

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 179**

51 Int. Cl.:

C07C 269/06 (2006.01)

C07C 271/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2011** **E 11758421 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016** **EP 2609075**

54 Título: **Proceso para la preparación de intermediarios para la elaboración de inhibidores de NEP**

30 Prioridad:

23.08.2010 WO PCT/CN2010/076245

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

06.07.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOOK, DAVID;
ZHOU, JIANGUANG y
LI, YUNZHONG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 576 179 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de intermediarios para la elaboración de inhibidores de NEP

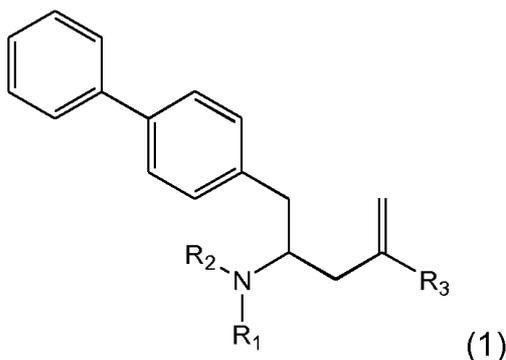
Nuevo proceso

5 La invención se refiere a un nuevo proceso para producir intermediarios útiles para la elaboración de inhibidores de NEP o de profármacos de los mismos, en particular de inhibidores de NEP que comprenden un esqueleto de ácido o de éster del ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metilalcanoico.

10 Los péptidos natriuréticos atriales (ANP) endógenos, también denominados factores natriuréticos atriales (ANF) tienen funciones diuréticas, natriuréticas y vaso-relajantes en mamíferos. Los péptidos ANF naturales se inactivan metabólicamente, en particular mediante una enzima degradadora que se ha reconocido que corresponde a la enzima endopeptidasa neutra (NEP, EC 3.4.24.11), también responsable por ejemplo de la inactivación metabólica de las encefalinas.

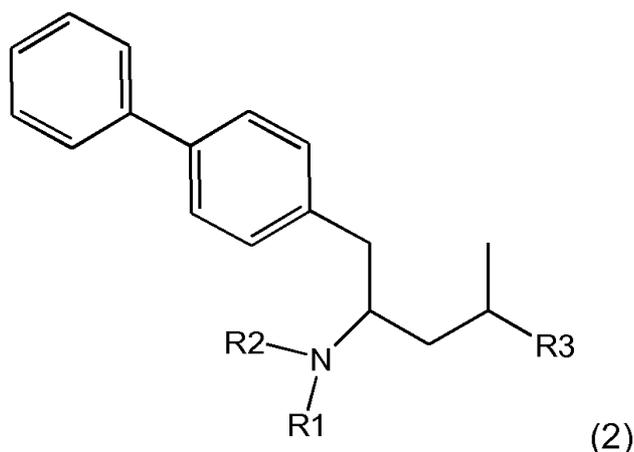
15 En la técnica se conoce que los derivados de ácido fosfónico sustituidos por biarilo son útiles como inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), por ejemplo como inhibidores de la enzima degradante de ANF en los mamíferos, para prolongar y potenciar las propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras del ANF en los mamíferos inhibiendo la degradación del mismo hasta metabolitos menos activos. Los inhibidores de NEP son de esta manera particularmente útiles para el tratamiento de afecciones y trastornos que respondan a la inhibición de la endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11), particularmente los trastornos cardiovasculares tales como hipertensión, insuficiencia renal incluyendo edema y retención de sal, edema pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva.

20 Los procesos para preparar inhibidores de NEP son conocidos. El documento US 5 217 996 describe derivados de amida de ácido 4-amino-butírico sustituidos por biarilo que son útiles como inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), por ejemplo como inhibidores de la enzima degradante del factor natriurético auricular ANF en mamíferos. El documento US 5 217 996 desvela la preparación del éster etílico del ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico. En la preparación de dicho compuesto el éster etílico del ácido N-terbutoxi-carbonil-(4R)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metil-2-butenico se hidrogena en presencia de paladio sobre carbón. El documento WO2009/090251 se refiere a una ruta de reacción para preparar el compuesto éster etílico del ácido N-terbutoxi-carbonil-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metilbutanoico, o una sal del mismo, en la que una etapa de hidrogenación alternativa proporciona una diaestereoselectividad mejorada comparada con aquella obtenida en el documento US 5 217 996. Un intermedio clave de la ruta descrita en el documento WO2009/090251, es un compuesto de fórmula (1):



30 o una sal del mismo, en la que R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y R3 es un grupo carboxilo o un grupo éster, preferentemente un grupo carboxilo o éster de alquilo.

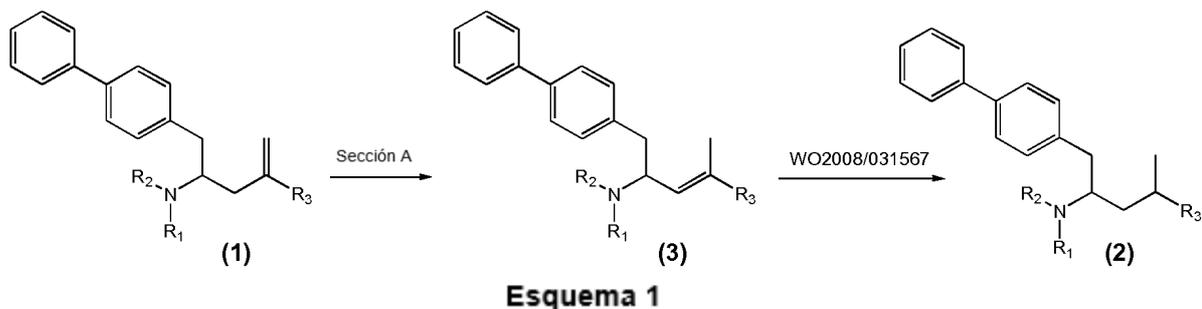
35 De acuerdo con el documento WO2009/090251, un compuesto de fórmula (1) puede convertirse en un compuesto de fórmula (2), o en una sal del mismo,



5 en la que R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y R3 es un grupo carboxilo o un grupo éster, preferentemente un grupo carboxilo o éster de alquilo. Los compuestos de fórmula (2) pueden utilizarse como intermedios en la preparación de inhibidores de NEP o de pro-fármacos de los mismos, en particular de inhibidores de NEP que comprenden un esqueleto de ácido o éster de ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanoico, preferentemente del éster etílico del ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico, por ejemplo, como se describe en el Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 38, 1689.

10 El objeto de la presente invención es proporcionar un proceso alternativo para preparar el inhibidor de NEP ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico, o una sal del mismo o el profármaco inhibidor de NEP éster etílico del ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico o una sal del mismo, empezando a partir de un compuesto de fórmula (1), como se describe en el presente documento. El desarrollo de rutas alternativas a los intermedios útiles en la síntesis de productos farmacéuticos proporciona los medios para encontrar métodos que sean, por ejemplo, ventajosos en un sentido económico, desde el punto de vista técnico o de otra manera, en particular para su elaboración a gran escala.

15 El nuevo proceso, de acuerdo con la presente invención, para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (2) o una sal del mismo, como se define en el presente documento, se resume en el Esquema 1.



20 Como se muestra en el esquema 1, un compuesto de fórmula (1), como se describe en el presente documento, se convierte en un compuesto de fórmula (2) o una sal del mismo, en el que R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y R3 es un grupo carboxilo o un grupo éster, preferentemente un grupo carboxilo o éster de alquilo, de acuerdo con un método que comprende la etapa novedosa descrita en la Sección A.

La invención como un todo comprende las siguientes secciones:

25 Sección A: Conversión de un compuesto de fórmula (1) en un compuesto de fórmula (2)
Sección B: Ejemplos

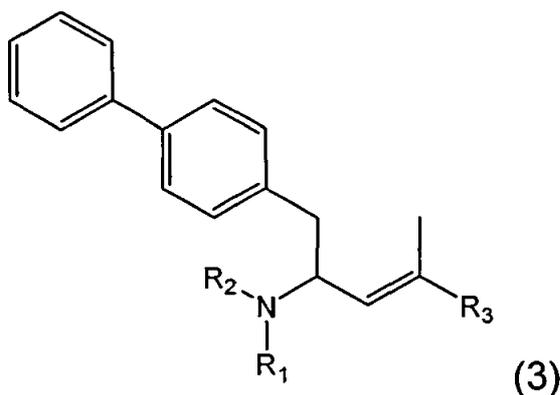
30 Obsérvese que en la presente solicitud las explicaciones normalmente hechas en una sección también son aplicables para otras secciones, a menos que se indique de otra manera. Cuando se hace referencia a los compuestos descritos en la presente invención, se entiende que también se está haciendo referencia a las sales de los mismos. Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo como isómeros ópticos puros o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diaestereoisómeros,

dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos.

5 En una realización adicional, la presente invención también se refiere a un proceso para preparar éster etílico del ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico o una sal del mismo, que comprende la elaboración del compuesto de fórmula (2) o de una sal del mismo, como se define anteriormente, de acuerdo con el método descrito en el presente documento. La etapa del proceso descrito en la Sección A también es una realización de la presente invención.

Sección A: Conversión de un compuesto de fórmula (1) en un compuesto de fórmula (3)

La presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (3) o de una sal del mismo,

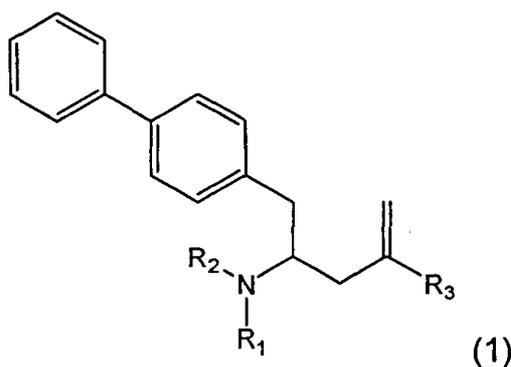


10 en la que:

R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, tal como t-butoxi-carbonilo (BOC); y

R3 es un grupo carboxilo o un grupo éster, preferentemente un grupo carboxilo,

15 comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo,

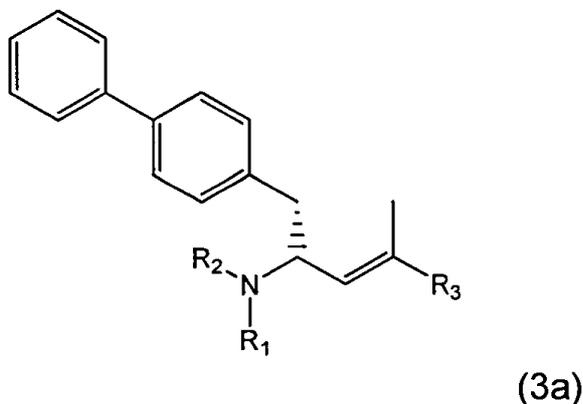


en la que R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y R3 es un grupo carboxilo o un grupo éster, preferentemente un grupo carboxilo;

20 con un catalizador de metal de transición, opcionalmente en presencia de una base, para obtener el compuesto de fórmula (3) o una sal del mismo.

25 Las bases adecuadas son, por ejemplo, una amina {por ejemplo difenilamina, diisopropilamina, dimetilamina o imidazol, trietilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), iPr_2EtN o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano}, un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio), un carbonato de metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de bario), un carbonato de hidrógeno de metal alcalino (por ejemplo, $NaHCO_3$), un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de litio) o un hidróxido de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de calcio).

En una modalidad preferida, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (3a) o una sal del mismo:

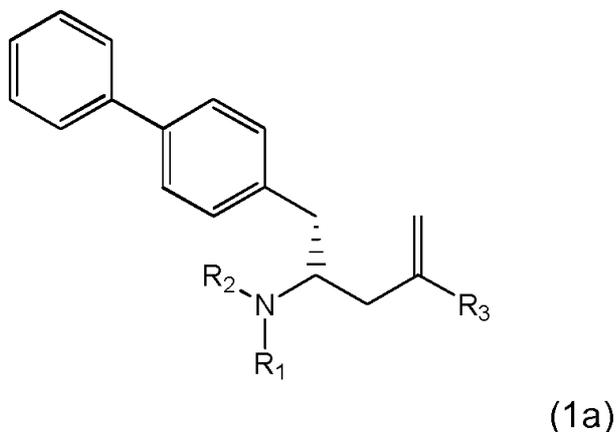


en la que:

- 5 en la que R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, tal como BOC; y
R3 es un grupo carboxilo o un grupo éster, preferentemente un grupo carboxilo;

comprendiendo dicho proceso:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1a), o una sal del mismo,



10

en la que R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y
R3 es un grupo carboxilo o un grupo éster, preferentemente un grupo carboxilo;

con un catalizador de metal de transición
para obtener el compuesto de fórmula (3a) o una sal del mismo.

- 15 Los catalizadores de metales de transición adecuados para la conversión de un compuesto de fórmula (1), preferentemente de fórmula (1a), como se describe en el presente documento, en un compuesto de fórmula (3), preferentemente de fórmula (3a), como se describe en el presente documento, incluyen, por ejemplo, los catalizadores en los que el metal de transición se selecciona del grupo 8, 9 o 10 de la Tabla Periódica. El catalizador de metal de transición comprende, por ejemplo, Rutenio (Ru), Rodio (Rh), Paladio (Pd) o Platino (Pt);
20 preferentemente el catalizador de metal de transición es paladio, tal como Pd/C o Pd(Ph₃)₄. Otros catalizadores de metales de transición adecuados son, por ejemplo, aquellos descritos en las Secciones B.3.3, C.2 o D.4 en el documento WO2009/090251.

Términos generales:

- 25 Las definiciones generales usadas anteriormente y a continuación, a menos que se definan de forma diferente, tienen los siguientes significados:

La frase "grupo éster" comprende cualquier éster de un grupo carboxilo generalmente conocido en la técnica; por ejemplo, los grupos -COOR, en los que R se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, tal como metilo, etilo, o t-butilo, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, tal como tetrahidrofurano, ariloxi C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, tal como benciloximetilo (BOM), sililo, tal como trimetilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo, cinamilo, alilo, alquilo C₁₋₆ que está mono-, di-, o trisustituido con halógeno, sililo, ciano o arilo C₁₋₆, en el que el anillo de arilo está no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, nitro, ciano y CF₃; o alquilo C₁₋₂ sustituido con 9-fluorenilo. En una realización preferida, el "grupo éster" es -COOR, en el que R es un resto alquilo C₁₋₆. En particular, R es metilo o etilo.

La frase "grupo protector de nitrógeno" comprende cualquier grupo que sea capaz de proteger reversiblemente una funcionalidad nitrógeno, preferentemente una funcionalidad amina y/o amida. Preferentemente, el grupo protector de nitrógeno es un grupo protector de amina y/o un grupo protector de amida. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados se utilizan convencionalmente en la química de péptidos y se describen por ejemplo en los capítulos relevantes de los trabajos de referencia convencionales tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en P. G. M. Wuts y T. W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Cuarta Edición, Wiley, Nueva Jersey, 2007, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981 y en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4ª Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Los grupos protectores de nitrógeno preferidos comprenden generalmente:

alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₄, más preferentemente alquilo C₁₋₂, lo más preferentemente alquilo C₁ que está mono-, di- o tri-sustituido con trialkilsililalcoxi C₁₋₇ (por ejemplo, trimetilsililetoxi), arilo, preferentemente fenilo, o un grupo heterocíclico, preferentemente pirrolidinilo, en el que el anillo de arilo o el grupo heterocíclico está no sustituido o sustituido con uno o más, por ejemplo, dos o tres, restos, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, alcanolilo C₂₋₈, halógeno, nitro, ciano y CF₃; aril-alcoxicarbonilo C₁₋₂ (preferentemente fenil-alcoxicarbonilo C₁₋₂ por ejemplo benciloxi-carbonilo); alquinoxicarbonilo C₁₋₁₀; alquilcarbonilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetilo o pivaloilo); arilcarbonilo C₆₋₁₀; alcoxicarbonilo C₁₋₆ (por ejemplo, t-butoxicarbonilo); aril C₆₋₁₀-alcoxicarbonilo C₁₋₆; alilo o cinamilo; sulfonilo o sulfenilo; grupo succinimidilo, sililo, por ejemplo, triarilsililo o trialkilsililo (por ejemplo, trietilsililo).

Los ejemplos de los grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, bencilo, cumilo, benzhidrido, tritilo, benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloximetilo (BOM), pivaloioximetilo (POM), tricloroetoxicarbonilo (Troc), 1-adamantiloxicarbonilo (Adoc), alilo, aliloxicarbonilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, trietilsililo (TES), triisopropilsililo, trimetilsililetoximetilo (SEM), t-butoxicarbonilo (BOC), t-butilo, 1-metil-1,1-dimetilbencilo, (fenil)metilbenceno, piridinilo y pivaloilo. Los grupos protectores de nitrógeno más preferidos son acetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (Cbz), trietilsililo (TES), trimetilsililetoximetilo (SEM), tert-butoxicarbonilo (BOC), pirrolidinilmetilo y pivaloilo.

Los ejemplos de los grupos protectores de nitrógeno más preferidos son los grupos pivaloilo, pirrolidinilmetilo, t-butoxicarbonilo, bencilo y sililo, particularmente los grupos sililo de acuerdo con la fórmula SiR₁₁R₁₂R₁₃, en la que R₁₁, R₁₂, y R₁₃ son independientemente unos de otros, alquilo o arilo. Los ejemplos preferidos para R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son metilo, etilo, isopropilo, t-butilo y fenilo.

Los grupos protectores de nitrógeno particularmente preferidos son pivaloilo y t-butoxicarbonilo (BOC).

Alquilo siendo un radical o como 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 C₁₋₇, preferentemente alquilo C₁₋₄.

El término "C₁₋₇" define un resto con hasta e incluyendo máximo 7, especialmente hasta e incluyendo máximo 4, átomos de carbono, dicho resto estando ramificado (una o más veces) o siendo de cadena recta y estando unido por medio de un carbono terminal o no terminal.

Cicloalquilo es, por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₇ y es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefieren ciclopentilo y ciclohexilo.

Alcoxi siendo un radical o como parte de un radical es, por ejemplo, alcoxi C₁₋₇ y es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, terc-butiloxi y también incluye los radicales pentiloxi, hexiloxi y heptiloxi correspondientes. Se prefiere alcoxi C₁₋₄.

Alcanoilo es, por ejemplo, alcanoilo C₂₋₈ y es, por ejemplo, acetilo [-C(=O)Me], propionilo, butirilo, isobutirilo o pivaloilo. Se prefiere alcanoilo C₂₋₅, especialmente acetilo.

Halo o halógeno es preferentemente flúor, cloro, bromo o yodo, más preferentemente cloro, bromo o yodo.

Halo-alquilo es, por ejemplo, haloalquilo C₁-C₇ y es en particular haloalquilo C₁-C₄, tal como trifluorometilo, 1,1,2-trifluoro-2-cloroetilo o clorometilo. El haloalquilo C₁-C₇ preferido es trifluorometilo.

Alquenilo puede ser alquilo lineal o ramificado que contiene un doble enlace y que comprende preferentemente de 2 a 12 átomos de C, prefiriéndose especialmente de 2 a 10 átomos de C. Se prefiere particularmente un alquenilo lineal C₂-C₄. Algunos ejemplos de grupos alquilo son etilo y los isómeros de propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octacilo y eicosilo, cada uno de los cuales contiene un doble enlace. Se prefiere especialmente alilo.

Alquilenio es un radical bivalente derivado de alquilo C₁-C₇ y es especialmente alquilenio C₂-C₇ o alquilenio C₂-C₇ y, opcionalmente, puede estar interrumpido por uno o más, por ejemplo, hasta 3, O, NR₁₄ o S, en el que R₁₄ es alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido, por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados por ejemplo de alquilo C₁-C₇, de alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇ o de alcoxi C₁-C₇.

Alquenileno es un radical bivalente derivado de alquenilo C₂-C₇ y puede estar interrumpido por, uno o más, por ejemplo, hasta 3, O, NR₁₄ o S, en el que R₁₄ es alquilo y está no sustituido o sustituido con uno o más, por ejemplo, hasta 3, sustituyentes preferentemente seleccionados independientemente de los sustituyentes mencionados anteriormente para alquilenio.

Arilo siendo un radical o como parte de un radical es, por ejemplo, arilo C₆₋₁₀ y es preferentemente un resto arilo mono- o policíclico, especialmente monocíclico, bicíclico o tricíclico con 6 a 10 átomos de carbono, preferentemente fenilo y que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados, por ejemplo, de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇.

El término arilalquilo se refiere a arilalquilo C₁-C₇, en el que arilo es como se define en el presente documento y es por ejemplo bencilo.

El término "carboxilo" se refiere a -CO₂H.

Ariloxi se refiere a un aril-O- en el que arilo es como se define anteriormente.

Heterociclilo no sustituido o sustituido es un sistema de anillos mono- o policíclico, más preferentemente mono-, bi-, o tri-cíclico, más preferentemente monocíclico, insaturado, parcialmente saturado, saturado o aromático preferentemente con 3 a 14 (más preferentemente con 5 a 14) átomos del anillo y con uno o más, preferentemente uno a cuatro, heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O)- o -S(=O)₂ y está no sustituido o sustituido con uno o más, por ejemplo, hasta tres, sustituyentes preferentemente seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, tal como trifluorometoxi y alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇. Cuando el heterociclilo es un sistema de anillo aromático, también se denomina heteroarilo.

Acetilo es -C(=O)-alquilo C₁-C₇, preferentemente -C(=O)Me.

Sililo es -SiRR'R", en el que R, R' y R" son independientemente unos de otros alquilo C₁₋₇, arilo o fenilalquilo C₁₋₄.

Sulfonilo es alquil C₁-C₇-sulfonilo (no sustituido o sustituido), tal como metilsulfonilo; fenil- o naftilalquil C₁-C₇-sulfonilo (no sustituido o sustituido), tal como fenilmetansulfonilo o fenil- o naftil-sulfonilo (no sustituido o sustituido); en el que, si está presente más de un sustituyente, por ejemplo, de uno a tres sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente de ciano, halo, haloalquilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇ y alquilo C₁-C₇. Se prefiere especialmente alquil C₁-C₇-sulfonilo, tal como metilsulfonilo y (fenil- o naftil)-alquil C₁-C₇-sulfonilo, tal como fenilmetansulfonilo.

Sulfenilo es aril C₆-C₁₀-alquil C₁-C₇-sulfenilo (no sustituido o sustituido) o aril C₆-C₁₀-sulfenilo (no sustituido o sustituido), en el que, si está presente más de un sustituyente, por ejemplo, de uno a cuatro sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente de nitro, halo, haloalquilo C₁-C₇ y alquilo C₁-C₇.

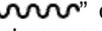
El término "catalizador" significa cualquier sustancia que afecte a la velocidad de una reacción química disminuyendo la energía de activación para la reacción química.

El término "polvo" significa un catalizador que tiene un contenido de agua del 0 al 30 % en masa.

La frase "relación del sustrato al catalizador" (S/C) se refiere a la relación molar de los compuestos de partida o las sales de los mismos, al "catalizador de metal de transición".

El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no poder superponerse sobre su compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que pueden superponerse sobre su compañero de imagen especular.

5 El término "tautómero" se refiere, por ejemplo, a los tautómeros de enol-ceto tales como un tautómero de aldehído donde tales compuestos pueden existir bien en forma enol o aldehído o mezclas de los mismos.

10 En las fórmulas de la presente solicitud el término " o "-" sobre un C-sp³ representa un enlace covalente en el que no se define la estereoquímica del enlace. Esto significa que el término " o "-" sobre un C-sp³ comprende una configuración (S) así como una configuración (R) del centro quiral respectivo. Adicionalmente, también se abarcan las mezclas, por ejemplo, las mezclas de enantiómeros, tales como racematos, en la presente invención.

15 En las fórmulas de la presente solicitud el término " sobre un C-sp² representa un enlace covalente, en el que no se define la estereoquímica o la geometría del enlace. Esto significa que el término " sobre un C-sp² comprende una configuración *cis* (Z) así como una configuración *trans* (E) del doble enlace respectivo. Adicionalmente, también se abarcan las mezclas, por ejemplo, se abarcan las mezclas de isómeros de doble enlace en la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden poseer uno o más centros asimétricos. Las configuraciones absolutas preferidas son como se indican en el presente documento específicamente.

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

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

En las fórmulas de la presente solicitud, el término " " indica un enlace Csp³-Csp³ o un enlace Csp²-Csp².

25 Las sales son especialmente sales farmacéuticamente aceptables o generalmente sales de cualquiera de los intermedios mencionados en el presente documento, donde no se excluyen las sales por razones químicas que el experto en la materia entenderá fácilmente. Pueden formarse cuando estén presentes grupos formadores de sales, tales como grupos básicos o ácidos, que pueden existir en una forma disociada al menos parcialmente, por ejemplo, en un intervalo de pH de 4 a 10 en soluciones acuosas, o pueden aislarse en forma sólida, especialmente cristalina.

30 Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición ácidas, preferentemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos o de cualquiera de los intermedios mencionados en el presente documento con un átomo de nitrógeno básico (por ejemplo, imino o amino), especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos halógenos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o 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 metan- o etansulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 1,5-naftalendisulfónico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

40 En presencia de radicales cargados negativamente, tales como carboxi o sulfo, también pueden formarse sales con bases, por ejemplo, sales de metales 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 con aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo, trietilamina o tri-(2-hidroxietil)amina o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina o N,N'-dimetilpiperazina.

Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, cualquiera de los intermedios mencionados en el presente documento también puede formar sales internas.

45 Para propósitos de aislamiento o purificación de cualquiera de los intermedios mencionados en el presente documento también es posible usar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, picratos o percloratos.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos y los intermedios en la forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden usarse como intermedios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos o de las sales de los mismos, cualquier referencia a "compuestos", "materiales de partida" e

5 "intermedios" anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento debe entenderse que se refiere también a una o más sales de los mismos o a una mezcla de un compuesto libre, intermedio o material de partida correspondiente y una o más sales de los mismos, cada uno de los cuales pretende incluir también cualquier solvato o sal de uno cualquiera o más de los mismos, como sea apropiado y conveniente y si no se menciona de una manera explícita de otra forma. Se pueden obtener diferentes formas cristalinas y entonces también se incluyen.

10 El término "profármaco", como se usa en el presente documento, representa en particular compuestos que se transforman *in vivo* hasta el compuesto parental, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre, por ejemplo como se describe en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Volumen 14 de la A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, Editor, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; H Bundgaard, Editor, Design of Prodrugs, Elsevier, 1985; y Judkins et. al., Synthetic Communications, 26(23), 4351-4367 (1996) y "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", 2a Edición, R B Silverman (particularmente el Capítulo 8, páginas 497 a 557), Elsevier Academic Press, 2004.

15 Los profármacos por lo tanto incluyen fármacos que tienen un grupo funcional que se ha transformado en un derivado reversible de los mismos. Típicamente, tales profármacos se transforman hasta el fármaco activo mediante hidrólisis. Como ejemplos pueden mencionarse los siguientes:

| | Grupo funcional | Derivado reversible |
|----|-----------------------------|---|
| | Ácido carboxílico | Ésteres, incluyendo por ejemplo ésteres de alquilo |
| 20 | Alcohol | Ésteres, incluyendo por ejemplo sulfatos y fosfatos así como ésteres de ácidos carboxílicos |
| | Amina | Amidas, carbamatos, iminas, enaminas, |
| | Carbonil (aldehído, cetona) | Iminas, oximas, acetales/cetales, ésteres de enol, oxazolidinas y tiazoxolidinas |

25 Los pro-fármacos también incluyen compuestos que pueden convertirse en el fármaco activo mediante una reacción oxidativa o reductora. Como ejemplos pueden mencionarse:

Activación oxidativa

- N- y O-desalquilación
- Desaminación oxidativa
- N-oxidación
- 30 • Epoxidación

Activación reductora

- Reducción azo
- Reducción de sulfóxido
- Reducción de disulfuro
- 35 • Alquilación biorreductora
- Reducción nitro.

40 Cada una de las reacciones y/o etapas de reacción anteriormente descritas puede usarse individualmente o en combinación en un método para preparar un inhibidor de NEP o un profármaco del mismo, tal como un inhibidor de NEP o un profármaco del mismo que comprenda un esqueleto de ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanoico o de éster de ácido, tal como éster de alquilo. En particular el inhibidor de NEP es el ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico o una sal del mismo o el fármaco inhibidor de NEP es el éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico o una sal del mismo.

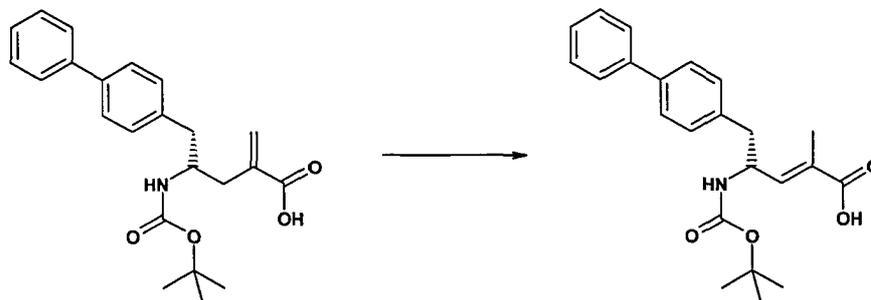
Sección C: Ejemplos

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar el alcance de la misma, aunque, por otra parte representan las realizaciones preferidas de las etapas de reacción, de los intermedios, y/o del proceso de la presente invención.

5 Abreviaturas:

| | | |
|----|---------------------|--|
| | δ | desplazamiento químico |
| | μ l | microlitro |
| | Ac | acetilo |
| | Bn | bencilo |
| 10 | Boc | terc-butoxicarbonilo |
| | de | exceso diaestereomérico |
| | dr | relación diaestereomérica |
| | DMF = dmf | N,N-dimetil-formamida |
| | DMSO | dimetilsulfóxido |
| 15 | ee | exceso enantiomérico |
| | ES | electropulverizado |
| | ESI | ionización por electropulverizado |
| | Et | etilo |
| | EtOAc | acetato de etilo |
| 20 | EtOH | etanol |
| | h | hora u horas |
| | HRMN | resonancia magnética nuclear de protones |
| | HCl _(ac) | solución acuosa de cloruro de hidrógeno |
| | HPLC | cromatografía líquida de alto rendimiento |
| 25 | iPr | isopropilo |
| | IR | infrarrojo |
| | L | litro |
| | LC-MS | cromatografía líquida -espectrometría de masas |
| | M | molaridad |
| 30 | MgSO ₄ | sulfato de magnesio |
| | m/e | relación de masa a carga |
| | Me | metilo |
| | MeOH | metanol |
| | mg | miligramo |
| 35 | min | minuto o minutos |
| | ml | mililitro |
| | mmol(s) | milimol o milimoles |
| | mol(s) | mol o moles |
| | MS | espectrometría de masas |
| 40 | N ₂ | nitrógeno |
| | nm | nanómetro |
| | RMN | resonancia magnética nuclear |
| | Ph | fenilo |
| | ppm | partes por millón |
| 45 | TA = ta | temperatura ambiente |
| | tBu | butilo terciario |
| | TFA | ácido trifluoroacético |
| | THF | tetrahidrofurano |
| | TLC | cromatografía de capa fina |
| 50 | t _R | tiempo de retención |

Quando se citan los datos de RMN, pueden utilizarse las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; quint., quintete; m, multiplete.

Ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-pent-(E)-2-enoico

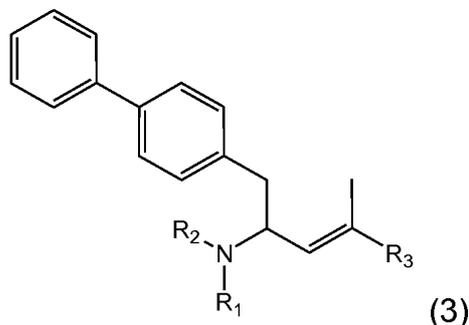
5 Una mezcla del ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxicarbonilamino-2-metilenpentanoico (0,38 g, 1 mmol, Ejemplo 32 en el documento WO 2009/090251), Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 0,06 mmol), PPh₃ (31,5 mg, 0,12 mmol), y bicarbonato de sodio (0,27 g, 3,2 mmol) en 10 ml de xileno se calienta a reflujo y se agita durante la noche, para proporcionar el ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-pent-(E)-2-enoico como se determina mediante el análisis de HPLC. Datos espectroscópicos como se informan en el Ejemplo 1 del documento WO 2008/031567.

Método de HPLC

10 Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4,6 mm; 5 μm. Fase móvil A (H₃PO₄ al 0,1 %) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 min (30 % de B); 8 min (95 % de B); 15 min (95 % de B). Velocidad de caudal: 1,00 ml min⁻¹. Longitud de onda: 210 nm. Temperatura: 30 °C. Tiempo de retención: 8,2 minutos.

REIVINDICACIONES

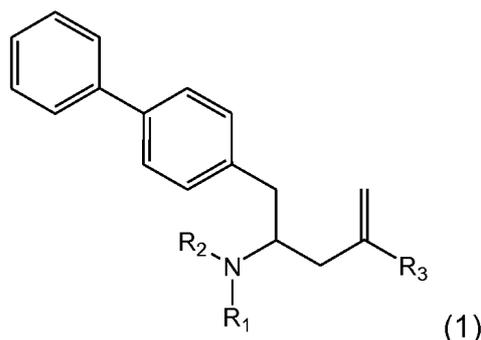
1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (3) o una sal del mismo,



en la que:

5 R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y R3 es un grupo carboxilo o un grupo éster,

comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo,



10 en la que R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y R3 es un grupo carboxilo o un grupo éster;

con un catalizador de metal de transición, opcionalmente en presencia de una base, para obtener el compuesto de fórmula (3) o una sal del mismo.

15 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el metal de transición se selecciona del grupo 8, 9 o 10 de la tabla periódica.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el catalizador de metal de transición comprende Rutenio (Ru), Rodio (Rh), Paladio (Pd) o Platino (Pt), preferentemente Paladio (Pd).

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el catalizador de metal de transición es Pd(PPh₃)₄.

20 5. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R3 es un grupo carboxilo o un grupo éster -COOR, en el que R se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, heterociclilo, ariloxi C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₆, sililo, cinamilo, alilo, alquilo C₁-C₆ que está mono-, di- o trisustituido con halógeno, sililo, ciano o arilo C₆-C₁₀, en el que el anillo de arilo está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres, restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-7, alcoxi C₁-7, halógeno, nitro, ciano y CF₃; y alquilo C₁-2 sustituido con 9-fluorenilo.

25 6. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que el grupo protector de nitrógeno se selecciona de alquilo C₁-C₆ que está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con trialquilsililalcoxi C₁-C₇, arilo C₆-C₁₀ o un grupo heterocíclico, en el que el anillo de arilo o el grupo heterocíclico está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres restos, seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₇, alcanoiloxi C₂-C₈, halógeno, nitro, ciano y CF₃; aril C₆-C₁₀-alcoxycarbonilo C₁-C₂; alqueniloxycarbonilo C₁-C₁₀;

alquilcarbonilo C₁-C₆; arilcarbonilo C₆-C₁₀; alcoxicarbonilo C₁-C₆; aril C₆-C₁₀-alcoxicarbonilo C₁-C₆; alilo; cinamilo; sulfonilo; sulfenilo; grupo succinimidilo y sililo.

7. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

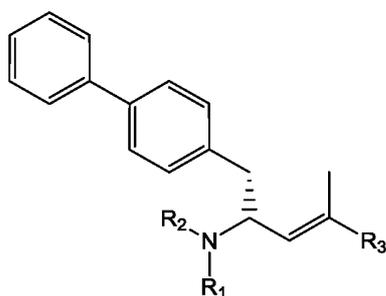
R1 es hidrógeno;

R2 es BOC; y

R3 es un grupo carboxilo.

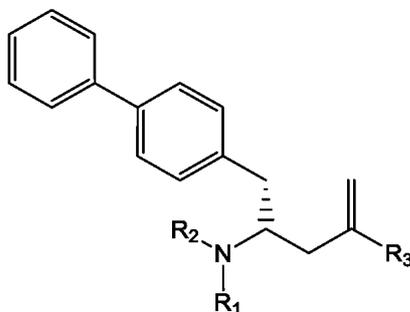
8. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el proceso se lleva a cabo en presencia de una base que se selecciona de una amina, un carbonato de metal alcalino, un carbonato de metal alcalinotérreo, un carbonato de hidrógeno de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino y un hidróxido de metal alcalino.

9. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto de fórmula (3) es de fórmula (3a)



(3a),

y el compuesto de fórmula (1) es de fórmula (1-a)



(1a).

10. Un proceso para la preparación de éster etílico del ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico, o una sal del mismo, que comprende la elaboración del compuesto de fórmula (3), o una sal del mismo, de acuerdo con un proceso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Un proceso para la preparación de ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico, o una sal del mismo, que comprende la elaboración del compuesto de fórmula (3), o una sal del mismo, de acuerdo con un proceso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.