

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 780**

51 Int. Cl.:

C07C 227/22	(2006.01)	C07D 207/24	(2006.01)
C07C 269/06	(2006.01)	C07D 207/267	(2006.01)
C07C 271/22	(2006.01)	C07D 207/277	(2006.01)
C07D 207/38	(2006.01)	C07D 207/33	(2006.01)
C07D 207/27	(2006.01)		
C07C 227/18	(2006.01)		
C07C 227/20	(2006.01)		
C07C 229/30	(2006.01)		
C07C 229/34	(2006.01)		
C07C 231/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2011 PCT/EP2011/064411**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2012 WO12025502**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2011 E 11758422 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2609071**

54 Título: **Nuevo proceso para la preparación de intermediarios útiles para la elaboración de inhibidores de NEP**

30 Prioridad:

23.08.2010 WO PCT/CN2010/076249

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOOK, DAVID;
RISS, BERNHARD;
ZHOU, JIANGUANG;
LI, YUNZHONG y
BAPPERT, ERHARD**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 608 780 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

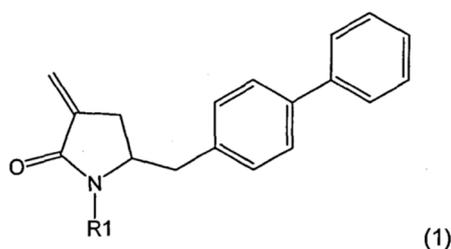
Nuevo proceso para la preparación de intermediarios útiles para la elaboración de inhibidores de NEP

5 La invención se refiere a un nuevo proceso para producir intermediarios útiles para la elaboración de inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) o de pro-fármacos de los mismos, en particular de los inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) que comprenden una estructura base de ácido o de éster de ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanoico.

10 Los péptidos natriuréticos auriculares (ANP) endógenos, también denominados como factores natriuréticos auriculares (ANF) tienen funciones diuréticas, natriuréticas y vaso-relajantes en los mamíferos. Los péptidos de factores natriuréticos auriculares (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 conocen los derivados de ácido fosfónico sustituidos por biarilo, los cuales son útiles como inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), por ejemplo, como inhibidores de la enzima que degrada el factor natriurético auricular (ANF) en los mamíferos, para prolongar y potenciar las propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras del factor natriurético auricular (ANF) en los mamíferos, mediante la inhibición de la degradación del mismo hasta metabolitos menos activos. Por consiguiente, los inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) son en particular útiles para el tratamiento de las condiciones y los trastornos que responden a la inhibición de la endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11), en particular de los trastornos cardiovasculares, tales como hipertensión, insuficiencia renal incluyendo edema y retención de sal, edema pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva.

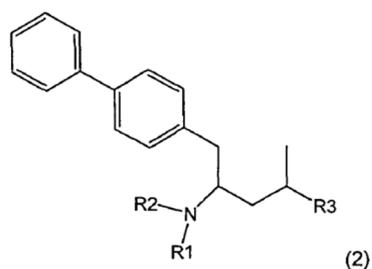
20 Los procesos para la preparación de los inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) son conocidos. La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5 217 996 describe derivados de amida de ácido 4-amino-butírico sustituidos por biarilo, los cuales son útiles como inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), por ejemplo, como inhibidores de la enzima que degrada el factor natriurético auricular (ANF) en los mamíferos. La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5 217 996 da a conocer la preparación del etil-éster del ácido N-(3-carboxil-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico. En la preparación del compuesto mencionado, el etil-éster del ácido N-terbutoxi-carbonil-(4R)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-2-metil-2-butenoico se hidrogena en la presencia de paladio sobre carbón. La Publicación Internacional Número WO2009/090251 se refiere a una ruta de reacción para la preparación del compuesto de etil-éster del ácido N-terbutoxi-carbonil-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-2-metil-butanoico, o de una sal del mismo, en donde un paso de hidrogenación alternativo proporciona una mejor diaestereo-selectividad, comparándose con aquella obtenida en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5 217 996. Un intermediario clave de la ruta descrita en la Publicación Internacional Número WO2009/090251, es un compuesto de la fórmula (1):



o una sal del mismo,

en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno.

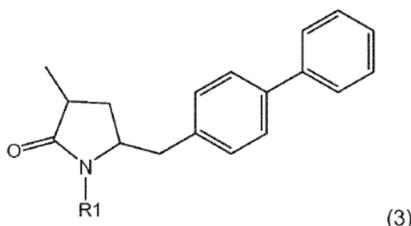
35 De acuerdo con la Publicación Internacional Número WO2009/090251, un compuesto de la fórmula (1) se puede convertir en un compuesto de la fórmula (2), o en una sal del mismo:



en donde 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, de preferencia un grupo carboxilo o alquil-éster. Los compuestos de la fórmula (2) se pueden utilizar como intermediarios en la preparación de inhibidores de NEP, o pro-fármacos de los mismos, en particular inhibidores de NEP que comprenden una estructura base de ácido o éster de ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanoico, de preferencia de etil-éster del ácido N-(3-carboxil-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, por ejemplo, como se describe en el Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 38, 1689.

5

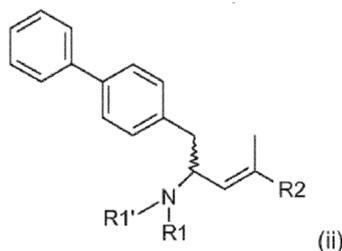
De una manera alternativa, un compuesto de la fórmula (2), como se describe anteriormente, se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula (3):



10 o una sal del mismo,

en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se describe en la Publicación Internacional Número WO2008/083967.

La publicación internacional WO 2008/031567 divulga la reducción de compuestos de fórmula (ii)



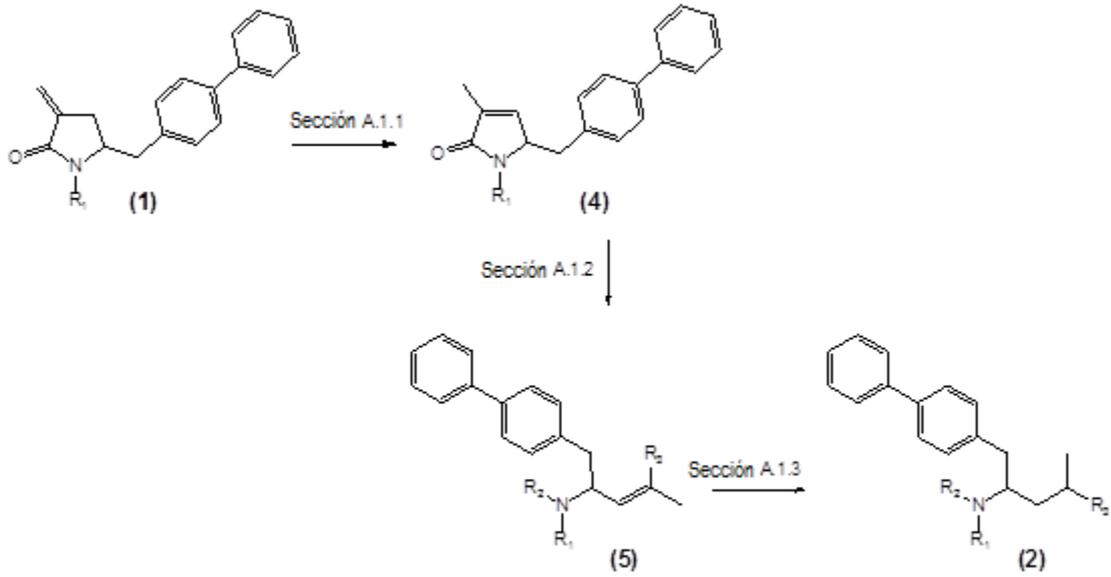
15

en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster, para obtener un compuesto de fórmula (2), tal como se ha descrito antes, con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando quiral; el metal de transición se selecciona del grupo 7, 8 o 9 de la tabla periódica. El objeto de la presente invención es proporcionar un proceso alternativo para la preparación de inhibidores de NEP o pro-fármacos de los mismos, como se definen en las reivindicaciones adjuntas, empezando a partir de un compuesto de la fórmula (1) o (3), como se describe en la presente. En particular, la provisión de procesos alternativos para producir un compuesto de la fórmula (2), como se describe en la presente, empezando a partir de cualquiera de un compuesto de la fórmula (1) o (3), como se describe en la presente, es un objeto de la presente invención. El desarrollo de rutas alternativas a intermediarios útiles en la síntesis de productos farmacéuticos proporciona medios para encontrar métodos que sean, por ejemplo, convenientes en un sentido económico, desde el punto de vista técnico, o de otra manera, en particular para su elaboración a gran escala. Más aún, el descubrimiento de los nuevos intermediarios útiles en la síntesis de productos farmacéuticos abre el camino hacia nuevos procesos químicos para la preparación de los productos finales conocidos y, por consiguiente, enriquecen el campo químico. Los nuevos procesos, 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 la presente, se resumen en los Esquemas 1, 2 y 3.

20

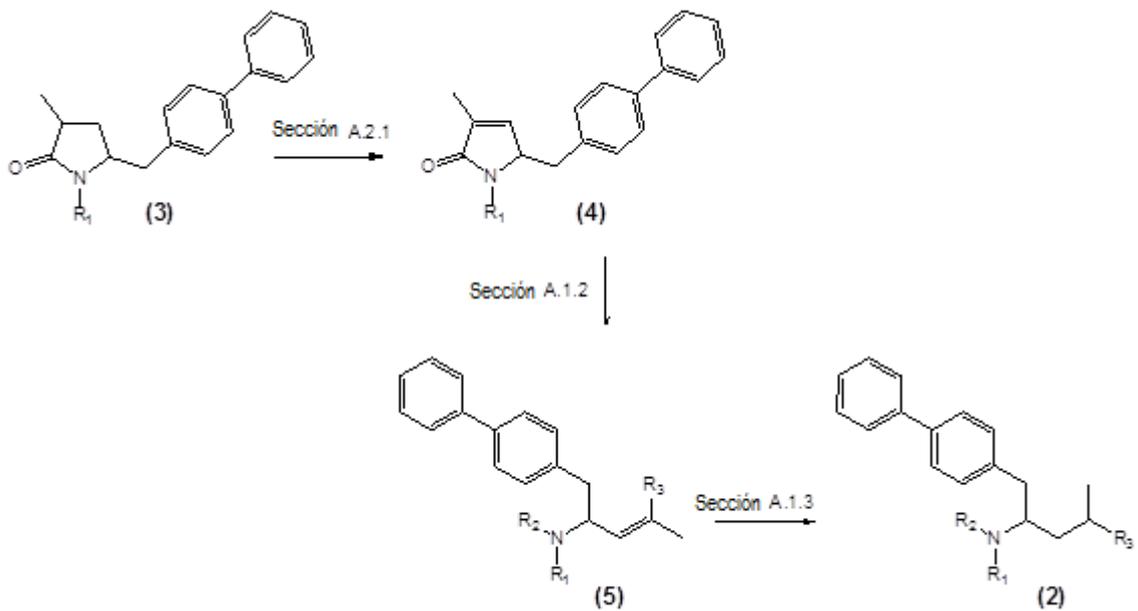
25

30



Esquema 1

5 Como se muestra en el esquema 1, un compuesto de la fórmula (1), como se describe en la presente, se convierte en un compuesto de la fórmula (2), o en una sal del mismo, en donde R₁ es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, de acuerdo con el método descrito en la Sección A.1, que comprende los pasos descritos en las Secciones A.1.1, A.1.2 y A.1.3.



Esquema 2

Como se muestra en el esquema 2, un compuesto de la fórmula (3), como se describe en la presente, se convierte en un compuesto de la fórmula (2), o en una sal del mismo, en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, de acuerdo con el método descrito en la Sección A.2, que comprende los pasos descritos en las Secciones A.2.1, A.1.2 y A.1.3.

5 La invención como un todo comprende las siguientes secciones:

Sección A: Métodos de preparación para el compuesto de la fórmula (2).

Sección B: Compuestos novedosos e inventivos.

Sección C: Ejemplos.

10 Se observa que, en la presente solicitud, usualmente las explicaciones hechas en una sección son también aplicables para otras secciones, a menos que se informe 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 la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como los isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diaestereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos.

15 En una modalidad adicional, la presente invención también se refiere a un proceso para la preparación del etil-éster del ácido N-(3-carboxil-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o de una sal del mismo, el cual comprende la elaboración del compuesto de la fórmula (2), o de una sal del mismo, como se define anteriormente, de acuerdo con los métodos descritos en la presente.

20 La Figura 1 es una Estructura de rayos-X de los cristales del terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (4a, R1 = Boc)

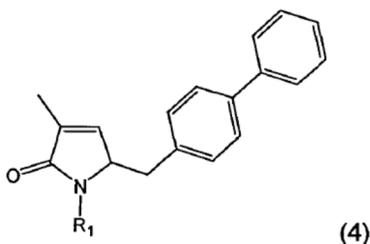
Sección A: Preparación de un compuesto de la fórmula (2)

Sección A.1:

25 En un primer aspecto, la invención se refiere a un proceso para convertir un compuesto de la fórmula (1), o una sal del mismo, como se define en la presente, en un compuesto de la fórmula (2), o en una sal del mismo, como se define en la presente, como se ilustra en el esquema 1 anterior, en donde los compuestos de la fórmula (4) y (5) son como se definen en la presente. Los pasos intermedios del proceso descritos en las Secciones A.1.1, A.1.2 y A.1.3 son también modalidades de la presente invención.

Sección A.1.1: Síntesis de un compuesto de la fórmula (4)

30 En una modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (4), o de una sal del mismo:

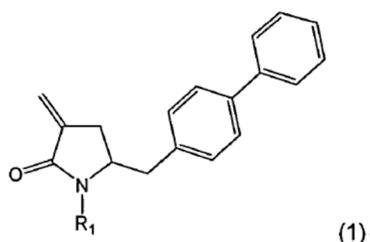


en donde:

R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;

35 comprendiendo este proceso:

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

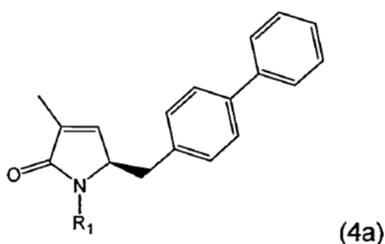


en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;

con un catalizador de metal de transición, opcionalmente en la presencia de una base,

para obtener el compuesto de la fórmula (4), o una sal del mismo.

- 5 En una modalidad preferida, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (4a), o de una sal del mismo;

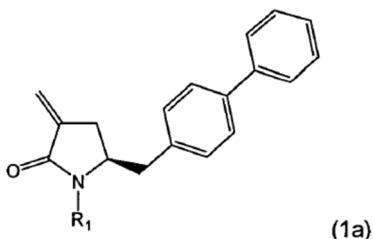


en donde:

R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;

- 10 comprendiendo este proceso:

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



en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;

con un catalizador de metal de transición, opcionalmente en la presencia de una base,

- 15 para obtener el compuesto de la fórmula (4a), o una sal del mismo.

Los catalizadores de metales de transición adecuados para la conversión de un compuesto de la fórmula (1), de preferencia de la fórmula (1a), como se describe en la presente, en un compuesto de la fórmula (4), de preferencia de la fórmula (4a), como se describe en la presente, incluyen, por ejemplo, los catalizadores en donde el metal de transición se selecciona a partir del grupo 8, 9 o 10 de la Tabla Periódica. Por consiguiente, el catalizador de metal de transición comprende, por ejemplo, Rutenio (Ru), Rodio (Rh), Paladio (Pd) o Platino (Pt), de preferencia el catalizador de metal de transición comprende paladio, tal como Pd/C o Pd(Ph₃)₄. Otros catalizadores de metales de transición adecuados son, por ejemplo, aquéllos descritos en las Secciones B.3.3, C.2 o D.4 de la Publicación Internacional Número WO2009/090251, las cuales se incorporan como referencia a la presente.

20

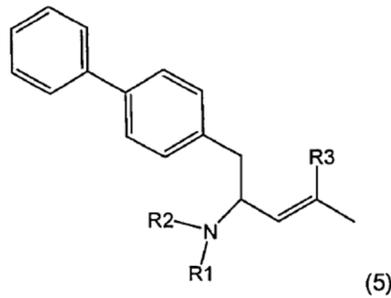
Las bases adecuadas son, por ejemplo, una amina (por ejemplo, difenil-amina, di-isopropil-amina, dimetil-amina o imidazol, trietil-amina, piridina, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno (DBU), iPr₂EtN o 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octano), un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio), un

25

carbonato de metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de bario), un carbonato ácido 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).

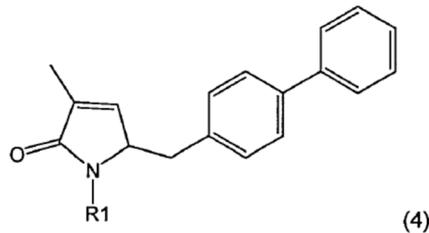
Sección A.1.2: Abertura de anillo de un compuesto de la fórmula (4)

- 5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (5):



o una sal del mismo,

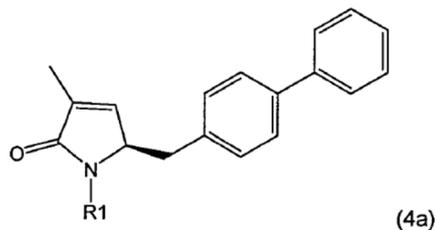
- 10 en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, y R3 es un grupo carboxilo o un grupo éster, de preferencia un grupo carboxilo, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (4):



o una sal del mismo,

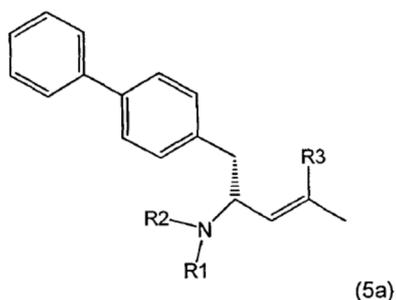
- 15 en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, con un agente de apertura de anillo de lactama, para obtener el compuesto de la fórmula (5).

En una modalidad preferida, un compuesto de la fórmula (4a):



o una sal del mismo,

- 20 en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, se trata con un agente de apertura de anillo de lactama, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (5a):



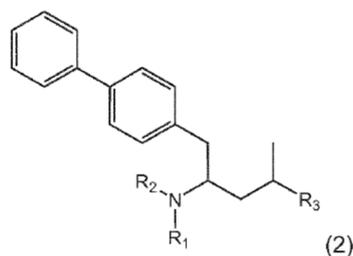
o una sal del mismo,

en donde 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, de preferencia un grupo carboxilo.

- 5 Los ejemplos de los agentes de apertura de anillo de lactama son las bases nucleofílicas, tales como hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de litio) o alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, alcóxido de sodio o alcóxido de litio, tal como etóxido de sodio o etóxido de litio), compuestos neutros, tales como peróxidos de hidrógeno (tales como peróxido ácido de litio), y ácidos. Los ácidos son, por ejemplo, ácidos de Lewis o Brønsted, ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico, perclórico y clorhídrico, ácidos sulfónicos, tales como ácido para-toluen-sulfónico o ácidos enlazados con polímero, tales como Amberlyst®. Los ácidos se pueden utilizar en la presencia de agua o de un alcohol (tal como metanol o etanol). El agente de apertura de anillo de lactama se puede utilizar catalíticamente o estequiométricamente. De preferencia, el agente de apertura de anillo de lactama es un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio.
- 10

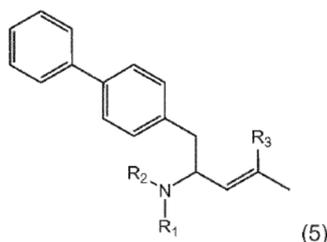
Sección A.1.3: Reducción de un compuesto de la fórmula (5)

- 15 En otra modalidad, el asunto objeto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (2):



o una sal del mismo,

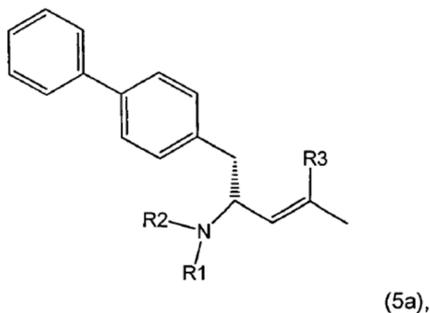
- 20 en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, y R3 es un grupo carboxilo o un grupo éster, de preferencia un grupo carboxilo, el cual comprende reducir un compuesto de acuerdo con la fórmula (5):



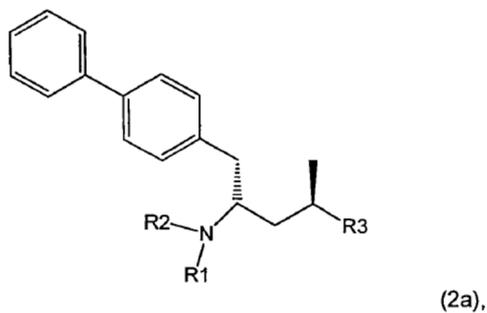
o una sal del mismo,

- 25 en donde 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, de preferencia un grupo carboxilo, para obtener el compuesto de la fórmula (2), en cuyo caso ha sido obtenido el compuesto de fórmula (5) tal como se ha establecido antes en la Sección A.1.2.

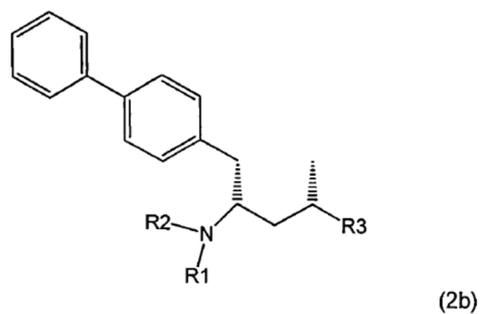
De preferencia, se utiliza un compuesto de acuerdo con la fórmula (5a), o una sal del mismo:



5 en donde R1, R2 y R3 se definen como anteriormente, como un compuesto de partida. Si se utiliza el compuesto (5a), o una sal del mismo, como un compuesto de partida, se pueden obtener los compuestos de acuerdo con la fórmula (2a):

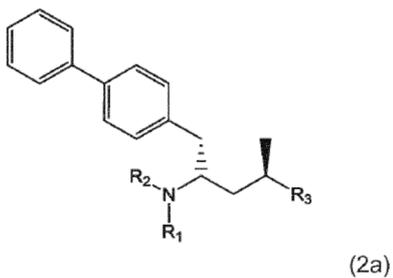


y con la fórmula (2b):



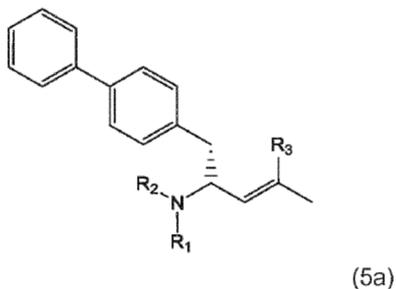
o las sales de los mismos, en donde R1, R2 y R3 se definen como anteriormente.

10 En una modalidad preferida, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (2a):



o de una sal del mismo,

en donde 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, de preferencia un grupo carboxilo, el cual comprende reducir un compuesto de acuerdo con la fórmula (5a):



5 o una sal del mismo,

en donde 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, de preferencia un grupo carboxilo, para obtener el compuesto de la fórmula (2a)

en el que el compuesto de fórmula (5a) se ha obtenido como se ha indicado anteriormente en la sección A.1.2.

10 De preferencia, la reducción del compuesto de la fórmula (5), o de una sal del mismo, de preferencia de la fórmula (5a), tiene lugar con hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal de transición. El catalizador de metal de transición comprende un complejo organometálico y un ligando quiral, o es un catalizador organo-metálico.

La reducción se puede presentar bajo condiciones de hidrogenación heterogénea u homogénea, de preferencia bajo condiciones de hidrogenación heterogénea.

15 En términos generales, la hidrogenación heterogénea se lleva a cabo en la presencia de un catalizador de metal de transición sobre un soporte sólido, en donde el metal de transición se selecciona a partir del grupo 9 ó 10 de la Tabla Periódica. Por consiguiente, el catalizador de metal de transición comprende, por ejemplo, Cobalto (Co), Rodio (Rh), Iridio (Ir), Níquel (Ni), Paladio (Pd) y/o Platino (Pt). Los soportes sólidos son, por ejemplo, carbono, óxidos de metales (por ejemplo, óxido de aluminio, óxido de zirconio, óxido de titanio o dióxido de silicio/óxido de aluminio), sulfatos (por ejemplo, sulfato de bario) o carbonatos (por ejemplo, carbonato de calcio y carbonato de bario). La carga del metal de transición sobre el soporte sólido es, por ejemplo, del 1 por ciento al 10 por ciento en peso/peso. En una modalidad, el catalizador de metal de transición puede contener agua, por ejemplo, un contenido de agua del 0 por ciento en masa al 50 por ciento en masa. En particular, el catalizador de metal de transición es Pt, Pd, o Rh sobre un soporte sólido, tal como carbón. En una modalidad, el catalizador de metal de transición es Pd sobre carbón.

25 La hidrogenación heterogénea usualmente se lleva a cabo en un solvente, tales como solventes de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), solventes de éster (por ejemplo, acetato de isopropilo), o solventes de alcohol (por ejemplo, isopropanol, etanol o metanol); en particular acetato de isopropilo y etanol.

30 En una modalidad, bajo condiciones de hidrogenación heterogénea, un catalizador de metal de transición adecuado es, por ejemplo, Pd o Rh sobre carbón. Bajo estas condiciones, la reducción del compuesto de la fórmula (5a), o de una sal del mismo, en donde R1 y R2 se definen como anteriormente, y R3 es CO₂H, proporciona una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (2a) y (2b), o las sales de los mismos, en donde la proporción molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (2a), o de las sales de los mismos, a los compuestos de acuerdo con la fórmula (2b), o a las sales de los mismos, es de cuando menos 51 a 49, tal como de 54 a 46.

35 En otra modalidad, bajo condiciones de hidrogenación heterogénea, un catalizador de metal de transición adecuado es, por ejemplo, Pt sobre carbón. Bajo estas condiciones, la reducción del compuesto de la fórmula (5a), o de una sal del mismo, en donde R1 y R2 se definen como anteriormente, y R3 es CO₂H, proporciona una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (2a) y (2b), o las sales de los mismos, en donde la proporción molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (2b), o de las sales de los mismos, a los compuestos de acuerdo con la fórmula (2a), o a las sales de los mismos, es de cuando menos 51 a 49, tal como de 58 a 42.

40 En términos generales, la hidrogenación homogénea se lleva a cabo en la presencia de un catalizador de metal de transición, en donde el metal de transición se selecciona a partir del grupo 7, 8 o 9 de la Tabla Periódica. Por consiguiente, el catalizador de metal de transición comprende, por ejemplo, el metal de transición de Manganeso (Mn), Renio (Re), Hierro (Fe), Rutenio (Ru), Osmio (Os), Cobalto (Co), Rodio (Rh) y/o Iridio (Ir).

En una modalidad preferida, el catalizador de metal de transición comprende un complejo organometálico y un ligando quiral, o es un catalizador organometálico.

El complejo organometálico comprende un metal de transición seleccionado a partir del grupo 7, 8 o 9 de la Tabla Periódica, por ejemplo, el metal de transición de rodio, iridio o rutenio, en particular rodio o rutenio. Un complejo organometálico que comprende rodio es particularmente adecuado.

5 Los complejos organometálicos pueden comprender un solo átomo de metal de transición. En las modalidades preferidas, los complejos pueden comprender dos o más átomos de metales de transición, comprendiendo opcionalmente un enlace de metal-metal. En una modalidad preferida, se puentean dos átomos de metal por medio de dos haluros. En términos generales, el complejo organometálico comprende uno o más átomos de metales de transición, y ligandos quirales adecuados.

10 Los ligandos quirales adecuados para el complejo organometálico son en general ligandos donadores- σ , ligandos donadores- σ /aceptores- π , o ligandos donadores- σ,π /aceptores- π . Los ejemplos para los ligandos quirales adecuados son, entre otros, monóxido de carbono, haluros (por ejemplo, Cl, I, o Br), fosfinas [por ejemplo, triciclohexilfosfina (PCy₃), alquénilos (por ejemplo, ciclo-octadieno (cod), norbornadieno (nbd), 2-metalilo), alquínilos, arilos (por ejemplo, piridina, benceno, p-cimeno), carbonilos (por ejemplo, acetil-acetonato (acac), trifluoro-acetato o dimetilformamida), y mezclas de los mismos.

15 Los ejemplos de los ligandos quirales preferidos para el complejo organometálico son: norbornadieno (nbd), ciclo-octadieno (cod), piridina (pyr), cimeno, en particular p-cimeno, y yoduro.

20 Los ejemplos para los complejos organometálicos son: un complejo organometálico de rutenio, tal como [RuL₂(p-cimeno)]₂, [RuCl₂(p-cimeno)]₂, [Ru(cod)-(2-metalilo)]₂ o [Ru(cod)-(OOCF₃)₂]; un complejo organometálico de rodio, tal como [Rh(nbd)₂BF₄], [Rh(cod)₂O₃SCF₃] o [Rh(cod)₂BF₄]; o un complejo organometálico de iridio, tal como [(Cy₃P)Ir(pyr)]Cl, [Ir(cod)₂BARF] o [Ir(cod)₂Cl]₂; en particular [Rh(cod)₂O₃SCF₃], [Rh(nbd)₂BF₄] o [Ru(cod)-(OOCF₃)₂]; de preferencia [Rh(nbd)₂BF₄] o [Rh(cod)₂O₃SCF₃].

En una modalidad, el complejo organometálico es [Rh(nbd)₂]BF₄ (= tetrafluoro-borato de bis(norbornadieno)-rodio(I)).

En otra modalidad, el complejo organometálico es [RuL₂(p-cimeno)]₂ (= dímero de diyodo(p-cimeno)rutenio(II)).

25 En términos generales, el término "ligando quiral" comprende cualquier ligando que sea adecuado para construir complejos organometálicos quirales y que comprenda un centro quiral. El catalizador de metal de transición comprende un complejo organometálico y un ligando quiral. El ligando quiral comprende, por ejemplo, una fosfina quiral y/o un ferroceno quiral. En particular, el ferroceno quiral comprende una fracción de Cp (ciclopentadienilo) que está sustituida con un grupo quiral, tal como una amina quiral, una fosfina quiral o un alquilo quiral, por ejemplo, como se ilustra en la presente. Los ligandos quirales adecuados son, por ejemplo, los ligandos descritos en la Publicación Internacional Número WO2009/090251, en la Sección C.2 y en los ejemplos de la misma, y se incorporan a la presente como referencia, en particular, ligandos de fosfolano, ligandos de BoPhoz, ligandos de BINAP, ligandos de BINOL, ligandos de P-Phos, ligandos de ProPhos, ligandos de BDPP, ligandos de DIOP, ligandos de DIPAMP, ligandos de DuanPhos, ligandos de NorPhos, ligandos de BINAM, ligandos de CatASium, ligandos de SimplePHOX, ligandos de PHOX, ligandos de ChiraPhos, ligandos de Ferrotano, ligandos de BPE, ligandos de TangPhos, ligandos de JafaPhos, ligandos de DuPhos, ligandos de Binafano, ligandos de QuinaPhos, ligandos de Atropisómero, ligandos de Fenfos, ligandos de Josifos, ligandos de Mandifos, ligandos de Taniafos, ligandos de Walfos, ligandos de PhanePhos, UbaPHOX, EspiroP o (R)-SDP.

40 Los ligandos de BINAP son, por ejemplo, como se describen en R. Noyori, H. Takaya, Acc. Chem. Res., 23 345 (1990), por ejemplo, R es fenilo (= BINAP) o tolilo (= Tol-BINAP). Los ligandos de BINAP particularmente adecuados son (R)-BINAP, (R)-Tol-BINAP, (S)-BINAP o (S)-Tol-BINAP.

(R)-2,2'-bis-(di-p-tolil-fosfino)-1,1'-binaftaleno = (R)-Tol-BINAP

(S)-2,2'-bis-(di-p-tolil-fosfino)-1,1'-binaftaleno = (S)-Tol-BINAP

(R)-2,2'-bis-(difeníl-fosfino)-1,1'-binaftaleno = (R)-BINAP

(S)-2,2'-bis-(difeníl-fosfino)-1,1'-binaftaleno = (S)-BINAP

45 (R)-(+)-2,2'-bis-[di-(3,5-xilil)-fosfino]-1,1'-binaftilo = (R)-Xil-BINAP

(S)-(+)-2,2'-bis-[di-(3,5-xilil)-fosfino]-1,1'-binaftilo = (S)-Xil-BINAP

Los ligandos de BDPP son, por ejemplo, como se describen en Bakos, J.; Toth, I.; Marko, L. J. Org. Chem., 46, 5427 (1981), por ejemplo, R es Ph. Los ligandos de BDPP particularmente adecuados son, por ejemplo, (R,R)-BDPP o (S,S)-BDPP.

50 (2R,4R)-2,4-bis-(difeníl-fosfino)pentano = (R,R)-BDPP

(2S,4S)-2,4-bis-(difenil-fosfino)pentano = (S,S)-BDPP

Los ligandos de DIOP son, por ejemplo, como se describen en Kagan, H. B.; Dang, T. P. Chem. Commun. 1971, 481; Kagan, H. B.; Dang, T. P. J. Am. Chem. Soc., 94, 6429 (1972); Yan, Yuan-Yong; RajanBabu, T. V.; Organic Letters, 2000, 2(26), 4137; Brown, J. M.; Chaloner, P. A.; J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, (7), 321, por ejemplo, R es Ph ó 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo. Los ligandos de DIOP particularmente adecuados son, por ejemplo:

(4R,5R)-4,5-bis-(difenil-fosfino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano = (R,R)-DIOP

(4S,5S)-4,5-bis-(difenil-fosfino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano = (S,S)-DIOP

(R)-(-)-5,5'-bis-[di-(3,5-diterbutil-4-metoxi-fenil)-fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol = (R,R)-MOD-DIOP

10 Los ligandos de ChiraPhos son, por ejemplo, como se describen en Fryzuk, M. B.; Bosnich, B. J. Am. Chem. Soc, 99, 6262 (1977); Fryzuk, M. B.; Bosnich, B. J. Am. Chem. Soc, 101, 3043 (1979), por ejemplo, R es Ph. Un ligando de ChiraPhos particularmente adecuado es, por ejemplo, (S,S)-ChiraPhos.

(2S,3S)-(-)-bis-(difenil-fosfino)-butano = (S,S)-Chiraphos

(2R,3R)-(+)-bis-(difenil-fosfino)-butano = (R,R)-Chiraphos

15 Los ligandos de PhanePhos son, por ejemplo, como se describen en K. Rossen, P. J. Pye, R. A. Reamer, N. N. Tsou, R. P. Volante, P. J. Reider J. Am. Chem. Soc. 119, 6207 (1997), por ejemplo, Ar es Ph (= PhanePhos), 4-Me-C₆H₄ (= Tol-PhanePhos), 4-MeO-C₆H₄ (= An-PhanePhos), 3,5-Me₂-C₆H₃ (= Xil-PhanePhos) o 3,5-Me₂-4-MeO-C₆H₂ (= MeO-Xil-PhanePhos). Los ligandos de PhanePhos particularmente adecuados son, por ejemplo, (R)-PhanePhos, (R)-Xil-PhanePhos, (S)-Xil-PhanePhos, (S)-PhanePhos, (R)-An-PhanePhos, (R)-MeO-Xil-PhanePhos o (R)-Tol-PhanePhos.

(R)-4,12-bis-(difenil-fosfino)-[2.2]-paraciclopentano = (R)-PhanePhos

20 (S)-4,12-bis-(difenil-fosfino)-[2.2]-paraciclopentano = (S)-PhanePhos

(R)-4,12-bis-(di-(3,5-xilil)-fosfino)-[2.2]-paraciclopentano = (R)-Xil-PhanePhos

(S)-4,12-bis-(di-(3,5-xilil)-fosfino)-[2.2]-paraciclopentano = (S)-Xil-PhanePhos

(R)-4,12-bis-(di-(p-tolil)-fosfino)-[2.2]-paraciclopentano = (R)-Tol-PhanePhos

(R)-4,12-bis-(di-(p-metoxi-fenil)-fosfino)-[2.2]-paraciclopentano = (R)-An-PhanePhos

25 (R)-4,12-bis-(di-(p-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-fosfino)-[2.2]-paraciclopentano = (R)-MeO-Xil-PhanePhos

Los ligandos de Mandifos son, por ejemplo:

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

(α R, α R)-2,2'-bis-(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno (= Mandifos SL-M001-1)

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

(α R, α R)-2,2'-bis-(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis-[di-(bis-(3,5-trifluoro-metil)-fenil)-fosfino]-ferroceno (= Mandifos SL-M003-1)

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

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

(α R, α R)-2,2'-bis-(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis-[di-(3,5-dimetil-fenil)-fosfino]-ferroceno (= Mandifos SL-M009-1)

40 (1R,1'R)-1,1'-bis-[bis-(3,5-terbutil-4-metoxi-fenil)-fosfino]-2,2'-bis-[(R)-(dimetil-amino)-fenil-metil]-ferroceno (= Mandifos SL-M010-1)

(α R, α R)-2,2'-bis-(α -N,N-dimetil-amino-fenil-metil)-(S,S)-1,1'-bis-[di-(2-metil-fenil)-fosfino]-ferroceno (= Mandifos SL-M012-1)

Los ligandos de Josifos son, por ejemplo:

- (R)-1-[(S)-2-(Bis-(2-naftil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-diterbutil-fosfina (= Josifos SL-J216-1)
- 5 (S)-1-[(R)-2-bis-(2-isopropoxi-fenil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-diterbutil-fosfina (= Josifos SL-J226-2)
- (S)-1-[(R)-2-difenil-fosfino)-ferrocenil]-etil-diterbutil-fosfina (= Josifos SL-J002-2)
- (R)-1-[(S)-2-ciclohexil-fosfino)-ferrocenil]-etil-difenil-fosfina (= Josifos SL-J004-1)
- (S)-1-[(R)-2-di-(4-trifluoro-metil-fenil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-diterbutil-fosfina (= Josifos SL-J011-2)
- (R)-1-[(S)-2-[Bis-(4-metil-fenil)-fosfino]-ferrocenil]-etil-diterbutil-fosfina (= Josifos SL-J012-1)
- 10 (S)-1-[(R)^p-2-[Bis-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-fosfino]-ferrocenil]-etil-diterbutil-fosfina (= Josifos SL-J013-2)
- (R)-1-[(S)-2-[Bis-(4-fluoro-fenil)-fosfino]-ferrocenil]-etil-diterbutil-fosfina (= Josifos SL-J014-1)
- (R)-1-[(S)-2-[Bis-(4-metoxi-fenil)-fosfino]-ferrocenil]-etil-diterbutil-fosfina (= Josifos SL-J202-1)
- (S)-1-[(R)-2-(Bis-(2-furil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-diterbutil-fosfina (= Josifos SL-J212-2)
- (S)-1-[(R)-2-(Bis-(2-naftil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-diterbutil-fosfina (= Josifos SL-J216-2)
- 15 (S)-1-[(R)-2-dietil-fosfino)-ferrocenil]-etil-di-(terbutil)-fosfina (= Josifos SL-J301-2)
- (S)-1-[(R)-2-di-(terbutil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-difenil-fosfina (= Josifos SL-J502-2)
- 1-[(1,1-dimetil-etil)-fosfinil]-2-[(1R)-1-(difenil-fosfino)-etil]-1R-ferroceno (= Josifos SL-J681-1)
- 1-[(1,1-dimetil-etil)-fosfinil]-2-[(1S)-1-(difenil-fosfino)-etil]-1S-ferroceno (= Josifos SL-J681-2)
- (S)-1-[(R)-2-[Bis-(4-fluoro-fenil)-fosfino]-ferrocenil]-etil-diterbutil-fosfina (= Josifos SL-J014-2)
- 20 (R)-1-[(S)-2-(Di-2-furil-fosfino)-ferrocenil]-etil-di-3,5-xilil-fosfina (= Josifos SL-J015-1)
- (R)-1-[(S)-2-di-(3,5-bis-(trifluoro-metil)-fenil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-diterbutil-fosfina (= Josifos SL-J210-1)
- (S)-1-[(R)-2-di-2-furil-fosfino)-ferrocenil]-etil-di-(2-metil-fenil)-fosfina (= Josifos SL-J452-2)
- (S)-1-[(R)-2-di-(3,5-bis-(trifluoro-metil)-fenil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-diterbutil-fosfina (= Josifos SL-J210-2)
- (R)-1-[(S)-2-difenil-fosfino)-ferrocenil]-etil-diterbutil-fosfina (= Josifos SL-J002-1)
- 25 (R)-1-[(S)-2-diciclohexil-fosfino)-ferrocenil]-etil-diciclohexil-fosfina (= Josifos SL-J003-1)
- (R)-1-[(S)-2-(Difenil-fosfino)-ferrocenil]-etil-di-(3,5-xilil)-fosfina (= Josifos SL-J005-1)
- (S)-1-[(R)-2-(Difenil-fosfino)-ferrocenil]-etil-di-(3,5-xilil)-fosfina (= Josifos SL-J005-2)
- (R)-1-[(S)-2-di-(3,5-bis-(trifluoro-metil)-fenil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-diciclohexil-fosfina (= Josifos SL-J006-1)
- (S)-1-[(S)-2-di-(3,5-bis-(trifluoro-metil)-fenil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-diciclohexil-fosfina (= Josifos SL-J006-2)
- 30 (R)-1-[(S)-2-di-(3,5-bis-(trifluoro-metil)-fenil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-di-(3,5-dimetil-fenil)-fosfina (= Josifos SL-J008-1)
- (R)-1-[(S)-2-diciclohexil-fosfino)-ferrocenil]-etil-diterbutil-fosfina (= Josifos SL-J009-1)
- (R)-1-[(S)-2-di-(4-trifluoro-metil-fenil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-diterbutil-fosfina (= Josifos SL-J011-1)
- (R)-1-[(S)^p-2-[Bis-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-fosfino]-ferrocenil]-etil-diterbutil-fosfina (= Josifos SL-J013-1)
- (R)-1-[(S)-2-bis-(2-metil-fenil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-di-(terbutil)-fosfina (= Josifos SL-J211-1)

- (R)-1-[(S)-2-dietil-fosfino]-ferrocenil]-etil-di-(terbutil)-fosfina (= Josifos SL-J301-1)
- (R)-1-[(S)-2-di-etil-fosfino)-ferrocenil]-etil-di-(2-metil-fenil)-fosfina (= Josifos SL-J302-1)
- (R)-1-[(S)-2-bis-(4-trifluoro-metil-fenil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-bis-(4-trifluoro-metil)-fosfina (= Josifos SL-J403-1)
- (R)-1-[(S)-2-bis-(3,5-dimetil-fenil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-bis-(3,5-dimetil-fenil)-fosfina (= Josifos SL-J408-1)
- 5 (R)-1-[(S)-2-bis-(3,5-dimetil-fenil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-bis-[bis-(3,5-trifluoro-metil)-fenil]-fosfina (= Josifos SL-J412-1)
- (R)-1-[(S)-2-bis-(2-metoxi-fenil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-bis-(2-metoxi-fenil)-fosfina (= Josifos SL-J430-1)
- (R)-1-[(S)-2-bis-(2-isopropoxi-fenil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-bis-(3,5-dimetil-fenil)-fosfina (= Josifos SL-J431-1)
- (R)-1-[(S)-2-di-(terbutil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-bis-(3,5-dimetil-fenil)-fosfina (= Josifos SL-J501-1)
- (R)-1-[(S)-2-dietil-fosfino)-ferrocenil]-etil-bis-(2-metil-fenil)-fosfina (= Josifos SL-J503-1)
- 10 (R)-1-[(S)-2-ciclohexil-fosfino)-ferrocenil]-etil-bis-(2-metil-fenil)-fosfina (= Josifos SL-J504-1)
- (S)-1-[(R)-2-ciclohexil-fosfino)-ferrocenil]-etil-bis-(2-metil-fenil)-fosfina (= Josifos SL-J504-2)
- (R)-1-[(S)-2-diterbutil-fosfino)-ferrocenil]-etil-diciclohexil-fosfina (= Josifos SL-J505-1)
- (S)-1-[(R)-2-di-(terbutil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-bis-(2-metil-fenil)-fosfina (= Josifos SL-J505-2)
- (R)-1-[(S)-2-di-(terbutil)-fosfino)-ferrocenil]-etil-bis-(4-trifluoro-metil)-fosfina (= Josifos SL-J506-1)
- 15 Los ligandos de Walfos son, por ejemplo:
- (R)-1-[(R)-2-(2'-difenil-fosfino-fenil)-ferrocenil]-etil-difenil-fosfina (= Walfos SL-W002-1)
- (R)-1-[(R)-2-(2.-difenil-fosfino-fenil)-ferrocenil]-etil-di-(bis-3,5-trifluoro-metil-fenil)-fosfina (= Walfos SL-W001-1)
- (S)-1-[(S)-2-(2.-difenil-fosfino-fenil)-ferrocenil]-etil-di-(bis-3,5-trifluoro-metil-fenil)-fosfina (= Walfos SL-W001-2)
- (R)-1-[(R)-2-(2'-difenil-fosfino-fenil)-ferrocenil]-etil-diciclohexil-fosfina (= Walfos SL-W003-1)
- 20 (R)-1-[(R)-2-{2'-di-(3,5-dimetil-4-metoxi-fenil)-fosfino-fenil}-ferrocenil]-etil-di-(bis-3,5-trifluoro-metil-fenil)-fosfina (= Walfos SL-W005-1)
- (R)-1-[(R)-2-(2'-difenil-fosfino-fenil)-ferrocenil]-etil-di-(3,5-xilil)-fosfina (= Walfos SL-W006-1)
- (R)-1-[(R)-2-(2'-diciclohexil-fosfino-fenil)-ferrocenil]-etil-di-(bis-(3,5-trifluoro-metil)-fenil)-fosfina (= Walfos SL-W008-1)
- (S)-1-[(S)-2-(2'-diciclohexil-fosfino-fenil)-ferrocenil]-etil-di-(bis-(3,5-trifluoro-metil)-fenil)-fosfina (= Walfos SL-W008-2)
- 25 (R)-1-[(R)-2-(2.-di-(3,5-xilil)-fosfino-fenil)-ferrocenil]-etil-di-(3,5-xilil)-fosfina (= Walfos SL-W009-1)
- (R)-1-[(R)-2-(2'-(Difenil-fosfino-fenil)-ferrocenil]-etil-di-(terbutil)-fosfina (= Walfos SL-W012-1)
- (R)-1-[(R)-2-[4', 5'-dimetoxi-2'-(Difenil-fosfino)-fenil]-ferrocenil]-etil-di-(bis-(3,5-trifluoro-metil)-fenil)-fosfina (= Walfos SL-W021-1)
- 30 (R)-1-[(R)-2-[2'-bis-(2-metoxi-fenil)-fosfino-fenil]-ferrocenil]-etil-di-(bis-(3,5-trifluoro-metil)-fenil)-fosfina (= Walfos SL-W024-1)
- Los ligandos de Fenfos son, por ejemplo:
- (-)-(R)-N,N-dimetil-1-[(S)-1',2-bis-(difenil-fosfino)-ferrocenil]-etil-amina (= Fenfos SL-F102-1)
- (R)-(S)-1-(Dimetil-amino-et-1-il)-2-difuril-fosfino-3-difenil-fosfino- ferroceno (= Fenfos SL-F055-1)
- (R)-(S)-1-(Dimetil-amino-et-1-il)-2-dietil-fosfino-3-bis-(2-metoxi-fenil)-fosfino-ferroceno (= Fenfos SL-F056-1)
- 35 (R)-(S)-1-(Dimetil-amino-et-1-il)-2-bis-(3,5-dimetil-4-metoxi-fenil)-fosfino-3-diciclohexil-fosfino-ferroceno (= Fenfos SL-F061-1)

- (R)-(S)-1-(Dimetil-amino-et-1-il)-2-bis-(4-trifluoro-metil-fenil)-fosfino-3-diciclohexil-fosfino-ferroceno (= Fenfos SL-F062-1)
- (Rc)-(Sp)-(Se)-1,1'-bis-[2-(1-N,N-dimetil-amino-etil)-1-ferrocenil]-fenil-fosfino-ferroceno (= Fenfos SL-F131-1)
- 5 (Rc)-(Sp)-(Se)-1-[[2-(1-N,N-dimetil-amino-etil)-1-ferrocenil]-fenil-fosfino]-2-[[2-(1-N,N-dimetil-amino-etil)-1-ferrocenil]-isopropil-fosfino]-ferroceno (= Fenfos SL-F132-1)
- (Rc)-(Sp)-(Se)-1-[[2-(1-N,N-dimetil-amino-etil)-1-ferrocenil]-fenil-fosfino]-2-[[2-(1-N,N-dimetil-amino-etil)-1-ferrocenil]-ciclohexil-fosfino]-ferroceno (= Fenfos SL-F133-1)
- (Rc)-(Sp)-(Se)-1,1'-bis-[2-(1-N,N-dimetil-amino-etil)-1-ferrocenil]-ciclohexil-fosfino-ferroceno (= Fenfos SL-F134-1)
- (Rc)-(Sp)-(Se)-1,1'-bis-[2-(1-N,N-dimetil-amino-etil)-1-ferrocenil]-isopropil-fosfino-ferroceno (= Fenfos SL-F135-1)
- 10 (Rc)-(Sp)-(Se)-1-[[2-(1-N,N-dimetil-amino-etil)-1-ferrocenil]-fenil-fosfino]-1'-(di-[bis-(3,5-trifluoro-metil)-fenil]-fosfino)-ferroceno (= Fenfos SL-F355-1)
- (Rc)-(Sp)-(Se)-1-[[2-(1-N,N-dimetil-amino-etil)-1-ferrocenil]-fenil-fosfino]-1'-(diciclohexil-fosfino)-ferroceno (= Fenfos SL-F356-1)
- 15 (Rc)-(Sp)-(Se)-1-[[2-(1-N,N-dimetil-amino-etil)-1-ferrocenil]-ciclohexil-fosfino]-1'-(diciclohexil-fosfino)-ferroceno (= Fenfos SL-F365-1)
- (-)-(R)-N,N-dimetil-1-[(S)-1',2-bis-(difenil-fosfino)-ferrocenil]-etil-amina (= Fenfos SL-F102-1)
- (Sc)-(Rp)-(Re)-1-[[2-(1-N,N-dimetil-amino-etil)-1-ferrocenil]-fenil-fosfino]-1'-(diciclohexil-fosfino)-ferroceno (= Fenfos SL-F356-2)
- Los ligandos de Atropisómero son, por ejemplo:
- 20 (S)-(-)-(6,6'-dimetoxi-bifenil-2,2'-di-il)-bis-(difenil-fosfina) (= Atropisómero SL-A101-2)
- (R)-(+) -5,5'-bis-(difenil-fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol (= Atropisómero SL-A241-1)
- (R)-(-)-5,5'-bis-[di-(3,5-diterbutil-4-metoxi-fenil)-fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol (= Atropisómero SL-A242-1)
- R-(-)-5,5'-bis-(difenil-fosfino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol (= Atropisómero SL-A153-1)
- S-(-)-5,5'-bis-(difenil-fosfino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol (= Atropisómero SL-A153-2)
- 25 (S)-(-)-(6,6'-dimetoxi-bifenil-2,2'-di-il)-bis-(di-(4-metil-fenil)-fosfina) (= Atropisómero SL-A102-2)
- (R)-(6,6'-dimetoxi-bifenil-2,2'-di-il)-bis-(di-(2-furil)-fosfina) (= Atropisómero SL-A108-1)
- (S)-(6,6'-dimetoxi-bifenil-2,2'-di-il)-bis-(di-(3,5-dimetil-fenil)-fosfina) (= Atropisómero SL-A120-2)
- (S)-(6,6'-dimetoxi-bifenil-2,2'-di-il)-bis-(di-(3,5-diterbutil-fenil)-fosfina) (= Atropisómero SL-A121-2)
- (S)-(6,6'-O-[1,4-Butilen]-oxi-bifenil-2,2'-di-il)-bis-(difenil)-fosfina (= Atropisómero SL-A152-2)
- 30 (S)-(+)-1,13-bis-(difenil-fosfino)-7,8-dihidro-6H-dibenzo-[f,h] [1,5]-dioxonina (= Atropisómero SL-A154-2)
- (S)-(+)-5,5'-bis-(difenil-fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol (= Atropisómero SL-A241-2)
- (R)-(+)-(6,6'-dimetoxi-bifenil-2,2'-di-il)-bis-(difenil-fosfina) (= Atropisómero SL-A101-1)
- (S)-(6,6'-dimetoxi-bifenil-2,2'-di-il)-bis-[bis-(3,5-diterbutil-4-metoxi-fenil)-fosfina] (= Atropisómero SL-A109-2)
- (S)-(6,6'-dimetoxi-bifenil-2,2'-di-il)-bis-(di-isopropil-fosfina) (= Atropisómero SL-A116-2)
- 35 (R)-(6,6'-dimetoxi-bifenil-2,2'-di-il)-bis-(diciclobutil-fosfina) (= Atropisómero SL-A118-1)
- Los ligandos de Taniafos son, por ejemplo:
- (R)-1-diciclohexil-fosfino-2-((R)-(dimetil-amino)-[2'-(ciclohexil-fosfino)-fenil]-metil)-ferroceno (= Taniafos SL-T002-1)

(1S)-difenil-fosfino-2-[(R)- α -(N,N-dimetil-amino)-o-difenil-fosfino-fenil]-metil]-ferroceno (= Taniafos SL-T001-1)

(1R)-difenil-fosfino-2-[(S)- α -(N,N-dimetil-amino)-o-difenil-fosfino-fenil]-metil]-ferroceno (= Taniafos SL-T001-2)

(R)-1-bis-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-fosfino-2-[(R)-(dimetil-amino)-[2-(bis-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-fosfino)-fenil]-metil]-ferroceno (= Taniafos SL-T003-1)

5 (S)-1-difenil-fosfino-2-[(S)-hidroxi-[2-(difenil-fosfino)-fenil]-metil]-ferroceno (= Taniafos SL-T021-2)

Los ligandos de Fosfolano son, por ejemplo:

(1S,1'S,2R,2'R)-(-)-2,2'-diterbutil-2,3,2',3'-tetrahidro-1,1'-bi-1H-isofosfindol (= Fosfolano SL-P114-1)

(S,S,S,S)-2,3-bis-(2,5-dimetil-fosfolanil)-benzo-[b]-tiofeno (= Fosfolano SL-P005-2)

2-[(2'R,5'R)-2',5'-dimetil-fosfolano]-1-[(R)-difenil-fosfino]-ferroceno (= Fosfolano SL-P051-1)

10 1,2-bis-[(2S,5S)-2,5-dimetil-fosfolano]-etano (= Fosfolano SL-P104-2)

1,2-bis-[(2R,5R)-2,5-dietil-fosfolano]-benceno (= Fosfolano SL-P102-1)

(R,R,R,R)-2,3-bis-(2,5-dimetil-fosfolanil)-benzo-[b]-tiofeno (= Fosfolano SL-P005-1)

Los ligandos de EspiroP son, por ejemplo, como se describen en Chan, Albert S. C.; Hu, Wenhao; Pai, Cheng-Chao; Lau, Chak-Po; Jiang, Yaozhong; Mi, Aiqiao; Yan, Ming; Sun, Jian; Lou, Rongliang; Deng, Jingen, Journal of the American Chemical Society (1997), 119(40), 9570; Hu, Wenhao; Yan, Ming; Lau, Chak-Po; Yang, S. M.; Chan, Albert S. C.; Jiang, Yaozhong; Mi, Aiqiao, Tetrahedron Letters (1999), 40(5), 973, por ejemplo, R es Ph. Los ligandos de EspiroP particularmente adecuados son, por ejemplo, (R,R,R)-EspirioP.

15 1R,5R,6R-(+)-1,6-bis-(difenil-fosfinoxi)-espiro-[4.4]-nonano (= (R,R,R)-EspirioP).

Los ligandos de SDP son, por ejemplo, como se describen en Zhou, Qilin; Xie, Jianhua; Cheng, Xu; Fu, Yu; Wang, Lixin. Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu (2003), 15 páginas CODEN: CNXXEV CN 1439643 A 20030903 CAN 143:248512 AN 2005:940880; Xie, Jian-Hua; Wang, Li-Xin; Fu, Yu; Zhu, Shuo-Fei; Fan, Bao-Min; Duan, Hai-Feng; Zhou, Qi-Lin, Journal of the American Chemical Society (2003), 125(15), 4404, por ejemplo, R es Ph. Los ligandos de SDP particularmente adecuados son, por ejemplo, (R)-SDP:

20 (R)-(+)-7,7'-bis-(difenil-fosfino)-2,2',3,3'-tetrahidro-1,1'-espiro-bi-indano (= (R)-SDP)

Los ligandos de UbaPHOX son, por ejemplo, como se describen en Pfaltz, Andreas; Blankenstein, Joerg R.; Menges, Frederik; Solicitud de Patente Europea 2002, 42 páginas CODEN: EPXXDW EP 1191030 A2 20020327 CAN 136:279564 AN 2002:237901; Menges, Frederik; Pfaltz, Andreas, Advanced Synthesis & Catalysis (2002), 344(1), 40; Bonrath, Werner; Menges, Frederik; Netscher, Thomas; Pfaltz, Andreas; Wuestenberg, Bettina, Solicitud Internacional del TCP (2006), 48 páginas CODEN: PIXXD2 WO 2006066863 A1 20060629 CAN 145:103859 AN 2006:634510, por ejemplo, R es Ph, R' es bencilo, Ar es Ph. Los ligandos de Ubaphox particularmente adecuados son, por ejemplo, (S,S)-UbaPHOX:

25 (4S,5S)-4-(2-(difenil-fosfino-oxi)-1,3-difenil-propan-2-il)-5-metil-2-fenil-4,5-dihidro-oxazol (= (S,S)-Ubaphox).

Un ejemplo de un ligando quiral adecuado adicional es:

(S)-(6,6'-dimetil-bifenil-2,2'-di-il)-bis-(d ciclohexil-fosfina) (= Atropisómero SL-A132-2).

En una primera modalidad, la reducción del compuesto de la fórmula (5a), o de una sal del mismo, proporciona una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (2a) y (2b), o las sales de los mismos, en donde la proporción molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (2a), o de las sales de los mismos, a los compuestos de acuerdo con la fórmula (2b), o a las sales de los mismos, es de cuando menos 55 a 45, de preferencia de cuando menos 80 a 20, más preferiblemente de cuando menos 90 a 10, todavía más preferiblemente de cuando menos 99 a 1. En esta primera modalidad, los ligandos quirales adecuados son, por ejemplo, un ligando quiral de Atropisómero, Fenfos, Josifos, Mandifos, Taniafos, Walfos, BINAP, ChiraPhos, DIOP, BDPP, PhanePhos o (R)-SDP; más preferiblemente, un ligando quiral de Atropisómero, Fenfos, Josifos, Mandifos, Taniafos, Walfos, DIOP o PhanePhos; todavía más preferiblemente, un ligando quiral de Atropisómero, Fenfos, Walfos o PhanePhos; todavía más preferiblemente el ligando quiral es SL-A101-2, SL-A109-2, SL-A241-1, SL-F102-1, SL-F356-1, SL-J003-1, SL-J005-2, SL-J216-1, SL-J226-2, SL-J302-1, SL-J504-1, SL-J505-1, SL-J505-2, SL-M001-1, SL-M002-2, SL-M003-1, SL-M004-1, SL-M004-2, SL-T001-1, SL-T002-1, SL-W001-1, SL-W008-1, SL-W008-2, (R)-Xil-BINAP, (R,R)-ChiraPhos, (R,R)-MOD-diOP, (R,R)-BDPP, (R,R)-PhanePhos o (R)-SDP; todavía más preferiblemente, el ligando

35 40 45

quiral es SL-A101-2, SL-A109-2, SL-A241-1, SL-F356-1, SL-J003-1, SL-J005-2, SL-J216-1, SL-J302-1, SL-M001-1, SL-M002-2, SL-M003-1, SL-T001-1, SL-T002-1, SL-W008-1, (R,R)-MOD-DIOP o (R)-PhanePhos. Todavía más preferiblemente, el ligando quirale es SL-A101-2, SL-F356-1, SL-W008-1 o (R)-PhanePhos. En particular, el catalizador de metal de transición comprende un complejo organometálico y un ligando quirale, por ejemplo, en donde:

- 5 • el complejo organometálico de rodio se selecciona a partir de $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{O}_3\text{SCF}_3$ y $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$, y el ligando quirale se selecciona a partir de SL-A101-2, SL-A109-2, SL-A241-1, (R,R)-MOD-DIOP, (R)-PhanePhos, SL-F356-1, SL-J003-1, SL-J005-2, SL-J216-1, SL-J302-1, SL-M001-1, SL-M002-2, SL-M003-1, SL-T001-1, SL-T002-1 y SL-W008-1; o
- el complejo organometálico de rutenio es $[\text{Ru}(\text{cod})-(\text{OOCF}_3)_2]$, y el ligando quirale se selecciona a partir de (R)-PhanePhos y SL-M002-2.
- 10 En esta primera modalidad, los catalizadores de metales de transición particularmente adecuados son, por ejemplo: $[\text{Rh}(\text{cod})-(\text{SL-P005-1})]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{cod})-(\text{SL-P114-1})]\text{BF}_4$ o $[\text{Rh}(\text{cod})-(\text{SL-P102-1})]\text{O}_3\text{SCF}_3$. Cuando se utilizan estos catalizadores, la reducción del compuesto de la fórmula (5a), o de una sal del mismo, proporciona una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (2a) y (2b), o las sales de los mismos, en donde la proporción molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (2a), o de las sales de los mismos, a los compuestos de acuerdo con la fórmula (2b), o a las sales de los mismos, es de cuando menos 51:49, de preferencia de cuando menos 61:39.

En una segunda modalidad, la reducción del compuesto de la fórmula (5a), o de una sal del mismo, proporciona una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (2a) y (2b), o las sales de los mismos, en donde la proporción molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (2b), o de las sales de los mismos, a los compuestos de acuerdo con la fórmula (2a), o a las sales de los mismos, es de cuando menos 55 a 45, de preferencia de cuando menos 80 a 20, más preferiblemente de cuando menos 95 a 5. En esta segunda modalidad, los ligandos quirales adecuados son, por ejemplo, los ligandos quirales de Atropisómero, Josifos, Mandifos, Taniafos, Walfos, BINAP, ChiraPhos, BDPP, PhanePhos o SDP; de preferencia, un ligando de Atropisómero o (R,R)-BDPP; todavía más preferiblemente, SL-A101-1, SL-A241-1, SL-A242-1, SL-J003-1, SL-J005-2, SL-J216-1, SL-J226-2, SL-J302-1, SL-M002-2, SL-M004-1, SL-M004-2, SL-T001-1, SL-W008-1, SL-W008-2, (R)-Xil-BINAP, (R,R)-ChiraPhos, (R,R)-BDPP, (R)-PhanePhos o (R)-SDP; todavía más preferiblemente, SL-A242-1 o (R,R)-BDPP. En particular, el catalizador de metal de transición comprende un complejo organometálico y un ligando quirale, por ejemplo: un complejo organometálico de rodio, como se define en la presente, y el ligando SL-A242-1, o un complejo organometálico de rutenio, como se define en la presente, y un ligando seleccionado a partir de SL-A242-1 o (R,R)-BDPP.

30 Un catalizador de metal de transición particularmente adecuado es, por ejemplo, $[\text{Rh}(\text{cod})-(\text{SL-P102-1})]\text{O}_3\text{SCF}_3$.

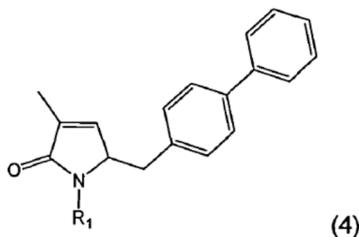
Todos los ligandos anteriormente mencionados están comercialmente disponibles en Johnson Matthey plc (Londres, Reino Unido) y/o en Solvias AG (Basilea, Suiza).

Sección A.2:

35 En un segundo aspecto, la invención se refiere a un proceso para convertir un compuesto de la fórmula (3), o una sal del mismo, como se define en la presente, en un compuesto de la fórmula (2), o en una sal del mismo, como se define en la presente, como se ilustra en el esquema 2 anterior, en donde los compuestos de la fórmula (4) y (5) son como se definen en la presente. Los pasos intermedios del proceso descritos en las Secciones A.2.1, A.1.2 y A.1.3 son también modalidades de la presente invención.

Sección A.2.1: Síntesis de un compuesto de la fórmula (2)

40 En otra modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (4), o de una sal del mismo:

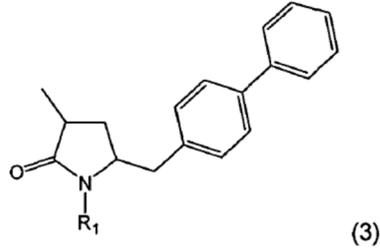


en donde:

R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;

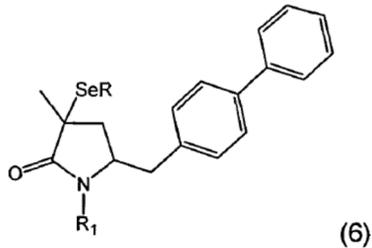
comprendiendo este proceso:

i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (3), o una sal del mismo:



en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;

5 con un seleniuro en la presencia de una base,
para obtener un compuesto de la fórmula (6), o una sal del mismo:

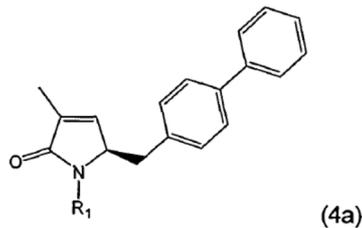


en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y

R es arilo; y

10 ii) tratar el compuesto de la fórmula (6) con un agente oxidante,
para obtener el compuesto de la fórmula (4).

En una modalidad preferida, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (4a), o de una sal del mismo:

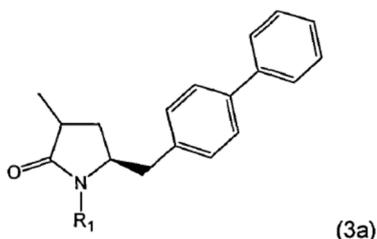


15 en donde:

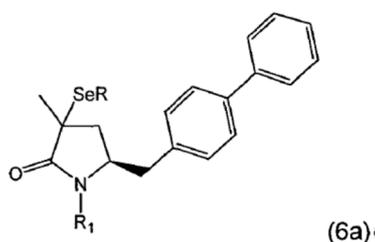
R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;

comprendiendo este proceso:

i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (3a), o una sal del mismo:



en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;
 con un seleniuro en la presencia de una base,
 para obtener un compuesto de la fórmula (6a), o una sal del mismo,



5

en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y

R es arilo; y

ii) tratar el compuesto de la fórmula (6a) con un agente oxidante,

para obtener el compuesto de la fórmula (4a).

10 Un compuesto de la fórmula (3), de preferencia de la fórmula (3a), se puede obtener de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la Publicación Internacional Número WO2008/083967.

Los seleniuros adecuados son, por ejemplo, los seleniuros de la fórmula RSeX, en donde R es arilo, y X es halógeno, por ejemplo, RSeX es bromuro de fenil-selenilo, cloruro de fenil-selenilo o yoduro de fenil-selenilo; de preferencia bromuro de fenil-selenilo.

15 Las bases adecuadas son, por ejemplo,

- una base de la fórmula R_cR_dNM, en donde R_c y R_d se seleccionan independientemente a partir de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o sililo, y m es un metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio), por ejemplo, R_cR_dNM es bis-(trimetil-silil)-amida de litio (LHMDS), bis-(trimetil-silil)-amida de sodio (NaHMDS), bis-(trimetil-silil)-amida de potasio (KHMDS), di-isopropil-amida de litio (LDA) o di-isopropil-amida de potasio;

20 • una base de la fórmula MR_a, en donde M es un metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio), y R_a es alquilo o arilo, por ejemplo, MR_a es metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio, terbutil-litio o fenil-litio;

- hidruros de metales, tales como hidruros de metales alcalinos (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de litio o hidruro de potasio);

25 • una base de la fórmula XMR_d, en donde M es magnesio, X es halógeno, y R_d se selecciona a partir de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o sililo, por ejemplo, XMR_d es cloruro de isopropil-magnesio; o

- mezclas de los mismos.

En una modalidad, la base es hidruro de sodio, bis-(trimetil-silil)-amida de potasio (KHMDS), o mezclas de los mismos.

30 En el paso ii) anterior, el compuesto de seleniuro de la fórmula (6), de preferencia de la fórmula (6a), se oxida hasta obtener el selenóxido correspondiente, el cual experimenta una eliminación in situ, para proporcionar el compuesto de la fórmula (4), de preferencia de la fórmula (4a). En este paso, se pueden utilizar los agentes oxidantes bien conocidos en la materia para convertir seleniuros en selenóxidos, por ejemplo, los agentes oxidantes como se describen en Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", VCH

Publishers, Inc, Segunda Edición, 1999, en particular como se describen en las páginas 281, 287 a 289 y 1304, y en las referencias citadas en el mismo; por ejemplo, se puede efectuar mediante el uso de peróxido de hidrógeno, peróxido ácido de litio o ácido 3-cloro-perbenzoico; en particular peróxido de hidrógeno.

Términos Generales:

- 5 Las definiciones generales utilizadas anteriormente y más adelante, a menos que se definan de una forma diferente, tienen los siguientes significados:

El término "grupo éster" comprende cualquier éster de un grupo carboxilo generalmente conocido en la materia; por ejemplo, los grupos -COOR, en donde R se selecciona a partir del grupo que consiste en: alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, o terbutilo; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, heterociclilo, tal como tetrahidrofuranilo, ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como benciloxi-metilo (BOM), sililo, tal como trimetil-sililo, terbutil-dimetil-sililo, y terbutil-difenil-sililo, cinamilo, alilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que está mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, sililo, ciano, o arilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde el anillo de arilo está insustituido o sustituido por uno, dos, o tres residuos seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano, y CF₃; o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono sustituido por 9-fluorenilo. En una modalidad preferida, el "grupo éster" es -COOR, en donde R es un residuo de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En particular, R es metilo o etilo.

El término "grupo protector de nitrógeno" comprende cualquier grupo que sea capaz de proteger reversiblemente una funcionalidad de nitrógeno, de preferencia una funcionalidad de amina y/o amida. De una manera preferible, 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 pertinentes 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 en general:

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y de una manera muy preferible alquilo de 1 átomo de carbono que está mono-, di-, o tri-sustituido por trialkil-silil-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, trimetil-silil-etoxilo), arilo, de preferencia fenilo, o un grupo heterocíclico, de preferencia pirrolidinilo, en donde el anillo de arilo o el grupo heterocíclico está insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, dos o tres residuos, por ejemplo, seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano, y CF₃; aril-alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono-carbonilo (de preferencia fenil-alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono-carbonilo, por ejemplo, benciloxi-carbonilo); alqueniloxilo de 1 a 10 átomos de carbono-carbonilo; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo (por ejemplo, acetilo o pivaloilo); arilo de 6 a 10 átomos de carbono-carbonilo; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo (por ejemplo, terbutoxi-carbonilo); arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo; alilo, o cinamilo; sulfonilo o sulfenilo; grupo succinimidilo, sililo, por ejemplo, triaril-sililo, o trialkil-sililo (por ejemplo, trietil-sililo).

Los ejemplos de los grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, bencilo, cumilo, benzhidrido, tritilo, benciloxi-carbonilo (Cbz), 9-fluorenil-metiloxi-carbonilo (Fmoc), benciloxi-metilo (BOM), pivaloiloxi-metilo (POM), tricloro-etoxi-carbonilo (Troc), 1-adamantiloxi-carbonilo (Adoc), alilo, aliloxi-carbonilo, trimetil-sililo, terbutil-dimetil-sililo, trietil-sililo (TES), tri-isopropil-sililo, trimetil-silil-etoxi-metilo (SEM), terbutoxi-carbonilo (BOC), terbutilo, 1-metil-1,1-dimetil-bencilo, (fenil)-metil-benceno, piridinilo, y pivaloilo. Los grupos protectores de nitrógeno más preferidos son acetilo, bencilo, benciloxi-carbonilo (Cbz), trietil-sililo (TES), trimetil-silil-etoxi-metilo (SEM), terbutoxi-carbonilo (BOC), pirrolidinil-metilo, y pivaloilo. De una manera preferible, el grupo protector de nitrógeno es BOC.

Los ejemplos de los grupos protectores de nitrógeno más preferidos son pivaloilo, pirrolidinil-metilo, terbutoxi-carbonilo, bencilo, y sililo; en particular los grupos sililo de acuerdo con la Fórmula SiR₁₁R₁₂R₁₃, en donde R₁₁, R₁₂, y R₁₃ son, independientemente unos de otros, alquilo o arilo. Los ejemplos preferidos para R₁₁, R₁₂, y R₁₃ son metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, y fenilo.

Los grupos protectores de nitrógeno particularmente preferidos son pivaloilo y terbutoxi-carbonilo (BOC).

Alquilo como un radical o como parte de un radical, es una cadena de carbono recta o ramificada (si se desea y es posible, una o más veces), y es en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "C₁-C₇" define una fracción con hasta e incluyendo máximo 7, en especial hasta e incluyendo máximo 4 átomos de carbono, siendo esta fracción de cadena ramificada (una o más veces), o recta, y estando enlazada por medio de un átomo de carbono terminal o no terminal.

5 Cicloalquilo es, por ejemplo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, y es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. Se prefieren ciclopentilo y ciclohexilo.

Alcoxilo como un radical o como parte de un radical es, por ejemplo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, y es, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propiloxilo normal, isopropiloxilo, butiloxilo normal, isobutiloxilo, butiloxilo secundario, butiloxilo terciario, y también incluye los radicales correspondientes de pentiloxilo, hexiloxilo, y heptiloxilo. Se prefiere alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

10 Alcanoilo es, por ejemplo, alcanoilo de 2 a 8 átomos de carbono, y es, por ejemplo, acetilo [-C(=O)Me], propionilo, butirilo, isobutirilo, o pivaloilo. Se prefiere alcanoilo de 2 a 5 átomos de carbono, en especial acetilo.

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

15 Halo-alquilo es, por ejemplo, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y es en particular halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como trifluoro-metilo, 1,1,2-trifluoro-2-cloro-etilo, o cloro-metilo. El halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono preferido es trifluoro-metilo.

20 Alquenilo puede ser alquilo lineal o ramificado que contiene un doble enlace, y que comprende de preferencia de 2 a 12 átomos de carbono, prefiriéndose en especial de 2 a 10 átomos de carbono. Se prefiere particularmente un alquenilo lineal de 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de los grupos alquilo son etilo, y los isómeros de propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo, y eicosilo, cada uno de los cuales contiene un doble enlace. Se prefiere en especial alilo.

25 Alquileno es un radical bivalente derivado a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y es en especial alquileno de 2 a 7 átomos de carbono, o alquileno de 2 a 7 átomos de carbono, y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más, por ejemplo hasta 3, O, NR₁₄ o S, en donde R₁₄ es alquilo, cada uno de los cuales puede estar insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados, por ejemplo, a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono.

30 Alquenileno es un radical bivalente derivado a partir de alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, y puede estar interrumpido por uno o más, por ejemplo hasta tres, O, NR₁₄ o S, en donde R₁₄ es alquilo, y está insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes de preferencia seleccionados independientemente a partir de los sustituyentes mencionados anteriormente para alquileno.

35 Arilo como un radical o como parte de un radical es, por ejemplo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y es de preferencia una fracción de arilo mono- o poli-cíclica, en especial mono-cíclica, bi-cíclica, o tricíclica, con 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia fenilo, y que puede estar insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados, por ejemplo, a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono.

El término "aril-alquilo" se refiere a aril-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en donde arilo es como se define en la presente, y es, por ejemplo, bencilo.

El término "carboxilo" se refiere a -CO₂H.

Ariloxilo se refiere a un arilo-O-, en donde arilo es como se define anteriormente.

40 Heterociclilo insustituido o sustituido es un sistema de anillos mono- o policíclico, de preferencia mono-, bi-, o tri-cíclico, más preferiblemente mono-cíclico, insaturado, parcialmente saturado, saturado, o aromático, de preferencia con 3 a 14 (más preferiblemente con 5 a 14) átomos del anillo, y con uno o más, de preferencia hasta 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O)- o -S(-(=O))₂, y está insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes de preferencia seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como trifluoro-metoxilo, y alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono. Cuando el heterociclilo es un sistema de anillo aromático, también es referido como heteroarilo.

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

50 Sililo es -SiRR'R", en donde R, R', y R" son, independientemente unos de otros, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, arilo, o fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

5 Sulfonilo es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo (insustituido o sustituido), tal como metil-sulfonilo; fenil- o naftil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo (insustituido o sustituido), tal como fenil-metan-sulfonilo; o fenil- o naftil-sulfonilo (insustituido o sustituido); en donde, si está presente más de un sustituyente, por ejemplo, de 1 a 3 sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de ciano, halógeno, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, y halo-alquiloxilo de 1 a 7 átomos de carbono. Se prefiere en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, tal como metil-sulfonilo, y (fenil- o naftil)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, tal como fenil-metan-sulfonilo.

10 Sulfenilo es arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-sulfenilo (insustituido o sustituido), o arilo de 6 a 10 átomos de carbono-sulfenilo (insustituido o sustituido), en donde, si está presente más de un sustituyente, por ejemplo, de 1 a 4 sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de nitro, halógeno, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y alquiloxilo de 1 a 7 átomos de carbono.

15 Un catalizador "heterogéneo", como se utiliza en la presente, se refiere a un catalizador soportado por un portador, típicamente, aunque no necesariamente, un sustrato comprendido de un material inorgánico, por ejemplo, un material poroso, tal como carbón, silicio, y/u óxido de aluminio. En una modalidad, el catalizador heterogéneo es un catalizador de hidrogenación, en particular aquéllos descritos en las Secciones A.1.3 y A.3.1.

Un catalizador "homogéneo", como se utiliza en la presente, se refiere a un catalizador que no está soportado sobre un portador. En una modalidad, el catalizador homogéneo es un catalizador de hidrogenación, en particular aquéllos descritos en las Secciones A.1.3 y A.3.1.

20 El término "catalizador de metal de transición" se refiere a un catalizador organometálico, un complejo organometálico, o un complejo organometálico y un ligando quirral. Los catalizadores de metales de transición son en particular aquéllos descritos en las Secciones A.1.3 y A.3.1.

25 El término "complejo organometálico" se refiere a los complejos derivados a partir de un metal de transición y uno o más (por ejemplo, hasta 4) ligandos aquirales (no quirales); por ejemplo, los complejos organometálicos de rutenio (tales como $[Ru]_2(p\text{-cimeno})_2$, $[RuCl_2(p\text{-cimeno})_2]$, $[Ru(cod)(2\text{-metalilo})_2]$, o $[Ru(cod)(OOCF_3)_2]$; los complejos organometálicos de rodio, tales como $[Rh(nbd)_2BF_4]$, o $[Rh(cod)_2]BF_4$; o los complejos organometálicos de iridio, tales como $[(Cy_3P)Ir(pyr)]Cl$, o $[Ir(cod)_2Cl]_2$.

El término "catalizador organometálico" se refiere a los catalizadores derivados a partir de un metal de transición y uno o más (por ejemplo, hasta cuatro) ligandos quirales.

30 El término "ligando" significa cualquier compuesto, aquiral o quirral, que pueda formar un complejo con un metal de transición. Los ligandos quirales y aquirales son en particular aquéllos descritos en las Secciones A.1.3 y A.3.1.

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 por ciento en masa.

35 El término "proporción del sustrato al catalizador" (S/C) se refiere a la proporción 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 poderse sobreponer sobre su componente de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden sobreponer sobre su componente de imagen de espejo.

40 El término "tautómero" se refiere en particular, al tautómero de enol de la fracción de pirrolidin-2-ona de los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, el término "tautómero" también se refiere, en particular, al tautómero de aldehído de los compuestos de la presente invención, en donde estos compuestos pueden existir ya sea en la forma de enol o bien de aldehído, o mezclas de los mismos.

45 En las fórmulas de la presente solicitud, el término " o " sobre un C-sp³, representa un enlace covalente, en donde 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 quirral respectivo. Adicionalmente, también se abarcan las mezclas, por ejemplo, las mezclas de enantiómeros, tales como racematos, en la presente invención.

50 En las fórmulas de la presente solicitud, el término " sobre un C-sp² representa un enlace covalente, en donde no está definida 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, mediante 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 la presente de una manera específica.

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

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

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

15 Las sales son en especial las sales farmacéuticamente aceptables, o en general las sales de cualquiera de los intermediarios mencionados en la presente, en donde no se excluyan las sales por razones químicas que la persona experta entenderá fácilmente. Se pueden formar cuando haya grupos formadores de sales, tales como grupos básicos o ácidos, presentes, que pueden existir en una forma disociada cuando menos parcialmente, por ejemplo, en un intervalo de pH de 4 a 10 en soluciones acuosas, o se pueden aislar en especial en una forma sólida, especialmente cristalina.

20 Estas sales se forman, por ejemplo, como las sales de adición de ácido, de preferencia con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos o de cualquiera de los intermediarios mencionados en la presente, con un átomo de nitrógeno básico (por ejemplo, imino o amino), en especial las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos 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 hidroxí-maleico, ácido metil-maleico, ácido benzoico, ácido metan- o etan-sulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido 2-naftalen-sulfónico, ácido 1,5-naftalen-disulfónico, ácido N-ciclohexil-sulfámico, ácido N-metil, N-etil-, o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

30 En la presencia de radicales negativamente cargados, tales como carboxilo o sulfo, también se pueden formar sales con bases, por ejemplo, las sales de metales o de amonio, tales como las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, magnesio, o calcio, o las sales de amonio con amoniaco o con aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo, trietil-amina o tri-(2-hidroxi-etil)-amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo, N-etil-piperidina o N,N'-dimetil-piperazina.

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

35 Para propósitos de aislamiento o purificación de cualquiera de los intermediarios mencionados en la presente, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, picratos o percloratos.

40 En vista de la estrecha relación entre los compuestos y los intermediarios en la forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, 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 “intermediarios”, anteriormente en la presente y más adelante en la presente, se debe entender para referirse también a una o más sales de los mismos, o a una mezcla de un compuesto libre, intermediario, 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 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 de cristal, y entonces también se incluyen.

45 Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, materiales de partida, intermediarios, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos, y similares, esto pretende significar uno (preferido) o más compuestos, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos, o similares, individuales; cuando se utiliza el singular o el artículo indefinido (“un”, “uno”), esto no pretende excluir al plural, sino que solamente significa de preferencia “uno”.

50 Cualquiera de las lactamas de acuerdo con la presente invención, o las sales de las mismas, en donde R1 es hidrógeno, se puede convertir hasta una lactama protegida correspondiente, o hasta una sal de la misma, en donde R1 es un grupo protector de nitrógeno, como se define anteriormente, de acuerdo con los métodos convencionales de la química orgánica conocidos en este campo, y se hace referencia en particular a los métodos de grupos protectores de nitrógeno convencionales descritos en 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, y en Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", Segunda Edición, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000, en particular en los capítulos pertinentes de los mismos.

- 5 De una manera análoga, cualquiera de las lactamas de acuerdo con la presente invención, o las sales de las mismas, en donde R1 es un grupo protector de nitrógeno, se puede convertir hasta la lactama correspondiente, o la sal de la misma, en donde R1 es un hidrógeno, de acuerdo con los métodos convencionales de química orgánica conocidos en este campo; se hace referencia en particular a los métodos de grupos protectores de nitrógeno convencionales descritos en los libros mencionados anteriormente, en particular en las secciones pertinentes.
- 10 El término "pro-fármaco", como se utiliza en la presente, representa en particular los compuestos que se transforman in vivo hasta el compuesto progenitor, 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 y colaboradores, Synthetic Communications, 26(23), 4351-4367 (1996), y "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Segunda Edición, R B Silverman (en particular el Capítulo 8, páginas 497 a 557), Elsevier Academic Press, 2004.

Los pro-fármacos, por consiguiente, incluyen los fármacos que tienen un grupo funcional que se ha transformado en un derivado reversible de los mismos. Típicamente, estos pro-fármacos se transforman hasta el fármaco activo mediante hidrólisis. Como los ejemplos, se pueden mencionar los siguientes:

- 20 Grupo funcional Derivado reversible

Ácido carboxílico Ésteres, incluyendo, por ejemplo, alquil-ésteres

Alcohol Ésteres, incluyendo, por ejemplo, sulfatos y fosfatos, así como ésteres de ácidos carboxílicos

Amina Amidas, carbamatos, iminas, enaminas,

Carbonilo (aldehído, cetona) Iminas, oximas, acetales/cetales, enol-ésteres, oxazolidinas y tiazoxolidinas

- 25 Los pro-fármacos también incluyen los compuestos que se pueden convertir hasta el fármaco activo mediante una reacción oxidativa o reductiva. Como los ejemplos, se pueden mencionar:

Activación oxidativa

- N- y O-desalquilación
- Desaminación oxidativa

- 30
- N-oxidación
 - Epoxidación

Activación reductiva

- Reducción azoica
 - Reducción de sulfóxido
- 35
- Reducción de disulfuro
 - Alquilación bio-reductiva
 - Reducción de nitro

- 40 Cada una de las reacciones y/o pasos de reacción anteriormente descritos se puede utilizar individualmente o en combinación en un método para preparar un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP) o un pro-fármaco del mismo, como se define en las reivindicaciones adjuntas, tal como un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP) o un pro-fármaco del mismo que comprenda una estructura base de ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanoico, o de éster de ácido, tal como de alquil-éster. En particular el inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEP) es el ácido N-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, o una sal del mismo, o un pro-fármaco del mismo, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

- 45 Sección C: **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance, aunque, por otra parte, representan las modalidades preferidas de los pasos de reacción, de los intermediarios, y/o del proceso de la presente invención.

Abreviaturas:

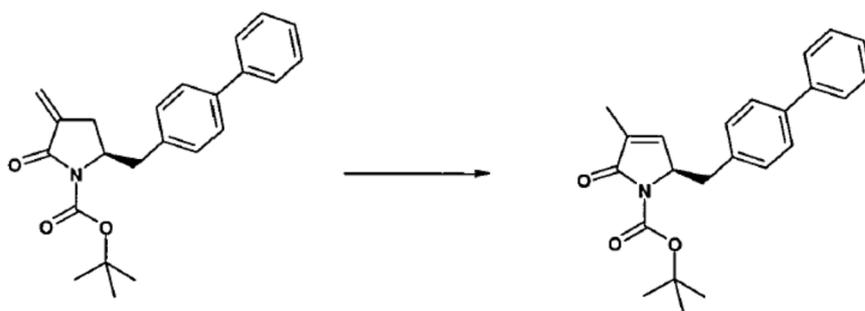
	δ	desplazamiento químico
5	μl	microlitros
	Ac	acetilo
	AcOH	ácido acético
	Bn	bencilo
	Boc	terbutoxi-carbonilo
10	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	dietil-eterato de trifluoruro de boro
	Bu_4NOH	hidróxido de tetra-n-butil-amonio
	t-BuOK	terbutóxido de potasio
	BOC_2O	carbonato de diterbutilo
	CO_2	dióxido de carbono
15	CH_2O	formaldehído
	DBU	1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-eno
	DME	1,2-dimetoxi-etano
	DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
	de	exceso diaestereomérico
20	dr	proporción diaestereomérica
	DMF = dmf	N,N-dimetil-formamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	ee	exceso enantiomérico
	ES	electroaspersión
25	ESI	ionización por electroaspersión
	Et	etilo
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora(s)
30	$^1\text{H RMN}$	resonancia magnética nuclear de protones
	$\text{HCl}_{(\text{aq})}$	solución acuosa de cloruro de hidrógeno
	HMDS	1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazano
	HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	iPr	isopropilo

	iPr ₂ NEt	N-etil-di-isopropil-amina
	iPrOAc	acetato de isopropilo
	iPrOH	isopropanol
	IR	infra-rojo
5	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	L	litros
	LC-MS	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
	LiCl	cloruro de litio
	LDA	di-isopropil-amida de litio
10	LHMDS	bis-(trimetil-silil)-amida de litio
	M	molaridad
	MeONa	metóxido de sodio
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	m/e	proporción de la masa a la carga
15	Me	metilo
	MeOH	metanol
	mg	miligramos
	min	minuto(s)
	ml	mililitros
20	mmol(s)	milimol(es)
	mol(s)	mole(s)
	MS	espectrometría de masas
	N ₂	nitrógeno
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
25	Na ₂ SO ₃	sulfito de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	NH ₄ OAc	acetato de amonio
	nm	nanómetros
30	RMN	resonancia magnética nuclear
	Ph	fenilo
	Piv	pivaloilo
	Piv-Cl	cloruro de pivaloilo
	ppm	partes por millón

	PPTS	p-toluen-sulfonato de piridinio
	pyr	piridina
	RT = rt	temperatura ambiente
	SFC	cromatografía de fluidos súper-críticos
5	TBAH	hidróxido de tetra-n-butil-amonio
	tBu	butilo terciario
	TFA	ácido trifluoro-acético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa delgada
10	Tol	tolueno
	t _R	tiempo de retención
	Xyl	xileno
	[Ir(cod) ₂]BARF	Tetraquis-(3,5-bis-(trifluoro-metil)-fenil)-borato de bis-(ciclo-octadieno)-iridio(I)
	[Rh(cod) ₂]O ₃ SCF ₃	Trifluoro-metan-sulfonato de bis-(1,5-ciclo-octadieno)-rodio(I)
15	[Rh(nbd) ₂]BF ₄	Tetrafluoro-borato de bis-(norbornadieno)-rodio(I)
	[Ru(cod)-(OOCCF ₃) ₂]	ditrifluoro-acetato de (1,5-ciclo-octadieno)-rutenio(II)
	[RuCl ₂ (p-cimeno)] ₂	Dímero de diyodo(p-cimeno)rutenio(II)

Quando se citan los datos de resonancia magnética nuclear (RMN), se pueden utilizar las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; quint., quinteto; m, multiplete.

20 **Ejemplo 1:** Terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (4a, R1 = Boc)



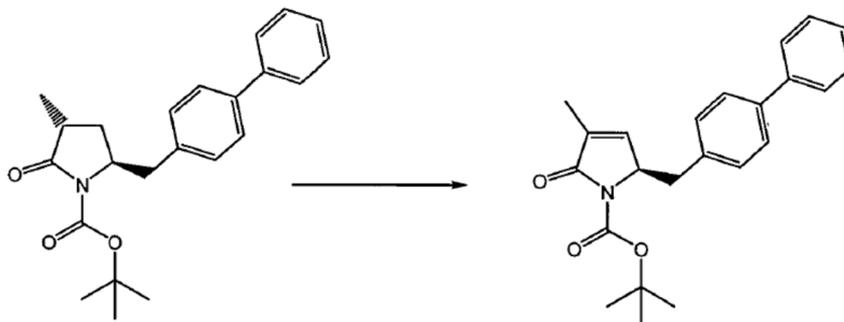
25 La mezcla del terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1a, R1 = Boc) (0.36 gramos, 1 milimol), Pd(PPh₃)₄ (70 miligramos, 0.06 milimoles), PPh₃ (31.5 miligramos, 0.12 milimoles), y carbonato ácido de sodio (0.27 gramos, 3.2 milimoles) en 10 mililitros de xileno, se calienta a reflujo, y se agita durante la noche para dar el terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (4a, R1 = Boc) como se determina mediante análisis de HPLC. Datos espectroscópicos como para el Ejemplo 2.

30 Método de HPLC: Columna: Eclipse XDB-C18; 150 x 4.6 milímetros; 5 micras. Fase móvil A (H₃PO₄ al 0.1 por ciento) en agua; Fase móvil B (Acetonitrilo). Gradiente: 0 minutos (30 por ciento de B); 8 minutos (95 por ciento de B); 15 minutos (95 por ciento de B). Velocidad de flujo: 1.00 mililitros min⁻¹. Longitud de onda: 210 nanómetros. Temperatura: 30°C.

Tiempo de retención: 9.580 minutos.

Ejemplo 2:
(4a, R1 = Boc)

Terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico



5 Se agregan 3.65 gramos del terbutil-éster del ácido (3R,5S)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (3-a, R1 = Boc) a tolueno (20 mililitros). Se agrega hidruro de sodio (400 miligramos) a la mezcla. La mezcla se enfría a -15°C. Entonces se agregan 22 mililitros de bis-(tri metil-silil)-amida de potasio (solución 0.5 M en tolueno). La mezcla resultante se agita entonces durante 1 hora a -15°C. Entonces se agrega a la mezcla, bromuro de fenil-selenilo (2.8 gramos) en tolueno (20 mililitros). La mezcla resultante se agita durante 0.5 horas a -15°C. La mezcla se vierte entonces en agua, y las fases se separan. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida. Luego se agregan al residuo, acetato de etilo (50 mililitros), y peróxido de hidrógeno acuoso (10 mililitros, 30 por ciento), a temperatura ambiente. Después de 1 hora de agitación, las fases se separan. La fase orgánica se lava con una solución saturada de carbonato ácido de sodio, y entonces con una solución saturada de sulfito ácido de sodio, antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo se cristaliza a partir de acetato de isopropilo/heptano (20 mililitros : 5 mililitros), para proporcionar el terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (4a, R1 = Boc). ¹H RMN (DMSO): 1.56 (9H), 1.66 (3H), 3.02 (1H), 3.32 (1H), 4.75 (1H), 7.04 (1H), 7.18 (2H), 7.36 (1H), 7.46 (2H), 7.60 (2H), 7.66 (2H).

El terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (4a, R1 = Boc) es un sólido cristalino, y se puede caracterizar mediante análisis de rayos-X de un solo cristal y patrones de polvo de rayos-X. Las reflexiones más intensas en el patrón de difracción de rayos-X muestran los siguientes intervalos del plano inter-celosis (2θ promedio en [°] se indica con un límite de error d e ± 0.2): 2θ en [°]: 7.7, 6.3, 5.1, 4.6, 4.1, 3.3, 3.1, 2.9. Datos tomados utilizando un difractómetro Bruker D8 Advance utilizando radiación de Cu-K α .

La estructura de rayos-X de los cristales obtenidos se muestra en la Figura 1. El único cristal para esta determinación se obtiene a partir de acetona como el solvente.

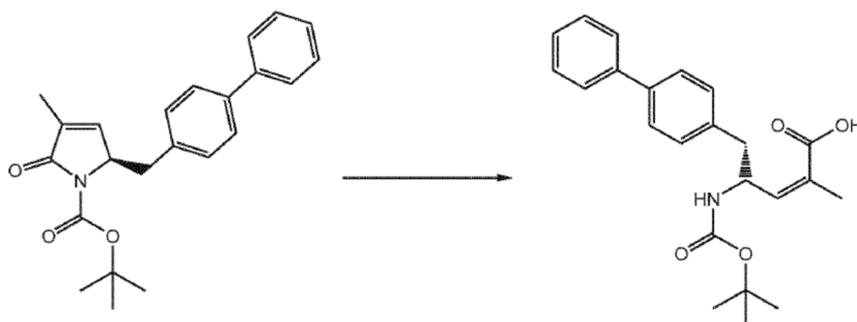
Datos del cristal [registrados a 100(2) K]

25	Fórmula empírica	C ₂₃ H ₂₅ NO ₃
	Peso de la fórmula	363.44
	Sistema del cristal	Triclinico
	Grupo de espacio	P1
	Parámetros de celdas	a = 6.501(3) Å
30		b = 8.372(4) Å
		c = 18.693(10) Å
		α = 93.333(19) °
		β = 95.36(2) °
		γ = 90.97(2) °
35	Volumen de celda unitaria	1011.0(9) Å ³
	Z*	2

Densidad calculada 1.194 mg m⁻³

* (Número de unidades asimétricas en la celda unitaria)

Ejemplo 3: Ácido (Z)-(R)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pent-2-enoico (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H)



5

10

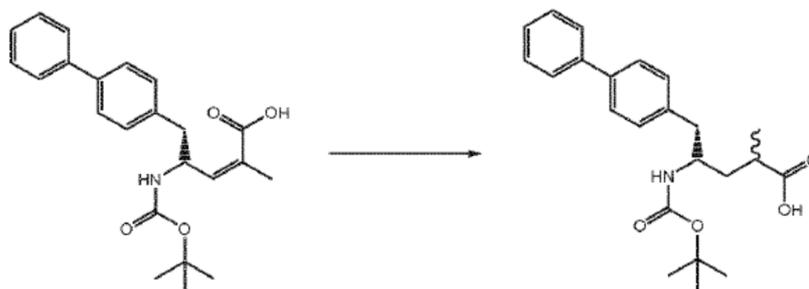
Se agregan 2.7 gramos del terbutil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-metil-3-metil-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (4-a, R1 = Boc) a tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros). Se agrega una solución acuosa de hidróxido de litio (10 mililitros, 3 M), y la mezcla se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se acidifica mediante la adición del ácido fosfórico, y subsiguientemente se diluye mediante la adición de acetato de etilo. Las fases se separan, y la fase orgánica se lava con agua, y entonces se concentra bajo presión reducida. Se agrega acetato de isopropilo al residuo, y la mezcla se filtra para proporcionar el ácido (Z)- (R)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pent-2-enoico (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H). ¹H RMN (DMSO): 1.28 (9H), 1.85 (3H), 2.78 (2H), 5.07 (1H), 5.92 (1H), 6.96 (1H), 7.30 (2H), 7.35 (1H), 7.46 (2H), 7.56 (2H), 7.63 (2H), 12.65 (1H).

15

El ácido (Z)- (R)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pent-2-enoico (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H) es un sólido cristalino, y se puede caracterizar mediante un patrón en polvo de rayos-X. Las reflexiones más intensas en el patrón de difracción de rayos-X muestran los siguientes intervalos del plano inter-celosa (2 θ promedio en [°] se indica con un límite de error de ± 0.2): 2 θ en [°]: 13.9, 10.5, 7.7, 6.9, 5.2, 5.0, 4.7, 4.6, 3.8. Datos tomados utilizando un difractómetro Bruker D8 Advance utilizando radiación de Cu-K α .

20

Ejemplo 4: Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pentanoico (2a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H) o ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pentanoico (2b, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H)



25

Se agrega 1 gramo del ácido (Z)-(R)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pent-2-enoico (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H) a acetato de isopropilo (10 mililitros), a temperatura ambiente. Entonces se agrega trietil-amina (0.37 mililitros) a la mezcla. Se agrega el catalizador heterogéneo (100 miligramos o 200 miligramos) a la mezcla. Se aplica gas de hidrógeno a presión ambiental a la mezcla. La mezcla se agita durante la noche a temperatura y presión ambiental.

30

Método 1

Catalizador heterogéneo: Paladio sobre carbón (10 por ciento de carga, 50 por ciento de agua, húmedo); 100 miligramos. Proporción (2a :2b): 54 : 46.

Método 2

Catalizador heterogéneo: Platino sobre carbón (10 por ciento de carga); 100 miligramos. Proporción (2a : 2b): 42 : 58.

Método 3

Catalizador heterogéneo: Rodio sobre carbón (5 por ciento de carga); 200 miligramos. Proporción (2a :2b): 55 : 45.

5 Método de HPLC (Ejemplo 4)

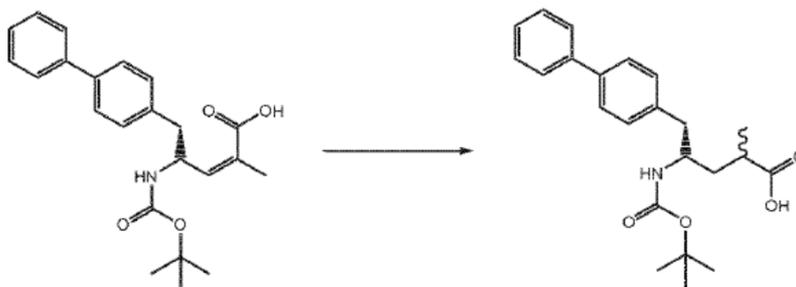
Columna: Daicel Chiralpak QN-AX; 150 x 4.6 milímetros; 5 micras. Fase móvil A: Metanol/EtOH (1:1), AcOH al 0.1 por ciento (volumen/volumen), NH₄OAc al 0.01 por ciento (masa/volumen). Isocrática: 0 minutos (100 por ciento de A); 20 minutos (100 por ciento de A). Velocidad de flujo de 0.5 mililitros min⁻¹. Longitud de onda: 254 nanómetros.

Tiempos de retención:

10 (2a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H): 7.6 minutos.

(2b, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H): 10.3 minutos.

Ejemplo 5: Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pentanoico (2a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H) o ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pentanoico (2b, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H)



15

Procedimiento General 1

El complejo organometálico (A), y el ligando quiral (L) se agregan a una mezcla de etanol (0.041 mililitros) y dicloroetano (0.135 mililitros). La mezcla se agita durante 0.5 horas. Entonces se remueve el solvente, bajo presión reducida. Se agrega el ácido (Z)-(R)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pent-2-enoico (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H) en un solvente (S) (0.244 mililitros, la identidad del solvente se da en la Tabla del Ejemplo 7) al recipiente que contiene el complejo organometálico (A) y el ligando quiral (L). Se agrega solvente adicional (la identidad se da en la Tabla del Ejemplo 7), para dar una concentración final del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H) como se da en la Tabla del Ejemplo 7. La proporción del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H) al complejo organometálico (proporción S/C) se da en la Tabla del Ejemplo 7. La proporción del ligando quiral por átomo de metal dentro del complejo organometálico se da en la Tabla del Ejemplo 7.

25

Entonces se aplica gas de hidrógeno a una presión de 20 bar al recipiente que contiene la mezcla. La mezcla se agita entonces bajo 20 bar de presión de hidrógeno durante 16 horas a una temperatura de 40°C.

Las soluciones de reacción crudas se analizan mediante HPLC para determinar la proporción del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pentanoico (2a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H) al ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pentanoico (2b, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H).

30

Procedimiento General 2

Se agrega el ácido (Z)-(R)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pent-2-enoico (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H) en un solvente (S) (0.244 mililitros, la identidad del solvente se da en la Tabla del Ejemplo 7), al recipiente que contiene el catalizador organometálico (C). Se agrega solvente adicional (la identidad se da en la Tabla del Ejemplo 7), para dar una concentración final del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H) como se da en la Tabla del Ejemplo 7. La proporción del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H) al complejo organometálico (proporción S/C) se da en la Tabla del Ejemplo 7.

35

Entonces se aplica gas de hidrógeno a una presión de 20 bar al recipiente que contiene la mezcla. La mezcla se agita entonces bajo 20 bar de presión de hidrógeno durante 16 horas a una temperatura de 40°C.

Las soluciones de reacción crudas se analizan mediante HPLC para determinar la proporción del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pentanoico (2a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H) al ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pentanoico (2b, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H).

Procedimiento General 3

- 5 Se agrega el solvente (S) (el volumen y la identidad del solvente se dan en la Tabla del Ejemplo 7) a una mezcla del complejo organometálico (A) y el ligando quiral (L), en el recipiente A. La mezcla se agita durante 30 minutos a una temperatura de 55°C.

Se agrega el solvente (S) (el volumen y la identidad del solvente se dan en la Tabla del Ejemplo 7) al ácido (Z)-(R)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pent-2-enoico (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H), en el recipiente B.

- 10 El contenido del recipiente A y el recipiente B se transfiere al recipiente C (vacío). La concentración final del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H) se da en la Tabla del Ejemplo 7. La proporción S/C se da en la Tabla del Ejemplo 7. La proporción del ligando quiral por átomo de metal dentro del complejo organometálico se da en la Tabla del Ejemplo 7.

Entonces se aplica gas de hidrógeno al recipiente C (la temperatura, el tiempo, y la presión se dan en la Tabla del Ejemplo 7).

- 15 Las soluciones de reacción crudas se analizan mediante HPLC para determinar la proporción del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pentanoico (2a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H) al ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pentanoico (2b, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H).

Método de HPLC (Ejemplo 5)

- 20 Columna: Daicel Chiralpak QD-AX; 150 x 4.6 milímetros; 5 micras. Fase móvil A: Metanol/EtOH (1:1), AcOH al 0.1 por ciento (volumen/volumen), NH₄OAc al 0.01 por ciento (masa/volumen). Isocrática: 0 minutos (100 por ciento de A); 20 minutos (100 por ciento de A). Velocidad de flujo de 0.5 mililitros min⁻¹. Longitud de onda: 254 nanómetros.

Tiempos de retención:

- | | |
|--|---------------|
| (2a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H): | 7.7 minutos. |
| (2b, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H): | 10.6 minutos. |
| 25 (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H): | 10.8 minutos. |

Tabla del Ejemplo 5

Método	Procedimiento General	Catalizador de metal de transición			Proporción del ligando por átomo de metal dentro del complejo organometálico	Proporción del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) al catalizador de metal de transición (proporción S/C)	Cantidad del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (milimoles)	Solvente (S)	ml de solvente (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H)	Volumen de solvente (Catalizador de metal de transición) (ml)	Volumen de solvente (Volumen de reacción total) (ml)	Concentración del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (mM)
		Catalizador Organometálico (C)	Complejo Organometálico (A)	Ligando Quiral (L)								
1	1		A-3		1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
2	1	-	A-3	L-7	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
3	1	-	A-3	L-24	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
4	1	-	A-3	L-9	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
5	1	-	A-2	L-1	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
6	1	-	A-3	L-22	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
7	1	-	A-3	L-30	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
8	1	-	A-2	L-21	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
9	1	-	A-3	L-21	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
10	1	-	A-2	L-5	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84

Método	Procedimiento General	Catalizador de metal de transición			Proporción del ligando por átomo de metal dentro del complejo organometálico	Proporción del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) al catalizador de metal de transición (proporción S/C)	Cantidad del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (milimoles)	Solvente (S)	ml de solvente (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H)	Volumen de solvente (Catalizador de metal de transición) (ml)	Volumen de solvente (Volumen de reacción total) (ml)	Concentración del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (mM)
		Catalizador Organometálico (C)	Complejo Organometálico (A)	Ligando Quiral (L)								
11	1	-	A-1	L-10	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
12	3	-	A-2	L-13	1.05	100	0.5	S-3	10	5	15	33
13	1	-	A-2	L-3	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
14	1	-	A-3	L-28	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
15	1	-	A-1	L-18	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
16	1	-	A-3	L-30	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
17	1	-	A-3	L-10	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
18	1	-	A-2	L-2	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
19	1	-	A-1	L-17	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84

Método	Procedimiento General	Catalizador de metal de transición			Proporción del ligando por átomo de metal dentro del complejo organometálico	Proporción del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) al catalizador de metal de transición (proporción S/C)	Cantidad del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (milimoles)	Solvente (S)	ml de solvente (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H)	Volumen de solvente (Catalizador de metal de transición) (ml)	Volumen de solvente (Volumen de reacción total) (ml)	Concentración del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (mM)
		Catalizador Organometálico (C)	Complejo Organometálico (A)	Ligando Quiral (L)								
20	1	-	A-2	L-14	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
21	1	-	A-2	L-27	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
22	1	-	A-2	L-15	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
23	1	-	A-1	L-8	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
24	2	C-2	-	-	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
25	1	-	A-3	L-20	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
26	1	-	A-3	L-26	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
27	1	-	A-3	L-11	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
28	1	-	A-3	L-5	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84

Método	Procedimiento General	Catalizador de metal de transición			Proporción del ligando por átomo de metal dentro del complejo organometálico	Proporción del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) al catalizador de metal de transición (proporción S/C)	Cantidad del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (milimoles)	Solvente (S)	ml de solvente (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H)	Volumen de solvente (Catalizador de metal de transición) (ml)	Volumen de solvente (Volumen de reacción total) (ml)	Concentración del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (mM)
		Catalizador Organometálico (C)	Complejo Organometálico (A)	Ligando Quiral (L)								
29	1	-	A-2	L-13	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
30	1	-	A-3	L-25	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
31	1	-	A-2	L-6	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
32	1	-	A-2	L-31	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
33	1	-	A-3	L-20	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
34	1	-	A-3	L-24	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
35	2	C-3	-	-	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
36	1	-	A-2	L-18	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
37	1	-	A-1	L-15	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84

Método	Procedimiento General	Catalizador de metal de transición			Proporción del ligando por átomo de metal dentro del complejo organometálico	Proporción del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) al catalizador de metal de transición (proporción S/C)	Cantidad del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (milimoles)	Solvente (S)	ml de solvente (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H)	Volumen de solvente (Catalizador de metal de transición) (ml)	Volumen de solvente (Volumen de reacción total) (ml)	Concentración del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (mM)
		Catalizador Organometálico (C)	Complejo Organometálico (A)	Ligando Quiral (L)								
38	1	-	A-1	L-23	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
39	1	-	A-3	L-26	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
40	1	-	A-1	L-29	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
41	1	-	A-2	L-29	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
42	1	-	A-3	L-11	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
43	1	-	A-3	L-3	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
44	1	-	A-3	L-27	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
45	1	-	A-2	L-23	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
46	1	-	A-2	L-17	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84

Método	Procedimiento General	Catalizador de metal de transición			Proporción del ligando por átomo de metal dentro del complejo organometálico	Proporción del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) al catalizador de metal de transición (proporción S/C)	Cantidad del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (milimoles)	Solvente (S)	ml de solvente (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H)	Volumen de solvente (Catalizador de metal de transición) (ml)	Volumen de solvente (Volumen de reacción total) (ml)	Concentración del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (mM)
		Catalizador Organometálico (C)	Complejo Organometálico (A)	Ligando Quiral (L)								
47	1	-	A-2	L-4	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
48	1	-	A-3	L-17	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
49	1	-	A-1	L-1	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
50	1	-	A-3	L-25	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
51	1	-	A-2	L-16	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
52	1	-	A-2	L-26	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
53	1	-	A-3	L-14	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
54	1	-	A-2	L-12	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
55	1	-	A-3	L-4	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84

Método	Procedimiento General	Catalizador de metal de transición			Proporción del ligando por átomo de metal dentro del complejo organometálico	Proporción del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) al catalizador de metal de transición (proporción S/C)	Cantidad del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (milimoles)	Solvente (S)	ml de solvente (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H)	Volumen de solvente (Catalizador de metal de transición) (ml)	Volumen de solvente (Volumen de reacción total) (ml)	Concentración del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (mM)
		Catalizador Organometálico (C)	Complejo Organometálico (A)	Ligando Quiral (L)								
56	1	-	A-3	L-29	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
57	2	C-1	-	-	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
58	1	-	A-3	L-23	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
59	1	-	A-3	L-19	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
60	1	-	A-1	L-4	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
61	1	-	A-2	L-11	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
62	1	-	A-3	L-2	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
63	1	-	A-3	L-14	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
64	1	-	A-2	L-22	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84

Método	Procedimiento General	Catalizador de metal de transición			Proporción del ligando por átomo de metal dentro del complejo organometálico	Proporción del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) al catalizador de metal de transición (proporción S/C)	Cantidad del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (milimoles)	Solvente (S)	ml de solvente (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H)	Volumen de solvente (Catalizador de metal de transición) (ml)	Volumen de solvente (Volumen de reacción total) (ml)	Concentración del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (mM)
		Catalizador Organometálico (C)	Complejo Organometálico (A)	Ligando Quiral (L)								
65	1	-	A-3	L-5	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
66	1	-	A-3	L-13	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
67	1	-	A-2	L-19	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
68	1	-	A-3	L-31	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
69	1	-	A-2	L-9	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
70	1	-	A-3	L-9	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
71	1	-	A-2	L-30	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
72	1	-	A-1	L-19	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
73	1	-	A-3	L-15	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84

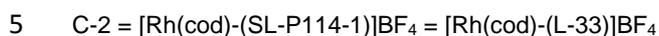
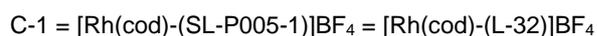
Método	Procedimiento General	Catalizador de metal de transición			Proporción del ligando por átomo de metal dentro del complejo organometálico	Proporción del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) al catalizador de metal de transición (proporción S/C)	Cantidad del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (milimoles)	Solvente (S)	ml de solvente (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H)	Volumen de solvente (Catalizador de metal de transición) (ml)	Volumen de solvente (Volumen de reacción total) (ml)	Concentración del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (mM)
		Catalizador Organometálico (C)	Complejo Organometálico (A)	Ligando Quiral (L)								
74	3	-	A-2	L-13	1.05	25	0.5	S-3	10	5	15	33
75	3	-	A-2	L-13	1.05	25	0.5	S-2	10	5	15	33
76	3	-	A-4	L-26	1.05	25	0.26	S-1	10	5	15	17
77	1	-	A-3	L-6	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
78	2	C-2	-	-	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
79	1	-	A-3	L-3	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
80	1	-	A-3	L-22	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
81	1	-	A-3	L-12	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
82	1	-	A-2	L-8	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84

Método	Procedimiento General	Catalizador de metal de transición			Proporción del ligando por átomo de metal dentro del complejo organometálico	Proporción del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) al catalizador de metal de transición (proporción S/C)	Cantidad del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (milimoles)	Solvente (S)	ml de solvente (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H)	Volumen de solvente (Catalizador de metal de transición) (ml)	Volumen de solvente (Volumen de reacción total) (ml)	Concentración del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (mM)
		Catalizador Organometálico (C)	Complejo Organometálico (A)	Ligando Quiral (L)								
83	1	-	A-3	L-8	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
84	1	-	A-3	L-7	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
85	1	-	A-2	L-25	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
86	1	-	A-3	L-1	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
87	1	-	A-2	L-7	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
88	1	-	A-2	L-20	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
89	2	C-3	-	-	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
90	3	-	A-4	L-25	1.05	25	0.26	S-1	10	5	15	17
91	1	-	A-2	L-28	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84

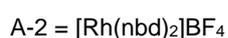
Método	Procedimiento General	Catalizador de metal de transición			Proporción del ligando por átomo de metal dentro del complejo organometálico	Proporción del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) al catalizador de metal de transición (proporción S/C)	Cantidad del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (milimoles)	Solvente (S)	ml de solvente (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H)	Volumen de solvente (Catalizador de metal de transición) (ml)	Volumen de solvente (Volumen de reacción total) (ml)	Concentración del 5a (R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO ₂ H) (mM)
		Catalizador Organometálico (C)	Complejo Organometálico (A)	Ligando Quiral (L)								
92	1	-	A-1	L-16	1.20	25	0.042	S-3	-	-	0.5	84
93	1	-	A-3	L-16	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
94	2	C-1	-	-	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
95	1	-	A-2	L-10	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84
96	1	-	A-3	L-18	1.20	25	0.042	S-2	-	-	0.5	84

Para el propósito del Ejemplo 7, se aplican las siguientes abreviaturas:

Catalizador organometálico (C)



Complejo organometálico (A)



A-3 = [Ru(cod)-(OCCF₃)₂]

A-4 = [RuI₂(p-cimeno)]₂

Ligando quiriral (L)

L-1 = Atropisómero SL-A101-1

5 L-2 = Atropisómero SL-A101-2

L-3 = Atropisómero SL-A109-2

L-4 = (R)-Xil-BINAP

L-5 = Atropisómero SL-A241-1

L-6 = Atropisómero SL-A242-1

10 L-7 = (R,R)-ChiraPhos

L-8 = (R,R)-MOD-diOP

L-9 = (R,R)-BDPP

L-10 = (R)-PhanePhos

L-11 = (R)-SDP

15 L-12 = Fenfos SL-F102-1

L-13 = Fenfos SL-F356-1

L-14 = Josifos SL-J003-1

L-15 = Josifos SL-J005-2

L-16 = Josifos SL-J216-1

20 L-17 = Josifos SL-J226-2

L-18 = Josifos SL-J302-1

L-19 = Josifos SL-J504-1

L-20 = Josifos SL-J505-1

L-21 = Josifos SL-J505-2

25 L-22 = Mandifos SL-M001-1

L-23 = Mandifos SL-M002-2

L-24 = Mandifos SL-M003-1

L-25 = Mandifos SL-M004-1

L-26 = Mandifos SL-M004-2

30 L-27 = Taniafos SL-T001-1

L-28 = Taniafos SL-T002-1

L-29 = Walfos SL-W001-1

L-30 = Walfos SL-W008-1

L-31 = Walfos SL-W008-2

L-32 = Fosfolano SL-P005-1

L-33 = Fosfolano SL-P114-1

L-34 = Fosfolano SL-P102-1

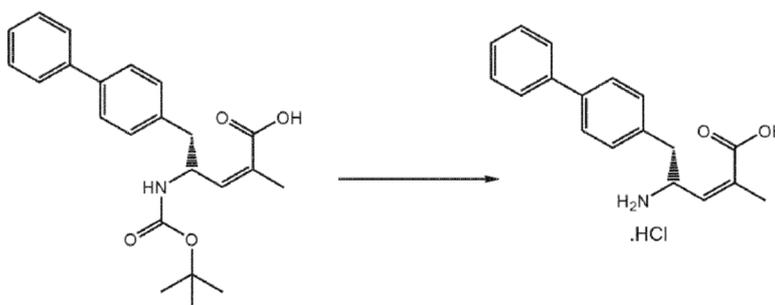
Solvente (S)

5 S-1 = Etanol

S-2 = Etanol/Tetrahidrofurano (THF) (2:1)

S-3 = Tetrahidrofurano (THF)

Ejemplo 6: Clorhidrato de ácido (Z)-(R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pent-2-enoico (5a, R1 = H, R2 = H, R3 = CO₂H)



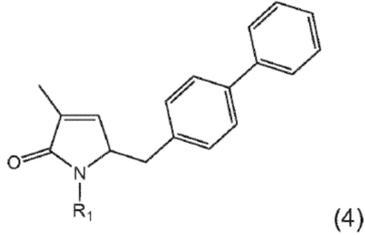
10 Se agregan 5 gramos del ácido (Z)-(R)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pent-2-enoico (5a, R1 = Boc, R2 = H, R3 = CO₂H) a etanol (50 mililitros), a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 15 minutos, y se agrega una cantidad adicional de etanol (10 mililitros). La mezcla entonces se calienta hasta 65°C. Se agrega cloruro de tionilo (1.44 mililitros), y la mezcla se agita durante 30 minutos. Los volátiles se remueven bajo presión reducida.

15 Se agrega heptano (50 mililitros) al residuo, y los volátiles se remueven bajo presión reducida. Se agrega acetato de etilo (30 mililitros) al residuo. El sólido se recolecta mediante filtración. Una porción del sólido (1 gramo) se suspende en acetato de etilo y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido se recolecta mediante filtración, y se seca al vacío, para proporcionar el clorhidrato de ácido (Z)-(R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pent-2-enoico (5a, R1 = H, R2 = H, R3 = CO₂H). ¹H-RMN (DMSO): 1.79 (3H), 2.88 (1H), 3.10 (1H), 4.79 (1H), 5.91 (1H), 7.24-7.60 (9H), 8.32 (3H), 12.90 (1H).

20

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (4), o de una sal del mismo:

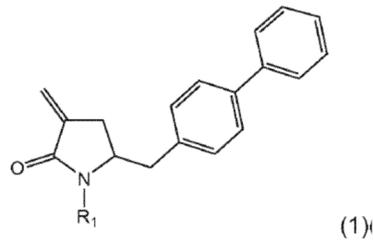


en donde:

5 R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;

comprendiendo este proceso:

A) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (1), o una sal del mismo:

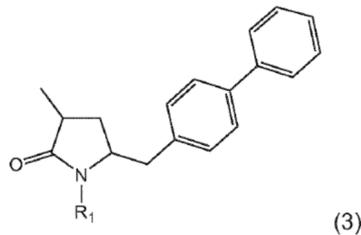


en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;

10 con un catalizador de metal de transición, opcionalmente en la presencia de una base, para obtener el compuesto de la fórmula (4), o una sal del mismo,

o

B) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (3), o una sal del mismo

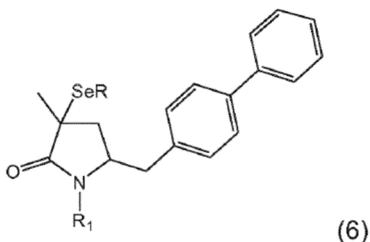


15 en donde:

R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno;

con un seleniuro en presencia de una base

para obtener un compuesto de fórmula (6) o una sal del mismo,



en donde:

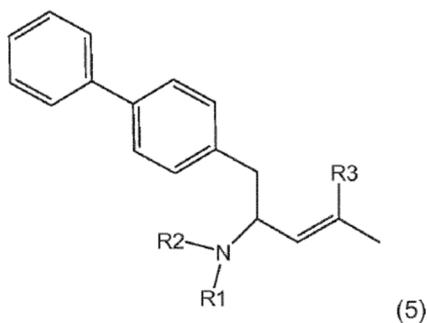
R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno; y

R es arilo; y

5 ii) tratar el compuesto de fórmula (6) con un agente oxidante para obtener el compuesto de fórmula (4).

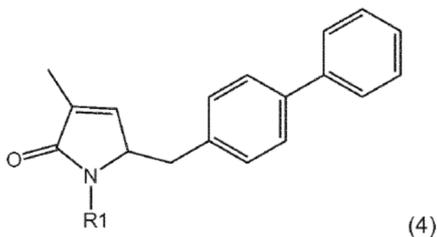
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el catalizador de metal de transición en A) comprende Paladio (Pd).

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (5):



10 o una sal del mismo,

en donde 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 -COOR, en donde R es un residuo de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia un grupo carboxilo, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (4):

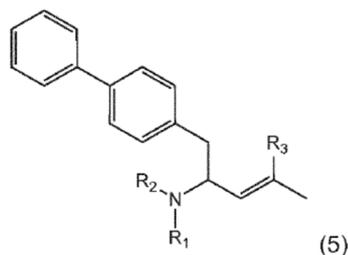


15 o una sal del mismo,

en donde R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, con un agente de apertura de anillo de lactama, para obtener el compuesto de la fórmula (5).

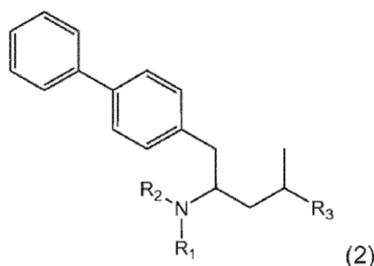
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3 en el cual el compuesto de fórmula (4) se obtiene de acuerdo con un proceso según la reivindicación 1 o 2.

20 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, que además comprende el paso de reducir el compuesto obtenido de fórmula (5),



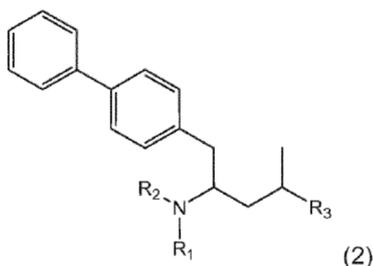
o una sal del mismo,

- 5 en donde 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 -COOR, en donde R es un residuo de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia un grupo carboxilo, para obtener un compuesto de la fórmula (2) o una sal del mismo,



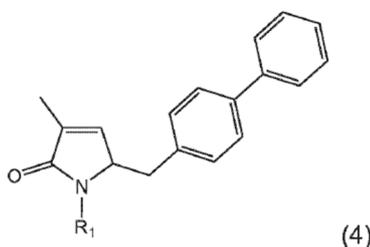
en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y R3 es un grupo carboxilo o un grupo éster -COOR, en donde R es un residuo de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia un grupo carboxilo.

- 10 6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5 en el cual la reacción de reducción se lleva a cabo con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición el cual comprende un complejo órgano metálico y un ligando quirral o el cual es un catalizador órgano metálico.
7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6 en el cual el catalizador de metal de transición comprende
- (i) un complejo órgano metálico y un ligando quirral en el cual
- 15 a) el complejo órgano metálico es un complejo órgano metálico de rodio seleccionado de [Rh(cod)₂]O₃SCF₃ y [Rh(nbd)₂]BF₄ y el ligando quirral se selecciona de SL-A101-2, SL-A109-2, SL-A241-1, (R,R)-MOD-DIOP, (R)-PhanePhos, SL-F356-1, SL-J003-1, SL-J005-2, SL-J216-1, SL-J302-1, SL-M001-1, SL-M002-2, SLM003-1, SL-T001-1, SL-T002-1 y SL-W008-1; o
- 20 b) el complejo órgano metálico es el complejo órgano metálico de rutenio [Ru(cod)(OCCF₃)₂] y el ligando quirral se selecciona de (R)-PhanePhos y SL-M002-2, o
- c) el complejo órgano metálico es un complejo órgano metálico de rodio y el ligando quirral es SL-A242-1, o
- d) el complejo órgano metálico es un complejo órgano metálico de rutenio y el ligando quirral se selecciona de SL-A242-1 o (R,R)-BDPP, o
- 25 (ii) un catalizador órgano metálico seleccionado de [Rh(cod)(SL-P005-1)]BF₄, [Rh(cod)(SL-P114-1)]BF₄, [Rh(cod)(SLP102-1)]O₃SCF₃.
8. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 que comprende además el paso de hacer reaccionar el compuesto obtenido de fórmula (2), o una sal del mismo,



5 En donde 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 -COOR, en el cual R es un residuo de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia un grupo carboxilo, para obtener etil-éster de ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil butanoico.

9. Un compuesto de la fórmula (4), o una sal del mismo:

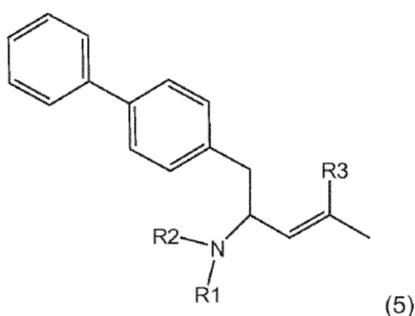


en donde:

R1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado de,

- 10 alquilo de C₁-C₆ que está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido por tri- alquilo de C₁-C₆-sililo- alcoxilo de C₁-C₇, arilo de C₆-C₁₀ o un grupo heterocíclico que es un sistema de anillos mono-, bi- o tricíclicos, que tiene 5 a 14 átomos de anillo y 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, S(O) o S(O)₂, en cuyo caso el anillo arilo o el grupo heterocíclico está insustituido o sustituido por uno, dos o tres residuos seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₇, hidroxilo, alcoxilo de C₁-C₇, oxi-alcanoilo de C₂-C₈, halógeno, nitro, ciano y CF₃; arilo de C₆-C₁₀-alcoxicarbonilo de C₁-C₂; alqueniloxicarbonilo de C₁-C₁₀; alquilcarbonilo de C₁-C₆; arilcarbonilo de C₆-C₁₀; alcoxycarbonilo de C₁-C₆; arilo de C₆-C₁₀-alcoxicarbonilo de C₁-C₆; alilo; cinamilo; sulfonilo; sulfenilo; succinimidilo, y sililo, en cuyo caso cada grupo sililo es un grupo SiR₁₁R₁₂R₁₃, en el cual R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son, independientemente uno del otro, alquilo de C₁-C₇ o arilo de C₆-C₁₀, preferiblemente BOC.
- 15

10. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (5):



20 o una sal del mismo,

en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, seleccionado de

25 alquilo de C₁-C₆, el cual está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido por tri- alquilo de C₁-C₆-sililo-alcoxi de C₁-C₇, arilo de C₆-C₁₀ o un grupo heterocíclico que es un sistema de anillos mono-, bi- o tricíclico con 5 a 14 átomos de anillo y 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, S(O) o S(O)₂, en cuyo caso el anillo de arilo está

5 insustituído o sustituido por uno, dos o tres residuos seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₇, hidroxilo, alcoxilo de C₁-C₇, oxi-alcanoilo de C₂-C₈, halógeno, nitro, ciano, y CF₃; arilo de C₆-C₁₀-alcoxicarbonilo de C₁-C₂; alqueniloxycarbonilo de C₁-C₁₀; alquilcarbonilo de C₁-C₆; arilcarbonilo de C₆-C₁₀; alcoxicarbonilo de C₁-C₆; arilo de C₆-C₁₀-alcoxicarbonilo de C₁-C₆; alilo; cinamilo; sulfonilo; sulfenilo; succinimidilo, y sililo, y cada grupo sililo es un grupo SiR₁₁R₁₂R₁₃, en el cual R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son, independientemente uno del otro, alquilo de C₁-C₇ o arilo de C₆-C₁₀;

y

R₃ es un grupo carboxilo o un grupo éster -COOR, en el cual R es un residuo alquilo de C₁-C₆.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde:

R₁ es hidrógeno;

10 R₂ es BOC; y

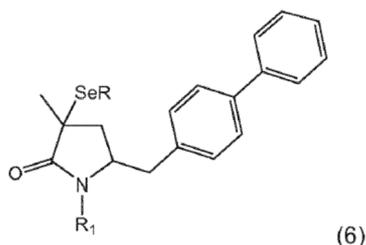
R₃ es un grupo carboxilo; o

R₁ y R₂ son hidrógeno; y

R₃ es un grupo carboxilo

15 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 el cual es ácido (Z)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico, o ácido (Z)-(R)-4-amino-5-bifenil-4-il-2-metil-pent-2-enoico clorhidrato.

13. Un compuesto de fórmula (6), o una sal del mismo,



20 En la cual R₁ es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno seleccionado de alquilo de C₁-C₆ el cual está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido por tri- alquilo de C₁-C₆-sililo-alcoxilo de C₁-C₇, arilo de C₆-C₁₀ o un grupo heterocíclico que es un sistema de anillos mono-, bi- o tricíclico con 5 a 14 átomos de anillo y 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, S(O) o S(O)₂, en cuyo caso el anillo de arilo o el grupo heterocíclico está insustituído o sustituido por uno, dos o tres residuos seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₇, hidroxilo, alcoxilo de C₁-C₇, oxi-alcanoilo de C₂-C₈, halógeno, nitro, ciano y CF₃; arilo de C₆-C₁₀-alcoxicarbonilo de C₁-C₂; alqueniloxycarbonilo de C₁-C₁₀; alquilcarbonilo de C₁-C₆; arilcarbonilo de C₆-C₁₀; alcoxicarbonilo de C₁-C₆; arilo de C₆-C₁₀-alcoxicarbonilo de C₁-C₆; alilo; cinamilo; sulfonilo; sulfenilo; succinimidilo, y sililo, en cuyo caso cada grupo sililo es un grupo SiR₁₁R₁₂R₁₃, en el cual R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son independientemente uno del otro alquilo de C₁-C₇ o arilo de C₆-C₁₀; y

R es arilo.

30 14. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en la síntesis del inhibidor de NEP ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico o una sal del mismo, o el profármaco inhibidor de NEP etil-éster de ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil butanoico o sal del mismo.

Figura 1: Éster ter-butilo de ácido (R)-5-bifenil-4ilmetil-3metil-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (4a, R1 = Boc)

