

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 351**

51 Int. Cl.:

C07C 275/42 (2006.01)

C07C 275/36 (2006.01)

C07C 273/02 (2006.01)

C07B 57/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2011 PCT/KR2011/009579**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12081885**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2011 E 11849623 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2651879**

54 Título: **Derivados de binaftol enantioméricamente puros y método para prepararlos**

30 Prioridad:

16.12.2010 KR 20100129080

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

06.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHANG, RAE KYU;
AHN, YUN SOO;
JUNG, HEEJUNG;
GA, HYERIM;
MAENG, JUWAN;
KOH, YOUNG-KOOK;
LEE, YOUNG HEE;
LEE, KWANG JAE;
KIM, JOONSEO;
LEE, HYUNIL y
YOON, HEUNGSIK**

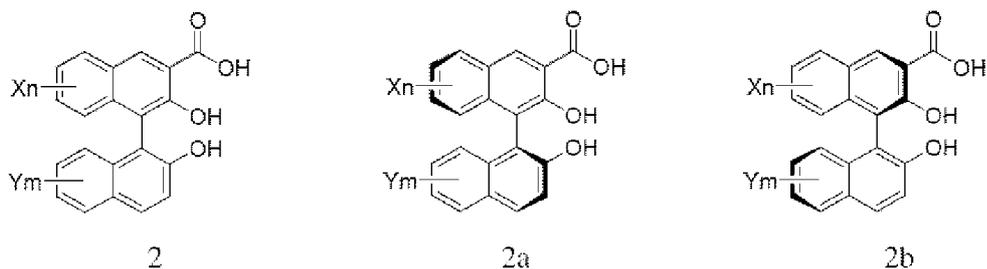
74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 671 351 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).

[fórmula 2]



Además, el material de partida usado en la técnica anterior, el binaftol enantioméricamente puro, es relativamente caro. De esta manera, es necesario desarrollar un método para preparar derivados de binaftol enantioméricamente puro usando materiales más baratos.

Divulgación de la invención

Problema técnico

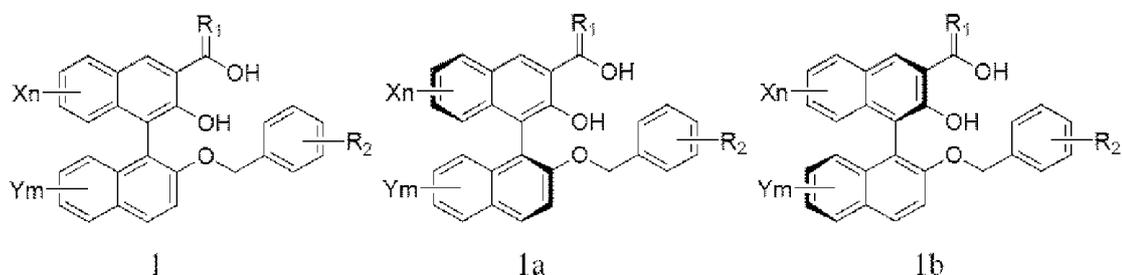
Es un objetivo de la presente invención resolver los problemas anteriores de la técnica anterior. De esta manera, es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos novedosos, derivados de binaftol de fórmula 1, preparados introduciendo selectivamente diversos sustituyentes en la posición de hidrógeno del grupo 2' hidroxilo usando el compuesto de fórmula 2, ácido 2,2'-binaftol-3-carboxílico, en lugar de usar 2,2'-binaftol-3-aldehído.

Además, es un objetivo de la presente invención proporcionar un método para preparar el derivado binaftol de fórmula 1 económicamente por un método seguro sin el uso de materiales dañinos.

Solución al problema

La presente invención proporciona compuestos representados por la fórmula 1.

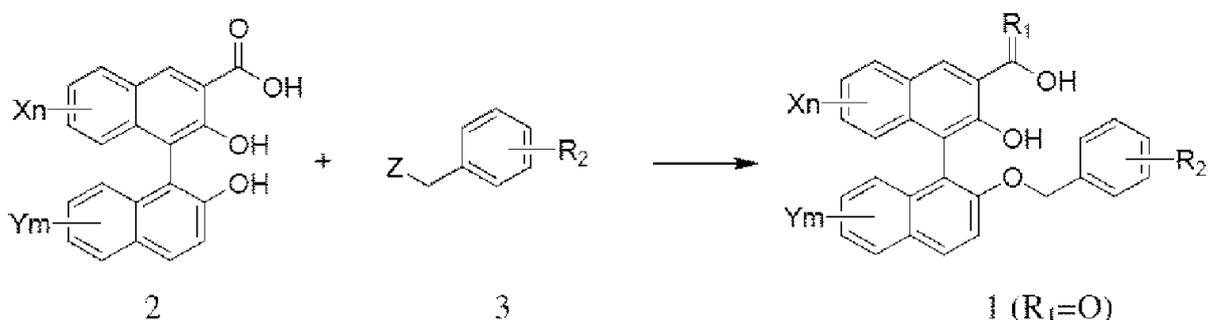
[fórmula 1]



en la que X e Y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; halógeno; amino; nitro; ciano; alquilo C₁-C₁₀ no sustituido o sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro y arilo C₆-C₁₀; alquilcarbonilo C₁-C₁₀; arilo C₅-C₁₀; y alcoxi C₁-C₁₀; n y m son cada uno independientemente un número entero de 0 a 5; R₁ es hidrógeno u oxígeno; y R₂ es -NO₂, -NH-C(=N-BOC)-NH-BOC, -NHCX'R₃, -NHS(=O)_aR₃ o -NHPO(OH)R₃ en los que X' es oxígeno o azufre; a es 1 o 2; y R₃ es hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀ no sustituido o sustituido con un halógeno; -NR₄R₅; u OR₆, en los que R₄ a R₆ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀ no sustituido o sustituido con un halógeno; arilo C₅-C₁₂ no sustituido o sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ y perfluoroalquilo C₁-C₅.

La presente invención proporciona un método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1, caracterizado por que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2 con el compuesto representado por la fórmula 3 en presencia de una base.

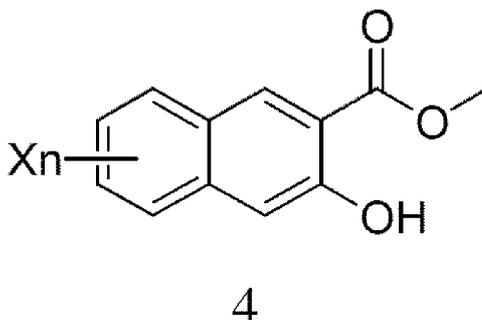
[Fórmula de reacción 1]



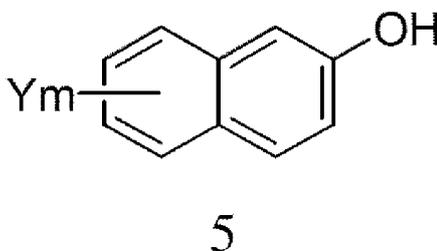
Los disolventes que pueden usarse en la reacción pueden ejemplificarse por N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidona (NMP), tetrahidrofurano (THF), diclorometano, etc. y es preferible el DMF. Las bases que pueden usarse en la reacción pueden ejemplificarse por bases orgánicas o inorgánicas tales como Et₃N, NaH, NaOH, KOH, K₂CO₃, tetrametiletilendiamina (TMEDA), alcóxido sódico o potásico C₁-C₄, etc. y es preferible el NaOH. La cantidad de base usada es 1-5 equivalentes y son preferibles 2 equivalentes. Además, la reacción tiene lugar a una temperatura de -40-30 °C y es preferible la temperatura ambiente.

El compuesto 2 de fórmula 2 puede prepararse aplicando y mejorando un método conocido [M. Noji, M. Nakajima y K. Koga. Tetrahedron Lett. 35 (1994), p. 7983-7984.] usando el compuesto 4 de fórmula 4 y el compuesto 5 de fórmula 5, que son muy baratos. La siguiente reacción se caracteriza por disolver el compuesto 4 en THF y añadir al mismo el compuesto 5 y añadir CuCl(OH)-TMEDA a la solución mezclada y llevar a cabo la reacción en presencia de oxígeno (los detalles se explicarán en el ejemplo 1). A diferencia de los derivados binafтол caros que se han usado en la técnica anterior, los siguientes compuestos 4 y 5 son baratos y pueden obtenerse en una gran cantidad. De esta manera, el compuesto de fórmula 1, que es el compuesto diana de la presente invención, puede prepararse económicamente.

[fórmula 4]



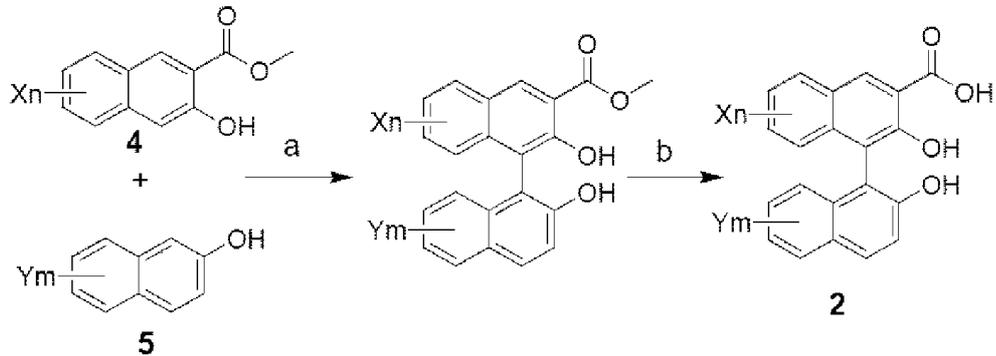
[fórmula 5]



en las que X, Y, n y m son cada uno como se definen anteriormente.

La fórmula de reacción del método para preparar el compuesto 2 de fórmula 2 se representa como sigue:

[Fórmula de reacción 2]



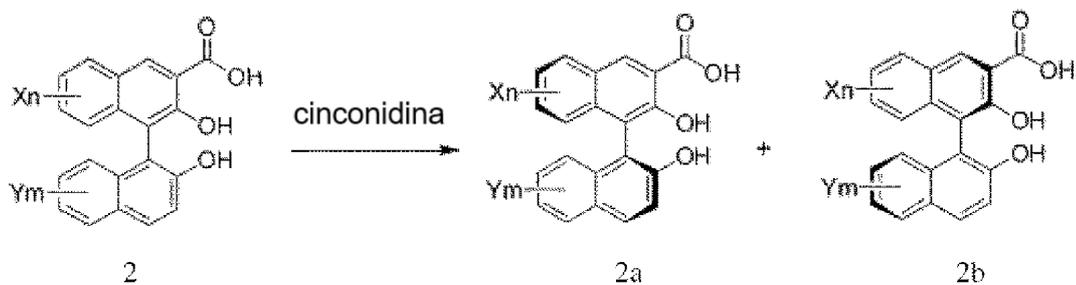
La reacción a anterior es una reacción que usa CuCl(OH)-TMEDA mencionado anteriormente y la reacción b es una reacción de hidrólisis de éster usando una base. Como la base y el disolvente en las reacciones, puede usarse sin limitación cualquier base o disolvente bien conocidos en la técnica pertinente.

La reacción a y la reacción b tienen ventajas en que ambas son económicas porque proceden casi cuantitativamente y son seguras porque no tienen que usar compuestos peligrosos. De esta manera, el compuesto 2 de fórmula 2 puede prepararse de forma segura y económicamente por el método anterior.

En el caso donde el compuesto 2 de fórmula 2 se sintetice por las reacciones anteriores, se obtiene una mezcla racémica. De esta manera, es necesario obtener un compuesto 2 enantioméricamente puro de fórmula 2 del mismo. En la presente invención, no hay limitación en el método para preparar un compuesto 2 enantioméricamente puro de fórmula 2. Como un ejemplo, el compuesto 2 de fórmula 2 puede prepararse en una forma enantioméricamente pura mediante resolución usando cinconidina, aplicando y mejorando el método descrito por Hovorka, M. et al. (Hovorka, M.; Stibor, I.; Holakovský, R.; Smisková, I.; Struzka, V. Czech Rep. (2001), CZ 287879 B6).

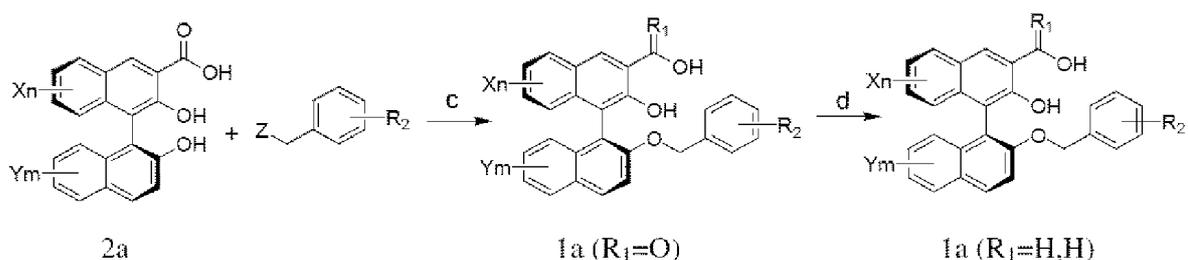
El método ejemplar anterior puede ilustrarse como la siguiente fórmula de reacción 3.

[Fórmula de reacción 3]



La mezcla racémica puede separarse en compuestos 2a (enantiómero S) y 2b (enantiómero R) enantioméricamente puros mediante la fórmula de reacción anterior y, si una reacción se lleva a cabo de acuerdo con la siguiente fórmula de reacción 4 usando el compuesto 2a, puede prepararse el compuesto diana 1a ($R_1=O$) o la ($R_1=H,H$).

[Fórmula de reacción 4]



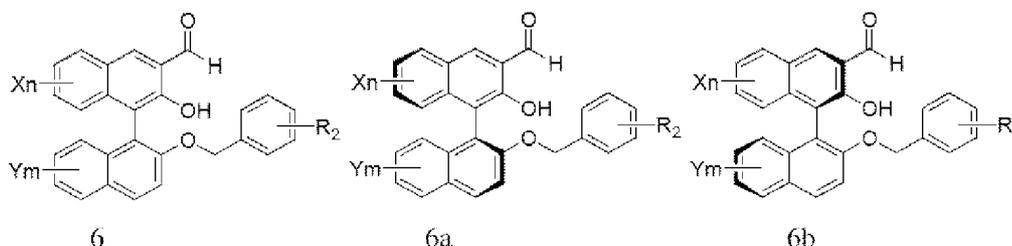
Como disolvente para la reacción c, como se describe para la fórmula de reacción 1 anterior, pueden usarse N,N-dimetilformamida (DMF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), tetrahidrofurano (THF), diclorometano, etc. y es preferible el DMF. Como una base usada en la reacción c, pueden usarse bases orgánicas o inorgánicas tales como Et₃N, NaH, NaOH y alcóxido sódico o potásico C₁-C₄, etc. y es preferible el NaOH. La cantidad de base usada es 1-5 equivalentes y son preferibles 2 equivalentes. Además, la reacción c tiene lugar a una temperatura de -40~-30 °C y es preferible la temperatura ambiente.

Como un disolvente para la reacción d, pueden usarse tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, tolueno, etc. y es preferible el tetrahidrofurano. Como un agente reductor usado en la reacción d, pueden usarse sin limitación agentes reductores bien conocidos en el campo y es preferible una mezcla de BF₃Et₂O y borohidruro sódico.

Además, el compuesto diana 1b (R₁=O) o 1b (R₁=H,H) puede prepararse por el método de la fórmula de reacción 4 usando el compuesto 2b (enantiómero R) obtenido por la fórmula de reacción 3 como material de partida.

El compuesto 1, 1a o 1b de fórmula 1 de la presente invención se usa como un intermedio importante para preparar el compuesto de la siguiente fórmula 6, que es muy útil para separar amino alcoholes quirales o aminoácidos en sus isómeros ópticos respectivos reconociendo su quiralidad a través de un enlace imina o para convertir L-aminoácido en D-aminoácido o D-aminoácido en L-aminoácido.

[fórmula 6]



En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se explica en mayor detalle con referencia a los ejemplos. Sin embargo, los siguientes ejemplos son para ejemplificar la presente invención. De esta manera, la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos, sino que pueden realizarse a los mismos diversas modificaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de [ácido (S)-4-(2-(3-(3-p-tolilureido)benciloxi)naftalen-1-il)-3-hidroxi-2-naftoico] (Compuesto 1a (R₁=O))

Después de disolver ácido (S)-3-hidroxi-4-(2-hidroxinaftalen-1-il)-2-naftoico (9,0 g, 27 mmol) obtenido separando los compuestos 2 de fórmula de reacción 2 preparados aplicando y mejorando el método conocido de M. Noji, M. Nakajima y K. Koga. Tetrahedron Lett. 35 (1994), p. 7983-7984 por resolución usando cinconidina aplicando y mejorando la tecnología desvelada por Hovorka, M. et al (Hovorka, M.; Stibor, I; Holakovský, R.; Smisková, I.; Struzka, V. Czech Rep. (2001), CZ 287879 B6) en 54 ml de DMF, se añaden 2,2 g de NaOH y la mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de añadir 1-(3-(bromometil)fenil)-3-p-tolilurea (8,7 g, 27 mmol) a la solución de reacción, la mezcla se agita durante tres horas y el sólido generado añadiendo agua se filtra para obtener 15,3 g del compuesto objeto (rendimiento: 99 %, pureza: 96,5 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz), 8,60 (s, 1H, OH), 7,84(d, 1H, ArH), 7,79 (d, 1H, ArH), 7,73 (d, 1H, ArH), 7,43 (s(a), 1H, OH), 7,33~7,24 (m, 2H, ArH), 7,22~7,17 (m, 4H, ArH), 7,13 (s(a), 1H, NH), 7,08~7,00 (m, 4H, ArH), 6,92~6,88 (m, 3H, ArH), 6,84 (s(a), 1H, NH), 6,61 (d, 1H, ArH), 4,89 (dd, 2H, CH₂), 2,16 (s, 3H, CH₃),

Condición de análisis por HPLC: instrumento de análisis: HPLC (Agilent Serie 1200); columna: CAPCELL PAK UG120 C₁₈ (3,0 x 150 mm, Shisheido), temperatura: 30 °C; disolvente: 60 % de acetonitrilo/H₂O (0,1 % de H₃PO₄) (6/4, v/v), caudal: 0,5 ml/min, longitud de onda de detección: 230 nm.

Ejemplo 2: preparación de [(S)-1-(3-((1-(2-hidroxi-3-(hidroximetil)naftalen-1-il) naftalen-2-iloxi)metil)fenil)-3-p-tolilurea] (Compuesto 1a (R₁=H,H))

Después de disolver el ácido (S)-4-(2-(3-(3-p-tolilureido)benciloxi)naftalen-1-il)-3-hidroxi-2-naftoico (15,3 g, 27,0 mmol) obtenido en el ejemplo 1 en THF (150 ml), se añaden secuencialmente BF₃·Et₂O (3,1 g) y borohidruro sódico (15 g). Después de agitar la mezcla de reacción a 60 °C durante 8 horas, se añade ácido clorhídrico diluido para completar la reacción y se añaden acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). El compuesto objeto se obtiene secando la capa orgánica con MgSO₄ anhidro y filtrándola y condensándola (14,9 g, rendimiento: 100 %, pureza: 95,5 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), 7,91(d, 1H, ArH), 7,81 (d, 1H, ArH), 7,71 (d, 1H, ArH), 7,68 (s, 1H, ArH), 7,63 (s, 1H, ArH), 7,48 (s, 1H, OH), 7,37 (d, 1H, ArH), 7,34~7,29 (m, 2H, ArH), 7,25~7,12 (m, 5H, ArH), 7,03~6,87 (m, 4H, ArH), 6,61~6,57 (m, 2H, ArH), 6,00 (s, 1H, NH), 5,08 (d, 1H, 1/2CH₂OH), 4,91 (d, 1H, 1/2CH₂OH), 4,73 (dd, 2H, CH₂), 2,25 (s, 3H, CH₃).

5 Condición de análisis por HPLC: instrumento de análisis: HPLC (Agilent Serie 1200); columna: CAPCELL PAK UG120 C₁₈ (3,0 x 150 mm, Shisheido), temperatura: 30 °C; disolvente: 60 % de acetonitrilo/H₂O (0,1 % de H₃PO₄) (6/4, v/v), caudal: 0,5 ml/min, longitud de onda de detección: 230 nm.

10 Ejemplo 3: Preparación de [ácido (R)-4-(2-(3-(3-p-tolilureido)benciloxi)naftalen-1-il)-3-hidroxi-2-naftoico] (Compuesto 1b (R₁=O))

El compuesto objeto se obtiene por el mismo método que el ejemplo 1 usando ácido (R)-3-hidroxi-4-(2-hidroxi-naftalen-1-il)-2-naftoico.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz), 8,61 (s, 1H, OH), 7,87(d, 1H, ArH), 7,81 (d, 1H, ArH), 7,73 (d, 1H, ArH), 7,37~7,17 (m, 8H, ArH + NH), 7,07~6,89 (m, 9H, ArH + NH), 6,69 (d, 1H, ArH), 4,94 (dd, 2H, CH₂), 2,19 (s, 3H, CH₃)

Ejemplo 4: Preparación de [(R)-1-(3-((1-(2-hidroxi-3-(hidroximetil)naftalen-1-il)naftalen-2-iloxi)metil)fenil)-3-p-tolilurea] (Compuesto 1b (R₁=H,H))

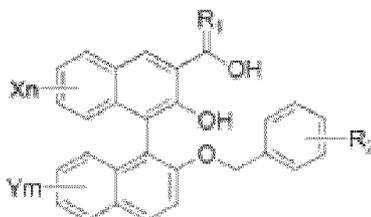
20 El compuesto objeto se obtiene por el mismo método que el ejemplo 2 usando ácido (R)-4-(2-(3-(3-p-tolilureido)benciloxi)naftalen-1-il)-3-hidroxi-2-naftoico.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz), 7,96 (d, 1H, ArH), 7,85 (d, 1H, ArH), 7,76 (d, 1H, ArH), 7,74 (s, 1H, ArH), 7,59 (s, 1H, ArH), 7,51 (d, 1H, ArH), 7,49 (d, 1H, ArH), 7,44~7,15 (m, 8H, ArH), 7,05~6,96 (m, 4H, ArH), 6,65 (d, 1H, ArH), 6,58 (s, 1H, NH), 5,19 (d, 1H, 1/2CH₂OH), 5,01 (d, 1H, 1/2CH₂OH), 4,78 (dd, 2H, CH₂), 2,26 (s, 3H, CH₃).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto enantioméricamente puro representado por la fórmula 1:

[fórmula 1]



5

en la que,

10 X e Y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; halógeno; amino; nitro; ciano; alquilo C₁-C₁₀ no sustituido o sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro y arilo C₆-C₁₀; alquilcarbonilo C₁-C₁₀; arilo C₅-C₁₀; y alcoxi C₁-C₁₀;

n y m son cada uno independientemente un número entero de 0 a 5;

R₁ es hidrógeno u oxígeno; y

15

R₂ es -NO₂, -NH-C(=N-BOC)-NH-BOC, -NHCX'R₃, -NHS(=O)_aR₃ o -NHPO(OH)R₃, en los que

X' es oxígeno o azufre;

a es 1 o 2; y

R₃ es hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀ no sustituido o sustituido con un halógeno; -NR₄R₅; u OR₆,

20

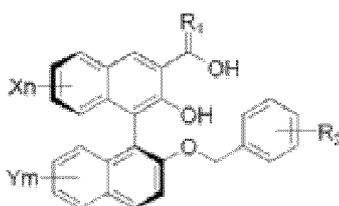
en los que

R₄ a R₆ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀ no sustituido o sustituido con un halógeno; arilo C₅-C₁₂ no sustituido o sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ y perfluoroalquilo C₁-C₅.

25

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un enantiómero S representado por la fórmula 1a:

[fórmula 1a]



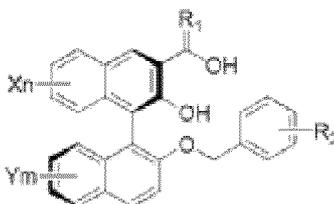
30

en la que X, Y, n, m, R₁ y R₂ son cada uno como se define en la reivindicación 1.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un enantiómero R representado por la fórmula 1b:

35

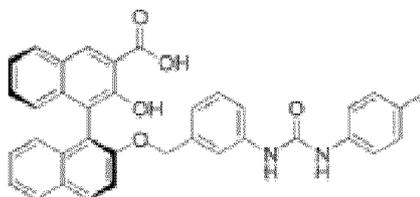
[fórmula 1b]



en la que X, Y, n, m, R₁ y R₂ son cada uno como se define en la reivindicación 1.

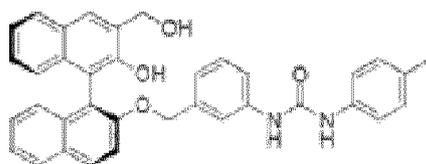
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que X e Y son cada uno hidrógeno; R₂ es 3-p-tolilureido; y R₁ es oxígeno o hidrógeno y en donde el compuesto está representado por las fórmulas 1a-1 o 1a-2:

[fórmula 1a-1]



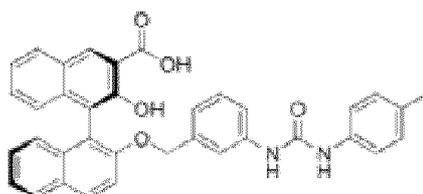
5
o

[fórmula 1a-2]



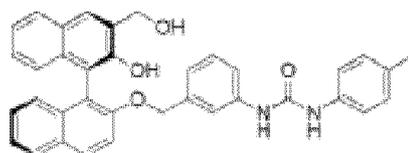
10 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que X e Y son cada uno hidrógeno; R₂ es 3-p-tolilureido; y R₁ es oxígeno o hidrógeno y en donde el compuesto está representado por las fórmulas 1b-1 o 1b-2:

[fórmula 1b-1]



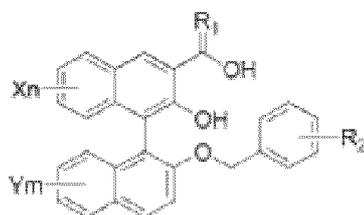
15
o

[fórmula 1b-2]

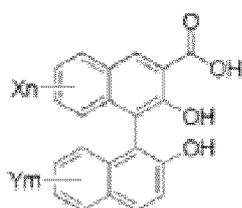


20 6. Un método para preparar el compuesto representado por la fórmula 1, **caracterizado por que** comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2 con el compuesto representado por la fórmula 3 en un disolvente orgánico en presencia de una base;

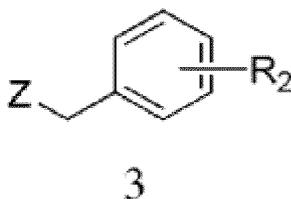
[fórmula 1]



[fórmula 2]



[fórmula 3]



5

en las que

10

X e Y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; halógeno; amino; nitro; ciano; alquilo C₁-C₁₀ no sustituido o sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro y arilo C₆-C₁₀; alquilcarbonilo C₁-C₁₀; arilo C₅-C₁₀; y alcoxi C₁-C₁₀; n y m son cada uno independientemente un número entero de 0 a 5;

15

R₁ es oxígeno;

R₂ es -NO₂, -NH-C(=N-BOC)-NH-BOC, -NHCX'R₃, -NHS(=O)_aR₃ o -NHPO(OH)R₃, en los que

X' es oxígeno o azufre;

a es 1 o 2; y

R₃ es hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀ no sustituido o sustituido con un halógeno; -NR₄R₅; u OR₆,

20

en los que

25

R₄ a R₆ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀ no sustituido o sustituido con un halógeno; arilo C₅-C₁₂ no sustituido o sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ y perfluoroalquilo C₁-C₅; y Z es halógeno.

30

7. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la base es una base orgánica que es trietilamina (TEA) o tetrametiletilendiamina (TMEDA), o una base inorgánica seleccionada del grupo que consiste en NaH, NaOH, KOH y K₂CO₃.

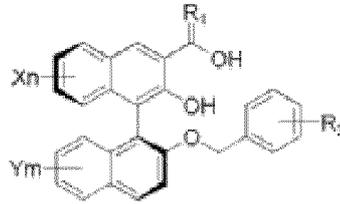
35

8. El método de preparación de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, en el que el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona y tetrahidrofurano.

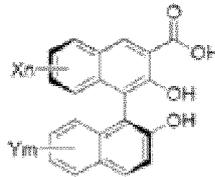
9. El método de preparación de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, en el que el compuesto representado por la fórmula 2 es el enantiómero S que se representa por la fórmula 2a, y el compuesto representado por la fórmula 1 es

el enantiómero S que se representa por la fórmula 1a:

[fórmula 1a]



[fórmula 2a]

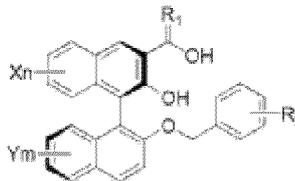


5

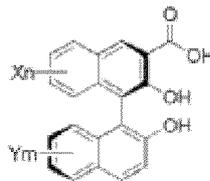
en las que X, Y, n, m, R₁ y R₂ son cada uno como se definen en la reivindicación 6.

10. El método de preparación de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, en el que el compuesto representado por la fórmula 2 es el enantiómero R que se representa por la fórmula 2b, y el compuesto representado por la fórmula 1 es el enantiómero R que se representa por la fórmula 1b:

[fórmula 1b]



[fórmula 2b]

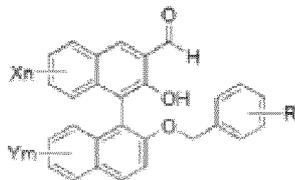


15

en las que X, Y, n, m, R₁ y R₂ son cada uno como se definen en la reivindicación 6.

11. El método para preparar el compuesto enantioméricamente puro representado por la fórmula 6 usando el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o el compuesto preparado por el método de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7:

[fórmula 6]



25 en la que X, Y, n, m y R₂ son cada uno como se definen en la reivindicación 1.