

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 215**

51 Int. Cl.:

**C07B 53/00** (2006.01)

**C07C 269/06** (2006.01)

**C07C 271/22** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.12.2009 PCT/US2009/069842**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.07.2010 WO10078440**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2009 E 09837169 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2381772**

54 Título: **Procedimiento y productos intermedios para la preparación de derivados de beta-aminoácidos N-acilados-4-arilo**

30 Prioridad:

**31.12.2008 US 142037 P**

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

**24.02.2017**

73 Titular/es:

**CHIRAL QUEST, INC. (100.0%)  
7 Deer Park Drive Suite E  
Monmouth Junction, NJ 08852, US**

72 Inventor/es:

**WU, SHULIN;  
YU, BO;  
WANG, YEJING;  
DELICE, ALAIN y  
ZHU, JINGYANG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 603 215 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).

## DESCRIPCION

Procedimiento y productos intermedios para la preparación de derivados de beta-aminoácidos N-acilados-4-arilo

**Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

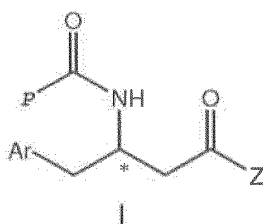
5 La presente solicitud reivindica el beneficio a tenor de 35 U.S.C. 119(e) de la Solicitud Provisional de EE.UU. No. de Serie 61/142.037, presentada el 31 de Diciembre de 2008.

**Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de derivados de beta-aminoácidos enantioméricamente enriquecidos, que son importantes componentes quirales y productos intermedios en productos farmacéuticos. Más específicamente, la invención se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de manera práctica, conveniente y económica de derivados de beta-aminoácidos enantioméricamente enriquecidos, que son útiles para la síntesis de inhibidores de amida de dipeptidil peptidasa-IV, los cuales se han usado para tratar la diabetes Tipo 2.

**Antecedentes de la invención**

15 La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de derivados de beta-aminoácidos enantioméricamente enriquecidos, representados por la fórmula estructural general I siguiente, o sus sales aceptables correspondientes en productos farmacéuticos, que tienen la configuración R en el centro estereogénico marcado con un \*;



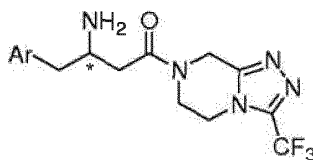
20 en la que Ar es fenilo, el cual está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, trifluorometilo y trifluorometoxi; Z es OR<sup>1</sup>; y P es R<sup>3</sup> o OR<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> es H, alquilo de C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de C<sub>5-12</sub>, arilo o aril-alquilo de C<sub>1-2</sub>; y

R<sup>3</sup> es H, alquilo de C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de C<sub>5-12</sub>, arilo o aril-alquilo de C<sub>1-2</sub>; en el que los grupos alquilo pueden opcionalmente estar sustituidos con uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, carboxi, aminocarbonilo, amino, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, y alquiltio de C<sub>1-4</sub>; y

25 en el que los grupos arilo pueden opcionalmente estar sustituidos con hasta cinco sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C<sub>1-4</sub>; alcoxi y trifluorometilo.

Tal como se divulga en la WO 03/004498, los compuestos de Fórmula I son importantes precursores para la síntesis de inhibidores de amida de dipeptidil peptidasa-IV (estructural general II), los cuales se encuentran comercialmente disponibles como fármacos usados para tratar la diabetes Tipo 2 (marca comercial, Sitagliptina, JANUVIA<sup>TM</sup>).



30 Tal como se divulga en la WO 03/004498 y la WO 04/087650, los inhibidores de amida de dipeptidil peptidasa-IV se preparan mediante acoplamiento de péptido convencional de un beta-aminoácido con heterociclos fusionados. Sin embargo, se requieren un gran número de etapas de síntesis para preparar los beta-aminoácidos, lo cual hace impracticable los procedimientos.

35 Otras vías (WO 2004/085661, WO 2004/085378 y WO 2006/081151) implican la hidrogenación de derivados de enamina con un auxiliar quiral o la hidrogenación asimétrica de una enamina N-desprotegida en la presencia de un catalizador de rodio y ligando JoshiPhos. Sin embargo, la alta carga de catalizador o el uso de disolventes especiales hacen que los procedimientos no sean económicos.

Tal como se divulga en la WO 2009/064476, el compuesto intermedio clave de beta-aminoácido se preparó mediante la hidrogenación asimétrica de una enamina N-Boc protegida con BINAP-RuCl<sub>2</sub> como el catalizador. Sin embargo, incluso con largo tiempo de reacción (40 horas) y temperatura elevada (80°C), se recuperó el 24,0% del material de partida. Además, se produjo un bajo exceso enantiomérico (ee).

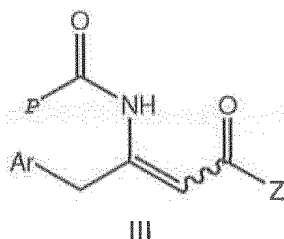
- 5 La Patente de EE.UU. 2004/0186314 divulga un procedimiento para la preparación de un derivado de beta-aminoácido enantioméricamente enriquecido mediante hidrogenación. El procedimiento está catalizado mediante un complejo de rodio catiónico de un ligando de fosfina quirál. No obstante, no se divulga la hidrogenación de sustratos de fenilo polihalógeno-sustituidos.

- 10 La Patente JP 06271520 divulga un procedimiento de hidrogenación catalizado mediante rutenio para la producción de un beta-aminoácido ópticamente activo, el cual es útil como un compuesto intermedio de síntesis para péptidos fisiológicamente activos y antibióticos de beta-lactama. Los compuestos a hidrogenar comprenden un sustrato fenilo no sustituido. No se divulga la hidrogenación de sustratos de fenilo polihalógenos sustituidos.

Existe una necesidad aún de procedimientos prácticos mediante los cuales puedan sintetizarse beta-aminoácidos, especialmente los que son útiles en la síntesis de inhibidores de amida de dipeptidil peptidasa-IV.

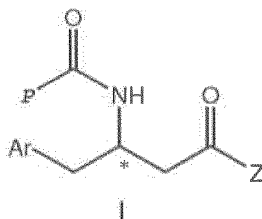
15 **Sumario de la invención**

La presente invención se enfrenta a esta necesidad. La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de derivados de beta-aminoácidos quirales de fórmula estructural I de una forma enantioselectiva eficaz, mediante la hidrogenación asimétrica catalizada por metal de transición, de una enamida proquiral de fórmula estructural III:



en la presencia de un precursor de metal de transición formando un complejo con un ligando de fosfina quirál.

De acuerdo con ello, un aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de derivados de beta-aminoácidos enantioméricamente enriquecidos representados por la Fórmula estructural I, que tienen configuración R o S en los centros estereogénicos marcados con un \*;



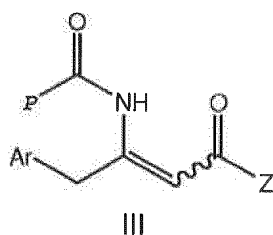
en la que Ar es fenol, el cual está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, trifluorometilo y trifluorometoxi; Z es OR<sup>1</sup>; y P es R<sup>3</sup> o OR<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> es H, alquilo de C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de C<sub>5-12</sub>, arilo o aril-alquilo de C<sub>1-2</sub>; y

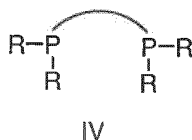
- 30 R<sup>3</sup> es H, alquilo de C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de C<sub>5-12</sub>, arilo o aril-alquilo de C<sub>1-2</sub>; en el que los grupos alquilo pueden opcionalmente estar sustituidos con uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, carboxi, aminocarbonilo, amino, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, y alquiltio de C<sub>1-4</sub>; y

en el que los grupos arilo pueden opcionalmente estar sustituidos con hasta cinco sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi y trifluorometilo;

- 35 en el que el procedimiento hidrogena asimétricamente un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula III, en la presencia de un precursor de metal de transición formando un complejo con un catalizador de ligando de fosfina quirál en un disolvente orgánico.



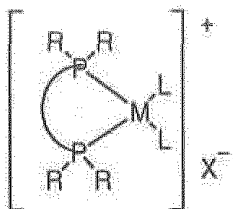
De acuerdo con una realización de este aspecto de la invención, los ligandos de fosfina quiral tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula IV;



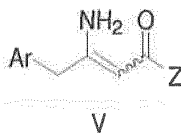
- 5 en la que cada R es independientemente alquilo de C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> o arilo, y P es fósforo.

El precursor de metal de transición está seleccionado entre [M(monoolefina)<sub>2</sub>acetilacetato], [M(diolefina)-acetilacetato], [M(monoolefina)<sub>4</sub>]X y [M(diolefina)<sub>2</sub>]X, en el que X es un anión de no coordinación seleccionado entre metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato y hexafluoroantimoniato, y M es rodio o indio. Preferiblemente, el precursor de metal de transición es [rodio(COD)<sub>2</sub>]X o [rodio(NBD)<sub>2</sub>]X.

- 10 De acuerdo con otra realización de este aspecto de la invención, el complejo catalítico del precursor de metal de transición y el ligando de difosfina quiral usados en el procedimiento de hidrogenación de la presente invención, pueden generarse *in situ* mediante la adición de las especies de metal de transición y el ligando de difosfina quiral al sistema de reacción. De acuerdo con una realización alternativa de este aspecto de la invención, el complejo catalítico del precursor de metal de transición y el ligando de difosfina quiral usados en el procedimiento de la presente invención, puede llevarse a cabo con o sin aislamiento y, a continuación, adición al sistema de reacción. El complejo preformado está representado por la fórmula:

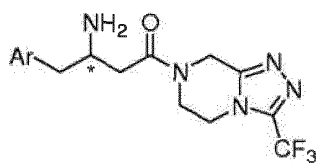


- 20 en la que X es el mismo anión de no coordinación descrito anteriormente, y L es una olefina, y preferiblemente una diolefina quelante tal como 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno, M, R, y P son los mismos que anteriormente en la Fórmula IV. De acuerdo con otra realización de este aspecto de la invención, los compuesto de beta enamina con la estructura de la Fórmula III para ser hidrogenados asimétricamente mediante el procedimiento de la presente invención, se preparan a partir de derivados de enamina representados por la estructura de la Fórmula V (en la que el grupo amino está desprotegido):



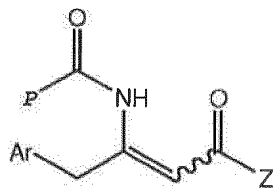
- 25 mediante reacción con un reactivo de acilación en la presencia de una base orgánica adecuada. Los ejemplos de reactivos de acilación adecuados incluyen cloruros, anhídridos y cloroformatos de alquilo de C<sub>2-8</sub>- aril-, y aril-alquilo de C<sub>1-2</sub>-acilo, tales como cloruro de acetilo, anhídrido acético, anhídrido Boc y cloroformato de bencilo.

Lo descrito en la presente invención son inhibidores de amida de dipeptidil peptidasa-IV (estructural general II) preparados mediante el procedimiento de la presente invención, seguido de un procedimiento de desprotección.



II

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos intermedios estructuralmente nuevos usados en el procedimiento de la presente invención, los cuales son útiles en la preparación de compuestos que tienen la estructura de la Fórmula II. Es decir, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la Fórmula III:



III

5

en la que Ar es 2,4,5-trifluorofenilo o 2,5-difluorofenilo

Z es OR<sup>1</sup>; y P es R<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> está seleccionado entre H, alquilo de C<sub>1-9</sub>, arilo, cicloalquilo de C<sub>5-12</sub> y aril-alquilo de C<sub>1-2</sub>; y

10

R<sup>3</sup> está seleccionado entre H, alquilo de C<sub>1-8</sub> y arilo en donde los grupos alquilo pueden opcionalmente estar substituidos con uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, carboxi, aminocarbonilo, amino, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, y alquiltio de C<sub>1-4</sub>; y

en donde los grupos arilo pueden opcionalmente estar substituidos con hasta cinco substituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi y trifluorometilo.

15

Puede obtenerse fácilmente una más completa valoración de la invención y otras muchas más ventajas pretendidas, mediante referencia a la descripción detallada siguiente de la realización preferida.

### **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 representa las estructuras para los ligandos de fosfina ópticamente activos quirales BICP, DuPhos, I-BuBisP\*, BPE, FerroTANE, MalPhos, TrichickenPhos, TangPhos, Duan Phos, Binapine y JosiPhos, en los que cada R es independientemente alquilo de C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> o arilo, y P es fósforo.

20

### **Descripción detallada de la invención**

En la presente invención, los términos siguientes tienen los significados indicados:

25

El término "compuesto enantioméricamente enriquecido" significa compuestos ópticamente activos con un exceso enantiomérico (ee) de más del 20%. El término "compuesto enantioméricamente puro" significa compuestos ópticamente activos con un ee de más del 99%. El término "compuesto enantioméricamente enriquecido y esencialmente puro" significa un compuesto ópticamente activo con un ee de más de aproximadamente 95% pero menos de aproximadamente 99%.

El término "grupos alquilo" significa un grupo alquilo de la longitud designada con una configuración tanto lineal como ramificada. Los ejemplos de dichos grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, y similares.

30

Los grupos alquilo pueden estar además substituidos con uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, carboxi, aminocarbonilo, amino, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, y alquiltio de C<sub>1-4</sub>.

El término "cicloalquilo" significa un grupo cicloalifático de cinco a doce átomos de carbono totales, o cualquier número dentro de este intervalo, por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y similares.

35

El grupo "arilo" significa un grupo aromático, preferiblemente fenilo o naftilo. Los grupos arilo pueden estar además substituidos con hasta cinco substituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi, trifluorometilo. El término "areno" significa benceno, nafteno y o-, m- o p-isopropiltolueno.

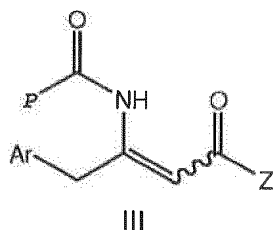
El término olefina significa un hidrocarburo acíclico o cíclico que contiene uno o más dobles enlaces, incluyendo hidrocarburos cíclicos aromáticos. El término incluye, pero no limitado a ellos, 1,5-ciclooctadieno (COD) y norbornadieno (NBD).

5 El término "heteroarilo" significa un heterociclo aromático de 5 ó 6 átomos que contiene al menos un anillo heteroátomo seleccionado entre O, S y N. Los grupos heteroarilo pueden estar además fusionados a otro anillo, tal como arilo, cicloalquilo y heterociclos que son no aromáticos. Los heteroarilos incluyen, pero no limitado a ellos, pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridinilo, oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, triazinilo, tienilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrobenzofurilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotienilo, indolizínilo, cinnolinilo, ftalizinilo, quinazolínilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxililo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, isobencilfuranilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, y dibenzofuranilo. Los grupos heteroarilo pueden estar además substituidos con uno a cinco substituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi y trifluorometilo.

15 La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de derivados de beta-aminoácidos enantioméricamente enriquecidos representados por la estructura de la Fórmula I, que tienen la configuración R o S en el centro estereogénico marcado con un \*, en la que Ar, P y Z son los mismos que anteriormente se han descrito con respecto a la Fórmula I. En un aspecto de la presente invención, se contempla un procedimiento para la producción de un compuesto enantioméricamente puro o uno enantioméricamente enriquecido y esencialmente puro, que tiene una estructura de la Fórmula I.

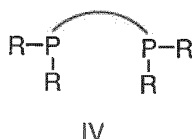
20 Preferiblemente, Ar es fenilo, el cual está substituido con uno a cinco substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno. Más preferiblemente, Ar es 2,4,5-trifluorofenilo. Preferiblemente, P es R<sup>3</sup>, más preferiblemente, P es H, alquilo de C<sub>1-8</sub>, o arilo. En otro subgrupo preferido, P es OR<sup>3</sup>. Más preferiblemente, R<sup>3</sup>, en el que es terc-butilo o bencilo.

El procedimiento hidrogena asimétricamente un precursor de enamida con la estructura de la Fórmula III:



25 en un disolvente orgánico adecuado, en la presencia de un precursor de metal de transición formando un complejo con un ligando de fosfina quiral.

Preferiblemente, el ligando de fosfina quiral es un ligando de difosfina representado por la Fórmula estructural IV:

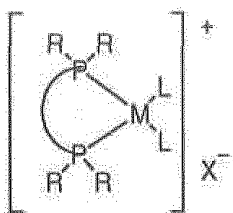


30 en la que cada R es independientemente alquilo de C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> o arilo, y P es fósforo.

Los ejemplos de ligandos de fosfina ópticamente activos quirales incluyen, pero sin limitarse a ellos, BICP, DuPhos, I-BuBisP\*, BPE, FerroTANE, MalPhos, TrichickenPhos, TangPhos, Duan Phos, Binapine y JosiPhos, tal como se muestra en la Figura 1, en la que cada R es independientemente alquilo de C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> o arilo, y P es fósforo.

35 Dado que estos ligandos de fosfina ópticamente activos se producen con configuraciones (R) o (S), puede seleccionarse una configuración sobre la otra, dependiendo de la configuración absoluta deseada del compuesto de la Fórmula I a preparar. Es posible controlar la configuración de los productos de hidrogenación mediante la juiciosa elección de la configuración del ligando de difosfina.

40 El complejo catalítico del precursor del metal de transición y el ligando de difosfina quiral usados en el procedimiento de hidrogenación de la presente invención, puede o bien (a) generarse *in situ* mediante la adición de las especies de metal de transición y el ligando de difosfina quiral al sistema de reacción, o bien (b) pre-formarse con o sin aislamiento y, a continuación, agregarse al sistema de reacción. El complejo preformado se representa mediante la fórmula:



en la X es un anión de no coordinación seleccionado entre metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato y hexafluoroantimoniato, L es una olefina, y preferiblemente una diolefina quelante tal como 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno, M es rodio o iridio, y P es fósforo.

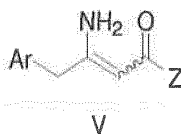
- 5 El precursor de metal de transición usado de acuerdo con la invención está seleccionado entre [M(monoolefina)<sub>2</sub>acetilacetato], [M(diolefina)acetilacetato], [M(monoolefina)<sub>4</sub>]X y [M(diolefina)<sub>2</sub>]X, en el que X es un anión de no coordinación seleccionado entre metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato y hexafluoroantimoniato, y M es rodio o iridio. Preferiblemente, el precursor de metal de transición es [rodio(COD)<sub>2</sub>]X o [rodio(NBD)<sub>2</sub>]X.
- 10 El complejo de metal catalítico usado en la reacción de hidrogenación asimétrica en la presente invención se usa en una cantidad de aproximadamente 1/10000 a 1/10, preferiblemente proximadamente 1/5000-1/100 moles, por mol del sustrato. La presión de hidrógeno está dentro del intervalo de aproximadamente 103,4 kPa hasta aproximadamente 10340 kPa, preferiblemente aproximadamente 310 kPa hasta aproximadamente 3100 kPa. La temperatura de reacción usada para la hidrogenación está dentro del intervalo de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 100°C, preferiblemente aproximadamente 25 a 60°C.

La hidrogenación asimétrica en la presente invención se lleva a cabo en un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno y clorobenceno, ésteres alifáticos tales como acetato de etilo, acetato de propilo y acetato de butilo, éteres tales como terc-butil metil éter, éter diisopropílico y tetrahidrofurano, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y dicloroetano, y alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol. Estos pueden usarse solos o como una mezcla de dos o más disolventes. Preferiblemente, el disolvente es un éter tal como terc-butil metil éter o tetrahidrofurano, o un alcohol tal como metanol o etanol.

Dada la naturaleza de la rotación restringida del doble enlace carbono-carbono, se producen olefinas tales como los compuestos de beta-enamina con la estructura de la Fórmula III, con isómeros geométricos (Z) o (E) Los compuestos de beta-enamina con la estructura de la Fórmula III para uso en el procedimiento de hidrogenación asimétrica de la presente invención, están destinados a incluir o bien isómeros geométricos (Z) o bien (E), o las mezclas de los dos isómeros.

Al menos un aspecto de la presente invención requiere que el compuesto enantioméricamente enriquecido final tenga un ee dentro del intervalo de, por ejemplo, desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 99%. En otra realización aún, el compuesto puede tener un ee dentro del intervalo de aproximadamente 35% hasta 99%. En una realización preferida, el compuesto final tendría un ee dentro del intervalo de desde aproximadamente 40% hasta aproximadamente 99%. En una realización más preferida, el compuesto final tendría un ee dentro del intervalo de aproximadamente 45% hasta aproximadamente 99%, y en la realización la más preferida, el compuesto enantioméricamente enriquecido y esencialmente puro tendría un ee superior al 95%. En una realización, el compuesto enantioméricamente enriquecido y esencialmente puro con la estructura de la Fórmula I se obtiene con 97% de ee. En otra realización, el compuesto enantioméricamente puro con la estructura de la Fórmula I se obtiene con 99% de ee. En otra realización aún, los compuestos enantioméricamente enriquecidos se obtuvieron con un 37% o 42% de ee.

Los compuestos de beta-enamina con la estructura de la Fórmula III para ser hidrogenados asimétricamente mediante el procedimiento de la presente invención, pueden prepararse a partir de derivados de enamina representados por la estructura de la Fórmula V (en la que el grupo amino está no protegido):



mediante reacción con un reactivo de acilación en la presencia de una base orgánica adecuada, en la que los reactivos de acilación están seleccionados entre cloruros, anhídridos y cloroformatos de alquilo de C<sub>2-4</sub>, aril- y aril-alquilo de C<sub>1-2</sub>-acilo. Los reactivos de acilación preferidos incluyen cloruro de acetilo, anhídrido acético, anhídrido Boc y cloroformiato de bencilo.

Las bases orgánicas adecuadas incluyen uno o más compuestos seleccionados entre trietil amina, tributil amina, diisopropilamina, dimetil anilina, piridina, N,N-dimetil-4-amino piridina (DMAP), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), siendo preferidos la piridina y la DMAP.

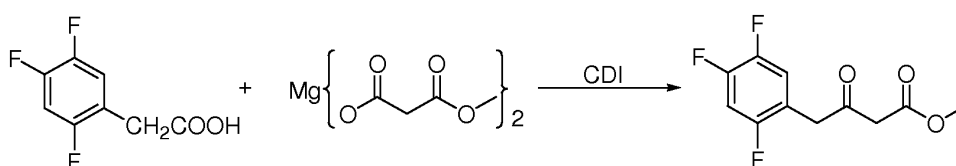
5 El procedimiento para la preparación de los compuestos de enamina amino-no protegidos que tienen la estructura de la Fórmula V es conocido para los expertos normales en la técnica. Por ejemplo, dichos compuestos pueden incluir la estructura de la Fórmula V descrita en la WO 04/085378.

La presente invención se describirá adicionalmente en los ejemplos siguientes, los cuales no están destinados a limitar la presente invención y pueden ser modificados dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las partes y porcentajes son en peso salvo que se indique lo contrario y todas las temperaturas son en grados Celsius.  
10 Los disolventes fueron de grado HPLC y se usaron sin purificación adicional.

Los ejemplos siguientes 1, 2, 5 y 8-13 no forman parte de la invención actual.

## Ejemplos

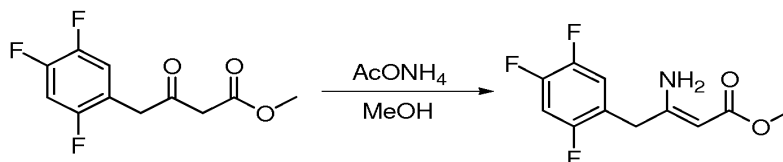
### Ejemplo 1 - 4-(2,4,5-trifluorofenil)acetoacetato de metilo



15 A una solución de ácido 2,4,5-trifluorofenil acético (42,2 g, 222 mmol) en THF (400 ml) se agregó 1,1'-carbonil-diimidazol (39,5 g, 244 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora, se agitó a temperatura ambiente durante otra 1 hora, y se transfirió a otro matraz conteniendo 1,1 equivalentes de sal de magnesio del ácido metil malónico. La agitación se continuó durante 24 horas y se interrumpió con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, seguido de salmuera y, a continuación, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de isopropanol/agua, proporcionando 42,2 g (77,3%) de sólido de color blanquecino.  
20

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,10-6,90 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (s, 2H).

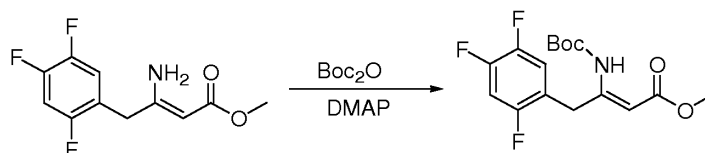
### Ejemplo 2 – (Z)-metil-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)but-2-enoato



25 Una mezcla de 4-(2,4,5-trifluorofenil)acetoacetato de metilo procedente del Ejemplo 1 (25,0 g, 102 mmol) y acetato amónico (38,5 g, 500 mmol) en metanol (250 ml), se agitó a reflujo hasta que el material de partida desapareció completamente (~4 horas). A continuación la mezcla de reacción completa se concentró, se cambió a diclorometano y se filtró. La filtración se lavó con agua, seguido de salmuera y, a continuación, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se solidificó cuando se agregó hexano. El sólido se recogió mediante filtración y se secó, proporcionando 22,4 g del producto de enamina (89,6%).  
30

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,12-7,03 (m, 1H), 6,99-6,90 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,40 (s, 2H).

### Ejemplo 3 – (Z)-metil-3-[N-(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)but-2-enoato

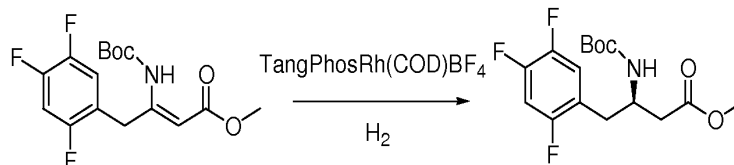


35 A una solución de (Z)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)but-2-enoato de metilo procedente del Ejemplo 2 (1,95 g, 7,96 mmol) y DMAP (1,07 g, 8,76 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agregó anhídrido Boc (3,84 g, 17,6 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se interrumpió con HCl 1 N, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, seguido de salmuera y, a continuación, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. Con el residuo aceitoso se formó una suspensión con metanol, proporcionando un sólido de color blanco (0,889 g, 32,4%).



RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10,42 (s, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

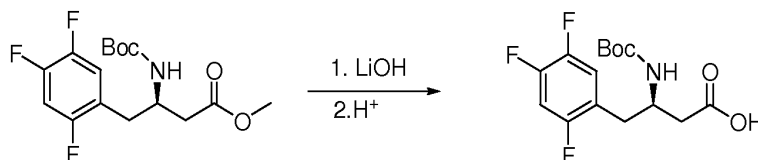
**Ejemplo 4 – (R)-metil -3-[N-(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoato**



5 Se cargaron 1,28 g (3,71 mmol) de (Z)-3-[N-(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)but-2-enoato de metilo del Ejemplo 3, 2,2 mg de TangPhos(COD)BF<sub>4</sub> y 10 ml de THF en una bomba de presión bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. La atmósfera de N<sub>2</sub> se reemplazo por H<sub>2</sub> (1000 kPa). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se pasó a través de un lecho de gel de sílice y se evaporó hasta sequedad. La reacción proporcionó rendimiento cuantitativo y 99,0% de ee.

10 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,10-7,00 (m, 1H), 6,95-6,85 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

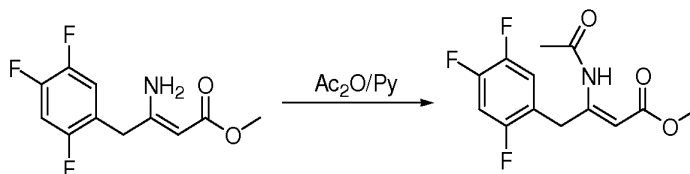
**Ejemplo 5 – Acido (R)-3-[N-(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanóico**



15 A una solución de (R)-3-[N-(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoato de metilo del Ejemplo 4 (1,28 g, 3,69 mmol) en 15 ml de THF y 15 ml de agua, se agregaron 3 equiv. de LiOH.H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Se agregaron 10 ml de NaHCO<sub>3</sub>. El THF se evaporó y la solución acuosa se acidificó a pH 2-3 con NaHSO<sub>4</sub> y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración en vacío proporcionó 1,17 g de sólido de color blanco (95,1%).

20 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,13-7,03 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

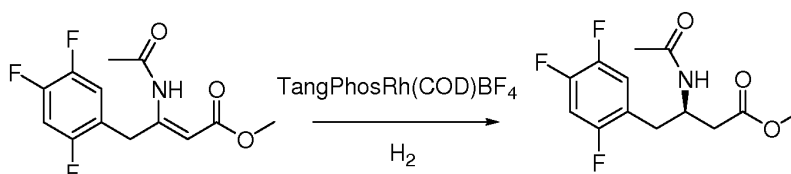
**Ejemplo 6 – (Z)-metil -3-N-acetilamino-4-(2,4,5-trifluorofenil)but-2-enoato**



25 Una solución de (Z)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)but-2-enoato de metilo (4,90 g, 20 mmol) del Ejemplo 2, piridina (4,8 ml) y anhídrido acético (4,80 g, mmol) en THF (30 ml), se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se interrumpió con HCl 1 N, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, seguido de salmuera y, a continuación, se secó sobre sulfato sódico. La concentración fue seguida de purificación mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando 4,03 g de producto (70,3%).

30 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11,14 (s, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 6,96-6,87 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

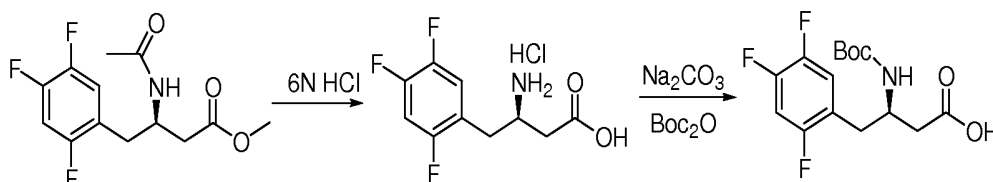
**Ejemplo 7 – (R)-metil -3-N-acetilamino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoato**



Se cargaron 2,30 g (8,01 mmol) de (Z)-3-[N-(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)but-2-enoato de metilo del Ejemplo 6, 4,6 mg de TangPhos(COD)BF<sub>4</sub> y 20 ml de THF en una bomba de presión bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La atmósfera de N<sub>2</sub> se reemplazo por H<sub>2</sub> (1000 kPa). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se evaporó hasta sequedad, proporcionando rendimiento cuantitativo y 97,0% de ee.

- 5 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,08-7,02 (m, 1H), 7,00-6,87 (m, 1H), 6,25-6,23 (m, 1H), 4,50-4,35 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,62-2,42 (m, 2H), 1,92 (s, 3H).

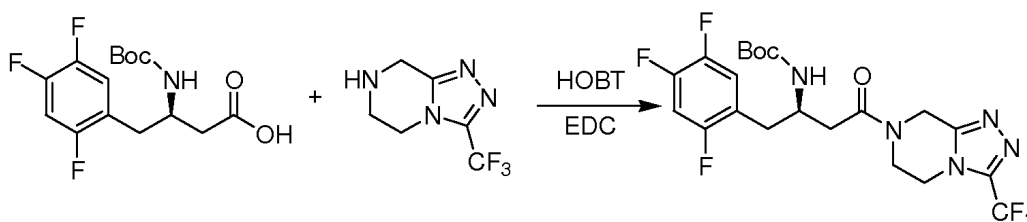
**Ejemplo 8 – Acido (R)-3-[N-(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanóico**



- 10 Una suspensión de (R)-3-N-acetilamino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoato de metilo del Ejemplo 7 en HCl 6 N se calentó a reflujo durante una noche. La solución transparente se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en solución de carbonato sódico (0,85 g en 20 ml de H<sub>2</sub>O). A esta solución se agregó Boc<sub>2</sub>O (1,92 g, 8,81 mmol) en THF (20 ml) gota a gota a 0°C con agitación. La mezcla se calentó a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. El THF se evaporó y la solución acuosa se acidificó hasta pH con NaHSO<sub>4</sub> y, a continuación, se extrajo mediante acetato de etilo (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración en vacío proporcionó 2,32 g de sólido de color blanco (86,9%).

15 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7,13-7,03 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

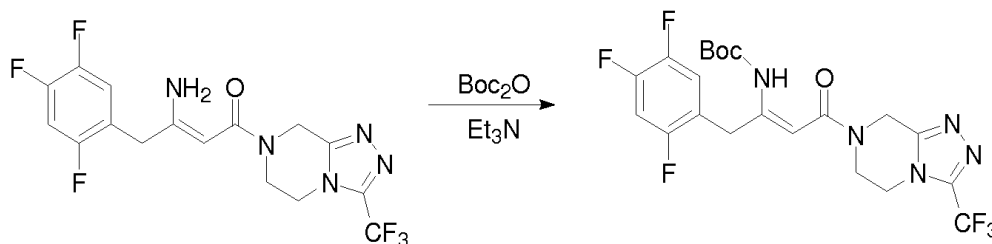
**Ejemplo 9 – Carbamato de (R)-terc-butil-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1.2.4]triazolo[4.3-a]piazolin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-ilo**



- 20 A una solución de ácido (R)-3-[N-(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanóico (0,333 g, 1 mmol) del Ejemplo 8 y 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piazolina (0,192 g, 1 mmol) en DMF (12 ml), se agregó HOBT (0,162 g, 1,2 mmol) y EDC (0,230 g, 1,2 mmol) a 0°C. Después de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, se evaporó la DMF y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con NaHSO<sub>4</sub> acuoso, seguido de NaHCO<sub>3</sub>, después con salmuera y, a continuación, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración fue seguida de purificación mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando 0,375 g del compuesto del epígrafe (71,8%).

25 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,10-7,00 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 1H), 5,25-5,35 (br, 1H), 5,10-5,00 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,30-3,90 (m, 5H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

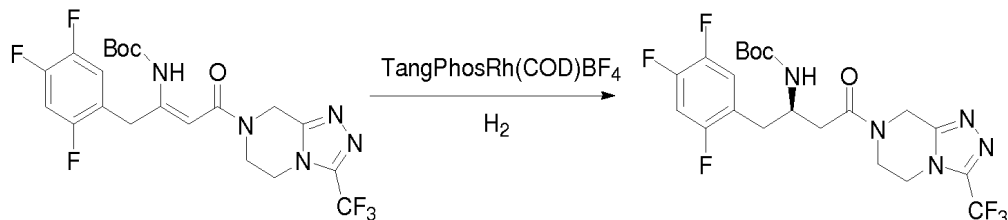
- 30 **Ejemplo 10 – Carbamato de (Z)-terc-butil-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1.2.4]triazolo[4.3-a]piazolin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)buten-2-ilo**



- 35 A una solución de ácido (Z)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piazolin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)but-2-en-2-amina (2,00 g, 4,94 mmol) y trietilamina (1,00 g, 9,88 mmol) se agregó anhídrido Boc (2,15 g, 9,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 40 horas. La concentración fue seguida de purificación mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando 1,24 g de producto (49,8%).

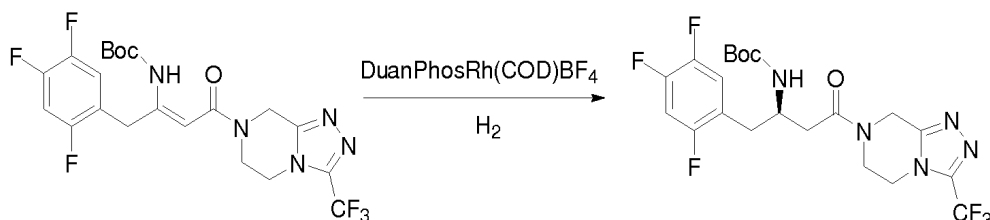
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO) 11,27 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,00-4,94 (m, 2H), 4,06-4,00 (m, 4H), 1,35 (s, 9H).

**Ejemplo 11 – Carbamato de (R)-terc-butil-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1.2.4]triazolo[4.3-a]pirozin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-ilo**



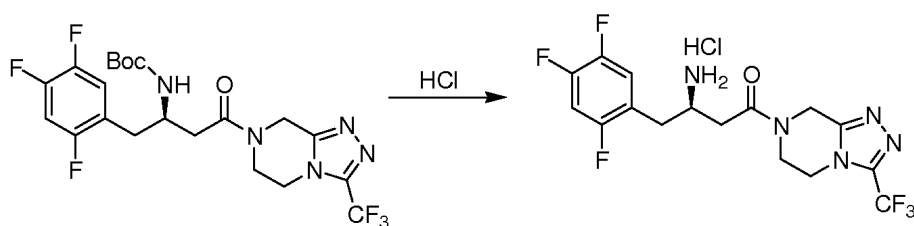
5 Se cargaron 0,10 g (0,20 mmol) de carbamato de (Z)-terc-butil-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1.2.4]-triazolo[4.3-a]pirozin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)buten-2-ilo del Ejemplo 10, 5,7 mg de TangPhosRh(COD)BF<sub>4</sub> y 5,0 ml de trifluoroetanol en una bomba de presión bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La atmósfera de N<sub>2</sub> se reemplazo por H<sub>2</sub> (5000 kPa). La mezcla se agitó a 90°C durante 16 horas. La solución de reacción se evaporó hasta sequedad, proporcionando rendimiento cuantitativo y 37,7% de ee.

**Ejemplo 12 – Carbamato de (R)-terc-butil-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1.2.4]triazolo[4.3-a]pirozin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-ilo**



15 Se cargaron 0,10 g (0,20 mmol) de carbamato de (Z)-terc-butil-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1.2.4]-triazolo[4.3-a]pirozin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)buten-2-ilo del Ejemplo 10, 6,7 mg de (Sp,Rc)-DuanPhosRh(COD)BF<sub>4</sub> y 5,0 ml de trifluoroetanol en una bomba de presión bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La atmósfera de N<sub>2</sub> se reemplazo por H<sub>2</sub> (5000 kPa). La mezcla se agitó a 90°C durante 16 horas. La solución de reacción se evaporó hasta sequedad, proporcionando rendimiento cuantitativo y 44,2% de ee.

**Ejemplo 13 – Hidrocloruro de (R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1.2.4]triazolo[4.3-a]pirozin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina**



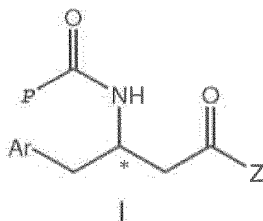
25 A una solución de carbamato de terc-butil{(1R)-3-oxo-1-(2,4,5)-trifluorobencil)-3-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1.2.4]-triazolo[4.3-a]pirozin-7(8H)-il]propilo} (0,193 mg) del Ejemplo 9 en metanol, se agregaron 20 ml de solución de hidrocloreuro saturada en metanol. Después de completarse la reacción, la solución se concentró, proporcionando sólido de color blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD3OD) 7,50-7,30 (m, 1H), 7,30-7,15 (m, 1H), 5,05 (m, 2H), 4,50-3,75 (m, 5H), 3,20-2,80 (m, 4H).

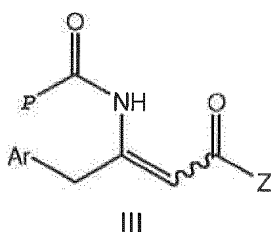
30 Aunque la invención se ha divulgado en relación con las realizaciones y procedimientos preferidos de uso, se da por entendido que son posibles muchas alternativas, modificaciones y variaciones de los mismos sin apartarse de la presente invención. De acuerdo con ello, la presente invención pretende incluir todas dichas alternativas, modificaciones y variaciones, tal como puede ser obvio para los expertos en la técnica y abarcadas dentro de las reivindicaciones adjuntas más adelante en la presente invención.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un compuesto enantioméricamente enriquecido que tiene la estructura de la Fórmula I:



- 5 en la que la configuración R o S en el centro estereogénico está marcada con un \*; cuyo procedimiento comprende la etapa de hidrogenación de un compuesto de enamida que tiene la estructura de la Fórmula III:



- 10 en un disolvente orgánico en la presencia de un precursor de metal de transición formando un complejo con un catalizador de ligando de fosfina quiral, en el que el precursor de metal de transición está seleccionado entre [M(monoolefina)<sub>2</sub>acetilacetato], [M(diolefina)acetilacetato], [M(monoolefina)<sub>4</sub>]X y [M(diolefina)<sub>2</sub>]X, en las que X es un anión de no coordinación seleccionado entre metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato y hexafluoroantimoniato, y M es rodio o indio;

en las que Ar es fenilo, el cual está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo y trifluorometoxilo;

- 15 Z es OR<sup>1</sup>; y P es R<sup>3</sup> o OR<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo de C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de C<sub>5-12</sub>, arilo y aril-alquilo de C<sub>1-2</sub>; y

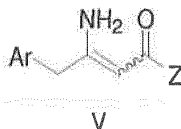
R<sup>3</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo de C<sub>1-8</sub>, arilo, cicloalquilo de C<sub>5-12</sub> y aril-alquilo de C<sub>1-2</sub>;

- 20 en el que los grupos alquilo pueden opcionalmente estar sustituidos con uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, carboxi, aminocarbonilo, amino, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, y alquiltio de C<sub>1-4</sub>; y

en el que los grupos arilo pueden opcionalmente estar sustituidos con hasta cinco sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C<sub>1-4</sub>; alcoxi y trifluorometilo.

- 25 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que Ar es fenilo, el cual está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho compuesto que tiene la estructura de la Fórmula III se prepara mediante la reacción de un compuesto con la estructura de la Fórmula V:



con un reactivo de acilación en la presencia de una base orgánica en un disolvente orgánico.

- 30 4. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho precursor de metal de transición es [M(COD)<sub>2</sub>]X o [M(NBD)<sub>2</sub>]X, en las que X es un anión de no coordinación seleccionado entre el grupo que consiste en metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato y hexafluoroantimoniato, y M es rodio.

5. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho ligando de fosfina quiral es un ligando de difosfina ópticamente activo quiral seleccionado entre el grupo que consiste en BICP, DuPhos, I-BuBisP\*, BPE, FerroTANE, MalPhos, TrichickenfootPhos, TangPhos, Duan Phos, Binapine y JosiPhos.

6. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que Ar es 2,4,5-trifluorofenilo.

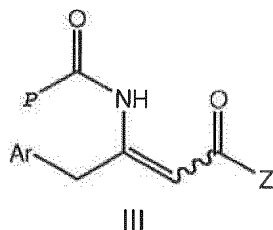
5 7. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que P es R<sup>3</sup>.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que R<sup>3</sup> es H, alquilo de C<sub>1-8</sub> o arilo.

9. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que P es OR<sup>3</sup>.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que R<sup>3</sup> es terc-butilo o bencilo.

11. Un compuesto de fórmula estructural III:



10 en la que Ar es 2,4,5-trifluorofenilo o 2,5-difluorofenilo; Z es OR<sup>1</sup>; y P es R<sup>3</sup>, en la que R<sup>3</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo de C<sub>1-8</sub> y arilo, y R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo de C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo de C<sub>5-12</sub>, arilo y aril-alquilo de C<sub>1-2</sub>; en la que los grupos alquilo pueden opcionalmente estar sustituidos con uno a tres grupos independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxí, carboxi, aminocarbonilo, amino, alcoxi de C<sub>1-4</sub> y alquiltio de C<sub>1-4</sub>; y en la que los grupos arilo pueden opcionalmente estar sustituidos con hasta cinco sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi y trifluorometilo.

12. Un compuesto de la reivindicación 11, en el que el compuesto es (Z)-metil -3-N-acetilamino-4-(2,4,5-trifluorofenil)but-2-enoato.

20

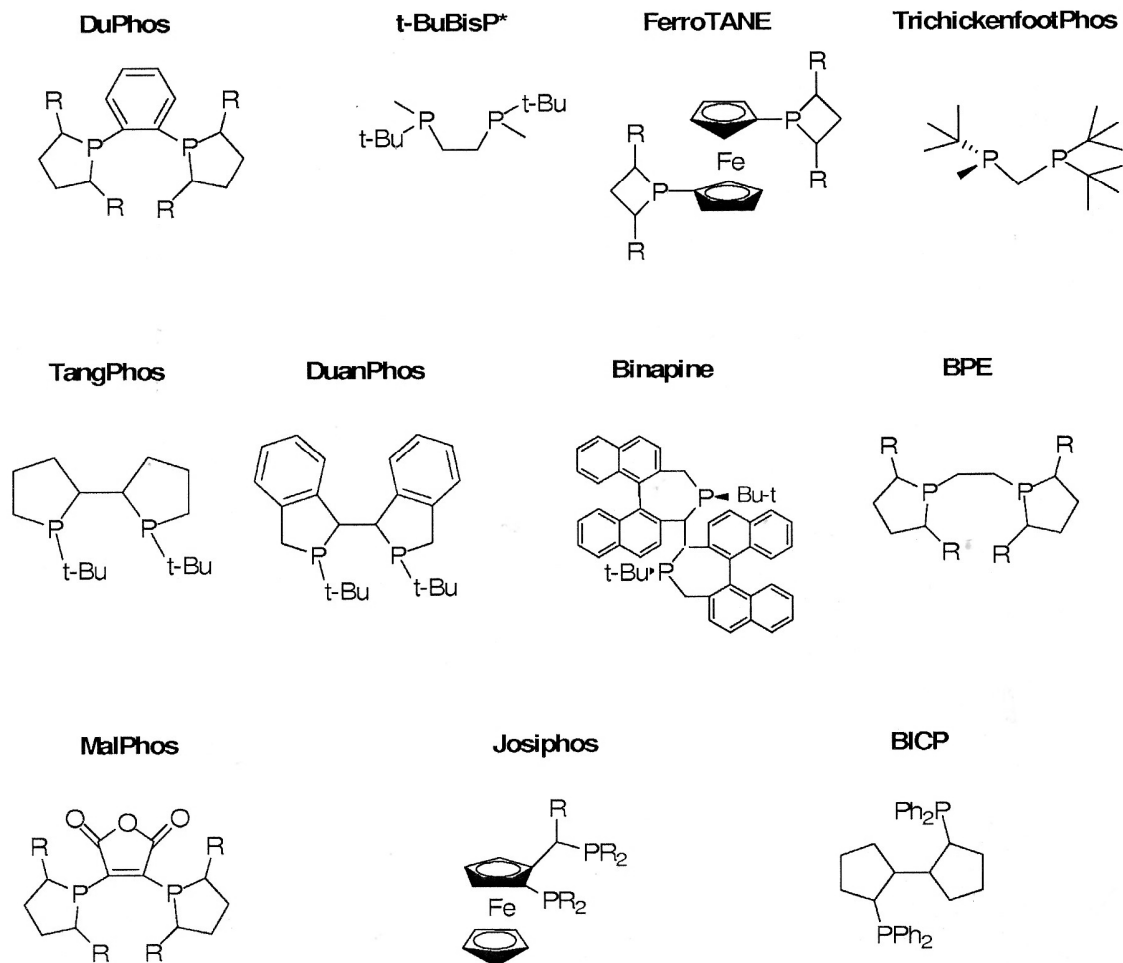


FIG. 1