(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 638 059**

(51) Int. CI.:

C07C 51/43 (2006.01)
C07C 51/42 (2006.01)
C07C 63/36 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2011 PCT/KR2011/009034**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2012 WO12070896**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2011 E 11842877 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2643284**

(54) Título: **Método de síntesis de un ácido 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico enantioméricamente puro**

(30) Prioridad:

26.11.2010 KR 20100118975

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.10.2017

(73) Titular/es:

AMINOLOGICS CO., LTD (100.0%)
Jungbu Building, 6th Fl 329 Yeoksam-daero
Gangnam-nu
Seoul 135-848, KR

(72) Inventor/es:

LEE, HYUNIL;
LEE, YOUNG HEE;
JUNG, HEEJUNG;
KOH, YOUNG-KOOK y
YOON, HEUNGSIK

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Método de síntesis de un ácido 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico enantioméricamente puro

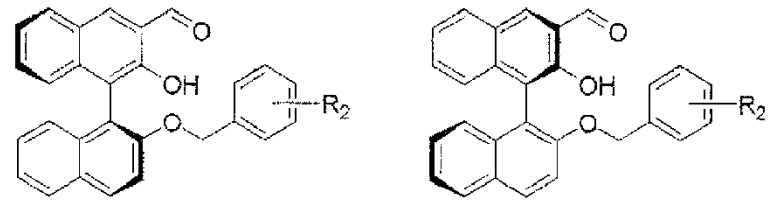
Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método de resolución óptica para preparar compuestos enantioméricamente puros a partir del ácido 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico, que es un intermedio importante para preparar derivados 2,2'-binaftol-3-aldehído, método que es muy conveniente y económico y adecuado para la producción a gran escala.

Antecedentes de la invención

Los compuestos de la siguiente fórmula 2, que son 2,2'-binaftol-3-aldehído, pueden usarse muy útilmente para separar aminoalcoholes o aminoácidos quirales en sus isómeros ópticos respectivos reconociendo su quiralidad a través de un enlace imina o para convertir el L-aminoácido en D-aminoácido o el D-aminoácido en L-aminoácido (ver Patente coreana N.º 10-0661280; H. Park, K.M. Kim, A. Lee, S. Ham, W. Nam, J. Chin, J. Am. Chem. Soc. 2007,129, 1518-1519 ; K.M. Kim, H. Park, H. Kim, J. Chin, W. Nam, Org. Lett. 2005, 7, 3525 - 3527).

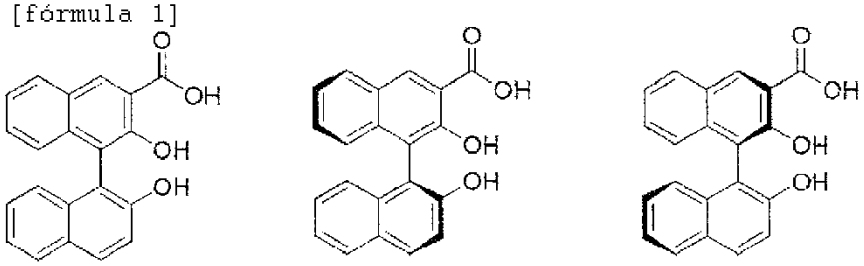
[fórmula 2]



2a **2b**

Los compuestos respectivos de la fórmula 2 se pueden preparar a partir de los compuestos enantioméricamente puros de la siguiente fórmula 1 por alquilación secuencial del grupo 2 hidroxilo, reducción y oxidación del mismo. Dado que los compuestos de la fórmula 1 pueden alquilarse selectivamente en el grupo 2 hidroxilo, son intermedios útiles que pueden alquilarse con un alto rendimiento sin usar un grupo protector. Por lo tanto, es significativamente importante preparar compuestos enantioméricamente puros 1a y 1b a partir del compuesto racémico 1 de la fórmula 1 de una manera económica.

[fórmula 1]



1 **1a** **1b**

Un método para hacer reaccionar el compuesto racémico 1 de la fórmula 1 (ácido 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico) con cinconidina o cinconina, y filtrar y separar las sales obtenidas usando la diferencia en la solubilidad de las sales ya ha sido descrito por Hovorka, M., et al. (Hovorka, M.; Stibor, I; Holakovsky, R.; Smiskova, I; Struzka, V. República Checa (2001), CZ 287879 B6). Sin embargo, dicho método no es económico porque la cinconidina y la cinconina, usadas en la resolución óptica, son muy caras. Además, dicho método requiere una gran cantidad de disolventes debido a la mala solubilidad de las sales obtenidas, lo que da como resultado un aumento del volumen de reacción y una disminución de la productividad. Debido a estas desventajas, dicho método no es adecuado para la producción a gran escala.

Divulgación de la invención

Problema técnico

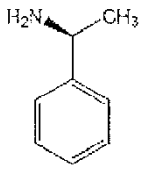
Es un objetivo de la presente invención resolver los problemas anteriores de la técnica anterior. Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para preparar compuestos 1a y 1b enantioméricamente

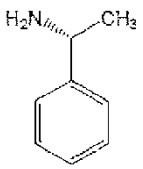
puros usando compuestos de amina quiral económicos en lugar de cinconidina o cinconina que son más costosas, lo que es muy cómodo, económico y adecuado para la producción a gran escala.

Solución al problema

La presente invención proporciona un método de resolución óptica para preparar económicamente los compuestos 1a y 1b de la fórmula 1 usando la diferencia en la solubilidad de las sales diastereoméricas obtenidas secuencialmente usando los compuestos 3a ((S)(-)-1-fenetilamina) y 3b ((R)(+)-1-fenetilamina) de la fórmula 3, que son aminas quirales baratas.

[fórmula 3]





3a ((S)(-)-1- fenetilamina) **3b** ((R)(+)-1-fenetilamina)

Además, se describe un método de purificación de recristalización de los compuestos 1a y 1b resueltos ópticamente para eliminar los compuestos racémicos y preparar compuestos enantioméricamente puros.

Efectos ventajosos de la invención

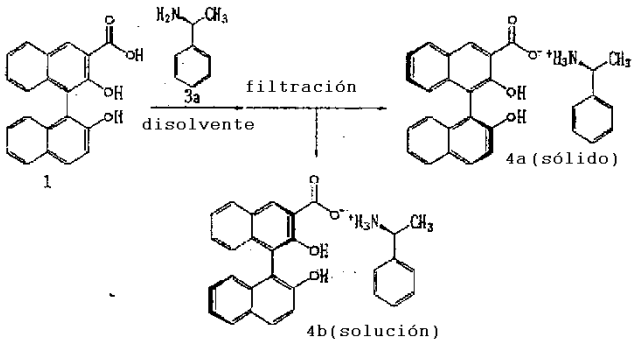
La presente invención proporciona un método para preparar los compuestos 1a y 1b enantioméricamente puros a partir del compuesto 1 de la fórmula 1, que es muy conveniente y económico y adecuado para la producción a gran escala. Por lo tanto, si el método se aplica a líneas de producción a escala industrial, se pueden lograr efectos significativos.

Modo para la invención

La presente invención proporciona un método de resolución óptica del compuesto racémico 1 de la fórmula 1.

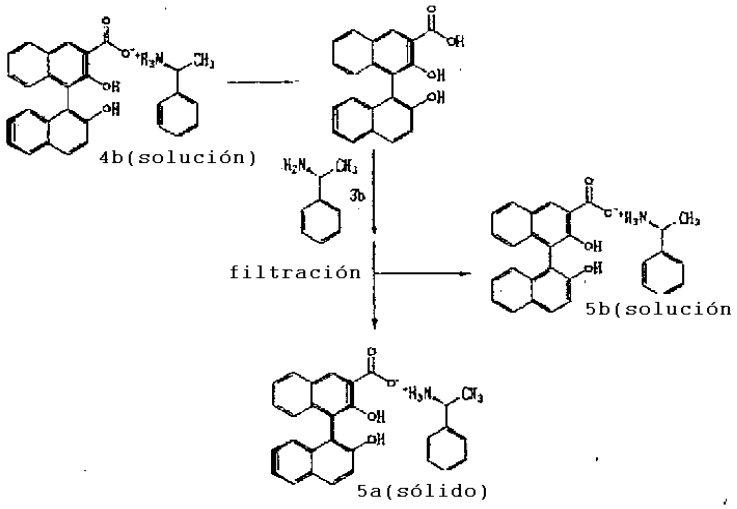
La presente invención proporciona un método de resolución óptica del compuesto racémico 1 de la fórmula 1.

[Fórmula de reacción 1]



Como se muestra en la anterior fórmula de reacción 1, las sales diastereoméricas se preparan disolviendo el compuesto 1 en un disolvente apropiado y haciéndolo reaccionar con el compuesto 3a. Durante este proceso, el compuesto 4a, cuya solubilidad es relativamente baja, se precipita en forma de sólido, y el precipitado se filtra y se separa para preparar la sal 4a (> 95 % ee) del compuesto 1a resuelto ópticamente. La metil isobutil cetona, el acetonitrilo, el tolueno, etc. son adecuados como disolventes utilizados en la reacción del compuesto 1 con el compuesto 3a, el cual puede usarse solo o en mezcla de los mismos. Sería preferible una mezcla de disolvente de metilisobutilcetona y acetonitrilo.

[fórmula de reacción 2]



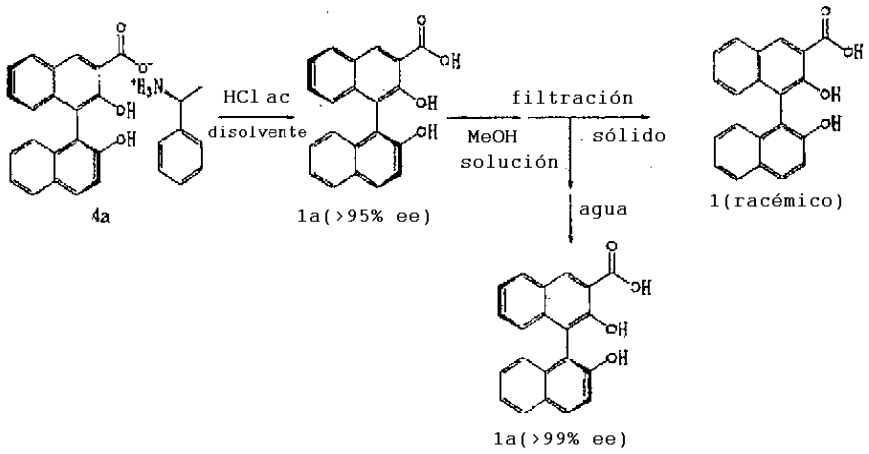
Además, la sal 5a del compuesto resuelto ópticamente 1b se puede preparar a partir de la solución del compuesto 4b (> 60 % ee) de la fórmula de reacción 1 anterior. Como se muestra en la anterior fórmula de reacción 2, el compuesto 5a, cuya solubilidad es relativamente baja, se precipita en forma de sólido lavando la solución del compuesto 4b con ácido clorhídrico acuoso y haciéndolo reaccionar con el compuesto 3b, y luego el precipitado se filtra y se separa para preparar la sal 5a (> 95 % ee) del compuesto 1b resuelto ópticamente.

Además, si se usa la amina quiral 3b en la fórmula de reacción 1, en lugar de la amina quiral 3a, se puede preparar la sal 5a (> 95 % ee) del compuesto 1b resuelto ópticamente que se separa en forma de sólido. A continuación, el filtrado se hace reaccionar con la amina quiral 3a usando el método de la fórmula de reacción 2, sal 4a (> 95 % ee) del compuesto resuelto ópticamente 1a que se puede preparar en forma de sólido.

Por lo tanto, la presente invención puede usar la amina quiral 3a o 3b solas o puede usar las aminas quirales 3a y 3b sucesivamente en resolución óptica y en el caso de usarlas sucesivamente, el orden de reacción no está limitado.

Además, se describe un método para preparar el compuesto 1a o 1b enantioméricamente puro, respectivamente, neutralizando el compuesto 4a o 5a con ácido clorhídrico acuoso y aumentando la pureza óptica.

[fórmula de reacción 3]



Como se muestra en la anterior fórmula de reacción 3, el compuesto 4a (> 95 % ee) (o 5a) se disuelve en un disolvente adecuado y se lava con ácido clorhídrico acuoso para eliminar la fenetilamina 3a (o 3b) que se usó en resolución óptica. Después de eliminar el disolvente concentrando las capas orgánicas, se disuelven en metanol y el compuesto racémico precipitado se filtra y se elimina y después el sólido que precipita añadiendo agua se filtra para preparar el compuesto 1a enantioméricamente puro (> 99 % ee) (o 1b). Puede usarse cualquier disolvente como

disolvente orgánico para la etapa de lavado con ácido clorhídrico acuoso, siempre que el disolvente no sea miscible con agua y pueda disolver el compuesto 1a (o 1b). Sería preferible metil isobutil cetona (MIBK), metil t-butil éter (MTBE), cloruro de metileno, acetato de etilo, etc.

A continuación, la presente invención se explica en detalle usando ejemplos. Sin embargo, los siguientes ejemplos son solo para ilustrar la presente invención y la presente invención no está limitada por los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de sal del ácido (S)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico • (S)(-)-1-fenetilamina (compuesto 4a)

Después de disolver el ácido 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico racémico (compuesto 1) (30,0 g, 90,8 mmol) que se prepara aplicando y mejorando un método conocido [M. Noji, M. Nakajima and K. Koga. Tetrahedron Lett. 35 (1994), p. 7983-7984] en 330 ml de MIBK/acetonitrilo (10/1, v/v), se añadió (S)(-)-1-fenetilamina (compuesto 3a) (5,50 g, 45,4 mmol) y la mezcla se agitó durante dos horas. Después de añadir adicionalmente el compuesto 3a (2,75 g, 22,7 mmol) a la misma, la mezcla se agitó durante dos horas. A continuación, después de añadir adicionalmente el compuesto 3a (2,75 g, 22,7 mmol) a la misma, la mezcla se agitó durante tres horas. A continuación, el sólido precipitado se filtró para obtener 16,5 g del compuesto en cuestión 4a (36,5 mmol, 96,6 % de ee) con un rendimiento de 80,4 %.
RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,47 (s, 1H, ArH), 7,93~7,83 (m, 1H, ArH), 7,82 (d, 2H, ArH), 7,51 (d, 2H, ArH), 7,42 (t, 2H, ArH), 7,40~7,30 (m, 2H, ArH), 7,23~7,12 (m, 4H, ArH), 6,97 (d, 1H, ArH), 6,87 (d, 1H, ArH), 4,44 (c, 1H, CH), 1,53 (d, 3H, CH_3).

Condición de análisis de HPLC (pureza óptica); Instrumento de análisis: HPLC (Agilent serie 1200); Columna: Chiralcel OJ-RH (4,6 x 150 mm, Daicel), temperatura (40 ℃); disolvente: acetonitrilo al 40 %/H_2O (0,1 % H_3PO_4) (4/6, v/v), caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda de detección: 210 nm (o 230 nm).

El filtrado se usó para la preparación de la sal del ácido (R)-2,2-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico • (R)(+)-1-fenetilamina (compuesto 5a) en el siguiente Ejemplo 2.

Ejemplo 2: Preparación de una sal del ácido (R)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico • (R)(+)-1-fenetilamina (Compuesto 5a)

Después de añadir 6 % de la solución de HCl (60 ml) al filtrado del Ejemplo 1 anterior y agitar la mezcla durante 30 minutos, las capas orgánicas se separaron y se lavaron secuencialmente con 3 % de HCl (60 ml) y agua (60 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato magnésico anhidro y se filtraron. Se añadió acetonitrilo (30 ml), se añadió (R)(+)-1-fenetilamina (compuesto 3b) (4,40 g, 36,3 mmol) y la mezcla se agitó durante dos horas. Después de añadir más el compuesto 3b (2,20 g, 18,2 mmol), la mezcla se agitó durante tres horas. Después, el sólido precipitado se filtró para obtener 15,5 g de la sal del ácido (R)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico • (R)(+)-1-fenetilamina (compuesto 5a) (34,3 mmol), 95,5 % ee) con un rendimiento de 75,6 %.
RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,47 (s, 1H, ArH), 7,93~7,83 (m, 1H, ArH), 7,82 (d, 2H, ArH), 7,51 (d, 2H, ArH), 7,42 (t, 2H, ArH), 7,40~7,30 (m, 2H, ArH), 7,23~7,12 (m, 4H, ArH), 6,97 (d, 1H, ArH), 6,87 (d, 1H, ArH), 4,44 (c, 1H, CH), 1,53 (d, 3H, CH_3).

Ejemplo 3: Preparación del ácido (S)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3- carboxílico (compuesto 1a)

Se añadió el compuesto 4a (15,0 g, 33,2 mmol, 96,6 % ee) al éter metil t-butílico (MTBE) (120 ml) y mientras se agitaba la mezcla, se le añadió 6 % de ácido clorhídrico acuoso (60 ml). Después de agitar la mezcla durante una hora a temperatura ambiente y separar las capas, las capas orgánicas se lavaron con agua (60 ml). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida, se añadió metanol (60 ml) y la mezcla se agitó durante una hora. El sólido precipitado se filtró y se separó. El filtrado se añadió lentamente a agua (120 ml). El sólido precipitado se filtró y se secó a 80 ℃ para obtener el compuesto 1a en cuestión (10,2 g, 30,9 mmol, 99,1 % ee) con un rendimiento de 93 %.
RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 400MHz) δ 11,09 (s, 1H, OH), 9,17 (s, 1H, OH), 8,72 (s, 1H, ArH), 8,08~8,03 (m, 1H, ArH), 7,86 (t, 2H, Art), 7,37~7,28 (m, 3H, ArH), 7,26~7,15 (m, 2H, ArH), 6,99~6,91 (m, 2H, ArH).

Ejemplo 4: Preparación del ácido (R)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3- carboxílico (compuesto 1b)

El compuesto en cuestión 1b (10,3 g, 31,2 mmol, 99,0 % ee) se obtuvo con un rendimiento de 91 % usando el compuesto 5a (15,5 g, 34,3 mmol, 95,5 % ee) mediante el mismo método que en el Ejemplo 3 anterior.
RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 400MHz) δ 11,10 (s, 1H, OH), 9,27 (s, 1H, OH), 8,70 (s, 1H, ArH), 8,08~8,04 (m, 1H, ArH), 7,86 (t, 2H, ArH), 7,35~7,30 (m, 3H, ArH), 7,26~7,15 (m, 2H, ArB), 6,98~6,91 (m, 2H, ArH).

REIVINDICACIONES

1. Un método de resolución óptica para preparar el isómero del ácido 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico enantioméricamente puro haciendo reaccionar ácido 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico racémico con 1-fenetilamina.

2. El método de resolución óptica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** comprende la etapa de hacer reaccionar el ácido 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico racémico con (S)(-)-1-fenetilamina en un disolvente orgánico para obtener la sal del ácido (S)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico y (S)(-)-1-fenetilamina.

3. El método de resolución óptica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** comprende la etapa de hacer reaccionar el ácido 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico racémico con (R)(+)-1-fenetilamina en un disolvente orgánico para obtener la sal del ácido (R)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico y (R)(+)-1-fenetilamina.

4. El método de resolución óptica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** comprende la etapa de preparar el ácido (S)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico enantioméricamente puro a partir de una sal del ácido (S)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico y (S)(-)-1-fenetilamina.

5. El método de resolución óptica de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** comprende además la etapa de preparar el ácido (S)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico enantioméricamente puro a partir de una sal del ácido (S)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico y (S)(-)-1-fenetilamina.

6. El método de resolución óptica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** comprende la etapa de preparar el ácido (R)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico enantioméricamente puro a partir de una sal de (R)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico y (R)(+)-1-fenetilamina.

7. El método de resolución óptica de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado por que** comprende además la etapa de preparar el ácido (R)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico enantioméricamente puro a partir de una sal de (R)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil-3-carboxílico y (R)(+)-1- fenetilamina.