R)-(II) o (S)-(II) en la que:

- 15
- R_1 y R_2 , que son idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, en particular metilo o etilo;
 - R_3 representa un grupo seleccionado de un grupo alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado que está sustituido o no sustituido; un grupo arilo C_6 - C_{14} monocíclico, bicíclico o tricíclico que está sustituido o no sustituido, preferiblemente un grupo fenilo, que está sustituido o no sustituido; un grupo arilalquilo en el que los grupos arilo y alquilo son como se definen arriba, preferiblemente bencilo, que está sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo C_3 - C_{10} sustituido o no sustituido, preferiblemente un grupo ciclohexilo, que está sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilalquilo, en el que el grupo cicloalquilo y el grupo alquilo son como se definen arriba, preferiblemente un grupo ciclobutilmetilo;
 - P representa Cbz.
- 20
- 25
- De acuerdo con otra alternativa, el procedimiento de acuerdo con la invención se puede emplear con el fin de obtener α -aminoaldehídos N-protegidos ópticamente activos de fórmulas (R)-(V) y (S)-(V) con un buen rendimiento de la reacción y una buena pureza óptica a partir de los correspondientes α -aminoacetales N-protegidos ópticamente activos de fórmulas (R)-(IV) y (S)-(IV), cuya estabilidad óptica se mantiene.

De acuerdo con esta alternativa, se hace uso de α -aminoacetals N-protegidos, en forma ópticamente activa, de fórmula (R)-(IV) o (S)-(IV):

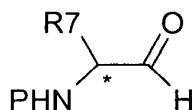


(R)-(IV) o (S)-(IV)

en la que:

- 5 - el asterisco * significa que el átomo de carbono es un carbono asimétrico,
- R_1 , R_2 y P son como se define arriba para la fórmula (II),
- R_7 representa un grupo alquilo C_1 - C_{12} , lineal o ramificado; un grupo alqueno C_2 - C_{12} ; un grupo alquino C_2 - C_{12} ; un grupo cicloalquilo C_3 - C_{10} ; un grupo cicloalqueno C_3 - C_{10} ; un grupo cicloalquilalquilo en el que los grupos cicloalquilo y alquilo son como se define arriba; un grupo heterocicloalquilo que incluye 3 a 10 átomos; un grupo heterocicloalquilalquilo, en el que los grupos heterocicloalquilo y alquilo son como se define arriba; un grupo arilalquilo, en el que el grupo arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico es un grupo arilo C_6 - C_{14} y el grupo alquilo es como se define arriba, un grupo heteroarilo en el que el grupo heteroarilo incluye 5 a 14 átomos y el grupo alquilo es como se define arriba; estando todos los radicales alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo anteriores no sustituidos o sustituidos,

y el grupo funcional acetal se desacetila utilizando ácido fórmico con el fin de obtener los α -aminoaldehídos N-protegidos, en la forma ópticamente activa, de fórmula (R)-(V) o (S)-(V):



R-(V) o S-(V)

en la que:

- 20 - el asterisco * indica que el átomo de carbono es un carbono asimétrico;
- R_7 y P son como se definen arriba.

Preferiblemente, se hará uso de compuestos de fórmula (R)-(IV) o (S)-(IV) en la que:

- R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, en particular un grupo metilo o etilo;
- 25 - R_3 representa un grupo seleccionado de un grupo alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, que está sustituido o no sustituido; un grupo arilalquilo, en el que los grupos arilo y alquilo son como se definen arriba, preferiblemente un grupo bencilo, que está sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilo C_3 - C_{10} , preferiblemente un grupo ciclohexilo, que está sustituido o no sustituido; un grupo cicloalquilalquilo, en el que el grupo cicloalquilo y el grupo alquilo son como se definen anteriormente, preferiblemente un grupo ciclobutilmetilo;
- 30

- P representa Cbz.

En la presente invención, la expresión "conservada la estabilidad óptica" significa sin una pérdida significativa de exceso enantiomérico, en particular hasta aproximadamente 5% de pérdida, y más en particular sin pérdida de exceso enantiomérico alguna (dentro de los errores de medición) en el átomo de carbono marcado con un asterisco *.

Sustituyentes opcionales de los grupos R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se pueden seleccionar, independientemente, de los grupos halógeno, OH, NO₂, NH₂, SH, CO₂H, CN, SO₃H, CF₃, alcóxicarbonilo (o alquil-O-CO-), amida, alquil-N-CO-, alquilendioxo (u -O-alkileno-O-), alquilsulfinilo (o alquil-SO-), alquilsulfonilo (o alquil-SO₂-), alquilsulfonilcarbamoilo (o alquil-SO₂-NHC(=O)-), o alquiltio (alquil-S-), -O-cicloalquilo, acilo (o r-CO-), aciloxi, acilamino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, arilalquilamino, oxo (opcionalmente protegido en forma de un cetal cíclico o no cíclico), formilo (opcionalmente protegido en forma de un acetal cíclico o no cíclico), ariloxi, ariltio, heteroariltio, alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alqueno, alquino y alcoxi.

En los productos de fórmula (II), (III), (IV) o (V) y también para los sustituyentes, los grupos indicados tienen los siguientes significados:

- 15 - el grupo halógeno designa átomos de flúor, cloro, bromo o yodo;
- el grupo alquilo designa un grupo C₁-C₁₂ lineal o ramificado tal como los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, isopentilo, sec.-pentilo, terc.-pentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, sec.-hexilo, terc.-hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo o dodecilo, prefiriéndose grupos alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados;
- 20 - el grupo alqueno designa un grupo C₂-C₁₂ lineal o ramificado tal como los grupos etenilo o vinilo, propenilo o alilo, 1-propenilo, n-butenilo, isobutenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo o decenilo, prefiriéndose grupos alqueno C₂-C₄ lineales o ramificados;
- el grupo alquino designa un grupo C₂-C₁₂ lineal o ramificado tal como los grupos etinilo, propinilo o propargilo, butinilo, isobutinilo, 3-metilbut-2-ino, pentinilo o hexinilo, prefiriéndose grupos alquino C₂-C₄ lineales o ramificados;
- 25 - el grupo alcoxi designa un grupo C₁-C₁₂ lineal o ramificado tal como los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi (lineal, secundario o terciario), pentoxi, hexoxi o heptoxi, prefiriéndose grupos alcoxi C₁-C₆ lineales o ramificados;
- 30 - el grupo cicloalquilo designa un grupo carbocíclico C₃-C₁₀ monocíclico o bicíclico tal como los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
- el grupo cicloalqueno designa un grupo carbocíclico C₃-C₁₀ monocíclico o bicíclico que comprende al menos un doble enlace, tal como los grupos ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo;
- el grupo cicloalquilalquilo designa un grupo, en el que los restos cicloalquilo y alquilo tienen los significados arriba indicados tal como los grupos ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclopropilmetilo o ciclohexilmetilo;
- 35 - el grupo arilo designa un grupo carbocíclico C₆-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico, insaturado, tal como los grupos fenilo, naftilo, indenilo, y más particularmente, el grupo fenilo;
- el grupo arilalquilo designa un grupo, en el que los residuos arilo y alquilo tienen los significados arriba mencionados tales como los grupos bencilo, feniletilo, 2-feniletilo o naftilmetilo;
- 40 - el grupo heterocicloalquilo designa un grupo carbocíclico monocíclico o bicíclico, que incluye 3 a 10 átomos, que está interrumpido por uno o más heteroátomos idénticos o diferentes, seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre tal como los grupos dioxolanilo, dioxanilo, ditiolanilo, tioxolanilo, oxiranilo, piperazinilo,

- piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo o tiazolidinilo;
- el grupo heterocicloalquilalquilo designa un grupo en el que los residuos heterocicloalquilo y alquilo tienen los significados mencionados anteriormente;
- 5 - el grupo heteroarilo designa un grupo carbocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, insaturado o parcialmente insaturado, que está interrumpido por uno o más heteroátomos idénticos o diferentes, seleccionados de los átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre, y que incluye 5 a 14 de átomos tal como los grupos furilo (por ejemplo 2-furilo), tienilo (por ejemplo 2-tienilo o 3-tienilo), pirrolilo, diazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, 3- ó 4-isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, piridilo (por ejemplo 2- ó 3- ó 4-piridilo), pirimidilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tetrazolilo, benzotienilo (por ejemplo 3-benzotienilo), benzofuranilo, indolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cromanilo o naftiridinilo;
- 10 - el grupo heteroarilalquilo designa un grupo, en el que los residuos heteroarilo y alquilo tienen los significados arriba mencionados;
- 15 - el grupo alquil-O-CO- designa un grupo C₂-C₁₂ lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo tiene el significado arriba indicado;
- el grupo alquilenos designa un grupo hidrocarbonado C₁-C₆ divalente, lineal o ramificado tal como metileno, etileno, propileno e isopropileno;
- el grupo -O-alquilenos-O- designa un grupo alquilo C₁-C₆, en el que el grupo alquilenos tiene el significado arriba indicado;
- 20 - el grupo alquil-SO- designa un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo tiene el significado arriba indicado;
- el grupo alquil-SO₂- designa un grupo C₁-C₁₂ lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo tiene el significado arriba indicado;
- 25 - el grupo alquilsulfonilcarbamoilo designa un grupo C₂-C₁₂, lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo tiene el significado arriba indicado;
- el grupo alquiltio designa un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado, en el que el grupo alquilo tiene el significado arriba indicado tal como metiltio, etiltio, isopropiltio y heptiltio;
- el grupo -O-cicloalquilo designa un grupo, en el que el grupo cicloalquilo tiene el significado arriba indicado;
- 30 - el grupo r-CO- designa un grupo C₂-C₁₂ lineal o ramificado, en el que r representa un grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, teniendo estos grupos los valores arriba indicados tales como los grupos acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, valerilo, hexanoilo, acrililo y crotonoilo;
- el grupo aciloxi designa un grupo acril-O-, en el que el grupo acilo tiene el significado arriba indicado tal como acetoxi y propioniloxi;
- 35 - el grupo acilamino designa un grupo acril-N-, en el que el grupo acilo tiene el significado arriba indicado tal como acetamido;
- el grupo alquilo-N-CO- designa un grupo en el que el grupo alquilo tiene el significado arriba indicado;
- los grupos alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino o arilalquilamino designan grupos, en los que los grupos alquilo y arilo tienen los significados arriba indicados;

- el grupo ariloxi designa un grupo aril-O-, en el que el grupo arilo tiene el significado arriba indicado tal como fenoxi o naftiloxi;
- el grupo ariltio designa un grupo aril-S-, en el que el grupo arilo tiene el significado arriba indicado tal como feniltio o naftiltio;
- 5 - el grupo heteroariltio designa un grupo heteroaril-S-, en el que el grupo heteroarilo tiene el significado arriba indicado tal como el grupo tiofenetio.

La etapa de protección del grupo funcional amina con el grupo P y más particularmente con el grupo benciloxicarbonilo (Cbz) puede llevarse a cabo mediante aplicación o adaptación de los métodos descritos en la bibliografía tal como en la obra *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, páginas 531-540. Esta reacción tiene lugar generalmente en presencia de un cloroformiato tal como cloroformiato de bencilo, en una cantidad entre 1 y 1,5 equivalentes molares, preferiblemente en una cantidad equimolar, y de una base tal como hidróxido de sodio, trietilamina, bicarbonato sódico o carbonato de potasio, en una cantidad entre 1 y 1,5 equivalentes molares de base, y preferiblemente 1,2 equivalentes molares de la base, en un disolvente inerte o una mezcla de disolventes inertes, preferiblemente en medio de dos fases tal como tolueno/agua o metil-terc.-butil-éter (MTBE)/agua, a una temperatura entre -15 °C y la temperatura ambiente, durante un tiempo entre 1 h y 24 h.

La etapa de desacetilación con ácido fórmico se puede llevar a cabo bajo las siguientes condiciones preferidas:

- el ácido fórmico se utiliza en una proporción de 1 a 30 equivalentes molares, preferiblemente de 20 y 25 equivalentes molares,
- 20 - la desacetilación se lleva a cabo, opcionalmente, en presencia de agua en una cantidad entre 0,01 y 0,1 equivalentes en peso con respecto al ácido fórmico, preferiblemente de 0,05 equivalentes en peso,
- la temperatura oscila entre 0 y 50 °C, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 40 °C,
- la presión oscila entre la presión atmosférica y 40 kPa,
- el tiempo es de entre 1 h y 24 h.

Los α -aminoacetales racémicos utilizados como material de partida en el procedimiento de la invención se pueden preparar mediante la adaptación de los métodos descritos en la bibliografía, por ejemplo a partir de acetales α -halogenados, seguida de aminación tal como se describe, a modo de indicación, en *Heterocyclic Compounds* (1962), 3425, *J. Chem. Soc.*, 1957, 2146-2158, *J. Med. Chem.*, 1987, 30 (1), 150-156 y *J. Org. Chem.*, 1981, 46 (8), 1575-1585. También se pueden obtener a partir de α -aminoácidos, seguido de la formación de una amida de Weinreb, reducción y acetilación tal como se describe en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2002, 12 (4), 701-704 y el documento WO 9822496.

El documento FR 2 843 112 describe la adición de compuestos organometálicos a derivados de aminotriazol, haciendo posible la obtención de α -aminoacetales racémicos u ópticamente activos.

La reducción de derivados de oxima de α -cetoacetales descrita en *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1978, 15 (4), 665-670 y el documento EP 3 672 42 también hace posible obtener α -aminoacetales racémicos.

α -aminoacetales ópticamente activos se pueden obtener también mediante adaptación de métodos conocidos en la bibliografía tales como, por ejemplo, a partir de α -aminoácidos, seguido de la formación de una amida de Weinreb, reducción con un hidruro y acetalización, según se describe en *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41(32) 6131-6135, documentos WO 9822496 y WO 9614857, o mediante reducción para dar el alcohol, re-oxidación para dar el aldehído y acetalización, según como se describe en *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41(32), 6131-6135, documentos EP 291 234 y EP 249 349.

También se puede hacer uso de la reducción asimétrica de iminas ópticamente activas descritas en el documento EP 374 647. También se describen otras rutas de inducción asimétrica tal como el método SAMP/RAMP (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1993), 32(3), 418-421) o también el uso de aminotriazoles quirales (documento FR 2 843 112).

En general, cualquier procedimiento conocido para la preparación de un α -aminoacetal ópticamente activo es adecuado para la invención tal como el procedimiento de reducción Rosenmund descrito, en particular, en Tetrahedron (1974), 30(23/24), 4233-4237.

5 Los compuestos de fórmula (II), R-(II), S-(II), (III), R-(III) o S-(III) se pueden emplear para la preparación de productos que tienen una actividad farmacológica. Estos compuestos son de uso particular para la preparación del inhibidor de proteasa SCH-503034 descrito, por ejemplo, en el documento WO 2005087721 y, de manera muy particular, para la preparación de los compuestos intermedios 10.10 (éster *terc.*-butilico del ácido 2-carbamoyl-1-ciclobutilmetil-2-hidroxiethylcarbámico) o 10.11 (hidrocloruro de 3-amino-4-ciclobutil-2-hidroxiethylbutiramida).

10 La invención se refiere también, de acuerdo con un aspecto adicional, a los compuestos de fórmula (II), R-(II) o S-(II) como se definen arriba, en los que R_1 y R_2 , que son idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo C_1 - C_{12} lineal o ramificado, preferiblemente un grupo metilo, P representa un grupo benciloxycarbonilo (Cbz) y R_3 representa un grupo cicloalquilalquilo, en el que el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C_3 - C_{10} , y el grupo alquilo lineal o ramificado es un grupo alquilo C_1 - C_{12} , preferiblemente el grupo ciclobutilmetilo.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención de un modo no limitante.

15 Los análisis por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se llevaron a cabo en un dispositivo Brücker AC200 en disolvente deuterados estándares ($CDCl_3$, d_6 -DMSO, y similares). Los análisis por cromatografía de gases (GC) se llevaron a cabo en un dispositivo Varian 3900 (detección FID) con una columna Chrompack (30 m/CP-SIL 8 CB-low bleed MS / 1 μ m/0,25 mm) y, como método de análisis: $T^{\circ}_{injection}$ 250 $^{\circ}C$ / $T^{\circ}_{detector}$ 300 $^{\circ}C$ programación del horno: 80 $^{\circ}C$ durante 1 min, luego 15 $^{\circ}C$ /min hasta 300 $^{\circ}C$ y mantenimiento a 300 $^{\circ}C$.

20 **Ejemplo 1**

1-isobutil-2,2-dimetoxietilcarbamato de bencilo

(Fórmula II: $R_1 = R_2 =$ metilo; $R_3 =$ isobutilo; $P =$ Cbz)

25 En un matraz de 100 ml de tres bocas, equipado con un condensador de reflujo, un embudo de goteo, un agitador magnético y un termómetro, se disuelven 5 g de 1-isobutil-2,2-dimetoxietilamina (31 mmol, 1 eq.mol.) en una mezcla de MTBE (25 g)/ H_2O (15 g) en presencia de carbonato de potasio (2,6 g, 18 mmol, 0,6 eq.mol.). El medio se coloca a una temperatura entre 0 $^{\circ}C$ y 5 $^{\circ}C$. A esta mezcla de reacción se añade gota a gota una disolución de cloroformiato de bencilo (5,29 g, 31 mmol, 1 eq.mol.) en MTBE (10 g). Al final de la adición, la mezcla se mantiene a una temperatura entre 0 $^{\circ}C$ y 5 $^{\circ}C$ durante 30 min, y luego se llevó lentamente a una temperatura de 20-25 $^{\circ}C$. El medio se mantiene agitado a esta temperatura y el cambio en la reacción se vigila mediante análisis de GC.

30 El medio de reacción se decanta y la fase orgánica se concentra. Se obtienen 8,85 g de 1-isobutil-2,2-dimetoxietilcarbamato de bencilo (aceite incoloro, rendimiento bruto = 97%).

- Fórmula empírica: $C_{16}H_{25}NO_4$

- Masa molar: 295,38 g mol $^{-1}$

- Análisis GC: $t_r = 18,1$ min

35 - RMN (200 MHz/ $CDCl_3$):

1H RMN: δ 0,84 (m, 6H, CH_3), 1,27 (m, 2H, CH_2), 1,59 (m, 1H, CH), 3,34 (s, 6H, CH_3), 3,8 (m, 1H, CH), 4,1 (s distorsionado, 1H, CH), 4,75 (d, 1H, NH_2), 5,03 (s, 2H, CH_2) y 7,1-7,3 (m, 5H, $H_{aromático}$) ppm.

^{13}C RMN: δ 21,82 (CH_3), 23,6 (CH_3), 24,59 (CH), 38,5 (CH_2), 50,8 (CH), 56,01 (CH_3), 56,16 (CH_3), 66,73 (CH_2), 106,63 (CH), 128,05-128,54-128,79 ($CH_{aromático}$), 136,72 ($C_{aromático}$) y 156,37 (C=O) ppm.

40

Ejemplo 2

Preparación de compuestos de fórmula (II) en la que:

$R_1 = R_2 =$ metilo o etilo

$R_3 =$ bencilo, isobutilo, fenilo, 4-metilbencilo, 2-feniletilo, ciclohexilo o $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$

5 P = Cbz

10 En un matraz de tres bocas de 50 ml, equipado con un condensador, un embudo de goteo, un agitador magnético y un termómetro, un α -aminoacetal correspondiente al α -aminoacetal N-protégido de fórmula (II) (0,005 mol, 1 eq. mol.) se disuelve en una mezcla de tolueno o MTBE (4 g)/H₂O (3 g) en presencia de carbonato de potasio (0,003 mol, 0,6 eq. mol.). El medio se coloca a una temperatura entre 0 °C y 5 °C. A este medio de reacción se añade gota a gota una disolución de cloroformiato de bencilo (0,005 mol, 1 eq. mol.) en tolueno o MTBE (1 g). Al final de la adición, el medio se mantiene a una temperatura entre 0 °C y 5 °C durante 30 min, y luego se lleva lentamente a una temperatura de 20-25 °C y se mantiene agitado a esta temperatura.

El medio de reacción se decanta y la fase orgánica se concentra. El producto esperado se obtiene con un rendimiento bruto de 70% a cuantitativo.

15 **1-bencil-2,2-dimetoxietilcarbamato de bencilo** (sólido blanco)

- Fórmula empírica: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

- Masa molar: 329,40 g mol⁻¹

- Análisis GC: $t_r = 25,1$ min

- RMN (200 MHz/ CDCl_3):

20 ¹H-RMN: δ 2,8 (m, 2H, CH₂), 3,31 (s, 3H, CH₃), 3,35 (s, 3H, CH₃), 4,05 (m, 2H, CH), 4,95 (m, 3H, CH₂ y NH), 5,03 (s, 2H, CH₂) y 7,0-7,35 (m, 10H, H_{aromático}) ppm.

¹³C-RMN: δ 36,13 (CH₂), 53,5 (CH), 55,69 (CH₃), 55,8 (CH₃), 66,67 (CH₂), 104,9 (CH), 126,45-129,39 (CH_{aromático}), 136,7-137,9 (C_{aromático}) y 156,13 (C=O) ppm.

1-fenil-2,2-dimetoxietilcarbamato de bencilo (sólido blanco)

25 - Fórmula empírica: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$

- Masa molar: 315,37 g mol⁻¹

- Análisis GC: $t_r = 22,8$ min

- RMN (200 MHz/ CDCl_3):

30 ¹H-RMN: δ 3,25 (s, 3H, CH₃), 3,32 (s, 3H, CH₃), 4,3 (d distorsionado, 1H, CH), 4,8 (d distorsionado, 1H, CH), 5 (s, 2H, CH₂), 5,6 (d distorsionado, 1H, NH) y 7,0-7,25 (m, 10H, H_{aromático}) ppm.

¹³C-RMN: δ 55,5 (CH₃), 57 (CH), 67 (CH₂), 106 (CH), 127-129 (CH_{aromático}), 136-138 (C_{aromático}) y 156 (C=O) ppm.

- Punto de fusión: p.f. = 71 °C

1-(4-metilbencil)-2,2-dimetoxietilcarbamato de bencilo (sólido blanco)

- Fórmula empírica: C₂₀H₂₅NO₄

- Masa molar: 343,43 g mol⁻¹

- 5 - Análisis GC: t_r = 26,4 min

- RMN (200 MHz/CDCl₃):

¹H-RMN: δ 2,2 (s, 3H, CH₃), 2,77 (m, 2H, CH₂), 3,28 (s, 3H, CH₃), 3,32 (s, 3H, CH₃), 4 (m, 1H, CH), 4,08 (d distorsionado, 1H, CH), 4,58 (s, 1H, NH), 4,95 (s, 2H, CH₂) y 7,1-7,3 (m, 9H, H_{aromático}) ppm.

- 10 ¹³C-RMN (DEPT 135): δ 20,88 (CH₃), 35,5 (CH₂), 53,4 (CH), 55,4 (CH₃), 55,5 (CH₃), 66,4 (CH₂), 104,6 (CH) y 126,8-129,1 (CH_{aromático}) ppm.

- Punto de fusión: p.f. = 80 °C

1-(2-feniletil)-2,2-dimetoxietilcarbamato de bencilo (sólido blanco)

- Fórmula empírica: C₂₀H₂₅NO₄

- Masa molar: 343,43 g mol⁻¹

- 15 - Análisis GC: t_r = 27,4 min

- RMN (200 MHz/CDCl₃):

¹H-RMN: δ 1,7 (m, 1H, sistema AB, CH₂), 1,9 (m, 1H, sistema AB, CH₂), 2,7 (m, 2H, CH₂), 3,4 (s, 6H, CH₃), 3,85 (m, 1H, CH), 4,21 (d, 1H, J = 3,2 Hz, CH), 5 (d, 1H, NH), 5,15 (s, 2H, CH₂) y 7,1-7,5 (m, 10H, H_{aromático}) ppm.

- 20 ¹³C-RMN: δ 31,55 (CH₂), 32,2 (CH₂), 52,5 (CH), 55,9 (CH₃), 56,07 (CH₃), 66,9 (CH₂), 106,2 (CH), 125,9-128,7 (CH_{aromático}) y 136,6 y 141,9 (C_{aromático}) y 156,4 (C=O) ppm.

- Punto de fusión: P. f. = 73 °C

1-ciclohexil-2,2-dimetoxietilcarbamato de bencilo (aceite incoloro)

- Fórmula empírica: C₁₈H₂₇NO₄

- 25 - Masa molar: 321,42 g mol⁻¹

- Análisis GC: t_r = 22,7 min

- RMN (200 MHz/CDCl₃):

¹H-RMN: δ 0,9-1,6 (m, 11H, CH + CH₂), 3,3 (s, 3H, CH₃), 3,32 (s, 3H, CH₃), 3,6 (m, 1H, CH), 4,21 (d, 1H, J = 2,2 Hz, CH), 4,86 (d, 1H, NH), 5,0 (m, 2H, CH₂) y 7,1-7,4 (m, 5H, H_{aromático}) ppm.

^{13}C -RMN: δ 26,07-26,18-26,32-28,5-30,2 (CH_2), 39,0 (CH), 54,94 (CH_3), 55,15 (CH_3), 56,46 (CH), 66,65 (CH_2), 104,35 (CH), 127,95-128,43 ($\text{CH}_{\text{aromático}}$), 136,75 ($\text{C}_{\text{aromático}}$) y 156,76 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

3-(benciloxycarbonilamino)-4,4-dietoxibutirato de etilo

- Fórmula empírica: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_6$
- 5 - Masa molar: $353,42 \text{ g mol}^{-1}$
- Análisis GC: $t_r = 20,7 \text{ min}$
- RMN (200 MHz/ CDCl_3):

^1H -RMN: δ 1-1,3 (m, 9H, CH_3), 2,6 (m, 2H, CH_2), 3,6 (m, 4H, CH_2), 4,15 (m, 3H, $\text{CH} + \text{CH}_2$), 4,5 (d, 1H, CH), 5,1 (s, 2H, CH_2), 5,35 (d, 1H, NH) y 7,2-7,5 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{aromático}}$) ppm.
- 10 ^{13}C -RMN (DEPT135) δ 13,95 (CH_3), 14,99 (CH_3), 15,03 (CH_3), 34,4 (CH_2), 50,1 (CH), 60,4 (CH_2), 63,4 (CH_2), 63,85 (CH_2), 66,55 (CH_2), 102,2 (CH) y 128,29-127,9 ($\text{CH}_{\text{aromático}}$) ppm.

3-(benciloxycarbonilamino)-4,4-dimetoxibutirato de etilo

- Fórmula empírica: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_6$
- Masa molar: $325,36 \text{ g mol}^{-1}$
- 15 - Análisis GC: $t_r = 20,06 \text{ min}$
- RMN (200 MHz/ CDCl_3):

^1H -RMN: δ 1,2 (t, 3H, CH_3), 2,55 (m, 2H, CH_2), 3,4 (s, 6H, CH_3), 4,15 (m, 3H, $\text{CH} + \text{CH}_2$), 4,35 (m, 1H, CH), 5,1 (s, 2H, CH_2), 5,3 (d, 1H, NH) y 7,2-7,5 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{aromático}}$) ppm.
- 20 ^{13}C -RMN (DEPT135) δ 13,1 (CH_3); 33,5 (CH_2), 48,6 (CH), 54,3 (CH_3), 54,9 (CH_3), 59,6 (CH_2), 65,8 (CH_2), 103,8 (CH) y 127,06-127,47 ($\text{CH}_{\text{aromático}}$) ppm.

Ejemplo 3

1-bencil-2-oxoetilcarbamato de etilo

(Fórmula (III): $\text{R}_3 = \text{bencilo}$, $\text{P} = \text{Cbz}$)

- 25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, se introducen 9,3 g de N-Cbz-1-bencil-2,2-dimetoxietilamina (0,028 mol. 1 eq.mol.), 32,5 g de ácido fórmico al 98% (0,70 mol, 25 eq.mol.) y 1,7 g de agua. El medio se mantiene en agitación a una temperatura de 20-25 °C durante 8 h.

- 30 Al medio de reacción se añaden 25 g de H_2O y 60 g de MTBE. Se lleva a cabo una separación por decantación y la fase orgánica se lava con 4,25 g de H_2O y luego con una disolución acuosa al 10% de K_2CO_3 con el fin de separar cualquier traza restante de ácido fórmico (4,25 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra. Se obtienen 7,8 g de éster bencílico del ácido 1-bencil-2-oxoetilcarbámico (rendimiento bruto cuantitativo).

- Fórmula empírica: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$
- Masa molar: $283,33 \text{ g mol}^{-1}$

- Análisis GC: $t_r = 23,5$ min

- RMN (200 MHz/ CDCl_3):

^1H -RMN: δ 3,05 (d, 2H, CH_2), 4,3 (m, 1H, CH), 5,05 (s, 2H, CH_2), 5,4 (s, 1H, NH_2), 7,1-7,6 (m, 10H, $\text{H}_{\text{aromático}}$) y 9,5 (s, 1H, CHO) ppm.

5 ^{13}C -RMN (DEPT135): δ 35,8 (CH_2), 61,5 (CH), 67,5 (CH_2), 127,6-129,7 ($\text{CH}_{\text{aromático}}$) y 199,3 (CHO) ppm.

Ejemplo 4

1-isobutil-2-oxoetilcarbamato de etilo

(Fórmula (III): $\text{R}_3 = \text{isobutilo}$, $\text{P} = \text{Cbz}$)

10 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, se introducen 10,9 g de N-Cbz-1-isobutil-2,2-dimetoxietilamina (0,037 mol. 1 eq.mol.), 34,1 g de ácido fórmico al 98% (0,74 mol, 20 eq.mol.) y 2,3 g de agua. El medio se mantiene en agitación a una temperatura de 20-25 °C durante 4 h.

15 Al medio de reacción se añaden 25 g de H_2O y 60 g de MTBE. Se lleva a cabo una separación por decantación y la fase orgánica se lava con 4,20 g de H_2O y luego con una disolución acuosa al 10% de K_2CO_3 con el fin de separar cualquier traza restante de ácido fórmico (4,25 ml), y luego la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra. Se obtienen 9,2 g de éster bencílico del ácido 1-isobutil-2-oxoetilcarbámico (rendimiento bruto cuantitativo).

- Fórmula empírica: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$

- Masa molar: $249,31 \text{ g mol}^{-1}$

- Análisis GC: $t_r = 17,4$ min

20 - RMN (200 MHz/ CDCl_3):

^1H -RMN: δ 0,9 (m, 6H, CH_3), 1,45-1,8 (m, 3H, $\text{CH}_2 + \text{CH}$), 4,4 (m, 1H, CH), 5,15 (s, 2H, CH_2), 5,25 (s, 1H, NH_2), 7,2-7,5 (s, 5H, $\text{H}_{\text{aromático}}$) y 9,6 (s, 1H, CHO) ppm.

^{13}C -RMN: δ 21,97 (CH_3), 23,1 (CH_3), 24,7 (CH), 38,2 (CH_2), 58,9 (CH), 67,2 (CH_2), 128,2-128,8 ($\text{CH}_{\text{aromático}}$), 136,2 ($\text{C}_{\text{aromático}}$), 156,3 (C=O) y 199,7 (CHO) ppm.

Ejemplo 5

1-ciclobutilmetil-2,2-dimetoxietilcarbamato de bencilo

(Fórmula (II): $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{metilo}$, $\text{R}_3 = \text{ciclobutilmetilo}$, $\text{P} = \text{Cbz}$)

30 1-ciclobutilmetil-2,2-dimetoxietilamina (13,05 g, 0,075 mol, 1 eq. mol.) se disuelve en una mezcla de MTBE (35 g)/ H_2O (25 g) en presencia de carbonato de potasio (6,22 g, 0,045 mol, 0,6 eq.mol.) en un matraz de tres bocas de 250 ml, equipado con un condensador de reflujo, un embudo de goteo, un agitador magnético y un termómetro. El medio se coloca en un baño frío. A este medio de reacción se añade gota a gota una disolución de cloroformiato de bencilo (12,79 g, 0,075 mol, 1 eq. mol.) en MTBE (10 g). Al final de la adición, el medio se mantiene en el baño frío y el retorno a la temperatura ambiente tiene lugar lentamente con agitación.

35 Después de separar mediante decantación el medio de reacción, la fase acuosa se extrae con MTBE, la fase orgánica se lava con H_2O y luego se seca sobre MgSO_4 . Después de la concentración de la fase orgánica se obtienen 21,05 g del producto esperado con un rendimiento bruto del 91%.

- Fórmula empírica: $C_{17}H_{25}NO_4$

- Masa molar: $307,39 \text{ g mol}^{-1}$

- RMN (200 MHz/ $CDCl_3$):

5 1H -RMN: δ 1,4-2,2 (m, 8H, CH_2), 2,34 (m, 1H, CH), 3,4 (s, 3H, CH_3), 3,41 (s, 3H, CH_3), 3,75 (m, 1H, CH), 4,15 (d distorsionado, 1H, CH), 4,8 (d distorsionado, 1H, NH), 5,1 (s, 2H, CH_2) y 7,25-7,4 (m, 5H, $H_{aromático}$) ppm.

^{13}C -RMN: δ 18,55 (CH_2), 28,47 (CH_2), 28,6 (CH_2), 32,95 (CH), 36,56 (CH_2), 51,2 (CH), 55,77 (CH_3), 55,94 (CH), 66,6 (CH_2), 106,1 (CH), 127,97-128,42-128,52 ($CH_{aromático}$), 136,6 ($C_{aromático}$) y 156,1 (C=O) ppm.

Ejemplo 6

10 1-ciclobutilmetil-2-oxoetilcarbamato de metilo

(Fórmula (III): R_3 = ciclobutilmetilo, P = Cbz)

15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con un agitador magnético, un embudo de goteo, un termómetro y un condensador de reflujo, se introduce N-Cbz-1-ciclobutilmetil-2,2-dimetoxietilamina (11 g, 0,035 mol. 1 eq.mol.) en una disolución acuosa de ácido fórmico al 95% (41,17 g, 0,89 mol, 25 eq.mol.; 2,16 g de H_2O). El medio se mantiene en agitación a la temperatura ambiente durante 2 h 40.

Al medio de reacción se añaden 40 g de H_2O y 80 g de MTBE. Se lleva a cabo una separación por decantación y la fase orgánica se lava varias veces con una disolución de K_2CO_3 (73 g en 150 g de H_2O) y con H_2O . La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. Se obtienen 8,2 g del producto esperado, es decir, un rendimiento bruto de 90%.

20 - Fórmula empírica: $C_{15}H_{19}NO_3$

- Masa molar: $261,32 \text{ g mol}^{-1}$

- RMN (200 MHz/ $CDCl_3$):

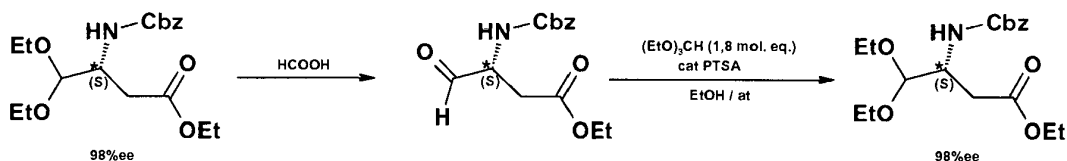
1H -RMN: δ 1,4-2,1 (m, 8H, CH_2), 2,3 (m, 1H, CH), 4,15 (m, 1H, CH), 5,05 (s, 2H, CH_2), 5,25 (d, 1H, NH), 7,2-7,4 (m, 5H, $H_{aromático}$) y 9,47 (s, 1H, CHO) ppm.

25 ^{13}C -RMN: δ 18,4 (CH_2), 28,58 (CH_2), 28,65 (CH_2), 32,27 (CH), 36,2 (CH_2), 59,4 (CH), 67 (CH_2), 128,05-128,7 ($CH_{aromático}$), 136,12 ($C_{aromático}$) 155,91 (C=O) y 199,2 (CHO) ppm.

Ejemplo 7

Análisis de la estabilidad óptica después de la desacetilación

30 Con el fin de llevar a cabo este análisis, se desacetila un α -aminoacetal ópticamente activo de fórmula (S)-(IV), en la que $R_1 = R_2$ = etilo, R_7 = $-CH_2-CO_2Et$ y P = Cbz, correspondiente a un α -aminoaldehído N-protégido, y luego se entonces su re-acetila, de acuerdo con el siguiente esquema.



La pureza enantiomérica se mide con respecto a un α -aminoacetal N-protegido, ópticamente activo, obtenido después de la re-acetalización. La pureza enantiomérica se mide por el exceso enantiomérico, que corresponde a la relación del exceso del enantiómero deseado con relación al enantiómero no deseado.

5 Esta relación se calcula de acuerdo con una de las siguientes ecuaciones:

$$\%ee. (R) = ([R] - [S]/[R] + [S]) \times 100\%$$

$$\%ee. (S) = ([S] - [R]/[R] + [S]) \times 100,$$

en la que:

- % ee (R) representa el exceso enantiomérico del isómero R
- 10 - % ee (S) representa el exceso enantiomérico del isómero S
- [R] representa la concentración del isómero R y
- [S] representa la concentración del isómero S.

15 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, (S)-3-(benciloxycarbonilamino)-4,4-dietoxibutirato de etilo (pureza enantiomérica = 98% ee, determinada mediante HPLC quiral) (1 eq.mol.) se introduce en una disolución acuosa de ácido fórmico al 95% (25 eq.mol.). El medio se mantiene en agitación a la temperatura ambiente durante 2 a 5 h.

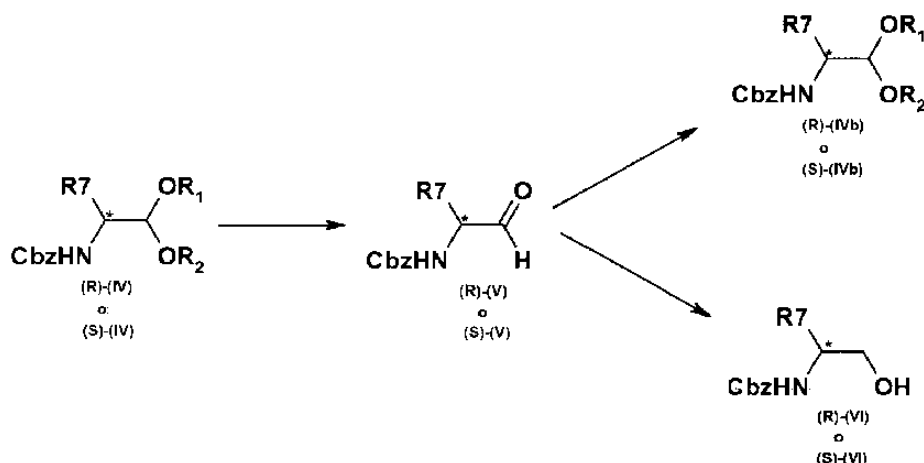
20 Al medio de reacción se añaden H_2O y MTBE. Se lleva a cabo una separación por decantación y la fase orgánica se lava varias veces con H_2O y luego con una disolución acuosa al 10% de K_2CO_3 con el fin de separar cualquier traza restante de ácido fórmico, y luego se seca sobre MgSO_4 y se concentra. El residuo se almacena en un refrigerador durante una noche y luego se agita a temperatura ambiente en EtOH absoluto en presencia de aproximadamente 1,8 eq. mol. de ácido para-toluenosulfónico (PTSA) durante 24 h.

25 Se añade H_2O y la mezcla se concentra en EtOH, después se neutraliza el PTSA con K_2CO_3 y la extracción se lleva a cabo con MTBE. La fase orgánica se concentra. El residuo se analiza mediante HPLC quiral: se obtiene una pureza enantiomérica de 98% ee, que muestra la ausencia de racemización medible durante la etapa de desacetilación del grupo funcional acetal.

Análisis de HPLC quiral: Chiralcel OD-H, hexano/isopropanol (95/5), 1 ml/min, detección UV a 254 nm y polarímetro.

Ejemplo 8

30 Con el fin de estudiar la estabilidad óptica de los α -aminoaldehídos ópticamente activos de fórmula (S)-(V) o (R)-(V), en la que R_1 , R_2 y R_7 se definen en la Tabla 1 que figura más adelante, que se obtienen durante la reacción para la desacetilación del grupo funcional acetal con ácido fórmico, por una parte los α -aminoaldehídos N-protegidos de fórmula (R)-(V) o (S)-(V) se re-acetan para dar los correspondientes α -aminoacetales de fórmula (R)-(IVb) o (S)-(IVb) y, por otra parte, los α -aminoaldehídos N-protegidos de fórmula (R)-(V) o (S)-(V) se convierten en los correspondientes α -aminoalcoholes de fórmula (R)-(VI) o (S)-(VI), según se muestra en el Esquema 1 a continuación:



Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 1 que figura a continuación.

Tabla 1

R ₁	R ₂	R ₇	ee _[IV] %	ee _[IVb] %	ee _[VI] %
Metilo	Metilo	Isobutilo	92 (S)	92 (S)	92 (S)
Metilo	Metilo	Bencilo	70 (R)	71 (R)	
Etilo	Etilo	CH ₂ COOEt	98 (S)	98 (S)	

ee_[VI]: pureza enantiomérica, determinada mediante HPLC quiral

ee_[IVb]: pureza enantiomérica, determinada mediante HPLC quiral después de una etapa de re-acetalización de (V) para dar (IVb).

ee_[VI]: pureza enantiomérica determinada mediante HPLC quiral después de una etapa de reducción de (V) para dar el aminoalcohol (VI).

Análisis de HPLC quiral:

Chiralcel OD-H, hexano/isopropanol (90/10 ó 95/5), 1 ml/min, detección UV a 254 nm y polarímetro,

Chiralpak AD, hexano/isopropanol (90/10), 1 ml/min detección UV a 254 nm y polarímetro.

Los resultados muestran la estabilidad óptica de los α-aminoaldehídos ópticamente activos de fórmula (S)-(V) o (R)-(V) obtenidos durante la reacción para la desacetilación del grupo funcional acetal.

Ejemplo 9 (ejemplo comparativo)

Se llevó a cabo un ensayo de desacetilación del grupo funcional acetal utilizando bencilo como grupo protector para el grupo funcional amina.

En un matraz de 50 ml de tres bocas, equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético, se introducen 1 g de N,N-dibencil-1-metil-2,2-dimetoxietilamina (3,3 mmol, 1 eq.mol.) y 17,6 g de ácido fórmico en 2,4 g H₂O. El medio se mantiene en agitación a la temperatura ambiente durante 5 días (sin cambio registrado mediante GC). El medio se calienta a 40 °C durante 9 h.

El material de partida se mantiene intacto.

Este resultado demuestra que utilizando el grupo protector de bencilo no es posible desacetilar el grupo funcional acetal con ácido fórmico.

Ejemplo 10 (ejemplo comparativo)

- 5 Se llevó a cabo un ensayo de desacetilación del grupo funcional acetal utilizando el grupo *terc.*-butiloxicarbonilo (tBoc) como grupo protector del grupo funcional amina.

En un matraz de 50 ml de tres bocas, equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético, se introducen 1 g de 1-metil-2,2-dimetoxietilcarbamato de *terc.*-butilo (4,5 mmol, 1 éq.mol.) y 1,7 ml de ácido fórmico. El medio se mantiene en agitación a la temperatura ambiente durante 30 h.

- 10 El material de partida se mantiene intacto.

Este resultado demuestra que utilizando el grupo protector de tBoc no es posible desacetilar el grupo funcional acetal con ácido fórmico.

Ejemplo 11 (ejemplo comparativo)

- 15 Se llevó a cabo un ensayo de desacetilación del grupo funcional acetal utilizando el grupo Cbz como grupo protector del grupo funcional amina y ácido acético como agente desacetilante.

En un matraz de 50 ml de dos bocas, equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético, se introducen 0,25 g de 1-bencil-2,2-dimetoxietilcarbamato de bencilo (0,76 mmol, 1 éq.mol.) y 1,25 g de ácido acuoso al 95%. El medio se mantiene en agitación a la temperatura ambiente durante 24 h.

El material de partida se mantiene intacto (vigilado mediante GC).

- 20 El medio se deja subsiguientemente en agitación a una temperatura entre 40 y 80 °C durante 8 h. El material de partida se sigue manteniendo intacto.

Después de 5 h a reflujo, el material de partida se descompone.

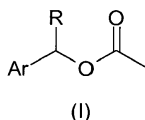
Este resultado demuestra que utilizando ácido acético como agente desacetilante no es posible desacetilar el grupo funcional acetal con el grupo protector Cbz para el grupo funcional amina.

25

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de α -aminoaldehídos N-protectidos, en la forma racémica u ópticamente activa, caracterizado por que comprende las etapas que consisten en:

- 5 - proteger el grupo funcional amina de los correspondientes α -aminoacetales, con un grupo arilalquiloxicarbonilo de fórmula general (I):

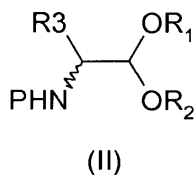


en la que:

- R representa un hidrógeno, un grupo fenilo o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,
- 10 - Ar representa un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo antrilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, fenilo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, nitro, ciano o metilsulfinilo, y
- desacetilar el grupo funcional acetal de dichos α -aminoacetales N-protectidos utilizando ácido fórmico.

- 15 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el grupo arilalcoxicarbonilo se elige de benciloixicarbonilo, 4-fenilbenciloixicarbonilo, 2-metilbenciloixicarbonilo, 4-metoxibenciloixicarbonilo, 4-etoxibenciloixicarbonilo, 4-fluorobenciloixicarbonilo, 4-clorobenciloixicarbonilo, 3-clorobenciloixicarbonilo, 2-clorobenciloixicarbonilo, 2,4-diclorobenciloixicarbonilo, 4-bromobenciloixicarbonilo, 3-bromobenciloixicarbonilo, 4-nitrobenciloixicarbonilo, 4-cianobenciloixicarbonilo, 4-metilsufinilbenciloixicarbonilo, 9-antrilmetiloxicarbonilo y difenilmetiloxicarbonilo.

- 20 3. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que se hace uso de α -aminoacetales N-protectidos, en forma racémica, de fórmula (II):



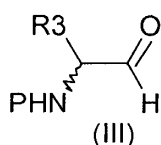
en la que

- R₁ y R₂, que son idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado o bien R₁ y R₂ se unen para formar un grupo de 1,3-dioxolan-2-ilo que está no sustituido o está sustituido en las posiciones 4 y/o 5 con uno o más sustituyentes alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados o un grupo 1,3-dioxan-2-ilo que está no sustituido o está sustituido en las posiciones 4 y/o 5 y/o 6 con uno o más sustituyentes alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados;
- 25
- R₃ representa un hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado; un grupo alqueno C₂-C₁₂; un grupo alquino C₂-C₁₂; un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀; un grupo cicloalqueno C₃-C₁₀; un grupo cicloalquilalquilo en el que los grupos cicloalquilo y alquilo son como se definen arriba; un grupo heterocicloalquilo que incluye 3 a 10 átomos; un grupo heterocicloalquilalquilo en el que los grupos heterocicloalquilo y alquilo son como se definen arriba; un grupo arilo C₆-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico; un grupo heteroarilo que incluye 5 a 14 átomos; un grupo arilalquilo o un grupo heteroarilalquilo, en el que los grupos arilo, heteroarilo y alquilo son como se definen arriba; un grupo C(=O)R₄, en el que R₄ representa un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o
- 30

5 ramificado, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃-C₁₀, un grupo heterocicloalquilo que incluye 3 a 10 átomos, un grupo arilo o un grupo heteroarilo como se definen arriba, o R₄ representa un grupo OR₅, en que R₅ representa un hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃-C₁₀, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo como se define arriba, o R₄ representa un grupo NHR₆, en que R₆ representa un hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃-C₁₀, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo como se define arriba; estando todos los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo no sustituidos o sustituidos;

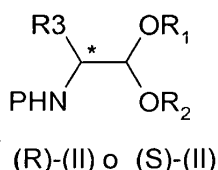
10 - P representa un grupo de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1,

y el grupo funcional acetal se desacetila utilizando ácido fórmico con el fin de obtener los α-aminoaldehídos N protegidos, en forma racémica, de fórmula (III):



en la que R₃ y P son como se definen arriba.

15 4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que se hace uso de α-aminoacetales N-protegidos, en forma ópticamente activa, de fórmula (R)-(II) o (S)-(II)



en la que:

- el asterisco * indica que el átomo de carbono es un carbono asimétrico,

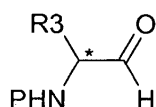
20 - R₁ y R₂, que son idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado o bien R₁ y R₂ se unen para formar un grupo de 1,3-dioxolan-2-ilo que está no sustituido o está sustituido en las posiciones 4 y/o 5 con uno o más sustituyentes alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados o un grupo 1,3-dioxan-2-ilo que está no sustituido o está sustituido en las posiciones 4 y/o 5 y/o 6 con uno o más sustituyentes alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados;

25 - R₃ representa un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado; un grupo alquenilo C₂-C₁₂; un grupo alquinilo C₂-C₁₂; un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀; un grupo cicloalquenilo C₃-C₁₀; un grupo cicloalquilalquilo en el que los grupos cicloalquilo y alquilo son como se definen arriba; un grupo heterocicloalquilo que incluye 3 a 10 átomos; un grupo heterocicloalquilalquilo en el que los grupos heterocicloalquilo y alquilo son como se definen arriba; un grupo arilo C₆-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico; un grupo heteroarilo que incluye 5 a 14 átomos; un grupo arilalquilo o un grupo heteroarilalquilo, en el que los grupos arilo, heteroarilo y alquilo son como se definen arriba; un grupo C(=O)R₄, en el que R₄ representa un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃-C₁₀, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo como se definen arriba, o R₄ representa un grupo OR₅, en que R₅ representa un hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃-C₁₀, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo como se define arriba, o R₄ representa un grupo NHR₆, en que R₆ representa un hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃-C₁₀, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo como se define arriba; estando todos los radicales alquilo, alquenilo,

alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo no sustituidos o sustituidos;

- P representa un grupo de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1,

5 y el grupo funcional acetal se desacetila utilizando ácido fórmico con el fin de obtener los α -aminoaldehídos N-protectados, en forma ópticamente activa, de fórmula (R)-(III) o (S)-(III):



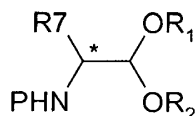
(R)-(III) o (S)-(III)

en la que:

- el asterisco * significa que el átomo de carbono es un carbono asimétrico,

- R_3 y P son como se definen arriba.

10 5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que se hace uso de α -aminoacetals N-protectados, en forma ópticamente activa, de fórmula (R)-(IV) o (S)-(IV):



(R)-(IV) o (S)-(IV)

en la que:

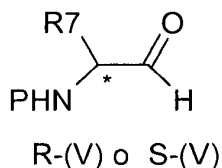
- el asterisco * significa que el átomo de carbono es un carbono asimétrico,

15 - R_1 y R_2 , que son idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo C_1 - C_{12} lineal o ramificado o bien R_1 y R_2 se unen para formar un grupo de 1,3-dioxolan-2-ilo que está no sustituido o está sustituido en las posiciones 4 y/o 5 con uno o más sustituyentes alquilo C_1 - C_6 lineales o ramificados o un grupo 1,3-dioxan-2-ilo que está no sustituido o está sustituido en las posiciones 4 y/o 5 y/o 6 con uno o más sustituyentes alquilo C_1 - C_6 lineales o ramificados;

20 - R_7 representa un grupo alquilo C_1 - C_{12} , lineal o ramificado; un grupo alquenilo C_2 - C_{12} ; un grupo alquinilo C_2 - C_{12} ; un grupo cicloalquilo C_3 - C_{10} ; un grupo cicloalquenilo C_3 - C_{10} ; un grupo cicloalquilalquilo en el que los grupos cicloalquilo y alquilo son como se define arriba; un grupo heterocicloalquilo que incluye 3 a 10 átomos; un grupo heterocicloalquilalquilo, en el que los grupos heterocicloalquilo y alquilo son como se define arriba; un grupo arilalquilo o un grupo heteroarilalquilo, en el que el grupo heteroarilo incluye 5 a 14 átomos, el grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico es un grupo arilo C_6 - C_{14} , y el grupo alquilo es como se define arriba; estando todos los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo anteriores no sustituidos o sustituidos;

- P representa un grupo de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1,

30 y el grupo funcional acetal se desacetila utilizando ácido fórmico con el fin de obtener los α -aminoaldehídos N-protectados, en la forma ópticamente activa, de fórmula (R)-(V) o (S)-(V):



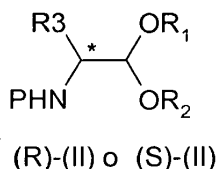
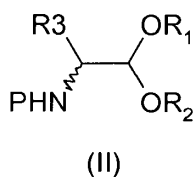
en la que:

- el asterisco * indica que el átomo de carbono es un carbono asimétrico;
- R₇ y P son como se definen arriba.

5 6. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que en la etapa de desacetilación, el ácido fórmico se utiliza en una proporción de 1 a 30 equivalentes molares, preferiblemente 20 a 25 equivalentes molares.

10 7. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que la etapa de desacetilación se lleva a cabo en presencia de agua en una cantidad entre 0,01 y 0,1 equivalentes en peso, preferiblemente 0,05 equivalentes en peso, con respecto al ácido fórmico.

8. Un compuesto de fórmula (II), (R)-(II) o (S)-(II):



en la que:

- 15
- R₁ y R₂, que son idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado;
 - R₃ representa un grupo cicloalquilalquilo, en el que el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ y el grupo alquilo lineal o ramificado es un grupo alquilo C₁-C₁₂;
 - P representa un grupo benciloxicarbonilo, y
 - el asterisco * indica que el átomo de carbono es un carbono asimétrico.