

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 704**

51 Int. Cl.:

C07C 269/04 (2006.01)

C07C 227/04 (2006.01)

C07D 263/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2015 PCT/EP2015/054248**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015 WO15128504**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2015 E 15707361 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 3110791**

54 Título: **Procedimiento de preparación de derivados de ácido 2,4-diamino-3-hidroxitúrico**

30 Prioridad:

28.02.2014 FR 1451623

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

06.08.2018

73 Titular/es:

**NOSOPHARM (100.0%)
110, allée Charles Babbage, Espace Innovation 2
30000 Nimes, FR**

72 Inventor/es:

RACINE, EMILIE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 677 704 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

Procedimiento de preparación de derivados de ácido 2,4-diamino-3-hidroxi-butírico.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados de ácido 2,4-diamino-3-hidroxi-butírico.

10 **Estado de la técnica**

Las similitudes estructurales entre el ácido 2,4-diamino-butírico, la alotreonina y el ácido 2(S),4-diamino-3(S)-hidroxi-butírico hacen de esta última una molécula particularmente muy atractiva para una utilización en la industria farmacéutica, agroquímica o en ciencias de los materiales. El ácido 2(S),4-diamino-3(S)-hidroxi-butírico y sus derivados protegidos, tales como los ácidos 2(S),4-diamino-3(S)-hidroxi-butíricos, cuyas funciones aminas primarias y eventualmente la función hidroxilo están protegidas, pueden así ser útiles como bloque de construcción en la síntesis de diversas moléculas, en particular en la síntesis de nuevos péptidos. Parece entonces deseable poder sintetizar estos compuestos a gran escala y a menor coste.

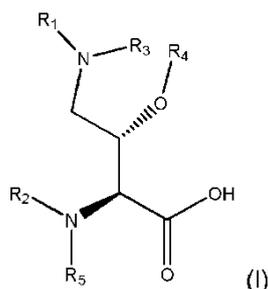
20 El ácido 2(S),4-diamino-3(S)-hidroxi-butírico no está actualmente disponible en el mercado, haciendo que la síntesis de sus derivados protegidos resulte difícil en el plano industrial. Se ha propuesto preparar éste en tres etapas a partir de la muscazona (1). Se ha propuesto también preparar el ácido 2,4-diamino-3-hidroxi-butírico racémico en nueve etapas a partir de dicarbometoxipirazolina (2). Recientemente, se ha propuesto preparar los cuatro diastereoisómeros del ácido 2,4-diamino-3-hidroxi-butírico cuyas funciones aminas primarias e hidroxilo están protegidas (designadas en la presente memoria "ácido 2,4-diamino-3-hidroxi-butírico protegido") en diez etapas (figura 1) (3). La vía de síntesis propuesta comprende, en una penúltima etapa, una separación quiral que conduce a unas pérdidas no despreciables de producto. Por otro lado, esta síntesis, realizada a pequeña escala, condujo sólo a algunos miligramos del producto de interés "ácido 2,4-diamino-3-hidroxi-butírico protegido" con un rendimiento molar global que no supera el 6,4%. Una síntesis de este tipo no se puede llevar a cabo realmente a gran escala.

Otros equipos han descrito la síntesis de precursores del ácido 2(S),4-diamino-3(S)-hidroxi-butírico protegido. Por ejemplo, Wong *et al.* han descrito la síntesis por vía biocatalítica del ácido (hidroxilo azido) butírico por reacción entre la glicina y un azidoacetaldehído en presencia de L-treonina aldolasa (4). La estereoquímica del producto obtenido se denomina (2S, 3S), sin embargo no se menciona la relación diastereoisomérica. Más recientemente, Clapés *et al.* han descrito la reacción entre la glicina y un amino aldehído protegido en presencia de una serina hidroximetiltransferasa aislada de *Streptococcus thermophilus* (5). El aminoácido hidroxi-butírico protegido (2S, 3S) se obtuvo con un rendimiento molar del 13% y una relación diastereoisomérica modesta (86:14, 2S, 3S: 2S, 3R). Puesto que la enzima utilizada en este procedimiento no está disponible en el mercado, debe ser producida y purificada según un método complejo que hace que estos procedimientos resulten difíciles de realizar a gran escala. Rapoport *et al.*, a su vez, han preparado unos precursores del ácido 2(S),4-diamino-3(S)-hidroxi-butírico en forma protegida durante la síntesis total de moléculas complejas (6). La epoxidación del ácido 2-amino-3-butenico, obtenida en tres etapas a partir del éster metílico de la L-metionina, ha llevado a una mezcla de dos diastereoisómeros (4:1, 2S, 3S: 2S, 3R). La apertura del epóxido 2S, 3S con un ion azida ha llevado a un precursor del ácido 2(S),4-diamino-3(S)-hidroxi-butírico protegido. Este método no se puede aplicar, sin embargo, a gran escala debido de la baja estereoselectividad de la etapa de epoxidación y del número elevado de etapas necesarias para acceder al compuesto de interés (8 etapas).

Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad para el desarrollo de un procedimiento de preparación del ácido 2(S),4-diamino-3(S)-hidroxi-butírico protegido o de precursores de éste que permita su obtención a gran escala y a menor coste.

Resumen de la invención

55 La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de compuestos de fórmula (I) siguiente:



en la que:

- 5
- R₁ y R₂ designan, independientemente el uno del otro, unos grupos protectores de las funciones aminas;
 - R₃ designa un hidrógeno o un grupo protector de las funciones aminas y R₄ designa un hidrógeno o un grupo protector de las funciones hidroxilo, o R₃ y R₄ forman juntos un grupo seleccionado de
- 10
- entre -C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-, -C((CH₂)₄)-, -C((CH₂)₅)-, -CH(C₆H₅)-, -CH((*p*-OCH₃)C₆H₄)-, -CH((*m,p*-OCH₃)C₆H₃)- y -C(O)-;
 - R₅ designa un hidrógeno, un radical alquilo, un radical arilo o un radical heteroarilo;

a partir de la 5-hidroxiectóina.

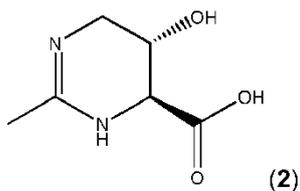
15 La presente invención se refiere también a un procedimiento de síntesis del ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxicarboxílico a partir de la 5-hidroxiectóina.

Figura

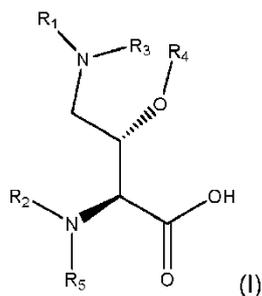
20 La figura 1 representa el esquema de síntesis de los cuatro diastereoisómeros derivados del ácido 2,4-diamino-3-hidroxiectóina cuyas funciones aminas primarias e hidroxilo están protegidas según la técnica anterior.

Descripción detallada de la invención

25 Los inventores han elaborado un procedimiento de preparación de derivados protegidos del ácido 2(S),4-diamino-3(S)-hidroxibutírico, a partir del ácido (4S, 5S)-5-hidroxi-2-metil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-carboxílico (2), más comúnmente designado "5-hidroxiectóina":



35 Por "derivados protegidos del ácido 2(S),4-diamino-3(S)-hidroxibutírico", se designa en la descripción de la presente invención un ácido 2(S),4-diamino-3(S)-hidroxibutírico cuyas funciones aminas primarias, y eventualmente la función hidroxilo, están protegidas mediante unos grupos protectores adaptados. Los derivados protegidos del ácido 2(S),4-diamino-3(S)-hidroxibutírico pueden ser N-sustituidos en la posición 2. Los derivados protegidos del ácido 2(S),4-diamino-3(S)-hidroxibutírico se representan por la fórmula (I) siguiente:



40 en la que:

- R₁ y R₂ designan, independientemente el uno del otro, unos grupos protectores de las funciones aminas;
- R₃ designa un hidrógeno o un grupo protector de las funciones aminas y R₄ designa un hidrógeno o un grupo protector de las funciones hidroxilo, o R₃ y R₄ forman juntos un grupo seleccionado de entre -C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-, -C((CH₂)₄)-, -C((CH₂)₅)-, -CH(C₆H₅)-, -CH(*p*-OCH₃)C₆H₄-, -CH(*m,p*-OCH₃)C₆H₃- y -C(O)-;
- R₅ designa un hidrógeno, un radical alquilo, un radical arilo o un radical heteroarilo.

En la fórmula (I) anterior, R₁ y R₂ pueden ser diferentes o idénticos. Cuando se emplean los compuestos de la fórmula (I) en síntesis peptídica, R₁ y R₂ son preferentemente diferentes.

Los grupos protectores de las funciones aminas, primarias o secundarias, son bien conocidos por el experto en la materia. Estos grupos protegen las funciones aminas de las reacciones indeseables. Por ejemplo, se puede efectuar una reacción química selectivamente en otro sitio reactivo que no está protegido. Los grupos protectores de las funciones aminas pueden ser tales como se describen en "Protective Groups In Organic synthesis", (John Wiley & Sons, New York (1981)) y Harrison *et al.* "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1 a 8 (J. Wiley & sons, 1971 a 1996). Los grupos protectores de las funciones aminas comprenden los carbamatos, amidas, derivados de aminoacetales, derivados de N-bencilo, derivados de imina, y derivados de N-heteroátomos. En particular, R₁ y R₂ se pueden seleccionar de entre el acetilo, el benzoilo, el pivaloilo, el fenilsulfonilo, el bencilo (Bn), el t-butiloxicarbonilo (Boc), el benciloxicarbonilo (Cbz), el *p*-metoxibenciloxicarbonilo, el *p*-nitrobencil-oxicarbonilo, el tricloroetoxicarbonilo (TROC), el aliloxicarbonilo (Alloc), el 9-Fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), el trifluoro-acetilo, los carbamatos de bencilo (sustituídos o no) y similares. De manera preferida, en la fórmula (I) anterior, R₁ es un grupo Boc y R₂ es un grupo Fmoc.

Los grupos protectores de las funciones hidroxilo son bien conocidos por el experto en la materia. Estos grupos protegen las funciones hidroxilo de las reacciones indeseables. Los grupos protectores de las funciones hidroxilo pueden ser tales como se describen en Greene, "Protective Groups In Organic synthesis", (John Wiley & Sons, New York (1981)) y Harrison *et al.* "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1 a 8 (J. Wiley & sons, 1971 a 1996). Los grupos protectores de las funciones hidroxilo comprenden los éteres o los ésteres de metilo o de alquilo sustituidos o no, por ejemplo, metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-(trimetilsililo)etoximetilo, t-butilo, bencilo y trifenilmetilo, los éteres de bencilo (sustituidos o no), los tetrahidropiraniéteres, los éteres de alilo, los etiléteres sustituidos, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo, los sililéteres o los éteres de alquilsililo, por ejemplo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo, los éteres de heterociclo; y los ésteres preparados por reacción del grupo hidroxilo con un ácido carboxílico por ejemplo, los ésteres de *tert*-butilo, de bencilo o de metilo, los carbonatos, en particular el carbonato de bencilo o de halogenoalquilo, el acetato, el propionato, el benzoato y similares.

El término "alquilo" designa unas cadenas hidrocarbonadas saturadas lineales o ramificadas que comprenden de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 12 átomos, incluso de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de radical alquilo incluyen los radicales metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, y *terc*-butilo.

El término "arilo" designa un monociclo aromático o un sistema policíclico que comprende por lo menos un anillo aromático fusionado a por lo menos otro anillo que puede ser aromático o no aromático. Los radicales arilo pueden comprender de 5 a 10 átomos de carbono. El radical arilo puede ser un fenilo.

El término "heteroarilo" designa un arilo tal como se ha definido anteriormente en el que uno o varios átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo, tal como un átomo de nitrógeno, de azufre o de oxígeno.

Las letras "*p*" y "*m*" designan respectivamente las posiciones "para" y "meta" de un radical fenilo. Las letras "*p,m*" indican que el radical fenilo está sustituido en la posición para y meta.

Salvo que se indique lo contrario, las reacciones descritas anteriormente se llevan a cabo a presión ambiente, y los rendimientos de reacción indicados son unos rendimientos molares.

La expresión "temperatura ambiente" designa una temperatura que va de 18°C a 25°C.

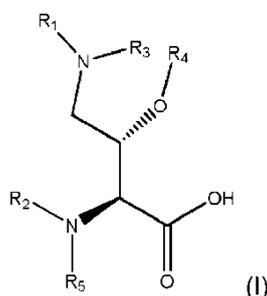
Los procedimientos elaborados por los inventores son adecuados para una preparación a escala industrial de los derivados protegidos del ácido 2(S),4-diamino-3(S)-hidroxibutírico por las numerosas ventajas que presentan:

- los derivados de ácido 2(S),4-diamino-3(S)-hidroxibutírico se obtienen en un número limitado de etapas a partir de un reactivo comercialmente disponible y relativamente poco costoso, la 5-hidroxiectoína;
- la vía de síntesis no necesita síntesis quiral, ya que los centros quirales están presentes en el reactivo inicial;

- las condiciones de realización son suaves;
- es necesaria una sola etapa de purificación;
- el producto se obtiene con una pureza quiral elevada ($dr > 95:5$);
- el rendimiento global de la reacción que conduce a los compuestos de la fórmula (I) en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son tales como se han definido anteriormente y R_5 es un hidrógeno y es el orden del 21%.

Procedimiento de preparación de los derivados protegidos del ácido 2,4-diamino-3-hidroxi-butírico

El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) siguiente:



en la que:

- R_1 y R_2 designan, independientemente el uno del otro, unos grupos protectores de las funciones aminas;
- R_3 designa un hidrógeno o un grupo protector de las funciones hidroxilo, o R_3 y R_4 forman juntos un grupo seleccionado de entre $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C((CH_2)_4)-$, $-C((CH_2)_5)-$, $-CH(C_6H_5)-$, $-CH((p-OCH_3)C_6H_4)-$, $-CH((m,p-OCH_3)C_6H_3)-$ y $-C(O)-$;
- R_5 designa un hidrógeno, un radical alquilo, un radical arilo o un radical heteroarilo;

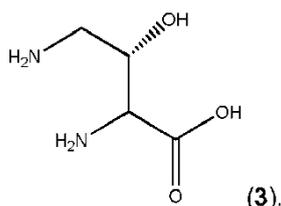
comprende ventajosamente las etapas siguientes:

- (a) hidrólisis básica de la hidroxiectoína y desacetilación para llevar al ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxibutírico;
- (b) protección regioselectiva por un grupo R_1 de la función amina primaria en la posición 4 del ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxibutírico obtenido en la etapa (a);
- (c) protección por un grupo R_2 de la función amina primaria en la posición 2 del ácido obtenido en la etapa (b);
- (d) eventualmente protección de la función hidroxilo en la posición 3 por un grupo R_4 y/o protección de la amina secundaria en la posición 4 por un grupo R_3 del compuesto obtenido en la etapa (c), o protección de las funciones hidroxilo en la posición 3 y amina secundaria en la posición 4 para obtener un compuesto de fórmula (I) en la que R_3 y R_4 forman juntos un grupo seleccionado de entre $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C((CH_2)_4)-$, $-C((CH_2)_5)-$, $-CH(C_6H_5)-$, $-CH((p-OCH_3)C_6H_4)-$, $-CH((m,p-OCH_3)C_6H_3)-$ y $-C(O)-$;
- (e) eventualmente N-alquilación o N-arilación en la posición 2 del compuesto obtenido en la etapa (d) para obtener un compuesto de la fórmula (I) en la que R_5 es un grupo alquilo o un grupo arilo o heteroarilo;
- (f) recuperación del compuesto de la fórmula (I) obtenido en la etapa (c) o, llegado el caso, en la etapa (d) o (e).

Las etapas (a), (b), (c), (d) y (e) pueden ser tales como se describen de manera detallada a continuación.

Hidrólisis básica de la hidroxiectoína y desacetilación (etapa (a))

La hidrólisis básica y la desacetilación se pueden realizar en una sola o dos etapas para conducir al ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxibutírico (**3**):



El ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxibutírico se obtiene típicamente con una relación diastereoisomérica (2S,3S: 2R,3S) de por lo menos 70:30. La conversión es cuantitativa (análisis por LC-MS).

5

Hidrólisis y desacetilación en dos etapas

La hidrólisis básica de la hidroxiectoína (apertura del anillo de la hidroxiectoína por hidrólisis básica) se puede realizar por calentamiento a una temperatura superior o igual a 50°C durante por lo menos 3h30 en presencia de por lo menos un equivalente molar, preferentemente de uno a dos equivalentes, de una base fuerte, tal como el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, el hidróxido de litio o el hidróxido de bario. Preferentemente, la hidrólisis se realiza en presencia de dos equivalentes molares de hidróxido de sodio a una temperatura de 50°C durante cinco horas. La hidrólisis básica se realiza típicamente en un medio exclusivamente acuoso.

La hidrólisis básica en tales condiciones conduce a la apertura del anillo de la hidroxiectoína que produce un derivado monoacetilado. El producto intermedio obtenido se desacetila entonces por hidrólisis ácida, por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico, de ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido perclórico o ácido bromhídrico, por calentamiento a una temperatura de por lo menos 95°C durante por lo menos 1 hora. La hidrólisis ácida se puede llevar a cabo en una o varias etapas, en función de las concentraciones en juego. Así, si es necesario, se puede realizar una primera hidrólisis ácida, seguida de una eliminación del agua y después de una segunda hidrólisis.

La desacetilación se realiza preferentemente en presencia de ácido clorhídrico concentrado 12 N a una temperatura de por lo menos 100°C durante 1 hora. La desacetilación se realiza típicamente de manera directa sobre el bruto de reacción obtenido al final de la etapa de hidrólisis básica.

Una hidrólisis básica realizada en presencia de dos equivalentes molares de hidróxido de sodio a una temperatura de 50°C durante cinco horas, seguida de una desacetilación por hidrólisis ácida en presencia de ácido clorhídrico concentrado 12 N a una temperatura de por lo menos 100°C durante 1 hora conduce al ácido 2(S),4-diamino-3(S)-hidroxibutírico con una relación diastereoisomérica (2S,3S : 2R,3S) de 70:30.

Hidrólisis y desacetilación en una etapa

De manera alternativa, la hidrólisis básica de la hidroxiectoína (apertura del anillo de la hidroxiectoína por hidrólisis básica) y la desacetilación se pueden realizar en una sola etapa por calentamiento a una temperatura superior o igual a 85°C durante por lo menos 18h en presencia de por lo menos siete equivalentes molares de una base fuerte. Las bases fuertes pueden ser tales como se han descrito anteriormente. La reacción se realiza típicamente en un medio exclusivamente acuoso.

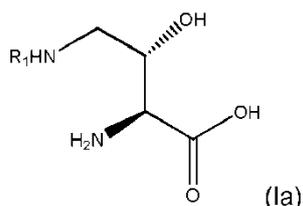
La hidrólisis básica de la hidroxiectoína (apertura del anillo de la hidroxiectoína por hidrólisis básica) y la desacetilación permiten obtener fácilmente el ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxicarboxílico. Así, en un aspecto, la presente invención se refiere también a un procedimiento de síntesis del ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxicarboxílico a partir de la 5-hidroxiectoína. El procedimiento comprende una hidrólisis básica de la hidroxiectoína (apertura del anillo de la hidroxiectoína por hidrólisis básica) y una desacetilación para conducir al ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxibutírico. La hidrólisis básica y la desacetilación son tales como se han descrito anteriormente. El ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxicarboxílico se obtiene en forma de mezcla de diastereoisómeros: el ácido 2(S),4-diamino-3(S)-hidroxicarboxílico y el ácido 2(R),4-diamino-3(S)-hidroxicarboxílico. Los compuestos obtenidos se pueden separar mediante unos métodos bien conocidos por el experto en la materia, tales como por cromatografía.

50

Protección regioselectiva de la función amina primaria en la posición 4 (etapa (b))

La protección regioselectiva de la función amina primaria en la posición 4 del ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxibutírico (3) obtenido en la etapa (a) se puede realizar de diferentes maneras adaptadas. Conduce a los compuestos de fórmula (I), en la que R₂, R₃, R₄ y R₅ representan unos átomos de hidrógeno y R₁ representa un grupo protector de las funciones aminas, es decir a los compuestos de fórmula (Ia):

55



en la que R₁ es tal como se ha definido anteriormente.

- 5 En algunos modos de realización, la protección regioselectiva se puede realizar en tres etapas.

En una primera etapa, se prepara un complejo de cobre poniendo en presencia el ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxibutírico obtenido en la etapa (a) con un complejo de cobre, tal como CuSO₄·5H₂O, CuSO₄, Cu₂(OH)₂CO₃, Cu(OAc)₂ o CuCO₃. La reacción se realiza típicamente en agua, a reflujo o temperatura ambiente. La complejación permite proteger simultáneamente la función carbonilo y la función amina primaria en la posición 2 del compuesto obtenido en la etapa (a). Preferentemente, se prepara un complejo de cobre mediante sulfato de cobre pentahidratado.

En una segunda etapa, la función amina primaria en la posición 4 está protegida mediante un grupo protector R₁ adecuado. Por ejemplo, la función amina primaria en la posición 4 puede estar protegida por un grupo t-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, el p-nitrobencil-oxicarbonilo, el tricloroetoxicarbonilo (TROC), el aliloxicarbonilo (Alloc), el 9-Fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). La protección por estos grupos protectores se puede realizar en condiciones bien conocidas por el experto en la materia. Típicamente, la reacción se realiza a temperatura ambiente. Preferentemente, R₁ es un grupo Boc. La introducción de un grupo protector Boc se realiza preferentemente haciendo reaccionar el compuesto obtenido después de la complejación con el cobre con un anhídrido de fórmula (Boc)₂O o N₃CO₂tBu/MgO en un disolvente, tal como acetona, agua, metanol, etanol, THF o dioxano.

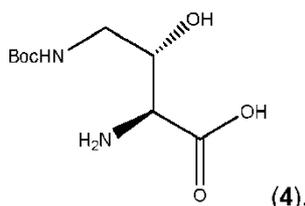
En una tercera etapa el cobre está descomplejado. La descomplejación del cobre se puede realizar con reacción con 8-quinolinol, o resinas descomplejantes disponibles comercialmente (Chelex 100, por ejemplo) o sales de EDTA. Típicamente, la reacción se realiza a temperatura ambiente. Preferentemente, la descomplejación del cobre se realiza con 8-quinolinol, típicamente en agua. Esta tercera etapa de descomplejación del cobre es opcional. Así, es también posible utilizar después en el procedimiento directamente el complejo de cobre obtenido.

De manera sorprendente, el ácido 2,4-diamino-3-hidroxibutírico protegido en la posición 4 de configuración (2S,3S), o su complejo de cobre, se obtiene al final de estas etapas con una pureza diastereoisomérica superior al 90%, preferentemente superior al 95%.

De manera alternativa, la protección regioselectiva de la función amina primaria en la posición 4 del ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxibutírico obtenido en la etapa (a) se puede realizar por complejación del átomo de boro del 9-BBN por la función amina en la posición 2 y la función ácida. Esta complejación permite la protección temporal de la función amina en la posición 2. En una segunda etapa, la función amina primaria en la posición 4 está protegida mediante un grupo protector Boc. Las condiciones de reacción de la reacción de protección son bien conocidas por el experto en la materia. Típicamente, la reacción se realiza a temperatura ambiente. Por ejemplo, la función amina primaria en la posición 4 está protegida mediante un grupo protector Boc por reacción del complejo obtenido, en condiciones básicas, con Boc₂O. El boro se descompleja después en presencia de etilendiamina.

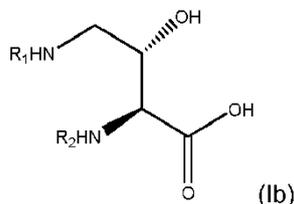
En algunos modos de realización, la protección regioselectiva de la función amina primaria en la posición 4 del ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxibutírico obtenido en la etapa (a) se puede realizar por reacción con hidróxido de sodio y (Boc)₂O o N₃CO₂tBU o también con 1H-benzotriazol, del DMAP y Boc₂O o PhOCO₂tBu, típicamente a temperatura ambiente.

50 Cuando la protección regioselectiva de la función amina primaria en la posición 4 se realiza por un grupo Boc, se obtiene el compuesto (4) siguiente, o su complejo de cobre (4)₂Cu:



Protección de la función amina primaria en la posición 2 (etapa (c))

5 La función amina primaria en la posición 2 está protegida mediante un grupo protector R_2 adecuado. Esta etapa conduce a los compuestos de fórmula (I) en la que R_3 , R_4 y R_5 representan unos átomos de hidrógeno, es decir a los compuestos de fórmula (Ib) siguiente:

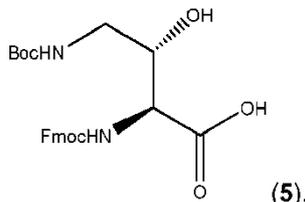


10 en la que R_1 y R_2 son tales como se han definido anteriormente.

El grupo R_2 puede ser un grupo t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo, p-metoxibenciloxycarbonilo, p-nitrobencil-oxycarbonilo, tricloroetoxycarbonilo (TROC), aliloxycarbonilo (Alloc) o 9-Fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc).

15 La protección de la función amina primaria en la posición 2 se realiza preferentemente por un grupo 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc). La introducción de un grupo Fmoc se puede realizar en condiciones bien conocidas por el experto en la materia, por ejemplo, por reacción del producto obtenido en la etapa (b) con la 9-fluorenilmetoxycarbonilo hidroxisuccinimida (FmocOSu) en presencia de un disolvente tal como dioxano, típicamente a
20 temperatura ambiente.

Cuando R_1 representa un grupo Boc y R_2 un grupo Fmoc, se obtiene el compuesto (5) siguiente:



25 El compuesto de la fórmula (Ib) obtenido al final de esta etapa se puede recuperar. Se puede purificar por cromatografía sobre columna de sílice con un gradiente heptano/acetato de etilo de 100:0 a 0:100 (volumen:volumen). El producto se obtiene entonces con un rendimiento del 30% a lo largo de las cuatro primeras etapas.

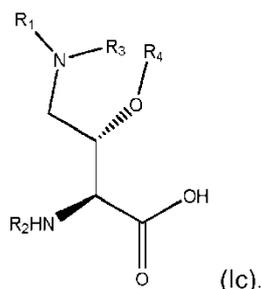
30 Se obtiene una pureza diastereoisomérica superior al 90%, preferentemente superior al 95%.

El compuesto de la fórmula (Ib) obtenido al final de esta etapa (c) se puede someter eventualmente a las etapas (d) y eventualmente (e) descritas a continuación, antes o después de la purificación.

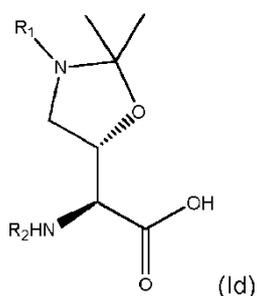
Protección de las funciones hidroxilo en la posición 3 y amina secundaria en la posición 4 (etapa (d))

40 La protección de la función hidroxilo en la posición 3 y/o de la función amina secundaria en la posición 4 se puede realizar mediante unos grupos protectores adecuados que conducen a los compuestos de fórmula (I), en la que R_1 y R_2 son tales como se han descrito anteriormente, R_5 designa un hidrógeno, R_3 designa un hidrógeno o un grupo protector de las funciones aminas y R_4 designa un hidrógeno o un grupo protector de las funciones hidroxilo, o R_3 y R_4 forman juntos un grupo seleccionado de entre $-C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-$, $-C((CH_2)_4)-$, $-C((CH_2)_5)-$, $-CH(C_6H_5)-$, $-CH((p-OCH_3)C_6H_4)-$, $-CH((m,p-OCH_3)C_6H_3)-$ y $-C(O)-$, es decir unos compuestos de la fórmula (Ic) siguiente:

45



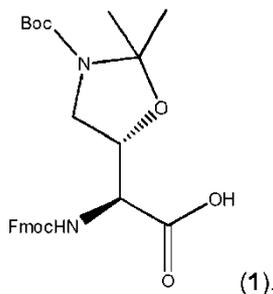
- 5 En algunos modos de realización, la protección de la función hidroxilo en la posición 3 y de la función amina secundaria en la posición 4 se realiza mediante un isopropilideno que conduce a los compuestos de fórmula (1) tal como se ha descrito anteriormente, en la que R₃ y R₄ forman juntos un grupo -C(CH₃)₂-, es decir a los compuestos de fórmula (1d) siguiente:



- 10 en la que R₁ y R₂ son tales como se han descrito anteriormente.

La reacción entre el compuesto de la fórmula (1b) obtenido al final de la etapa (c) y el 2,2'-dimetoxipropano se realiza típicamente en diclorometano en presencia de BF₃·OEt₂, preferentemente a 0°C.

- 15 Cuando R₁ representa un grupo Boc y R₂ un grupo Fmoc, se obtiene el compuesto (1) siguiente:



- 20 El compuesto se obtiene al final de esta etapa con una pureza diastereoisomérica superior al 90%, preferentemente superior al 95%. El rendimiento de la reacción es del 70%. El compuesto obtenido se puede purificar después por recristalización.

N-alquilación o *N*-arilación en la posición 2 (etapa (e))

- 25 La síntesis de derivados *N*-sustituídos se puede realizar en tres etapas a partir del compuesto obtenido en la etapa (d): esterificación de la función ácida, *N*-sustitución (*N*-alquilación o *N*-arilación) de la función carbamato libre y saponificación quimioselectiva de la función éster en presencia del grupo Fmoc.

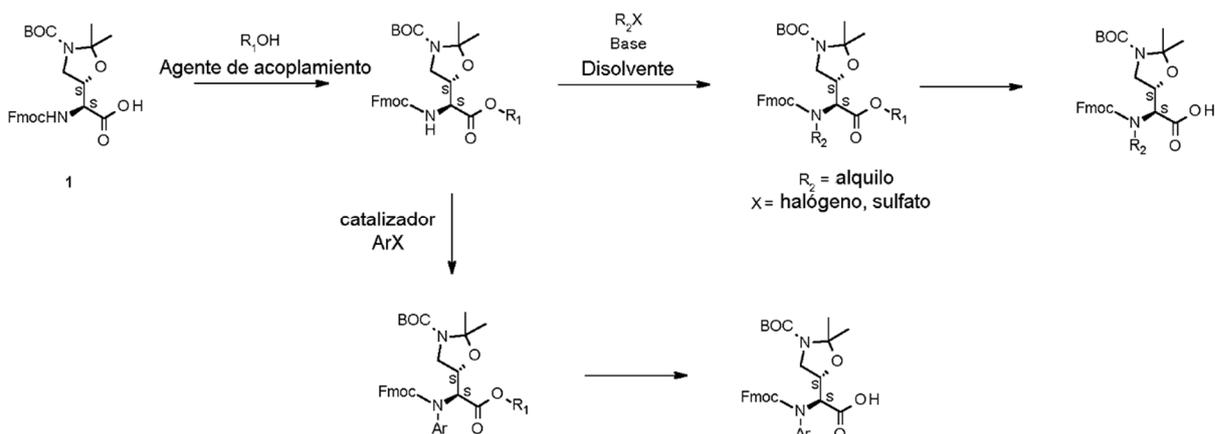
- 30 Las reacciones se realizan en condiciones bien conocidas por el experto en la materia. La primera etapa de esterificación se desarrolla en presencia de un alcohol y de un agente de acoplamiento. La *N*-sustitución sobre la función carbamato libre puede ser de dos naturalezas:

- 35
- *N*-alquilación en presencia de un agente alquilante RX, tal como un halogenuro de alquilo, un sulfonato de alquilo, eventualmente de una base (diferente de una amina secundaria) y eventualmente de un disolvente (diferente de una amina secundaria y de un alcohol).
 - *N*-arilación en presencia de un anillo aromático o heteroaromático que tiene una función que le permite

reaccionar en acoplamientos catalizados por metales (haluro, sulfonato, diazonio, etc.) y de un sistema catalizador (metal con eventualmente un ligando, eventualmente una base y eventualmente un disolvente).

- 5 La saponificación de la función éster en presencia del grupo protector Fmoc se realiza de manera selectiva, preferentemente en presencia de NaOH y de CaCl₂, o en presencia de LiI o de Me₃SnOH.

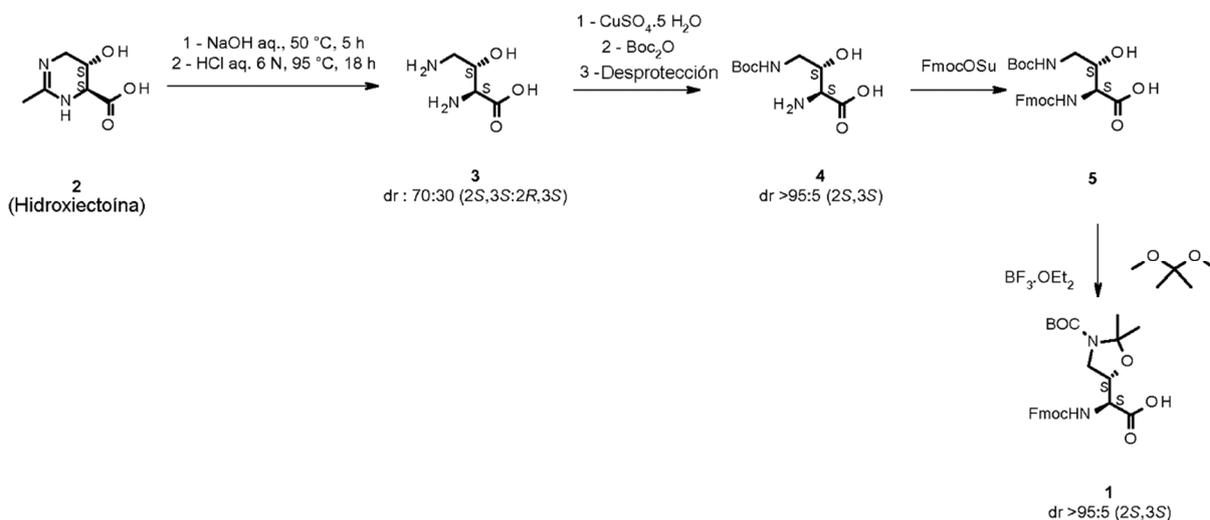
En particular, los derivados *N*-sustituidos se pueden obtener según el esquema de síntesis siguiente:



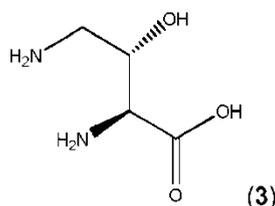
10

Se recuperan los compuestos obtenidos al final de la etapa (d) y eventualmente (e). Se pueden purificar mediante unos métodos bien conocidos por el experto en la materia.

- 15 En un modo de realización de la presente invención, unos derivados protegidos del ácido 2,4-diamino-3-hidroxi-butírico se preparan según el esquema de síntesis siguiente:



- 20 El producto deseado (1) se obtiene con un rendimiento global del orden del 21% y una pureza quiral superior al 95%.

Ejemplos**Ejemplo 1**5 *Preparación del compuesto (3)*

10 Se disuelven 10 g de hidroxiectoína (63,2 mmol) en 200 ml de agua. Se añaden 5,1 g de hidróxido de sodio (2,0 eq., 126,6 mmol). La solución se agita a 50°C durante 5 horas.

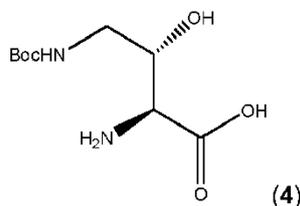
Un análisis por LC-MS de la mezcla de reacción ha mostrado la desaparición del reactivo inicial y la aparición de un nuevo compuesto ($[M+H^+]=177$) que corresponde a un producto intermedio monoacetilado.

15 La solución se enfría a 0°C. Se añade entonces ácido clorhídrico concentrado hasta la obtención de un pH de 1 (~ 50 ml). La solución se calienta después a 95°C durante 18 horas.

Un análisis por LC-MS de la mezcla de reacción ha mostrado la desaparición del producto intermedio monoacetilado y la formación del ácido 2,4-diamino-3-hidroxibutírico **3** ($[M+H^+] = 135$).

20 La solución se concentra para dar un sólido amarillo pálido (20,8 g).

El análisis de Marfey de esta muestra ha mostrado que se trata de una mezcla de dos diastereoisómeros (2S,3S/2R,3S = 70:30).

25 *Preparación del compuesto (4)*

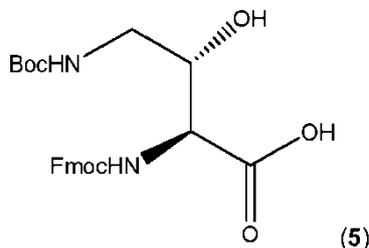
30 El sólido amarillo pálido obtenido en la etapa anterior se disuelve en 60 ml de agua. La solución obtenida se enfría a 0°C. Se añade entonces bicarbonato de sodio (2,0 eq., 10,6 g, 126,4 mmoles) por porción. Se añade una solución de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,5 eq., 7,9 g, 31,6 mmoles) en agua (20 ml) en gota a gota a la solución anterior. La solución verde obtenida se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se enfría después a 0°C.

35 Se añade entonces bicarbonato de sodio (2,0 eq., 10,6 g, 126,4 mmoles) por porción. Una vez que la solución haya alcanzado la temperatura ambiente, se añade una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (1,3 eq., 17,9 g, 82,2 mmoles) en acetona (20 ml) en gota a gota. La solución espesa verde obtenida se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añaden entonces 100 ml de metanol y la mezcla se agita durante 6 horas. La suspensión azul obtenida se filtra. Se recoge un sólido azul (15,2 g).

40 El sólido se pone en suspensión en 500 ml de agua. Se añaden 22 g de 8-quinolinol (2,5 eq., 22,0 g, 156,0 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtra. El sólido recogido se aclara con agua (50 ml). Las aguas recogidas se analizaron por LC-MS. Se pone en evidencia la formación de un nuevo compuesto ($[M+H^+] = 235$).

45 La solución se concentra al vacío para dar el compuesto **4** en forma de sólido marrón pálido (30,1 g).

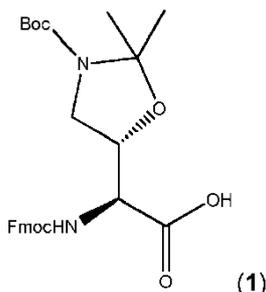
El análisis de Marfey de esta muestra reveló la presencia de un único diastereoisómero (2S,3S, dr > 95:5).

Preparación del compuesto (5)

- 5 Se disuelven 30,1 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 1,5 l de agua. La solución se enfría a 0°C. Se añade suavemente bicarbonato de sodio (2,0 eq., 10,5 g, 125,6 mmoles). Una vez que la solución haya alcanzado la temperatura ambiente, se añade una solución de FmocOSu (1,1 eq., 23,2 g, 69,0 mmoles) en dioxano (200 ml) en gota a gota bajo agitación rápida. Se obtiene un sólido blanco. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Al final de este tiempo, la suspensión se filtra y el filtrado se concentra al vacío para dar el compuesto en forma de sólido marrón pálido (22,0 g) (LC-MS:[M+H⁺] = 457).

El compuesto se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (Heptano/acetato de etilo de 100:0 a 0:100.). El compuesto 5 se obtiene en forma de sólido blanco (8,6 g, pureza: 95% por LC-MS).

- 15 El compuesto 5 se obtiene con un rendimiento global del 30% a lo largo de 4 etapas.

Preparación del compuesto (1)

- 20 El compuesto 5 (8,5 g, 18,6 mmoles) se disuelve en diclorometano (300 ml) y se añade entonces 2,2'-dimetoxipropano (300 ml). La solución se enfría a 0°C. Se añaden entonces 2 ml de BF₃.OEt₂ (cat.) gota a gota. La solución se deja a temperatura ambiente y se agita durante 18 horas.

- 25 La mezcla de reacción se lava después con una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio. Las fases acuosas y orgánicas se separan. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío para dar un aceite amarillo pálido. Este aceite se trituró con heptano para dar el compuesto 1 en forma de sólido blanco (6,5 g, pureza del 95% por LC-MS, 70% de rendimiento).

- 30 El análisis de Marfey de esta muestra reveló la presencia del diastereoisómero esperado (2S,3S, dr > 95:5).

El rendimiento global a lo largo de las 5 etapas de esta síntesis es del 21%.

Ejemplo 2

- 35 El procedimiento según la presente invención también se puede aplicar en presencia de cantidades más importantes de reactivos.

Preparación del compuesto (3)

- 40 Se disolvió hidroxiectoína (50,0 g, 316,4 mmoles) en agua (260 ml). Se añadió NaOH (2,0 eq., 632,9 mmoles, 25,3 g) por porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la disolución total del NaOH. La solución obtenida se calentó a 50°C durante 6h y después se enfrió a temperatura ambiente, después a 5°C con un baño de hielo. Se añadió HCl acuoso (6 N) lentamente (~100 ml) hasta obtener una solución de pH = 4. La solución obtenida se congeló a -80°C y después se liofilizó. Se disolvió el sólido blanco obtenido en HCl acuoso (6 N, 300 ml) y la mezcla se calentó a 110°C durante 3 horas (el análisis por LC-MS muestra el producto esperado y algunas impurezas). La solución obtenida se diluyó con agua (300 ml), se congeló a -80°C y después se liofilizó para dar (3) en forma de un sólido amarillo pálido (107 g, contiene 2,0 eq. de NaCl, pureza >90% por LC-MS, el

análisis de Marfey mostró una mezcla de dos diastereoisómeros (2S,3S/2R,3S = 70:30).

LC-MS: Rt = 2,30 min, [M+H]⁺ = 135

5 RMN ¹H (D₂O, 600 MHz, mezcla de 2 diastereoisómeros 70:30): d 3,22 (dd, J = 10,2 y 13,2 Hz, 0,3 H); 3,34-3,47 (m, 1,7H); 4,08 (d, J = 4,8 Hz, 0,3H); 4,24 (d, J = 3,0 Hz, 0,7H); 4,46 (td, J = 3,0 y 10,2 Hz, 0,7H); 4,48-4,52 (m, 0,3H).

10 RMN ¹³C (D₂O, 150 MHz, mezcla de 2 diastereoisómeros):d 42,65; 43,38; 57,70; 66,92; 67,45; 170,45.

Análisis de Marfey: 2S,3S/2R,3S = 73:27 (2S,3S: Rt = 96,01 min, 73%; 2R,3S: Rt = 97,84 min, 27%)

Preparación del compuesto (4)₂Cu

15 La mezcla de dos diastereoisómeros obtenida en la etapa anterior para la preparación del ácido (2S,3S)-2,4-diamino-3-hidroxi-butanoico (3) (53 g, ~160 mmoles) se colocó en un matraz de 2 l y se disolvió en agua (250 ml). Se añadió NaOH (3,0 eq., 480 mmoles, 19,0 g) por porción. La mezcla se agitó hasta disolución de los sólidos y se añadió lentamente una solución de CuSO₄·5H₂O (0,5 eq., 80 mmoles, 20,0 g) en agua (125 ml). La solución azul oscura obtenida se colocó en un baño de aceite a temperatura ambiente. El sistema se calentó de 20 25 a 110°C (en 25 minutos), después a 110°C durante 30 minutos, y después se enfrió hasta temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una solución de Boc₂O (2,0 eq., 320 mmoles, 52,0 g) en dioxano (275 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas. Se añadió lentamente una solución de Boc₂O (0,5 eq., 80 mmoles, 13,0 g) en el dioxano (60 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión obtenida se filtró. El sólido azul pálido obtenido se aclaró con agua (~700 ml), éter dietílico 25 (~300 ml), y después se secó para dar ácido ((2S,3S)-2-amino-4-(terc-butoxicarboniloamino)-3-hidroxi-butanoico)₂Cu en forma de un sólido azul pálido (17,1 g, 40% de rendimiento a lo largo de dos etapas).

Preparación del compuesto (5)

30 Después se suspendió en agua (300 ml) el ácido ((2S,3S)-2-amino-4-(terc-butoxicarboniloamino)-3-hidroxi-butanoico)₂Cu obtenido anteriormente (17,1 g, 32,0 mmoles). Se añadió en el agua (300 ml) una solución de Na₂EDTA (1,5 eq., 48,0 mmoles, 15,9 g) y de NaOH (3,0 eq., 96,0 mmoles, 3,84 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas hasta la disolución completa de la suspensión. La solución obtenida se enfrió en un baño de hielo y después se añadió suavemente una solución de FmocOSu (2,5 eq., 80,0 mmoles, 35,7 g) en el dioxano (500 ml). Al final de la adición, se añadió Na₂CO₃ (2,5 eq., 80,0 mmoles, 8,5 g) y la mezcla 35 se calentó hasta temperatura ambiente durante 18 horas. La solución azul límpida obtenida se lavó con éter dietílico (4*200 ml) y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 1 N HCl acuoso lentamente hasta obtener una solución a pH = 3-4 (~250 ml). Esta fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5*200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (2*150 ml), se secaron sobre 40 MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite amarillo pálido. Se añadió acetonitrilo (200 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente 70 horas. La suspensión se filtró, el sólido se aclaró con acetonitrilo (100 ml) y después se secó para dar (5) en forma de polvo blanco (29,1 g, rendimiento cuantitativo, 95% de pureza por LC-MS). El análisis de Marfey de esta muestra reveló la presencia de un único diastereoisómero (2S,3S, dr > 95:5).

45 LC-MS: Rt = 13,96 min, 95% (254 nm), [M+H-Boc]⁺ = 357

50 RMN ¹H (DMSO-d₆, 600 MHz, 343 K): d 1,39 (s, 9H); 3,00-3,04 (m, 1H); 3,12-3,20 (m, 1H); 3,85-3,88 (m, 1H); 4,00-4,13 (m, 1H); 4,22-4,25 (m, 1H); 4,28-4,31 (m, 2H); 6,61 (br s, 0,8H); 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 7,71 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,87 (d, J = 7,2 Hz, 2H).

RMN ¹³C NMR (DMSO-d₆, 150 MHz, 343 K):d 27,93; 42,88; 46,48; 57,26; 65,69; 69,96; 77,56; 119,65; 124,87; 126,70; 127,24; 140,40; 143,50; 143,54; 151,30; 155,41; 155,65; 171,06.

55 Análisis de Marfey: Rt = 95,60 min (2S, 3S), 100% (340 nm), [M+H]⁺ = 695,15

Preparación del compuesto (1)

60 Se suspendió el ácido (2S,3S)-4-(terc-butoxicarboniloamino)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarboniloamino)-3-hidroxi-butanoico (5) (29,1 g, 63,6 mmoles) en una mezcla de acetona y de 2,2-dimetoxipropano (1:1, 480 ml). La suspensión se enfrió con un baño de hielo y BF₃. Se añadió OEt₂ (catalítico, 900 µl) gota a gota. La reacción se agitó en el baño de hielo hasta obtener una solución naranja/marrón. Solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2*200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa 0,1 N HCl (200 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (200 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite amarillo pálido obtenido se disolvió en éter dietílico (100 ml) y la solución se enfrió con un baño de hielo y después se añadió hexano (400 ml). Durante la

adición del hexano, se observó la formación de sólidos. Al final de la adición, se observó la presencia de un sólido pegajoso en el fondo del matraz. Se añadió éter dietílico a temperatura ambiente y se trituró la mezcla hasta obtener un sólido blanco que se trituró después durante 18 horas. La suspensión obtenida se filtró para dar (1) en forma de un polvo blanco (22,9 g, 73% de rendimiento, 96% de pureza por LC-MS).

5 LC-MS: Rt = 19,66 min, 96% (254 nm), $[M+H-Boc-CH(CH_3)_2]^+$ = 357

10 RMN 1H (DMSO- d_6 , 600 MHz, 343 K) d 1,43 (s, 12H), 1,47 (s, 3H), 3,36-3,41 (m, 1H), 3,54-3,59 (m, 1H), 4,22-4,25 (m, 2H), 4,30-4,33 (m, 2H), 4,38 (br s, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,58 (br s, 1H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,8, 2H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 150 MHz, 343 K):d 27,78, 46,48, 46,84, 65,72, 72,81, 78,86, 92,94, 119,65, 124,83, 126,66, 127,25, 140,41, 143,48, 151,04, 155,51, 170,37.

15 La regioselectividad de las protecciones se determinó gracias a los análisis RMN (HMBC y HSQC). Se observó una señal clara en HMBC entre el CHa (4,25 ppm) y el CO del Fmoc que protege la amina en la posición a (155,5 ppm) probando así la regioselectividad de las protecciones.

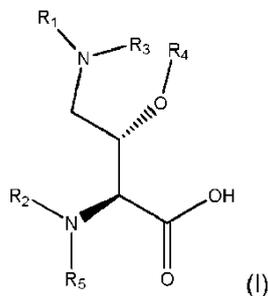
20 Análisis de Marfey: Rt = 96,19 min (2S, 3S), 100% (340 nm), $[M+H]^+$ = 695,15

Referencias

1. Reiner, R.; Eugster, C. H. *Helv. Chim. Acta* 1967, 50, 128.
2. Sicher, J.; Rajsner, M.; Rudinger, J; Eckstein, M.; Sorm, F. *Coll. Czech. Chem. Comm*; 1959, 24, 3719.
- 25 3. Stepan, A. F.; Nguyen, T.-T.; Anderson, D.; Liang, H.; Zhanshan, Q.; Magee, T. V. *Synlett* 2011, 2499.
4. Vassilev, V. P.; Uchiyama, T.; Kajimoto, T.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 4081.
5. Vidal, L.; Calveras, J.; Clapés, P.; Ferrer, P.; Caminal, G. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2005, 68, 489.
6. Shaw, K. J.; Luly, J. R.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4515.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis de compuestos de fórmula (I) siguiente:



5

en la que:

- R₁ y R₂ designan, independientemente el uno del otro, unos grupos protectores de las funciones aminas;
- R₃ designa un hidrógeno o un grupo protector de las funciones aminas y R₄ designa un hidrógeno o un grupo protector de las funciones hidroxilo, o R₃ y R₄ forman juntos un grupo seleccionado de entre -C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-, -C((CH₂)₄)-, -C((CH₂)₅)-, -CH(C₆H₅)-, -CH((*p*-OCH₃)C₆H₄)-, -CH((*m,p*-OCH₃)C₆H₃)- y -C(O)-;
- R₅ designa un hidrógeno, un radical alquilo, un radical arilo o un radical heteroarilo;

10

15

a partir de la 5-hidroxiectoína.

2. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, que comprende las etapas siguientes:

- (a) hidrólisis básica de la hidroxiectoína y desacetilación para conducir al ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxibutírico;
- (b) protección regioselectiva mediante un grupo R₁ de la función amina primaria en posición 4 del ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxibutírico obtenido en la etapa (a);
- (c) protección mediante un grupo R₂ de la función amina primaria en posición 2 del ácido obtenido en la etapa (b);
- (d) eventualmente protección de la función hidroxilo en posición 3 por un grupo R₄ y/o protección de la amina secundaria en posición 4 por un grupo R₃ del compuesto obtenido en la etapa (c) o protección de las funciones hidroxilo en posición 3 y amina secundaria en posición 4 para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que R₃ y R₄ forman juntos un grupo seleccionado de entre -C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-, -C((CH₂)₄)-, -C((CH₂)₅)-, -CH(C₆H₅)-, -CH((*p*-OCH₃)C₆H₄)-, -CH((*m,p*-OCH₃)C₆H₃)- y -C(O)-;
- (e) eventualmente N-alquilación o N-arilación en posición 2 del compuesto obtenido en la etapa (d) para obtener un compuesto de fórmula (I) en la que R₅ es un radical alquilo, un radical arilo o un radical heteroarilo;
- (f) recuperación del compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (c) o, llegado el caso, en la etapa (d) o (e).

30

35

40

3. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 2, en el que la hidrólisis y la desacetilación según la etapa (a) se realizan en presencia de por lo menos 7 equivalentes molares de una base fuerte durante por lo menos 18h a una temperatura superior o igual a 85°C.

45

4. Procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la hidrólisis según la etapa (a) se realiza en presencia de por lo menos un equivalente molar de una base fuerte durante por lo menos 3h30 a una temperatura superior o igual a 50°C seguida de una desacetilación por hidrólisis ácida a una temperatura de por lo menos 95°C durante por lo menos 1 hora.

50

5. Procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la protección regioselectiva de la función amina primaria en la posición 4 según la etapa (b) comprende las etapas siguientes:

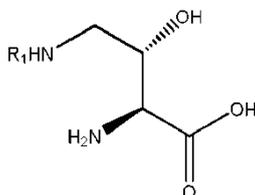
55

- (b1) preparación de un complejo de cobre poniendo en presencia el ácido 2,4-diamino-3-hidroxibutírico

obtenido en la etapa (a) con un compuesto seleccionado de entre $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, CuSO_4 , $\text{Cu}_2(\text{OH})_2\text{CO}_3$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y CuCO_3 ;

5 (b2) protección de la función amina primaria en posición 4 por un grupo R_1 ;

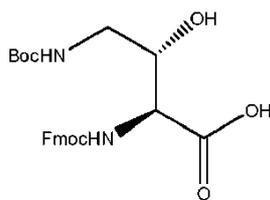
(b3) eventualmente, desacomplejación del cobre para obtener el compuesto de fórmula siguiente:



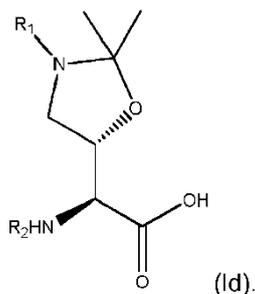
10 6. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 5, en el que la etapa (b2) consiste en la protección de la función amina primaria en posición 4 por un grupo Boc.

7. Procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la protección de la función amina primaria en posición 2 según la etapa (c) se realiza mediante reacción con FmocOSu.

15 8. Procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula siguiente:



20 9. Procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa (d) comprende la reacción del ácido obtenido en la etapa (c) con isopropilideno para conducir al compuesto de fórmula (Id) siguiente:



25 10. Procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) se obtiene con una pureza diastereoisomérica superior al 90%.

30 11. Procedimiento de síntesis del ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxicarboxílico a partir de la 5-hidroxiectoína.

12. Procedimiento de síntesis del ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxicarboxílico según la reivindicación 11, que comprende una hidrólisis básica de la hidroxiectoína y una desacetilación para conducir al ácido 2,4-diamino-3(S)-hidroxibutírico.

35

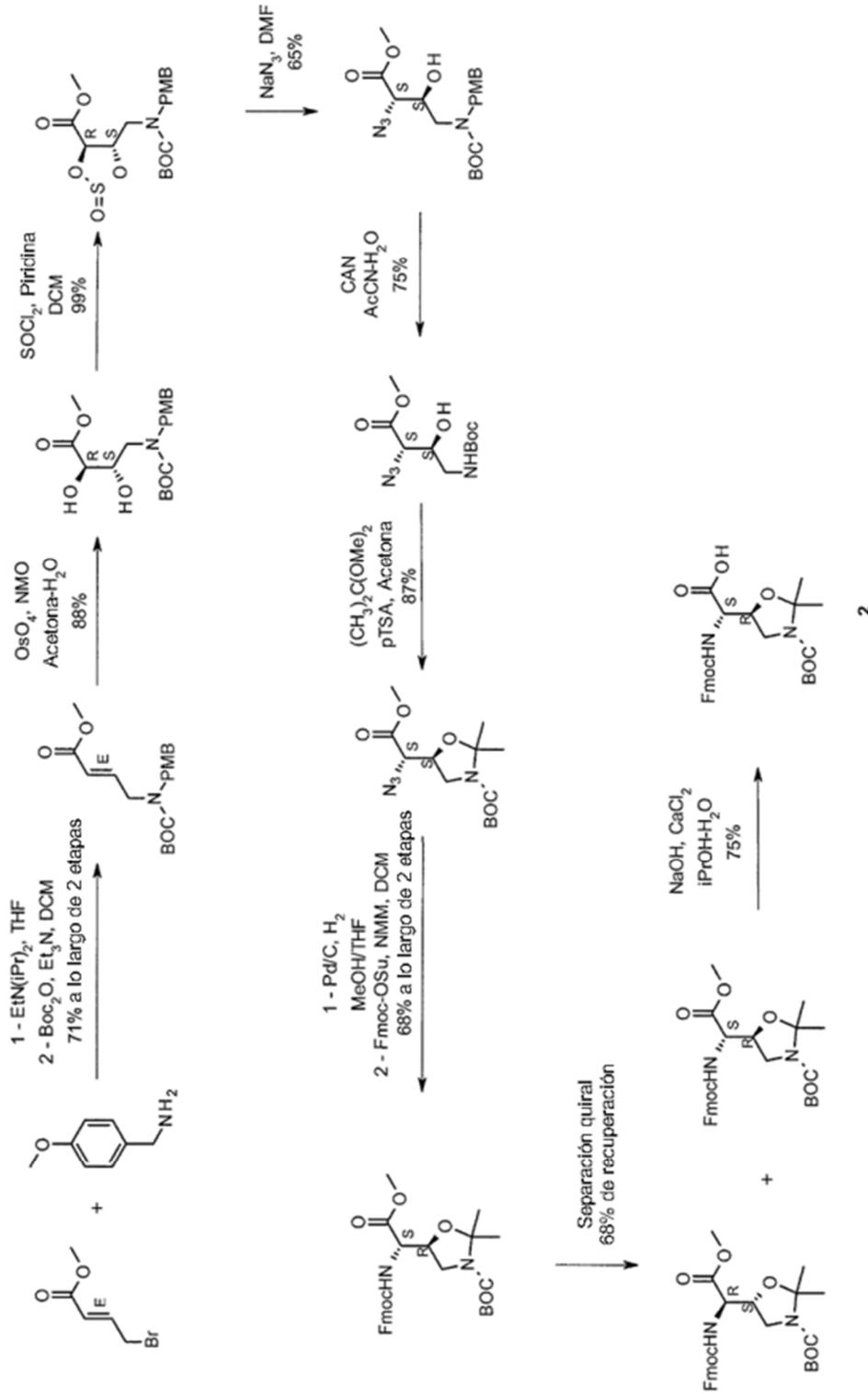


FIGURA 1