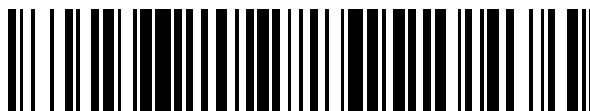


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 060**

51 Int. Cl.:

C07C 233/87 (2006.01)

C07D 263/20 (2006.01)

C07C 233/83 (2006.01)

C07C 233/51 (2006.01)

C07C 233/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2010 PCT/CN2010/071243**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2011 WO11035569**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2010 E 10818263 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2480523**

54 Título: **Proceso para la elaboración de N-acil-bifenil-alanina**

30 Prioridad:

23.09.2009 WO PCT/CN2009/074125

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.07.2017

73 Titular/es:

**ZHEJIANG JIUZHOU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)
99 Waisha Road
Jiaojiang DistrictTaizhou CityZhejiang 318000, CN y
NOVARTIS AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ZHU, GUOLIANG;
SHI, DESONG;
WEI, JUNHUI y
TAO, FENG FENG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 627 060 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para la elaboración de N-acil-bifenil-alanina

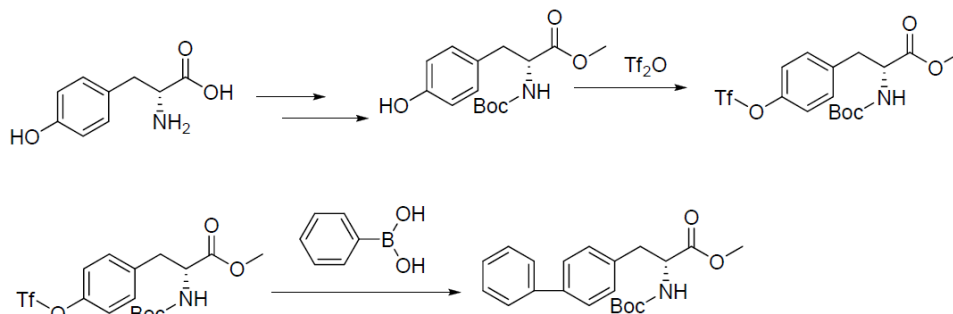
Campo de la Invención

La invención se refiere a un proceso novedoso, a pasos novedosos del proceso, y a novedosos intermediarios útiles en la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos, en particular de los inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP).

Antecedentes de la Invención

La presente invención se refiere a un método para preparar derivados de N-acil de bifenil-anilina. Los derivados de N-acil de bifenil-anilina son intermediarios clave en la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos, en particular de los inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), tales como aquéllos descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,722,810, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,223,516, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,610,816, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,929,641, en la Solicitud de Patente de Sudáfrica Número 84/0670, en la Patente del Reino Unido Número UK 69578, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,217,996, en la Patente Europea Número EP 00342850, en la Patente de Gran Bretaña Número GB 02218983, en la Publicación Internacional Número WO 92/14706, en la Patente Europea Número EP 0034391 1, en la Patente Japonesa Número JP 06234754, en la Patente Europea Número EP 00361365, en la Publicación Internacional Número WO 90/09374, en la Patente Japonesa Número JP 07157459, en la Publicación Internacional Número WO 94/15908, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,273,990, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,294,632, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,250,522, en la Patente Europea Número EP 00636621, en la Publicación Internacional Número WO 93/09101, en la Patente Europea Número EP 00590442, en las Publicaciones Internacionales Números WO 93/10773 y WO2008/031567, y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,217,996.

Típicamente, los métodos sintéticos para preparar derivados de bifenil-alanina utilizan materiales de partida costosos, tales como D-tirosina no natural. Más aún, los métodos requieren el uso de anhídrido trifluoro-metan-sulfónico, que también es costoso, para activar el hidroxilo fenólico, con el objeto de llevar a cabo la reacción de acoplamiento de arilo, conduciendo a la estructura de bifenilo deseada. Un ejemplo de este planteamiento sintético se describe en el *Journal of Medicinal Chemistry* 1995, Volumen 38 Número 10. El Esquema 1 ilustra uno de estos métodos:



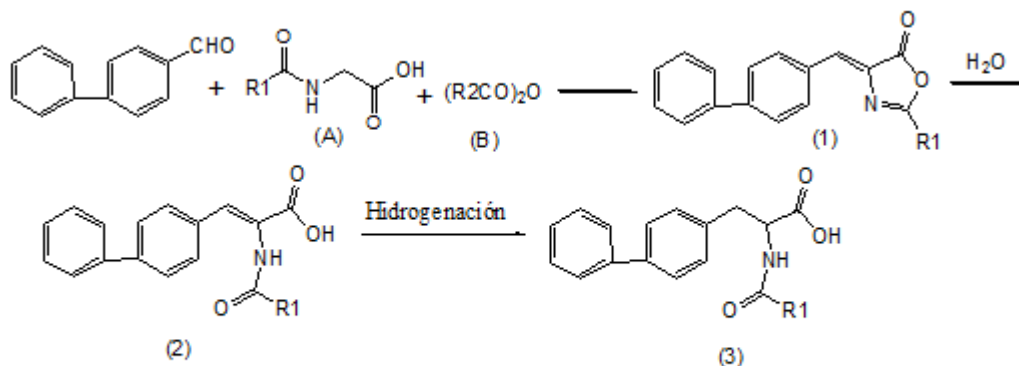
Esquema 1

Por consiguiente, hay una fuerte necesidad de desarrollar métodos no costosos para preparar derivados de bifenil-alanina. Se ha encontrado que la presente invención satisface este objetivo y, por consiguiente, proporciona un proceso que es industrialmente conveniente.

Resumen de la Invención

Esta invención proporciona un método para la preparación de una N-acil-bifenil-alanina de la fórmula (3), como se define en la presente. El nuevo proceso, de acuerdo con la presente invención, para producir los compuestos de acuerdo con la fórmula (3), se resume en el esquema 2. Mediante la reacción de bifenil-formaldehído, como se define en la presente, N-acil-glicina (A), como se define en la presente, y un anhídrido (B), como se define en la presente, bajo condiciones alcalinas, se obtiene un compuesto de la fórmula (1), como se define en la presente. El compuesto mencionado de la fórmula (1) luego se convierte en un compuesto de la fórmula (2), como se define en la presente, el cual a su vez se hidrogena, por ejemplo, con hidrógeno y paladio sobre carbón, para proporcionar el compuesto de la fórmula (3). Un compuesto de la fórmula (3) se puede convertir en inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), por ejemplo, como se describe en el *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, Volumen 38, Número 10, 1691, y en los documentos de patente citados anteriormente en la presente.

El proceso sintético resumido en el esquema 2 utiliza materiales de partida y reactivos costosos, y por consiguiente, son adecuados para la producción industrial.

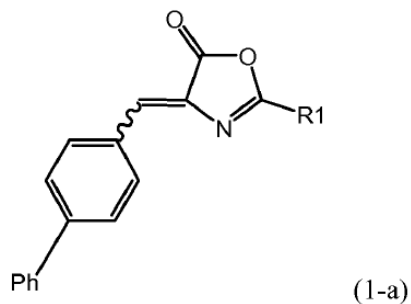


Esquema 2

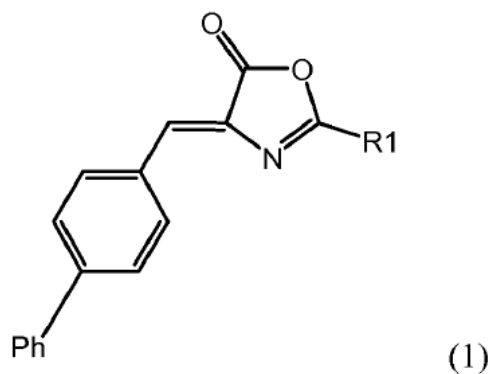
Descripción detallada de la invención:

5 Paso a:

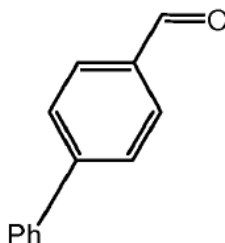
El paso a describe un método para preparar un compuesto de fórmula (1-a), o su sal,



de preferencia en donde el compuesto de fórmula (1-a) es de la fórmula (1),



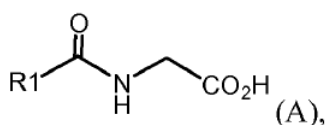
10 en donde R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia fenilo, el cual comprende hacer reaccionar:



o su sal,

con

un compuesto de fórmula (A),



5

o su sal,

en donde R1 es como se define para el compuesto de la fórmula (1-a),

y $(R^2CO)_2O$, en donde R^2 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo o propilo, más de preferencia metilo o etilo,

10

bajo condiciones alcalinas,

para proporcionar el compuesto de la fórmula (1-a).

Las reacciones descritas anteriormente se pueden llevar a cabo en solventes generalmente conocidos en la materia, por ejemplo, en la presencia de un solvente, (denominado como el solvente I), seleccionado a partir de benceno, tolueno, xileno, cloro-benceno, dicloro-benceno, nitro-benceno, heptano, ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido n-butírico, anhídrido acético, o anhídrido propiónico.

15

De preferencia, el anhídrido (B) es anhídrido acético o anhídrido propiónico.

El término "bajo condiciones alcalinas" significa que el paso requiere de una base. De preferencia, la base se selecciona a partir de trietil-amina, piridina, N-metil-pirrol, N-metil-morfolina, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio, propionato de sodio, o propionato de potasio.

20

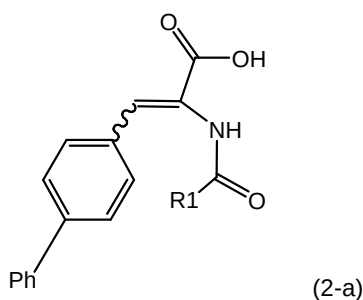
De preferencia, el paso a se lleva a cabo a una temperatura de reacción de 80°C hasta el reflujo, de preferencia, con un tiempo de reacción de 0.5 a 48 horas.

De preferencia, en el paso a, la proporción molar del bifeníl-formaldehído : la N-acil-glicina (A) : el anhídrido (B) : la base, es de 1.0 : (0.7 a 5.0) : (1.0 a 6.0) : (0.05 a 2.00); la cantidad del solvente I es de 0 a 20 veces el peso de la cantidad de alimentación del bifeníl-formaldehído.

25

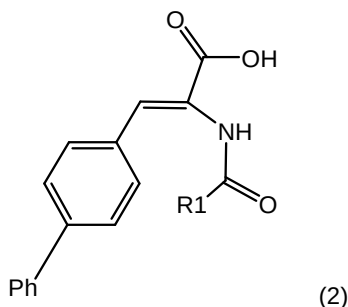
Paso b:

En una primera realización, la presente invención se refiere a un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (2-a), o su sal:

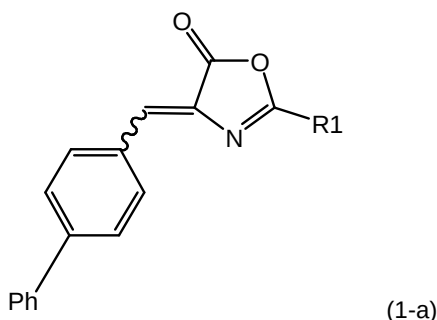


(2-a)

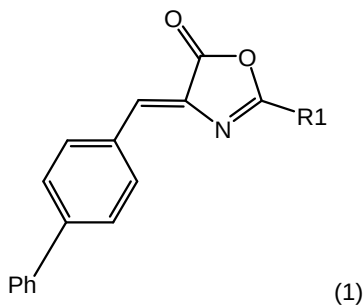
de preferencia en donde el compuesto de la fórmula (2-a) es de la fórmula (2):



- 5 en donde R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia fenilo, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (1-a), o su sal:



de preferencia en donde el compuesto de la fórmula (1-a) es de la fórmula (1):



10

en donde R1 es como se define para un compuesto de la fórmula (2-a),

con agua,

para proporcionar el compuesto de la fórmula (2-a).

15

Las reacciones descritas anteriormente se pueden llevar a cabo en solventes generalmente conocidos en la materia, por ejemplo, en la presencia de un solvente, (denominado como el solvente II), seleccionado a partir de agua, etanol, metanol, isopropanol, propanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, propionato de etilo, acetona, butanona, metil-isobutil-cetona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetil-formamida, o N-metil-pirrol. De preferencia, el peso de la cantidad de alimentación del solvente II es de 2 a 50 veces la cantidad del compuesto de la fórmula (1) [denominado como el producto 1] en el paso a; el peso de la cantidad de alimentación de agua es de 0.5 a 20 veces la cantidad del producto 1 en el paso a.

20

De preferencia, el paso b se lleva a cabo a una temperatura de reacción desde la temperatura ambiente hasta el reflujo.

En una realización adicional de la misma, el compuesto de fórmula (1) como se define aquí, se prepara de acuerdo con el paso a como se ha expuesto anteriormente. Es decir, en un aspecto adicional, la presente invención se

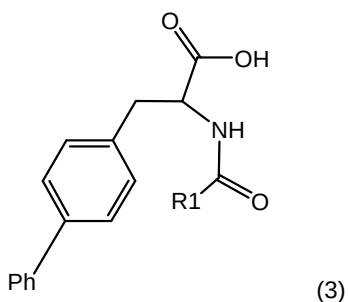
refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula (2), como se define aquí, o su una, que comprende

i) paso a), como se describió anteriormente; y

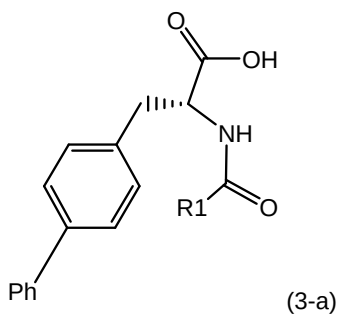
ii) paso b), como se ha descrito anteriormente.

Paso c):

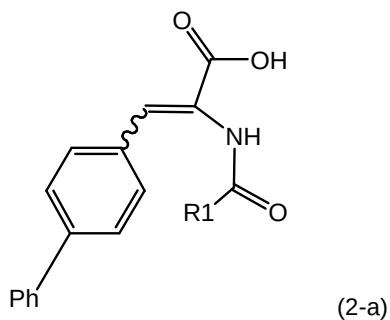
- 5 En una segunda realización, la presente invención se refiere a un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (3), o su sal:



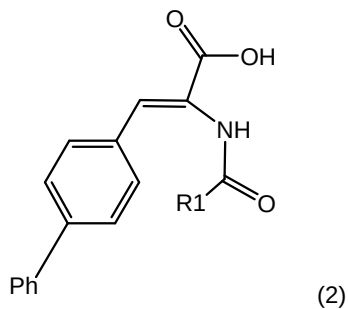
de preferencia en donde el compuesto de la fórmula (3) es de la fórmula (3-a):



- 10 en donde R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia fenilo, el cual comprende tratar un compuesto de la fórmula (2-a), o su sal:



de preferencia en donde el compuesto de la fórmula (2-a) es de la fórmula (2):



- 15 en donde R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono,

de preferencia fenilo,

bajo condiciones de hidrogenación,

para proporcionar el compuesto de la fórmula (3).

5 Las condiciones de hidrogenación son bien conocidas en este campo y, por consiguiente, se refieren al uso de hidrógeno y un catalizador de metal de transición, por ejemplo, como se describe en la sección B.3.3 en la Publicación Internacional Número WO2009/090251. De preferencia, el catalizador de metal de transición es paladio, de preferencia paladio sobre carbón, que contiene de preferencia del 1 % al 20 % en peso de paladio.

10 En otra realización, la hidrogenación tiene lugar con hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal de transición, el cual comprende un complejo organometálico y un ligando quirral, por ejemplo, como se describe en la sección C.2 en la Publicación Internacional Número WO2009/090251.

Las reacciones descritas anteriormente se pueden llevar a cabo en solventes generalmente conocidos en la materia, por ejemplo, en la presencia de un solvente (denominado como el solvente III) seleccionado a partir de etanol, metanol, acetato de etilo, N, N-dimetil-formamida, N-metil-pirrol, y tetrahidrofurano.

15 De preferencia, en el paso c, el peso de la cantidad de alimentación del solvente III es de 5 a 50 veces la cantidad del compuesto de la fórmula (1) [denominado como el producto 1] en el paso a. De preferencia, la cantidad de paladio sobre carbón es del 0.1 % al 20 % en peso del compuesto de la fórmula (2) [denominado como el producto 2] en el paso b.

De preferencia, en el paso c, también se agrega ácido acético glacial con el objeto de mantener condiciones ácidas.

20 De preferencia, la temperatura de reacción es de 20°C a 150°C.

De preferencia, la presión de hidrógeno es de 0.2 MPa a 10.0 MPa.

Realizaciones adicionales:

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (3), como se define en la presente, o su sal, el cual comprende:

25 i) paso a), como se describe anteriormente;

ii) paso b), como se describe anteriormente; y

iii) paso c) como se describe anteriormente.

En un aspecto todavía adicional, la presente invención se refiere a un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (3), como se define en la presente, o su sal, el cual comprende:

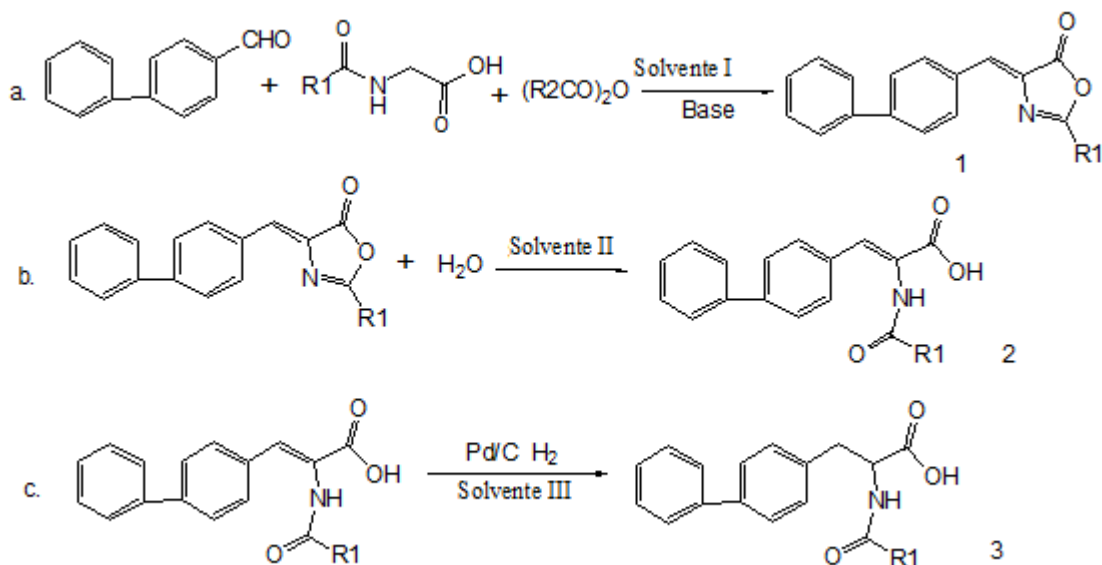
30 i) paso b), como se describe anteriormente; y

ii) paso c) como se describe anteriormente.

En un aspecto todavía adicional, la presente invención se refiere a un método para hacer reaccionar adicionalmente un compuesto obtenido de fórmula (3) como se define en la presente a un inhibidor de NEP.

Realizaciones Preferidas:

35 Realización [1]: Un método para la preparación de N-acil-bifenil-alanina, el cual se caracteriza por los siguientes pasos:



En donde R1 es un alquilo o arilo de cadena recta o de cadena ramificada, y R² es un metilo o etilo.

Realización [2]: Un método para la preparación de N-acil-bifenil-alanina de acuerdo con la realización [1], caracterizado porque, para el paso a, la proporción molar del bifenil-formaldehído: la N-acil-glicina: el anhídrido: la base, es de 1.0 : (0.7 a 5.0) : (1.0 a 6.0) : (0.05 a 2.00), y la cantidad del solvente I es de 0 a 20 veces el peso de la cantidad de alimentación del bifenil-formaldehído.

Realización [3]: Un método para la preparación de N-acil-bifenil-alanina de acuerdo con la realización [1], caracterizado porque, para el paso a, el solvente I se selecciona a partir de benceno, tolueno, xileno, cloro-benceno, dicloro-benceno, nitro-benceno, heptano, ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido n-butírico, anhídrido acético, o anhídrido propiónico; el anhídrido es anhídrido acético o anhídrido propiónico; la base se selecciona a partir de trietil-amina, piridina, N-metil-pirrol, N-metil-morfolina, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio, propionato de sodio, o propionato de potasio.

Realización [4]: Un método para la preparación de N-acil-bifenil-alanina de acuerdo con la realización [1], caracterizado porque el paso a se lleva a cabo a una temperatura de reacción de 80°C hasta el reflujo, con un tiempo de reacción de 0.5 a 48 horas.

Realización [5]: Un método para la preparación de N-acil-bifenil-alanina de acuerdo con la realización [1], caracterizado porque, para el paso b, el solvente II se selecciona a partir de agua, etanol, metanol, isopropanol, propanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, propionato de etilo, acetona, butanona, metil-isobutil-cetona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetil-formamida, o N-metil-pirrol.

Realización [6]: Un método para la preparación de N-acil-bifenil-alanina de acuerdo con la realización [1], caracterizado porque, para el paso b, el peso de la cantidad de alimentación del solvente II es de 2 a 50 veces la cantidad del producto 1 en el paso a; la cantidad de alimentación del agua es de 0.5 a 20 veces la cantidad del producto 1 en el paso a.

Realización [7]: Un método para la preparación de N-acil-bifenil-alanina de acuerdo con la realización [1], caracterizado porque el paso b se lleva a cabo a una temperatura de reacción desde la temperatura ambiente hasta el reflujo.

Realización [8]: Un método para la preparación de N-acil-bifenil-alanina de acuerdo con la realización [1], caracterizado porque, para el paso c, el solvente III se selecciona a partir de etanol, metanol, acetato de etilo, N,N-dimetil-formamida, N-metil-pirrol, o tetrahidrofurano; y el paladio-carbón contiene del 1 % al 20 % de paladio en peso.

Realización [9]: Un método para la preparación de N-acil-bifenil-alanina de acuerdo con la realización [1], caracterizado porque, para el paso c, en donde el peso de la cantidad de alimentación del solvente III es de 5 a 50 veces la cantidad del producto 1 en el paso a, la cantidad del paladio-carbón es del 0.1 % al 20 % en peso del producto 2 en el paso b.

Realización [10]: Un método para la preparación de N-acil-bifenil-alanina de acuerdo con la realización [1],

caracterizado porque también se agrega ácido acético glacial, con el objeto de ajustar el pH y mantener condiciones ácidas mientras se lleva a cabo el paso c, y el intervalo de la temperatura de reacción es de 20°C a 150°C, y la presión de hidrógeno es de 0.2 MPa a 10.0 MPa.

Términos Generales:

- 5 Más adelante se enlistan las definiciones de los diferentes términos utilizados para describir la presente invención. Estas definiciones, ya sea mediante el reemplazo de una, más de una, o todas las expresiones generales o símbolos empleados en la presente divulgación, y que por consiguiente proporcionan las realizaciones preferidas de la invención, de preferencia se aplican a los términos como se utilizan a través de toda la memoria descriptiva, a menos que sean de otra manera limitados en instancias específicas, ya sea individualmente o bien como parte de un grupo más grande.

Alquilo como un radical o como una parte de un radical, es una cadena de carbono recta o ramificada (una o, si se desea y es posible, más veces), y es en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ramificado, tal como isopropilo. El término "inferior" o "de 1 a 7 átomos de carbono" define una fracción con hasta e incluyendo máximo 7, en especial hasta 15 e incluyendo máximo 4 átomos de carbono, siendo esta fracción de cadena ramificada (una o más veces) o de cadena recta, y estando enlazada por medio de un átomo de carbono terminal o no terminal. Alquilo inferior o de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, es pentilo normal, hexilo normal, o heptilo normal, o de preferencia alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial metilo, etilo, propilo normal, propilo secundario, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, en particular metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario. Es muy preferido metilo o etilo.

Arilo, como un radical o como una parte de un radical, por ejemplo, es un arilo mono- o bi-cíclico con 6 a 22 átomos de carbono, tal como fenilo, indenilo, indanilo o naftilo, en particular fenilo.

En las fórmulas anteriores y más adelante, el término " $\sim$ " representa un enlace covalente, el cual comprende un estereoisómero (E) así como un estereoisómero (Z).

- 25 El término "reflujo" se refiere a la temperatura a la que hierve la mezcla de reacción, de preferencia una temperatura de hasta 180°C, de preferencia de hasta 140°C.

Como se utiliza en la presente, el término "temperatura de la habitación" o "temperatura ambiente" significa una temperatura de 20°C a 35°C, tal como de 20°C a 25°C.

- 30 Los términos "catalizador de metal de transición", "complejo organometálico", y "ligando quirál", son como se describen en la Publicación Internacional Número WO2009/090251.

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

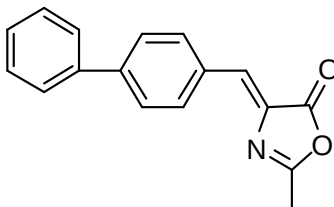
- En vista de la estrecha relación entre los compuestos e intermediarios en forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos o sales de los mismos, se debe entender que cualquier referencia a los "compuestos", "materiales de partida" e "intermediarios" anteriormente en la presente y posteriormente en la presente, se refiere también a una o más sales de los mismos, o a una mezcla de un compuesto libre correspondiente, el intermediario o material de partida y una o más sales de los mismos, cada uno de los cuales pretende incluir también cualquier solvato, precursor metabólico, tal como éster o amida, o una sal de cualquiera o más de los mismos, como sea apropiado y conveniente, y si no se menciona explícitamente de otra manera. Se pueden obtener diferentes formas de cristal, y entonces, también se incluyen. Las sales se pueden formar en donde haya grupos formadores de sales presentes, tales como los grupos básicos o ácidos, 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, en especial cristalina. En la presencia de grupos básicos (por ejemplo, imino o amino), las sales se pueden formar de preferencia con ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido **fosfórico**. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los 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 hidroxi-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. En la presencia de radicales de carga negativa, tales como carboxilo o sulfo, 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 amoníaco 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, también se pueden formar sales internas. Las sales particularmente útiles incluyen las sales de ácido clorhídrico,

ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, fosfórico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido toli-tartárico, ácido benzoil-tartárico, ácido orótico, ácido nicotínico, ácido metan-sulfónico o de ácido 4-metil-benzen-sulfónico de los compuestos de la fórmula (1), (1-a), (2), (2-a), (3), (3-a), y similares formadas a partir de la reacción con los reactivos anteriores. Los métodos para preparar las sales de adición de ácido se describen en la literatura, por ejemplo, en los capítulos relevantes de "CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastomeric Salt Formation", D. Kozma, CRC Press 2002, en *Acta Cryst*, 2006, B62, 498-505 y en *Synthesis*, 2003, 13, 1965-1967.

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 el plural, sino que solamente significa de preferencia "uno".

Las realizaciones particulares de la invención se proporcionan en los siguientes ejemplos. Estos ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance, mientras que por otra parte, representan las realizaciones preferidas de los pasos de reacción, intermediarios y/o el proceso de la presente invención.

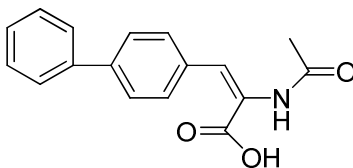
Ejemplo 1: Síntesis de 4-(4-bifenil-metilen)-2-metil-oxazol-5-(4H)-cetona (1, R1 = Me)



En una botella de reacción seca y limpia, se agregan 36.4 gramos de bifenil-formaldehído (Japón, Mitsubishi Chemical Co, Ltd, industrial, contenido > 98 %), 28 gramos de acetil-glicina, 56 gramos de anhídrido acético, y 6 gramos de acetato de sodio anhidro. Se calientan a reflujo durante 0.5 horas. Se termina la conservación por calor y se enfría a 80°C. Se agregan 200 mililitros de agua, y se agita durante 30 minutos. Se filtra y se usan 100 mililitros de agua para lavar la torta del filtro dos veces. El producto húmedo se seca al vacío de 30°C a 40°C, para obtener el producto del título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.43 (s, 3H). M = 263.

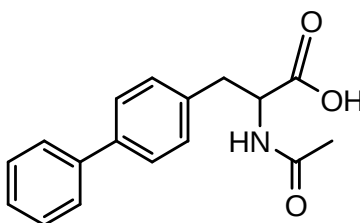
Ejemplo 2: Síntesis del ácido 2-acetamido-3-bifenil-propenoico (2, R1 = Me)



En una botella de reacción de 1,000 mililitros, se agregan 40 gramos de 4-(4-bifenil-metilen)-2-metil-oxazol-5-(4H)-cetona (1, R1 = Me), 450 mililitros de acetona, y 60 mililitros de agua del grifo. Se calienta a reflujo durante 8 horas. Se termina la conservación por calor. Se agregan 3 gramos de carbón activado, y se decolora durante 1 hora. Se filtra y se lava con 50 mililitros de acetona. Se vaporizan aproximadamente 300 mililitros de acetona destilada, y entonces se agregan 200 mililitros de agua. Se enfría a 20°C. El producto húmedo se filtra y se seca a 60°C, para obtener el producto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.69 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.81 – 7.64 (m, 6H), 7.49 (dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 8.2, 6.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 2.01 (s, 3H). M=281, M+ = 280.

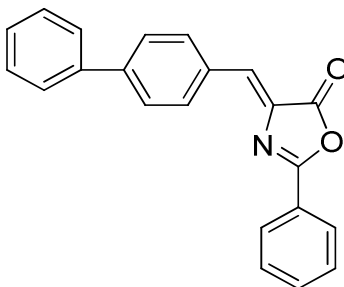
Ejemplo 3: Síntesis del ácido de 3-bifenil-2-acetamido-alanina (3, R1 = Me)



En una autoclave de alta presión de 1 litro, se agregan 20 gramos de ácido 2-acetamido-3-bifenil-propenoico (2, R1 = Me), 300 mililitros de etanol anhidro, 2 mililitros de ácido acético glacial, y 1 gramo de paladio-carbón que contiene el 5 % de paladio. Se sella la autoclave de la reacción, y se utiliza nitrógeno para desplazar el aire. Se calienta de 70°C a 80°C de temperatura interna. Se ajusta la presión de hidrógeno a 6 MPa. Se hace reaccionar durante 20 horas con conservación por calor. Se enfría la autoclave de reacción a 60°C. Se libera gas. Se filtra. Se lava con 10 mililitros de etanol. Se condensa el filtrado hasta aproximadamente 60 mililitros. Se enfría de 0°C a 5°C. El producto húmedo se filtra y se seca a 60°C para obtener el producto del título.

^1H RMN (500MHz,DMSO- d_6): 1.82, 2.89-2.93, 3.08-3.12, 4.45-4.50, 7.33-7.37, 7.44-7.47, 7.58-7.60, 7.64-7.66, 8.26-8.28, 12.75; MS(m/z): 224.07(100),167.14(56),165.16(26),282.94 ([MH $^+$],1).

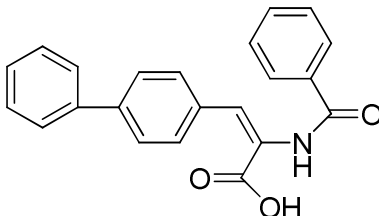
Ejemplo 4: Síntesis de 4-(4-bifenil-metilen)-2-fenil-oxazol-5(4H)-cetona (1, R1 = Ph)



En una botella de reacción seca y limpia, se agregan 36.4 gramos de bifenil-formaldehído (Japón, Mitsubishi Chemical Co, Ltd, industrial, contenido > 98 %), 33 gramos de N-benzoil-glicina, 52 gramos de anhídrido propiónico, y 20 gramos de N-metil-morfolina, y 182 gramos de cloro-benceno. Se calienta a 100°C. Se conserva por calor durante 24 horas. Se enfría a 80°C. Se agregan 200 mililitros de agua, y se agita durante 30 minutos. Se filtra, y se usan 100 mililitros de agua para lavar la torta del filtro dos veces. El producto húmedo se seca al vacío, para obtener el producto del título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.24 – 8.17 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 – 7.59 (m, 3H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 10.2, 4.8 Hz, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.29 (s, 1H). M = 325.

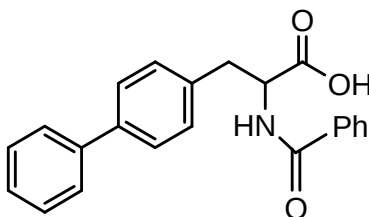
Ejemplo 5: Síntesis de ácido 2-benzamido-3-bifenil-propenoico (2, R1 = Ph)



En una botella de reacción de 1,000 mililitros, se agregan 60 gramos de 4-(4-bifenil-metilen)-2-fenil-oxazol-5(4H)-cetona (1, R1 = Ph), 1,000 mililitros de tetrahidrofurano, y 150 mililitros de agua del grifo. Se calienta a temperatura ambiente. Se conserva por calor durante 24 horas. Se agregan 3 gramos de carbón activado, y se decolora durante 1 hora. Se filtra y se lava con 50 mililitros de tetrahidrofurano. Después de vaporizar, destilando aproximadamente 600 mililitros de tetrahidrofurano, se enfría hasta 20°C. El producto húmedo se filtra y se seca a 60°C, para obtener el producto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 8.00 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.82 – 7.36 (m, 13H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H). M = 343, M $^+$ = 342.

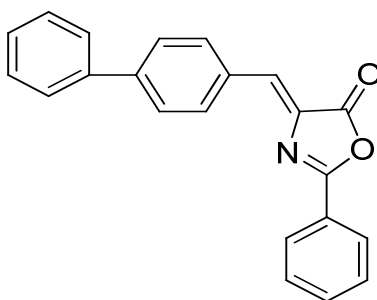
Ejemplo 6: Síntesis de 3-bifenil-2-benzamido-alanina (3, R1 = Ph)



En una autoclave de alta presión de 1 litro, se agregan 10 gramos de ácido 2-benzamido-3-bifenil-propenoico (2, R1 = Ph), 350 mililitros de metanol, 1 mililitro de ácido acético glacial, y 2 gramos de paladio-carbón (Pd/C) que contiene el 5 % de paladio. Se sella la autoclave de reacción, y se desplaza el aire con nitrógeno. Se calienta de 140°C a 150°C de temperatura interna. Se ajusta la presión con nitrógeno a 0.2 MPa. Se hace reaccionar durante 20 horas con conservación por calor. Se enfría la autoclave de reacción a 60°C. Se libera gas. Se filtra y se lava con aproximadamente 10 mililitros de etanol. Se condensa el filtrado hasta aproximadamente 60 mililitros. Se enfría de 0°C a 5°C. El producto húmedo se filtra y se seca a 60°C, para obtener el producto del título.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 3.12-3.17, 3.23-3.27, 4.65-4.70, 7.31-7.33, 7.34-7.45, 7.46-7.48, 7.58-7.60, 7.62-7.64, 7.83-7.84, 8.77-8.79, 12.85; MS (m/z): 224.0(100), 167.1(34), 165.1(15), 105.1(10), 77.2(18), 344.8 ([MH⁺], 1).

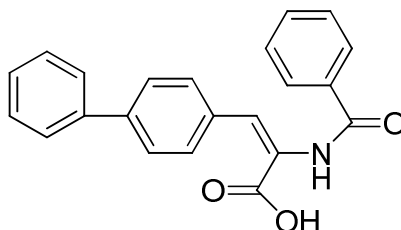
Ejemplo 7: Síntesis de 4-(4-bifenil-metilen)-2-fenil-oxazol-5(4H)-cetona (1, R1 = Ph)



En una botella de reacción seca y limpia, se agregan 36.4 gramos de bifenil-formaldehído (Japón, Mitsubishi Chemical Co, Ltd, industrial, contenido > 98 %), 33 gramos de N-benzoyl-glicina, 52 gramos de anhídrido propiónico, y 10 gramos de propionato de sodio anhidro, y 200 gramos de dicloro-benceno. Se calienta a 80°C. Se conserva por calor durante 48 horas. Se enfría a 80°C. Se agregan 200 mililitros de agua, y se agita durante 30 minutos. Se filtra, y se usan 100 mililitros de agua para lavar la torta del filtro dos veces. El producto húmedo se seca al vacío de 30°C a 40°C, para obtener el producto del título.

Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 4.

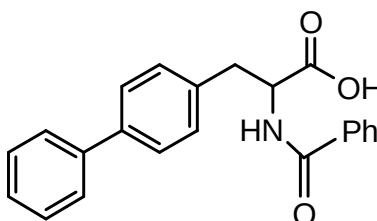
Ejemplo 8: Síntesis de ácido 2-benzamido-3-bifenil-propenoico (2, R1 = Ph)



En una botella de reacción de 1,000 mililitros, se agregan 50 gramos de 4-(4-bifenil-metilen)-2-fenil-oxazol-5(4H)-cetona (1, R1 = Ph), 550 mililitros de butanona, y 120 mililitros de agua del grifo. Se calienta a 40°C. Se conserva por calor durante 24 horas. Se agregan 3 gramos de carbón activado, y se decolora durante 1 hora. Se filtra y se lava con 50 mililitros de tetrahydrofurano. Después de vaporizar destilando aproximadamente 600 mililitros de tetrahydrofurano, se enfría hasta 20°C. El producto húmedo se filtra y se seca a 60°C, para obtener el producto del título.

Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 5.

Ejemplo 9: Síntesis de 3-bifenil-2-benzamido-alanina (3, R1 = Ph)



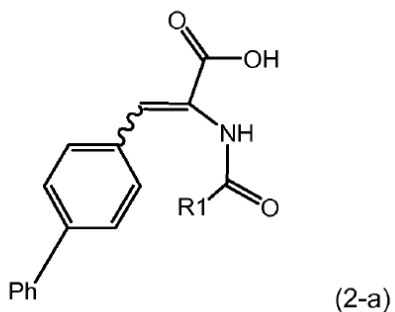
En una autoclave de alta presión de 1 litro, se agregan 15 gramos de ácido 2-benzamido-3-bifenil-propenoico (2,

- 5 R1 = Ph), 300 mililitros de tetrahidrofurano, 1.5 mililitros de ácido acético glacial, y 4 gramos de paladio-carbón (Pd/C) que contiene el 5 % de paladio. Se sella la autoclave de reacción, y se desplaza el aire con nitrógeno. Se calienta de 100°C a 110°C de temperatura interna. Se ajusta la presión con hidrógeno a 10.0 MPa. Se hace reaccionar durante 20 horas con conservación por calor. Se enfría la autoclave de reacción hasta 60°C. Se libera gas. Se filtra y se lava con aproximadamente 10 mililitros de etanol. Se condensa el filtrado hasta aproximadamente 60 mililitros. Se enfría de 0°C a 5°C. El producto húmedo se filtra y se seca a 60°C, para obtener el producto del título.

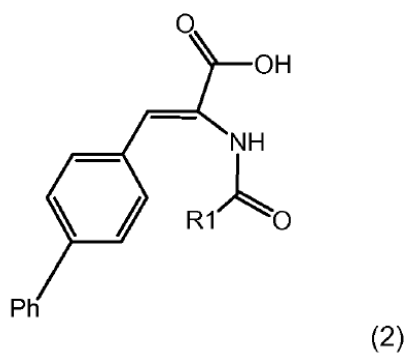
Datos espectroscópicos como en el Ejemplo 6.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (2-a), o su sal:

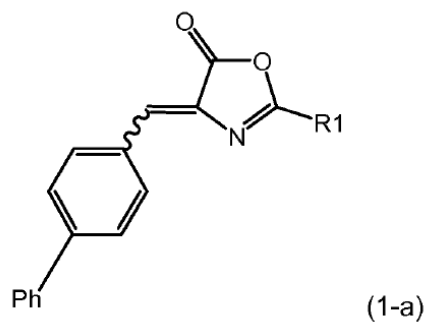


de preferencia en donde el compuesto de la fórmula (2-a) es de la fórmula (2):

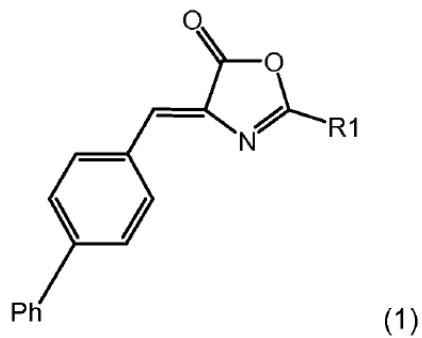


5

en donde R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia fenilo, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (1-a), o su sal,



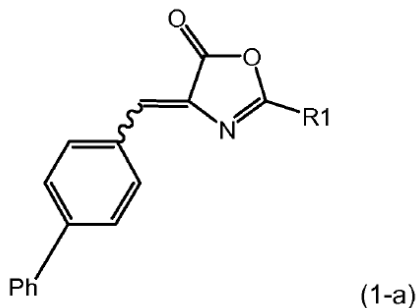
de preferencia en donde el compuesto de fórmula (1-a) es de la fórmula (1)



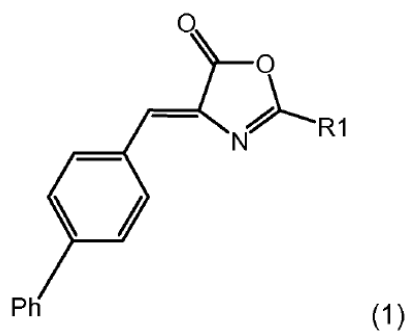
en donde R1 es como se define para el compuesto de la fórmula (2-a),
con agua para proporcionar el compuesto de la fórmula (2-a).

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura de desde temperatura ambiente hasta reflujo.

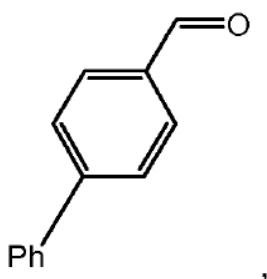
5 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de fórmula (1-a), o su sal,



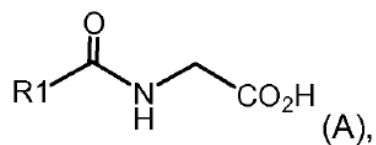
de preferencia en donde el compuesto de la fórmula (1-a) es de la fórmula (1)



10 en donde R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia fenilo, se obtiene mediante un proceso que comprende hacer reaccionar



con un compuesto de fórmula (A), o su sal,



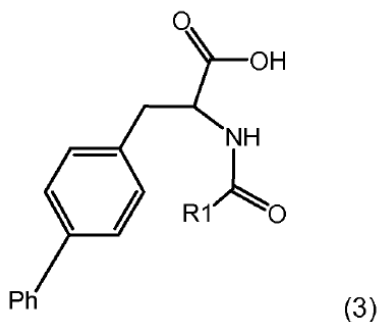
en donde R1 es como se define para un compuesto de la fórmula (1-a),

15 y (R2CO)₂O, en donde R2 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo o propilo, bajo condiciones alcalinas, para proporcionar el compuesto de fórmula (1-a).

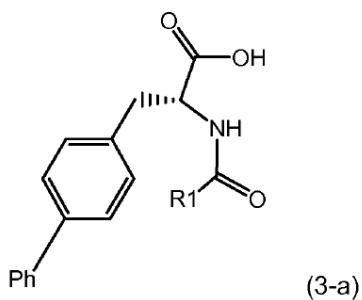
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde las condiciones alcalinas comprenden el uso de una base seleccionada entre trietilamina, piridina, N-metilpirrol, N-metilmorfolina, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio, propionato de sodio y propionato de potasio.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde la reacción para obtener el compuesto de fórmula (1) se lleva a cabo a una temperatura de 80°C hasta reflujo.

6. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (3), o su sal,

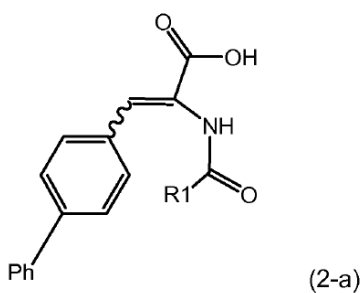


de preferencia en donde el compuesto de fórmula (3) es de la fórmula (3-a),

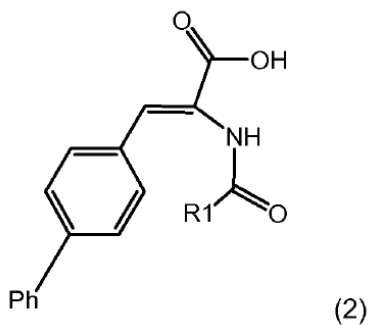


10

en donde R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia fenilo, que comprende tratar un compuesto de fórmula (2-a), o su sal,



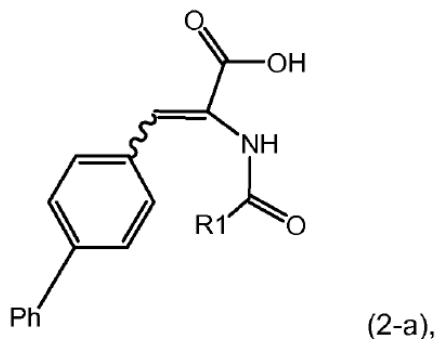
de preferencia en donde el compuesto de fórmula (2-a) es de la fórmula (2),



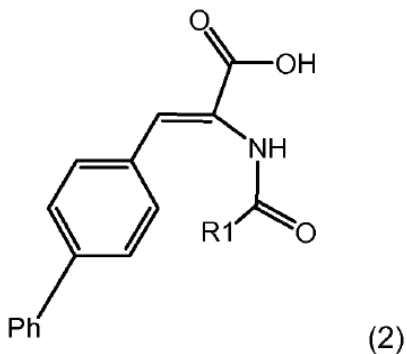
en donde R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia fenilo,

bajo condiciones de hidrogenación para proporcionar el compuesto de fórmula (3).

- 5 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde las condiciones de hidrogenación comprenden el uso de hidrógeno y paladio, de preferencia paladio sobre carbón.
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en donde el compuesto de fórmula (2-a), o su sal,



de preferencia en donde el compuesto de fórmula (2-a) es de la fórmula (2)

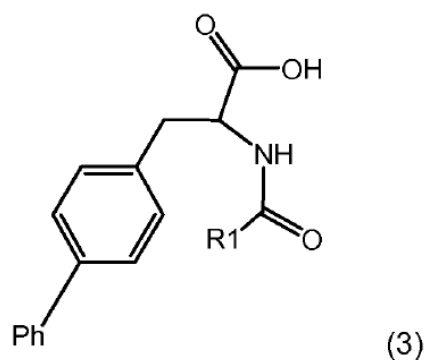


10

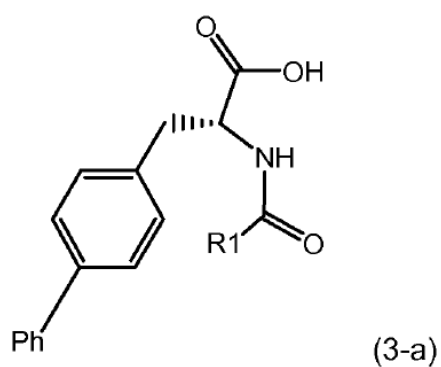
en donde R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia fenilo,

se obtiene de acuerdo con un proceso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

9. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (3) o su sal,

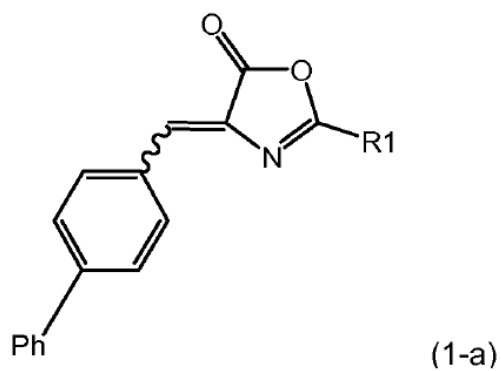


de preferencia en donde el compuesto de fórmula (3) es de la fórmula (3-a),

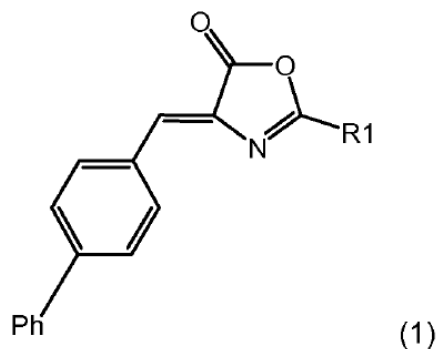


5 en donde R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia fenilo, que comprende las etapas de

i) preparar un compuesto de fórmula (1-a) o su sal,



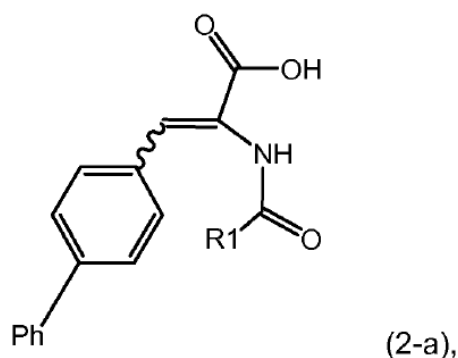
de preferencia en donde el compuesto de fórmula (1-a) es de la fórmula (1),



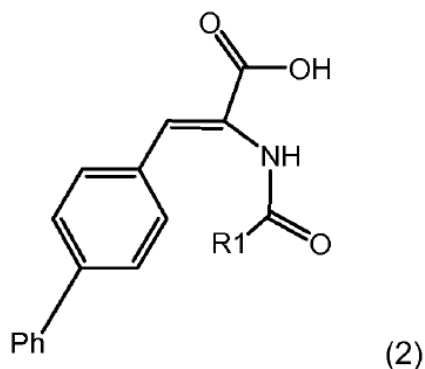
en donde R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia fenilo,

5 de acuerdo con uno cualquiera de los procesos definidos en las reivindicaciones 3 a 5, de preferencia de acuerdo con el proceso definido en la reivindicación 3;

ii) usar el compuesto de fórmula (1-a), de preferencia de fórmula (1), obtenido en el paso i) para preparar un compuesto de fórmula (2-a) o su sal,



de preferencia en donde el compuesto de fórmula (2-a) es de la fórmula (2),

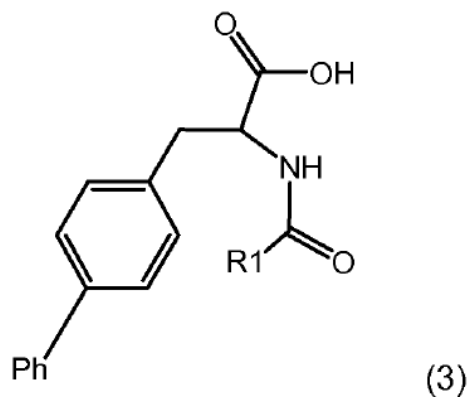


10 en donde R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia fenilo,

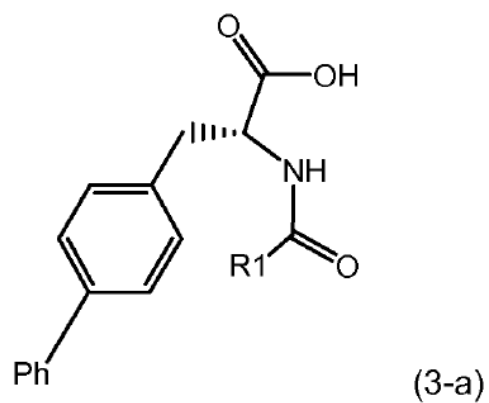
de acuerdo con uno cualquiera de los procesos definidos en la reivindicación 1 o 2, de preferencia de acuerdo con el proceso definido en la reivindicación 1; y

15 iii) usar el compuesto de fórmula (2-a), de preferencia de fórmula (2), obtenido en el paso ii) para preparar el compuesto de fórmula (3), de preferencia de fórmula (3-a), de acuerdo con cualquiera de los procesos definidos en las reivindicaciones 6 o 7.

10. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (3) o su sal,

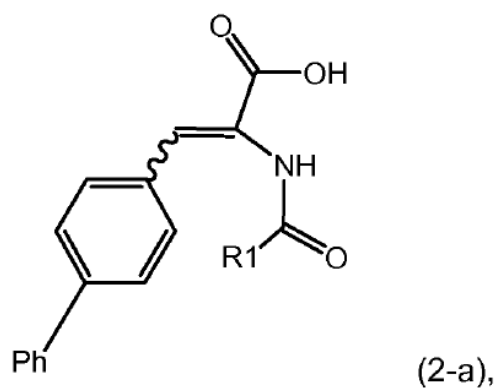


de preferencia en donde el compuesto de fórmula (3) tiene la fórmula (3-a),

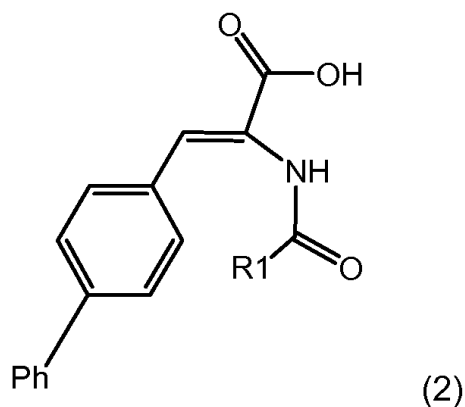


5 en donde R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia fenilo, que comprende las etapas de

i) preparar un compuesto de fórmula (2-a) o su sal,



de preferencia en donde el compuesto de fórmula (2-a) es de la fórmula (2),

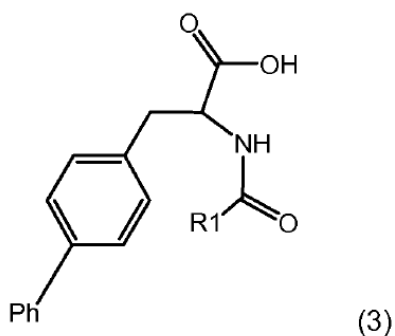


en donde R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia fenilo,

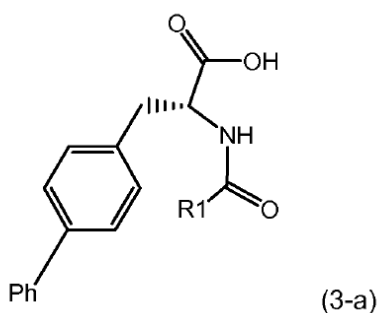
de acuerdo con uno cualquiera de los procesos definidos en la reivindicación 1 o 2, de preferencia de acuerdo con el proceso definido en la reivindicación 1; y

ii) usar el compuesto de fórmula (2-a), de preferencia de fórmula (2), obtenido en el paso i) para preparar el compuesto de fórmula (3), de acuerdo con uno cualquiera de los procesos definidos en la reivindicación 6 o 7.

11. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en donde el compuesto de fórmula (3), o su sal,



de preferencia en donde el compuesto de fórmula (3) es de la fórmula (3-a),



en donde R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia metilo, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia fenilo,

se hace reaccionar adicionalmente a un inhibidor de NEP.