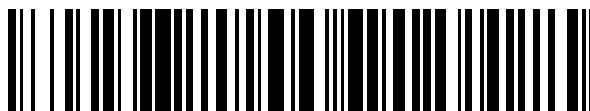


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 621**

51 Int. Cl.:

C07C 213/00 (2006.01)
C07C 215/28 (2006.01)
C07C 269/04 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01)
C07C 271/16 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01)
C07C 29/36 (2006.01)
C07C 33/46 (2006.01)
C07C 41/30 (2006.01)
C07C 43/178 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2013 PCT/CN2013/082817**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14032627**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2013 E 13832514 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2890672**

54 Título: **Procesos para preparar intermedios para la fabricación de inhibidores NEP**

30 Prioridad:

31.08.2012 CN 201210317827
18.07.2013 WO PCT/CN2013/079565

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ZHU, GUOLIANG;
YE, WENFA;
ZHENG, HUI;
QIAN, LINGFENG;
WEI, JUNHUI;
YANG, LIJUN;
LI, YUNGUANG y
LUO, LIJUN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 685 621 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

Procesos para preparar intermedios para la fabricación de inhibidores NEP

Antecedentes de la invención

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

10 Los péptidos natriuréticos auriculares (ANP) endógenos, también denominados factores natriuréticos auriculares (ANF) tienen funciones diuréticas, natriuréticas y vaso-relajantes en los mamíferos. Los péptidos de ANF naturales se inactivan metabólicamente, en particular mediante una enzima degradadora que se ha reconocido que corresponde a la enzima endopeptidasa neutra (NEP, EC 3.4.24.11), también responsable, por ejemplo, de la inactivación metabólica de las encefalinas.

15 Se conocen los derivados de ácido fosfónico sustituidos por biarilo, que son útiles como inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), por ejemplo, como inhibidores de la enzima que degrada el ANF en los mamíferos, para prolongar y potenciar las propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras del ANF en los mamíferos, mediante la inhibición de la degradación del mismo hasta metabolitos menos activos. Por consiguiente, los inhibidores de la NEP son en particular útiles para el tratamiento de las condiciones y los trastornos que respondan a la inhibición de la endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11), en particular de los trastornos cardiovasculares, tales como hipertensión, insuficiencia renal incluyendo edema y retención de sal, edema pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva.

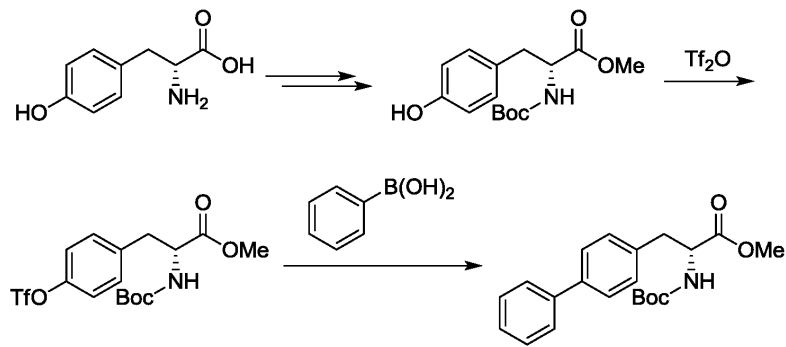
20 Otros inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) y su síntesis se describen en la Patente de EE.UU. N.º 4.722.810, Patente de EE.UU. N.º 5.223.516, Patente de EE.UU. N.º 4.610.816, Patente de EE.UU. N.º 4.929.641, Solicitud de Patente Sudafricana Número 84/0670, documento UK 69578, Patente de EE.UU. N.º 5.217.996, documento EP 0306879, documento EP 0449523, documento GB 02218983, documento WO 92/14706, documento JP 06234754, documento EP 0361365, documento WO 90/09374, documento JP 07157459, documento WO 94/15908, Patente de EE.UU. N.º 5.273.990, Patente de EE.UU. N.º 5.294.632, Patente de EE.UU. N.º 5.250.522, documento EP 0636621, documento WO 93/09101, documento EP 0511940, documento WO 93/10773 y Patente de EE.UU. N.º 5.217.996. Los inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) típicamente se preparan utilizando los derivados N-acílicos de bifenil-alanina como los intermedios clave, preferentemente los derivados N-acílicos de bifenil-alanina enantioméricamente puros, tales como el ácido (S)-2-acil-amino-3-bifenil-propanoico.

30 Por ejemplo, la Patente el documento US 5.217.996 describe derivados de amida de ácido 4-amino-butírico sustituidos por biarilo, los cuales son útiles como inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), por ejemplo, como inhibidores de la enzima que degrada el ANF en los mamíferos. El documento US 5 217 996 da a conocer la preparación del etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico. En la preparación del compuesto mencionado, el etil-éster del ácido N-terbutoxi-carbonil-(4R)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-2-metil-2-butanoico se hidrogena en la presencia de paladio sobre carbón.

35 El documento WO 2009/090251 se refiere a una ruta de reacción para la preparación del compuesto de etil-éster del ácido N-terbutoxi-carbonil-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-2-metil-butanoico, o de una sal del mismo, en donde una etapa de hidrogenación alternativa proporciona una mejor diaestereo-selectividad, comparándose con aquella obtenida en el documento US 5.217.996.

40 Típicamente, los métodos sintéticos para preparar los derivados de bifenil-alanina anteriormente mencionados en una forma enantioméricamente pura, utilizan materiales de partida costosos, tales como d-tirosina no natural. Más aún, estos métodos requieren del uso de anhídrido trifluoro-metan-sulfónico, el cual también es costoso, para activar el hidroxilo fenólico con el objeto de llevar a cabo la reacción de acoplamiento de arilo que conduce a la estructura de bifenilo deseada. Un ejemplo de este planteamiento sintético se describe en J. Med. Chem. 1995, 38, 1689-1700.

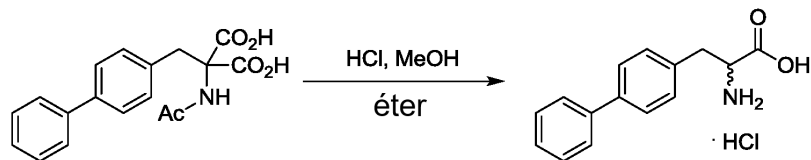
45 El siguiente Esquema 1 ilustra uno de estos métodos:



Esquema 1

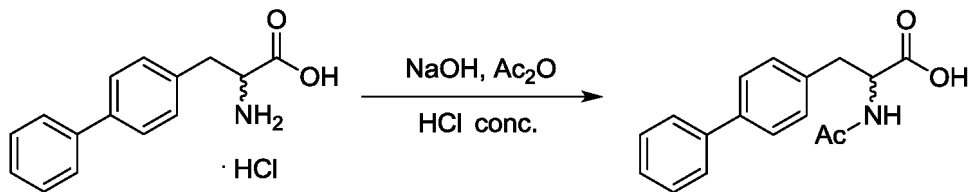
Otro método para la preparación del ácido 2-acetil-amino-3-bifenil-propanoico se reporta en Chemical and Pharmaceutical Bulletin 1976, 24, 3149-3157. Este método comprende las etapas i) y ii) ilustradas a continuación:

5 Etapa i)



Esquema 2

Etapa ii)



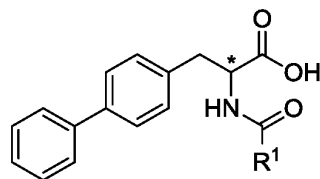
10

Esquema 2 (continuación)

Un inconveniente de este proceso es que el grupo acetilo se retira en las condiciones de reacción de la primera etapa y, por consiguiente, es necesario una etapa química adicional para volverlo a introducir. Esta retirada de acetilo indeseada por consiguiente hace que el proceso no sea atractivo. Más aún, este proceso no proporciona medios para obtener el ácido 2-acil-amino-3-bifenil-propanoico enantioméricamente puro sin una resolución adicional del racemato, por ejemplo, mediante la formación de sal con una amina quiral, o mediante resolución enzimática.

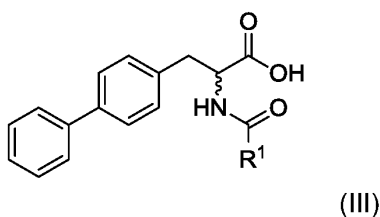
15

El documento WO 2010/081410 describe un método para obtener un compuesto quiral enantioméricamente puro de fórmula (I):

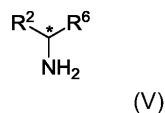


(I)

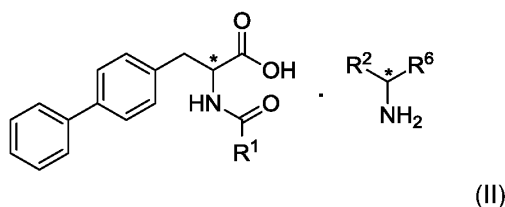
en donde este método comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



con una amina quiral de fórmula (V)



y resolver la mezcla diaestereomérica resultante de un compuesto de fórmula (II):



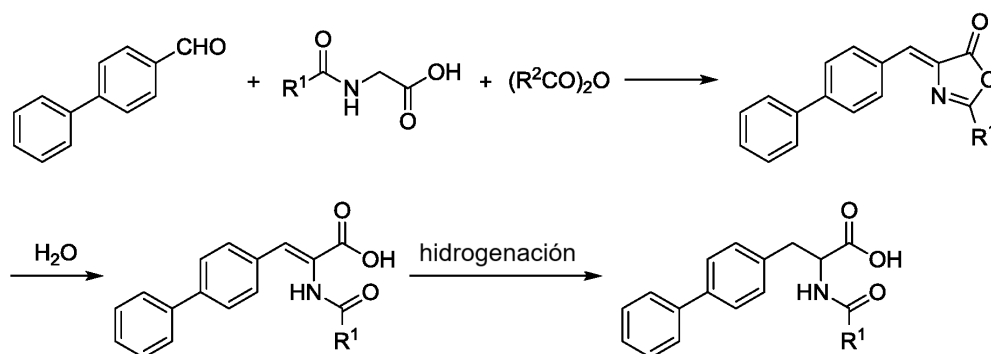
5

por medio de cristalización.

Sin embargo, una desventaja importante de cualquier resolución quiral de racematos comparándose con una síntesis asimétrica directa de uno de los enantiómeros, es que el rendimiento no puede alcanzar más del 50 % como máximo. Aunque en algunos casos es posible la epimerización del enantiómero indeseado y su re-sometimiento a resolución, en términos generales se requieren etapas de procesamiento adicionales y la creación por consiguiente de una carga adicional.

10

Un método alternativo para la preparación de una *N*-acil-bifenil-alanina se describe en el documento WO 2011/035569 y se ilustra en el Esquema 3 a continuación.



15

Esquema 3

Sin embargo, el proceso sintético como se resume en el esquema 3 incluye una etapa de hidrogenación catalítica. El inconveniente de la hidrogenación es que el catalizador requerido casi siempre es un metal precioso, tal como paladio o platino. En las reacciones de hidrogenación no estereoselectiva, el metal se embebe como partículas finas en carbón activado (un intervalo común es una carga de metal del 1 al 5 %). Este material se utiliza después para la reacción de hidrogenación. Debido a que muchos compuestos orgánicos pueden adherirse al carbón activado, con frecuencia no se puede volver a utilizar el catalizador para la hidrogenación sin un extenso reciclaje, aislamiento y tratamiento del metal precioso. Además, se obtiene el producto deseado como la mezcla racémica bajo estas condiciones, con las desventajas asociadas de las síntesis no estereoselectivas descritas anteriormente. Con el objeto de lograr las hidrogenaciones estereoselectivas mientras que se utilizan catalizadores quirales de metales, es necesario utilizar un ligando asimétrico con el objeto de inducir selectividad. Sin embargo, los ligandos asimétricos comúnmente utilizados con frecuencia son solamente accesibles mediante complejas rutas sintéticas y/o son muy

20

25

costosos, contribuyendo, por consiguiente, de una manera significativa a los costos totales de la reacción. Como un resultado, las reacciones de hidrogenación tanto no estereoselectivas como estereoselectivas a grandes escalas son inconvenientes desde una perspectiva económica.

En consecuencia, existe una necesidad del desarrollo de una síntesis alternativa de los derivados N-acílicos de bifeníl-alanina y de los intermedios relacionados útiles en la preparación de los derivados de amida de ácido 4-amino-butírico sustituidos por biarilo, los cuales actúan como inhibidores de NEP, preferentemente de los derivados N-acílicos de bifeníl-alanina enantioméricamente puros y de los intermedios relacionados, cuya síntesis se puede utilizar a una escala comercial y la cual elimina los inconvenientes anteriormente mencionados de los procesos de la técnica anterior. Por consiguiente, el objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo proceso para la preparación de los derivados N-acílicos de bifeníl-alanina y de los intermedios relacionados, tales como el 3-bifeníl-2-amino-propan-1-ol y los derivados N-acílicos del mismo útiles en la preparación de los inhibidores de NEP, preferentemente los derivados N-acílicos de bifeníl-alanina enantioméricamente puros y los intermedios relacionados, lo cual es adecuado a una escala comercial.

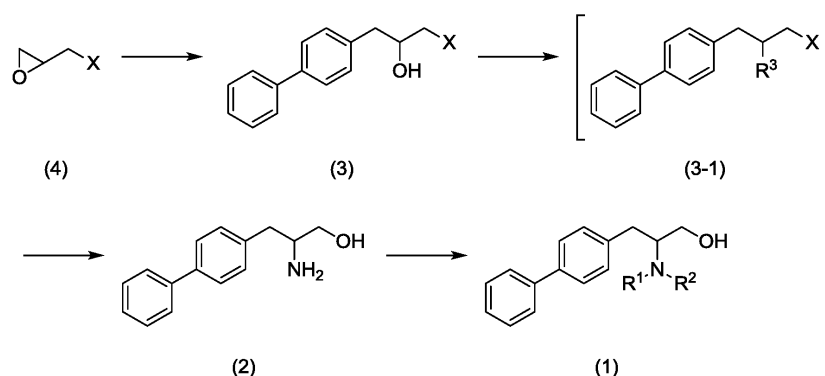
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de los derivados N-acílicos de bifeníl-alanina y de los intermedios relacionados, tales como 3-bifeníl-2-amino-propan-1-ol y los derivados N-acílicos del mismo, preferentemente los derivados N-acílicos de bifeníl-alanina enantioméricamente puros y los intermedios relacionados, el cual es adecuado a una escala comercial mediante la preparación de los derivados de 3-bifeníl-2-amino-propan-1-ol enantioméricamente puros utilizando un método simple y de bajo costo, con una epihalohidrina quiral.

El 3-bifeníl-2-amino-propan-1-ol enantioméricamente puro y sus derivados N-acílicos, son intermedios útiles en la síntesis de los inhibidores de NEP, tales como los derivados de amida de ácido 4-amino-butírico sustituidos por biarilo. El 3-bifeníl-2-amino-propan-1-ol enantioméricamente puro y sus derivados N-acílicos se pueden oxidar hasta los ácidos respectivos, es decir, el derivado N-acílico de bifeníl-alanina, o bien se pueden utilizar directamente en la síntesis de los inhibidores de NEP mediante los procesos conocidos.

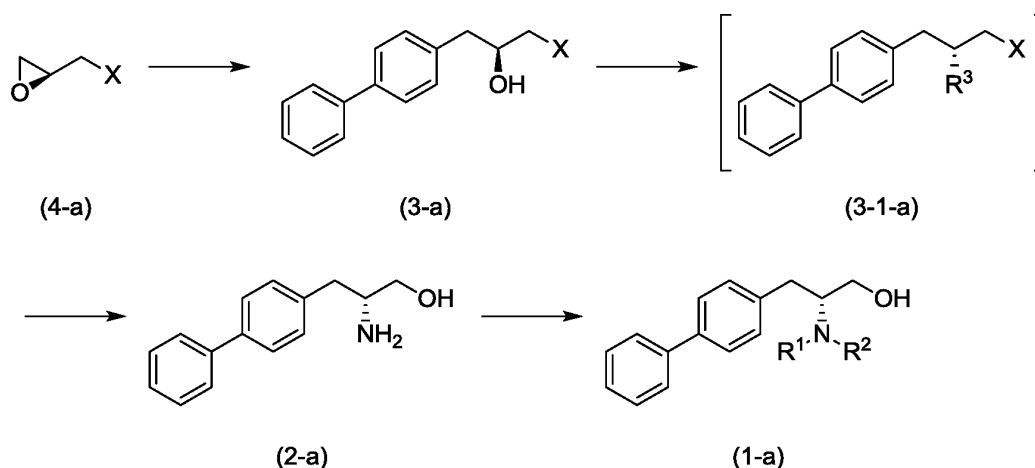
El nuevo proceso de acuerdo con la presente invención, para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo, de fórmula (1-a) o una sal del mismo, o de fórmula (1-b) o una sal del mismo, como se definen en el presente documento, se resume en el Esquema 4, Esquema 5 y Esquema 6, respectivamente. El proceso de acuerdo con la presente invención, se caracteriza por el uso de una epihalohidrina, preferentemente una epihalohidrina quiral, con el objeto de preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (1), o una sal del mismo, de fórmula (1-a) o una sal del mismo, o de fórmula (1-b) o una sal del mismo, preferentemente de fórmula (1-a).

Las ventajas del proceso de la presente invención son el bajo número de etapas de reacción, la preparación de compuestos enantioméricamente puros, el coste comparablemente bajo y su aplicabilidad a una escala comercial.



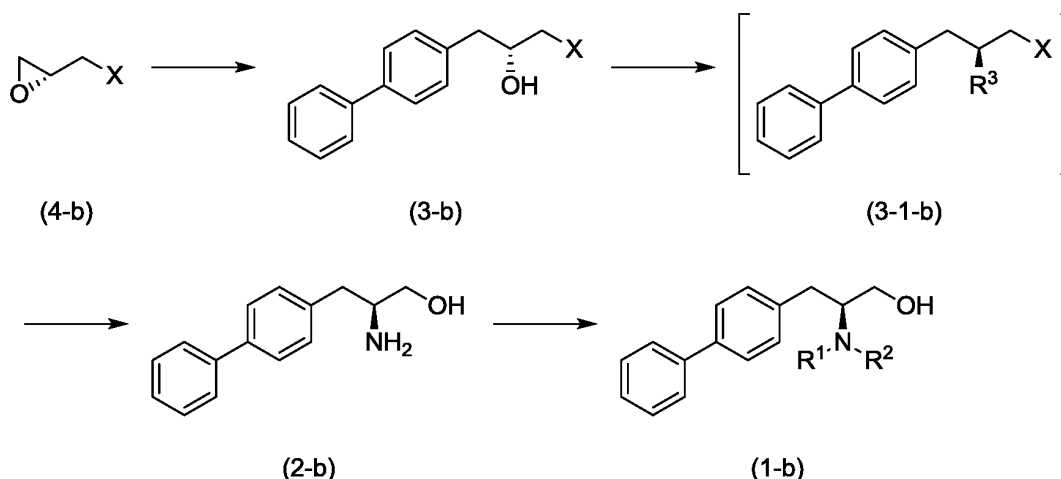
Esquema 4

El Esquema 4 se refiere a una realización de la invención en donde un compuesto de fórmula (4), como se describe en el presente documento, se convierte en un compuesto de fórmula (1), o en una sal del mismo, en donde X es halógeno o alcoxi, R¹ y R² son independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define en el presente documento más adelante, en donde al menos uno de R¹ o R² es un grupo protector de nitrógeno y R³ es un grupo imidilo o un grupo azida, como se describe en el presente documento más adelante.



Esquema 5

5 En una realización de acuerdo con el Esquema 5, un compuesto de fórmula (4-a), como se describe en el presente documento, se convierte en un compuesto de fórmula (1-a), o en una sal del mismo, en donde X es halógeno o alcoxi, R¹ y R² son independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define en el presente documento más adelante, en donde al menos uno de R¹ o R² es un grupo protector de nitrógeno y R³ es un grupo imidilo o un grupo azida, como se describe en el presente documento más adelante.



Esquema 6

10 Alternativamente, como se ilustra en el Esquema 6, un compuesto de fórmula (4-b), como se describe en el presente documento, se convierte en un compuesto de fórmula (1-b), o en una sal del mismo, en donde X es halógeno o alcoxi, R¹ y R² son independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define en el presente documento más adelante, en donde al menos uno de R¹ o R² es un grupo protector de nitrógeno y R³ es un grupo imidilo o un grupo azida, como se describe en el presente documento más adelante.

15 En los esquemas de reacción anteriormente mencionados, un compuesto de fórmula (4), también conocido como epihalohidrina, puede seleccionarse del grupo que consiste en epifluorohidrina, epiclorohidrina, epibromohidrina o epiyodohidrina, preferentemente la epihalohidrina es epiclorohidrina.

20 En una realización preferida de la invención dicha epihalohidrina es una epihalohidrina quiral que tiene una configuración (S) o (R) de fórmula general (4-a) o (4-b), respectivamente, preferentemente una configuración (S) de fórmula (4-a).

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1-a) o de una sal del mismo, como se muestra en el Esquema 5, en donde el compuesto de partida de

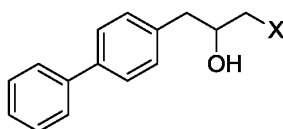
fórmula (4-a) es una (S)-epihalohidrina seleccionada del grupo que consiste en (S)-epifluorohidrina, (S)-epiclorohidrina, (S)-epibromohidrina y (S)-epiyodohidrina. La (S)-epihalohidrina más preferida es (S)-epiclorohidrina.

Descripción detallada de la invención

5 Las siguientes secciones describen las etapas del proceso individuales como se ilustran en los Esquemas 4, 5 y 6 anteriores.

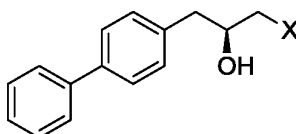
I. Preparación de un compuesto de fórmula (3) o una sal del mismo

10 Esta sección se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula (3) o de una sal del mismo, preferentemente de fórmula (3-a) o una sal del mismo como se define en el presente documento, en donde un compuesto de fórmula (4), preferentemente de fórmula (4-a) como se define en el presente documento, se hace reaccionar con un compuesto bifenílico, para obtener un compuesto de fórmula (3) o una sal del mismo, preferentemente de fórmula (3-a) o una sal del mismo. Este proceso como tal no es parte de la invención actualmente reivindicada. En consecuencia, en un aspecto, se desvela en el presente documento un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (3), o de una sal del mismo:



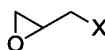
(3)

15 en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente terc-butilo; preferentemente en donde el compuesto de fórmula (3) es de fórmula (3-a)



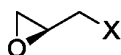
(3-a)

en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente terc-butilo; que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4),



(4)

20 en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente terc-butilo; preferentemente en donde el compuesto de fórmula (4) es de fórmula (4-a)



(4-a)

25 en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente terc-butilo; con un compuesto bifenílico, para obtener un compuesto de fórmula (3) o una sal del mismo, preferentemente de fórmula (3-a) o una sal del mismo.

En otra realización de la presente divulgación, la configuración del compuesto de fórmula (4) es un compuesto de fórmula (4-b), como se describe anteriormente en el presente documento y la configuración del compuesto de fórmula (3) es un compuesto de fórmula (3-b) como se describe anteriormente en el presente documento.

30 En una realización preferida el compuesto bifenílico está activado. Un método adecuado para la activación es la preparación de un complejo organometálico que comprende un ligando de bifenilo. Los compuestos bifenílicos activados preferidos incluyen, pero no se limitan a, haluro de bifenil-magnesio o di-(bifenil)-magnesio (reactivos de Grignard). Los haluros adecuados generalmente son cloruro, bromuro y yoduro, en donde se prefiere esencialmente el bromuro.

Algunos ejemplos adicionales para los compuestos bifenílicos activados son bifenil-litio, bifenil-cuprato (cupratos de orden inferior y superior) y bifenil-zinc.

En una realización de la presente divulgación, el compuesto bifenílico activado es bromuro de bifenil-magnesio. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo utilizando bromuro de bifenil-magnesio como el compuesto bifenílico.

- 5 Preferentemente, el bromuro de bifenil-magnesio se genera a partir de 4-bromo-bifenilo y magnesio metálico, preferentemente polvo de magnesio metálico. El magnesio podría necesitar ser activado, por ejemplo, mediante la adición de una pequeña cantidad de yodo o de dibromo-etano a la mezcla de reacción.

Estos compuestos pueden utilizarse individualmente o en presencia de otro metal, por ejemplo, cobre, zinc, paladio, platino, hierro, iridio o rutenio.

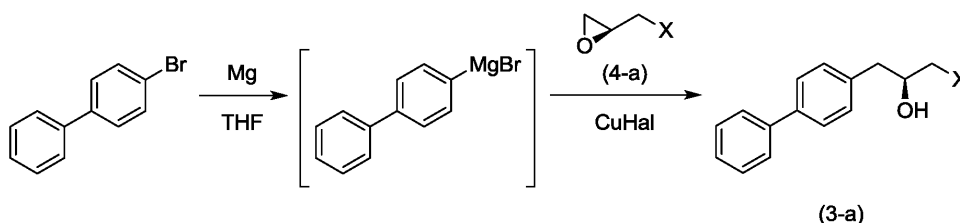
- 10 Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en la presencia de cobre(I), es decir, cupratos, por ejemplo, mediante la adición de yoduro cuproso a la mezcla de reacción.

Preferentemente, la reacción se lleva a cabo utilizando bromuro de bifenil-magnesio como el compuesto bifenílico y en la presencia de iones de cobre(I).

- 15 En términos generales, se utilizan de 0,1 a 0,5 equivalentes molares del compuesto bifenílico, preferentemente del haluro de bifenil-magnesio o di-(bifenil)-magnesio, con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula (4). Preferentemente se utilizan de 0,2 a 0,4, más preferentemente 0,25, 0,3, 0,35 o 0,4 equivalentes molares del compuesto bifenílico, preferentemente del haluro de bifenil-magnesio o di-(bifenil)-magnesio, con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula (4).

- 20 En una realización preferida, la reacción de un compuesto de fórmula (4), preferentemente de fórmula (4-a), para proporcionar un compuesto de fórmula (3) o una sal del mismo, preferentemente de fórmula (3-a) o una sal del mismo puede describirse como una apertura de anillo de epóxido regioselectiva utilizando un reactivo de Grignard preparado a partir de un compuesto de bifenilo. La reacción es análoga a la adición de Grignard descrita en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5238-5241 y basándose en la reacción como se da a conocer en Heterocycles, 1989, 29, 1825-1828 y como se da a conocer en la Patente Belga BE667341.

- 25 Una realización preferida para llevar a cabo esta etapa de acuerdo con la presente divulgación se ilustra en el siguiente Esquema 7.



Esquema 7

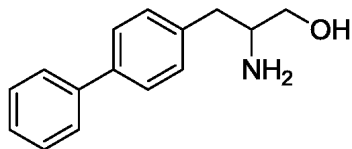
- 30 Como se ilustra en el Esquema 7, el compuesto de fórmula (3-a) se obtiene mediante una reacción de Grignard que comprende hacer reaccionar 4-bromo-bifenilo y magnesio metálico en tetrahidrofurano y después hacer reaccionar el bromuro de 4-bifenil-magnesio obtenido con un compuesto de fórmula (4-a), en donde X es Cloro o terc-butoxi, en presencia de un haluro cuproso (I), preferentemente yoduro cuproso, como el catalizador.

II. Preparación de un compuesto de fórmula (2) o de una sal del mismo

- 35 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula (2), o de una sal del mismo, preferentemente de fórmula (2-a) o una sal del mismo como se define en el presente documento, en donde un compuesto de fórmula (3) o una sal del mismo, preferentemente de fórmula (3-a) o una sal del mismo como se define en el presente documento, se hace reaccionar con un nucleófilo de nitrógeno para obtener un compuesto de fórmula (2) o una sal del mismo, preferentemente de fórmula (2-a) o una sal del mismo. Un proceso de la técnica anterior en donde un compuesto de fórmula (2) se obtiene mediante la reducción de un grupo de ácido carboxílico correspondiente al alcohol se conoce de Chang et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 22, 2012, 1208-1212.

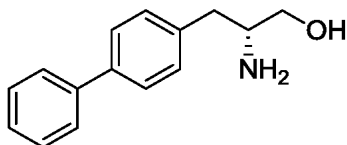
En consecuencia, en un aspecto, el objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de un

compuesto de fórmula (2), o de una sal del mismo,



(2)

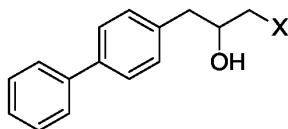
preferentemente en donde el compuesto de fórmula (2) es de fórmula (2-a) o una sal del mismo



(2-a)

5 que comprende las etapas de

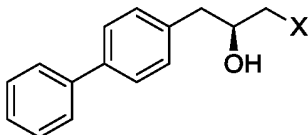
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3), o una sal del mismo



(3)

en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente terc-butilo;

10 preferentemente en donde el compuesto de fórmula (3) es de fórmula (3-a) o una sal del mismo



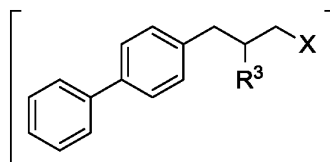
(3-a)

en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente terc-butilo;

15 con un nucleófilo de nitrógeno en condiciones de Mitsunobu, en donde dicho nucleófilo de nitrógeno es una imida o una azida;

(b)

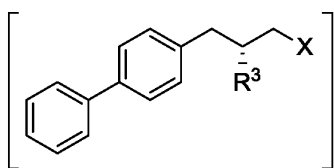
(i) la conversión del compuesto intermedio de imida resultante de fórmula (3-1) o una sal del mismo,



(3-1)

en donde R3 es una imida,

20 preferentemente en donde el compuesto de fórmula (3-1) es de fórmula (3-1-a) o una sal del mismo,

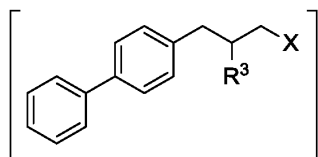


(3-1-a)

en donde R3 es imida,
mediante hidrólisis o mediante el tratamiento con hidrazina para obtener un compuesto de fórmula (2) o una
sal del mismo, preferentemente de fórmula (2-a) o una sal del mismo,

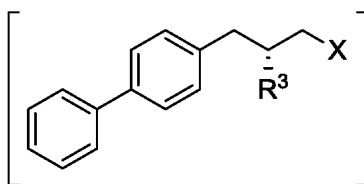
5

o
(ii) la reducción del compuesto de azida intermedio resultante de fórmula (3-1) o de una sal del mismo,



(3-1)

en donde R3 es azida,
preferentemente en donde el compuesto de fórmula (3-1) es de fórmula (3-1-a) o una sal del mismo,



(3-1-a)

10

en donde R3 es azida,
para obtener un compuesto de fórmula (2) o una sal del mismo, preferentemente de fórmula (2-a) o una sal
del mismo.

15 En una realización de la invención, la configuración del compuesto de fórmula (3) es un compuesto de fórmula (3-b),
como se describe anteriormente en el presente documento, la configuración de un compuesto de fórmula (3-1) es un
compuesto de fórmula (3-1-b), como se describe en el presente documento y la configuración del compuesto de
fórmula (2) es un compuesto de fórmula (2-b) como se describe anteriormente en el presente documento.

20 La reacción de Mitsunobu es una reacción de sustitución estereoespecífica de alcoholes primarios o secundarios
con nucleófilos. En particular esta reacción es una condensación rédox en condiciones suaves con inversión
completa de la estereoquímica de Walden. La reacción de Mitsunobu es mediada por una combinación de un
compuesto de fósforo(III) y un azodicarboxilato de dialquilo.

25 Los compuestos de fósforo(III) adecuados son fosfinas o iluros. Las fosfinas adecuadas para el proceso de la
presente invención incluyen, pero no se limitan a, trifenil-fosfina, tri-n-butil-fosfina, trimetil-fosfina, difenil-(2-piridil)-
fosfina, (4-dimetil-amino-fenil)-difenil-fosfina, tris-(4-dimetil-amino-fenil)-fosfina, 1,2-difenil-fosfino-etano y difenil-(p-
ferrocenil-fenil)-fosfina. Los iluros adecuados para utilizarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a,
(ciano-metilen)-tributil-fosforano (CMBP) y (ciano-metilen)-trimetil-fosforano (CMMP).

En una realización preferida de la invención, el compuesto de fósforo(III) es una fosfina. En una realización, esta
fosfina se selecciona a partir de trifenil-fosfina o tri-n-butil-fosfina. Preferentemente esta fosfina es trifenil-fosfina.

30 El azodicarboxilato de dialquilo se puede seleccionar a partir de, pero no limitándose a, azodicarboxilato de dietilo
(DEAD), azodicarboxilato de di-isopropilo (DIAD), azodicarboxilato de diterc-butilo (DTBAD), 1,1'-(azodicarbonil)-
dipiperidina (ADDP), 4,7-dimetil-3,5,7-hexahidro-1,2,4,7-tetrazocina-3,8-diona (DHTD), azodicarboxilato de di-p-
cloro-bencilo (DCAD), N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida (TMAD), N,N,N',N'-tetraisopropil-azo-di-carboxamida
(TIPA).

En una realización, el azodicarboxilato de dialquilo se selecciona a partir de azodicarboxilato de dietilo (DEAD),

azodicarboxilato de di-isopropilo (DIAD). Preferentemente el azodicarboxilato de dialquilo es azodicarboxilato de dietilo (DEAD).

5 El nucleófilo de nitrógeno es un compuesto ácido que contiene un grupo N-H con una pka < 15, preferentemente con una pka < 11. En una realización, el nucleófilo de nitrógeno es una imida o una azida. Las imidas adecuadas se seleccionan a partir de, pero no se limitan a, ftalimida opcionalmente sustituida, succinimida opcionalmente sustituida, naftalimida opcionalmente sustituida, o maleinimida opcionalmente sustituida. De una manera alternativa, el nucleófilo de nitrógeno es una azida seleccionada a partir de, pero no limitándose a, ácido hidrazoico o cualquiera de sus fuentes alternativas, tales como trimetil-silil-azida, difenil-fosforil-azida (DPPA) o azida de zinc(II), azida de sodio, o nicotinoil-azida.

10 En una realización preferida de la invención el nucleófilo de nitrógeno es succinimida.

En otra realización preferida de la invención el nucleófilo de nitrógeno es ftalimida.

Un disolvente adecuado de la reacción de Mitsunobu puede seleccionarse de tetrahidrofurano, tolueno, benceno, dimetil-formamida, dietil-éter, acetonitrilo, acetato de etilo, dicloro-metano y 1,4-dioxano. En una realización preferida de la invención el disolvente es tolueno.

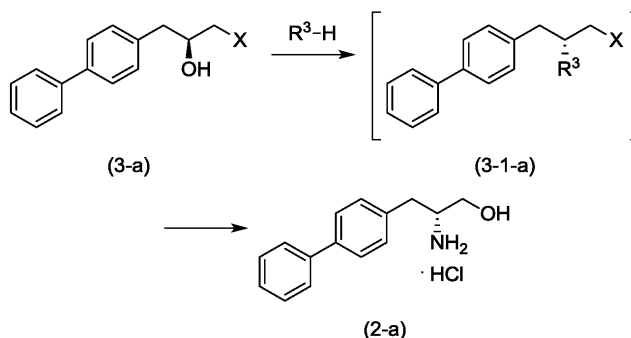
15 La reacción de Mitsunobu se lleva a cabo típicamente a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 25 °C.

20 Un compuesto de imida intermedio de fórmula (3-1) o una sal del mismo o de fórmula (3-1-a) o una sal del mismo, o de fórmula (3-1-b) o una sal del mismo, se puede convertir en un compuesto de fórmula (2) o una sal del mismo, preferentemente de fórmula (2-a) o una sal del mismo, o de fórmula (2-b) o una sal del mismo, mediante hidrólisis, por ejemplo, el uso de un ácido en la presencia de agua. Los ácidos adecuados son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoro-acético, ácido sulfúrico o ácido oxálico. De una manera alternativa, la hidrólisis de la imida se puede llevar a cabo mediante el uso de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio o carbonato de potasio. Preferentemente, el ácido inorgánico se selecciona a partir de ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y la base inorgánica se selecciona a partir de carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, e hidróxido de potasio.

25 En otra realización de la invención el compuesto de imida intermedio de fórmula (3-1) o una sal del mismo o de fórmula (3-1-a) o una sal del mismo, o de fórmula (3-1-b) o una sal del mismo, puede convertirse hasta un compuesto de fórmula (2) o una sal del mismo, preferentemente de fórmula (2-a) o una sal del mismo, o de fórmula (2-b) o una sal del mismo, mediante su tratamiento con hidrazina.

30 Un compuesto de azida intermedio de fórmula (3-1) o una sal del mismo, o de fórmula (3-1-a) o una sal del mismo, o de fórmula (3-1-b) o una sal del mismo, se puede convertir hasta un compuesto de fórmula (2) o una sal del mismo, preferentemente de fórmula (2-a) o una sal del mismo, o de fórmula (2-b) o una sal del mismo, mediante reducción, por ejemplo, con borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, trifenil-fosfina y la hidrólisis posterior, H₂ y paladio sobre carbón, cloruro estanoso, cloruro de zinc y amonio, diyoduro de samario, o hidruro de dicloro-indio.

35 Una realización preferida para llevar a cabo esta etapa de la invención se ilustra en el siguiente Esquema 8.



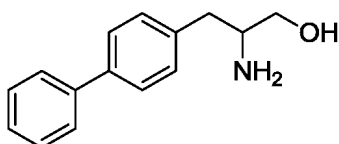
Esquema 8

40 Como se ilustra en el esquema 8, en una primera etapa, un compuesto de fórmula (3-a), en donde X es Cloro o terc-butoxi - preferentemente obtenido de acuerdo con la reacción como se estipula en el Esquema 7 - se hace reaccionar en condiciones de Mitsunobu con un compuesto de imida de fórmula R³-H seleccionado de succinimida y

ftalimida, en presencia de trifenil-fosfina y un compuesto de azodicarboxilato de dialquilo en un disolvente orgánico para suministrar un compuesto de fórmula (3-1-a), en donde R3 es succinimidilo o ftalimidilo. Preferentemente, el compuesto de azodicarboxilato de dialquilo es azodicarboxilato de dietilo (DEAD). Preferentemente, el disolvente orgánico se selecciona de tolueno, acetato de etilo, tetrahidrofurano y dicloro-metano. En una segunda etapa, el compuesto obtenido de fórmula (3-1-a), en donde X es Cloro o terc-butoxi y R3 es succinimidilo o ftalimidilo, se hidroliza en presencia de un ácido inorgánico o de una base inorgánica, para obtener un compuesto de fórmula (2-a). Dicho ácido inorgánico se selecciona por ejemplo de ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y dicha base inorgánica se selecciona por ejemplo a partir de carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Preferentemente, el ácido inorgánico es ácido clorhídrico y la base inorgánica es carbonato de sodio. Si la hidrólisis se lleva a cabo con la base, el producto obtenido se trata posteriormente con ácido clorhídrico, con el objeto de obtener la sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (2-a).

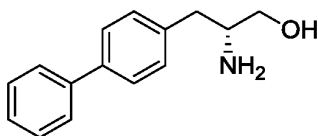
III. Preparación de un compuesto de fórmula (1) o de una sal del mismo

En un aspecto adicional, la presente divulgación se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula (1), o de una sal del mismo, preferentemente de fórmula (1-a) o una sal del mismo, como se define en el presente documento, en donde un compuesto de fórmula (2) o una sal del mismo, o de fórmula (2-a) o una sal del mismo, como se define en el presente documento, se convierte en un compuesto de fórmula (1), o en una sal del mismo, preferentemente de fórmula (1-a) o una sal del mismo, en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define en el presente documento más adelante, en donde al menos uno de R1 o R2 es un grupo protector de nitrógeno. Este proceso como tal no es parte de la invención actualmente reivindicada. En consecuencia, en un aspecto de la presente un compuesto de la fórmula (2), o una sal del mismo,



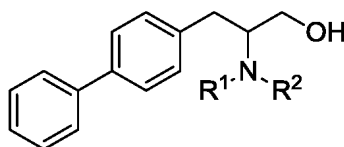
(2)

preferentemente en donde el compuesto de fórmula (2) es de fórmula (2-a) o una sal del mismo



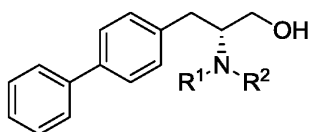
(2-a)

25 puede convertirse en un compuesto de fórmula (1), o en una sal del mismo,



(1)

en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, en donde al menos uno de R1 o R2 es un grupo protector de nitrógeno, preferentemente en donde el compuesto de fórmula (1) es de fórmula (1-a)



(1-a)

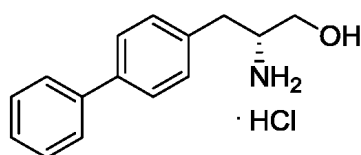
30 en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, en donde al menos uno de R1 o R2 es un grupo protector de nitrógeno.

La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con los métodos convencionales de química orgánica conocidos en la materia, en particular se hace referencia a los métodos convencionales que introducen un grupo protector de nitrógeno, como se describen en J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Cuarta Edición, Wiley, Nueva York, 2007 y en Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", segunda Edición, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000.

5

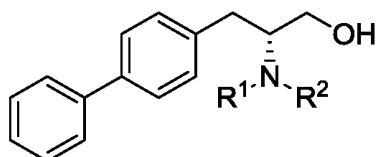
En una realización de la presente la configuración del compuesto de fórmula (2) es un compuesto de fórmula (2-b), como se describe anteriormente en el presente documento y la configuración del compuesto de fórmula (1) es un compuesto de fórmula (1-b) como se describe anteriormente en el presente documento.

10 En una realización particular del mismo, una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (2-a)



(2-a)

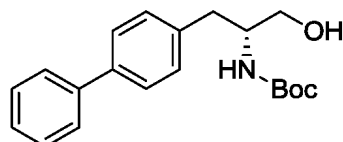
se convierte en un compuesto de fórmula (1-a), o en una sal del mismo,



(1-a)

en donde R1 es hidrógeno y R2 es terc-butoxi-carbonilo, es decir, (1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroxi-propan-2-il)-carbamato de (*R*)-terc-butilo de la siguiente fórmula (1-a)*:

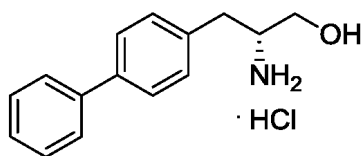
15



(1-a)*

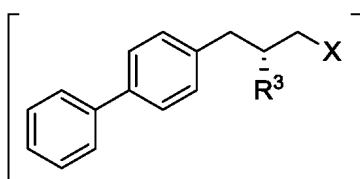
mediante la reacción con dicarbonato de dterc-butilo.

En una realización particular del proceso anterior, la sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (2-a)



(2-a)

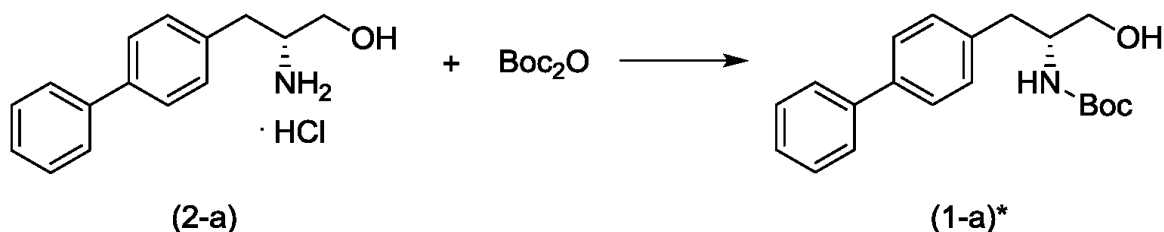
20 se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (3-1-a)



(3-1-a)

en donde X es Cloro o terc-butoxi y R3 es succinimidilo o ftalimidilo, mediante hidrólisis con ácido clorhídrico.

Una realización preferida para llevar a cabo esta etapa de acuerdo con la presente divulgación se ilustra en el siguiente Esquema 9:



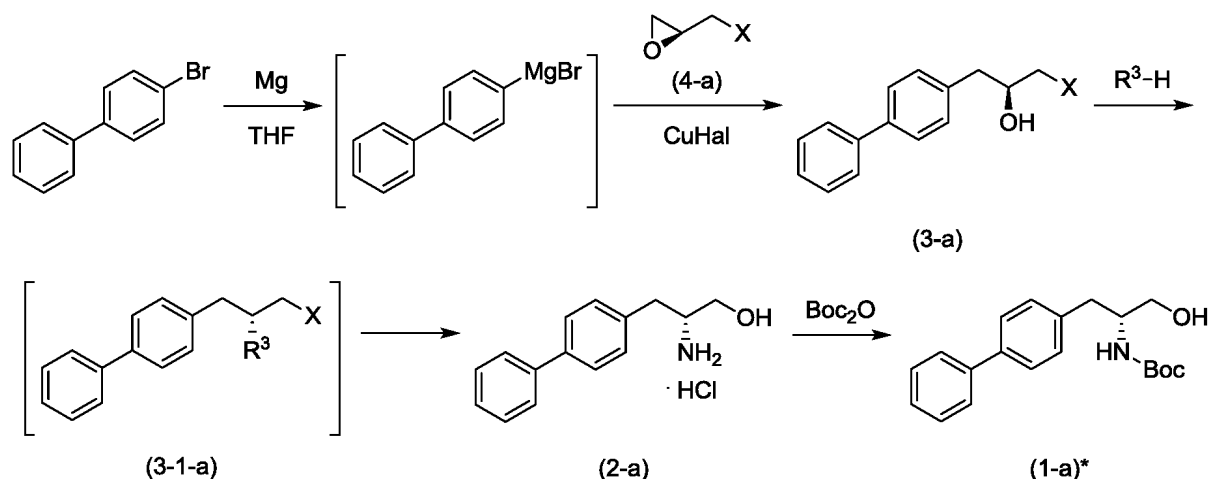
5

Esquema 9

Como se ilustra en el Esquema 9, el compuesto de fórmula (2-a) - preferentemente obtenido de acuerdo con una reacción como se ilustra en el Esquema 8 - se hace reaccionar además con dicarbonato de di-terc-butilo para obtener el compuesto de fórmula (1-a)*, es decir, (1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroxi-propan-2-il)-carbamato de (R)-terc-butilo.

IV. Secuencia completa de la preparación de un compuesto de fórmula (1-a)*

10 En una realización, el compuesto de fórmula (1-a)*, es decir, el (1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroxi-propan-2-il)-carbamato de (R)-terc-butilo, se obtiene mediante una secuencia de reacción como se ilustra en el siguiente Esquema 10:



Esquema 10

En donde X es Cloro o terc-butoxi y R3 es succinimidilo o ftalimidilo.

15 Como se ilustra en el Esquema 10, en una secuencia de reacción en dos etapas, el compuesto de fórmula (3-a) se obtiene mediante una reacción de Grignard que comprende la reacción de 4-bromo-bifenilo y magnesio metálico en tetrahidrofurano (THF) y después hacer reaccionar el bromuro de 4-bifenil-magnesio obtenido con un compuesto de fórmula (4-a), en donde X es Cloro o terc-butoxi, en presencia de un haluro cuproso (I), preferentemente yoduro cuproso, como el catalizador. Después, el compuesto obtenido de fórmula (3-a), en donde X es Cloro o terc-butoxi,

20 se hace reaccionar en condiciones de Mitsunobu con un compuesto de imida de la fórmula R3-H seleccionado de succinimida y ftalimida, en presencia de trifenil-fosfina y un compuesto de azodicarboxilato de dialquilo en un disolvente orgánico, para suministrar un compuesto de fórmula (3-1-a), en donde R3 es succinimidilo o ftalimidilo. Preferentemente, el compuesto de azodicarboxilato de dialquilo es azodicarboxilato de dietilo (DEAD). Preferentemente, el disolvente orgánico se selecciona a partir de tolueno, acetato de etilo, tetrahidrofurano (THF) y dicloro-metano (DCM). Después, el compuesto obtenido de fórmula (3-1-a), en donde X es Cloro o terc-butoxi y R3 es succinimidilo o ftalimidilo, se hidroliza en presencia de un ácido inorgánico o de una base inorgánica. El ácido inorgánico se selecciona, por ejemplo, a partir de ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y la base inorgánica se selecciona, por ejemplo, a partir de carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, e hidróxido de potasio. Preferentemente, el ácido inorgánico es ácido clorhídrico y la base inorgánica es carbonato de sodio. Si la hidrólisis se lleva a cabo con la base, el producto obtenido se trata posteriormente con ácido clorhídrico, con el

30

objeto de obtener la sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (2-a). Finalmente, el compuesto de fórmula (2-a) se hace reaccionar además en una reacción de condensación con dicarbonato de diterc-butilo, para obtener el compuesto de fórmula (1-a), es decir, (1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroxi-propan-2-il)-carbamato de (*R*)-terc-butilo de fórmula (1-a)*.

5 V. Realizaciones adicionales

En otra realización, la presente invención se refiere a la secuencia de reacción completa descrita en el Esquema 4, Esquema 5 o Esquema 6, preferentemente a la secuencia de reacción completa como se describe en el Esquema 5.

En otra realización que como tal no es parte de la invención actualmente reivindicada en particular se refiere a las etapas de reacción como se describen en la preparación de un compuesto de la fórmula (3) o de una sal del mismo.

10 En otra realización, la presente invención en particular se refiere a las etapas de reacción como se describen en la preparación de un compuesto de la fórmula (2) o de una sal del mismo.

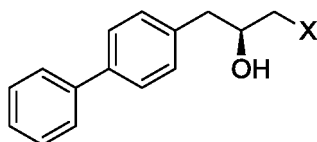
En otra realización que como tal no es parte de la invención actualmente reivindicada en particular se refiere a las etapas de reacción como se describen en la preparación de un compuesto de fórmula (1) o de una sal del mismo.

15 En otra realización, la presente invención en particular se refiere a las etapas de reacción como se describen en la preparación de un compuesto de fórmula (3) o de una sal del mismo más la preparación de un compuesto de fórmula (2) o de una sal del mismo.

En otra realización, la presente invención en particular se refiere a las etapas de reacción como se describen en la preparación de un compuesto de fórmula (2) o de una sal del mismo más la preparación de un compuesto de fórmula (1) o de una sal del mismo.

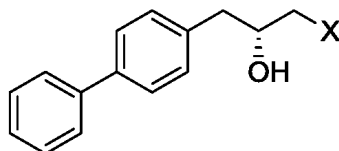
20 En todavía otra realización que como tal no es parte de la invención actualmente reivindicada, la presente divulgación proporciona productos intermedios de fórmula (3), de fórmula (3-1), de fórmula (2) y el producto final de fórmula (1).

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (3-a) o a una sal del mismo en sustancialmente una forma ópticamente pura



25 (3-a)

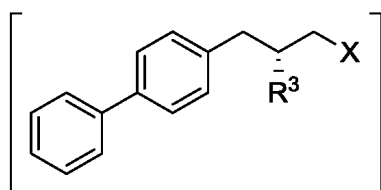
en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente terc-butilo. En una realización que no es parte de la invención actualmente reivindicada, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (3-b) o a una sal del mismo en sustancialmente una forma ópticamente pura



30 (3-b)

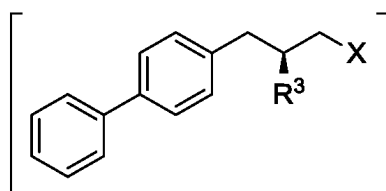
en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente terc-butilo.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (3-1-a) o a una sal del mismo en sustancialmente una forma ópticamente pura



(3-1-a)

en donde R3 es una imida o azida, preferentemente succinimida o ftalimida. En una realización que no es parte de la invención actualmente reivindicada, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (3-1-b) o una sal del mismo en sustancialmente una forma ópticamente pura

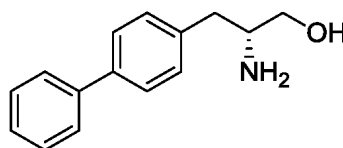


(3-1-b)

5

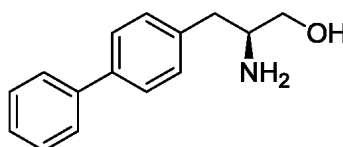
en donde R3 es una imida o azida, preferentemente succinimida o ftalimida.

En todavía otra realización que no es parte de la invención actualmente reivindicada, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (2-a) o a una sal del mismo en sustancialmente una forma ópticamente pura



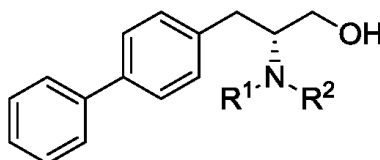
(2-a)

10 o a un compuesto de fórmula (2-b) o a una sal del mismo en sustancialmente una forma ópticamente pura



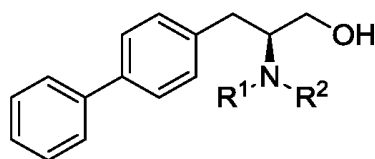
(2-b)

En todavía otra realización que no es parte de la invención actualmente reivindicada, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (1-a) o a una sal del mismo en sustancialmente una forma ópticamente pura



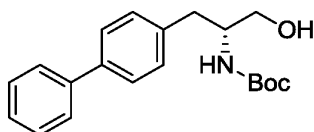
(1-a)

15 en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, en donde al menos uno de R1 o R2 es un grupo protector de nitrógeno, o a un compuesto de fórmula (1-b) o a una sal del mismo en sustancialmente una forma ópticamente pura



(1-b)

5 en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, en donde al menos uno de R1 o R2 es un grupo protector de nitrógeno. En una realización que no es parte de la invención actualmente reivindicada, la presente divulgación proporciona (1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroxi-propan-2-il)-carbamato de (*R*)-terc-butilo de la siguiente fórmula (1-a)*:



(1-a)*

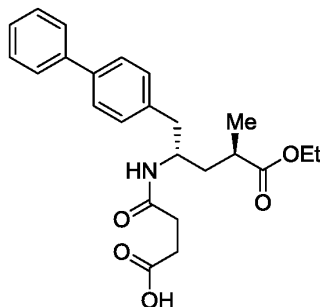
V. Siguiete reacción de un compuesto de la fórmula (1) para producir un inhibidor de NEP

10 En otra realización que no es parte de la invención actualmente reivindicada, los productos del proceso de la presente divulgación pueden utilizarse en la síntesis de los inhibidores de NEP o de las sales o pro-fármacos de los mismos, en particular se pueden utilizar en la síntesis de los inhibidores de NEP que comprenden una estructura base de ácido o éster de ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanoico. Los inhibidores de NEP o los pro-fármacos de los mismos que comprenden una estructura base de ácido o éster de ácido γ -amino- δ -bifenil- α -metil-alcanoico incluyen, por ejemplo, el pro-fármaco inhibidor de NEP del etil-éster de ácido N-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico y el inhibidor de NEP correspondiente del ácido N-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico.

15 El término "inhibidor de NEP" describe un compuesto que inhibe la actividad de la enzima endopeptidasa neutra (NEP, EC 3.4.24.11).

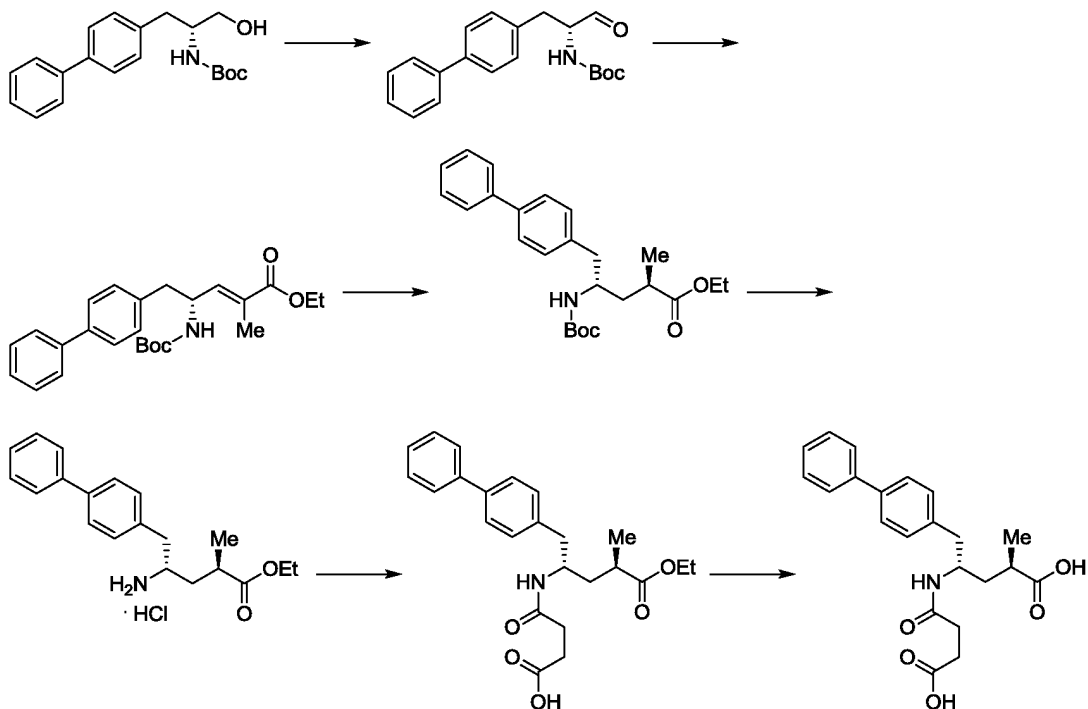
20 Los compuestos de fórmula (1) o las sales de los mismos, preferentemente de fórmula (1-a), o las sales de los mismos, como se describen anteriormente en el presente documento, se pueden oxidar hasta el aldehído correspondiente, como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2008/138561 y después se hacen reaccionar adicionalmente hasta un inhibidor de NEP o las sales o pro-fármacos del mismo, en particular hasta el pro-fármaco inhibidor de NEP del etil-éster de ácido N-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico o el inhibidor de NEP correspondiente del ácido N-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico, como es descrito por Ksander y colaboradores, en J. Med. Chem. 1995, 38, 1689-1700, o como se describe en la Publicación Internacional Número WO 2008/31567.

25 En una realización preferida de la presente un compuesto de acuerdo con la fórmula (1-a), o una sal del mismo, se hace reaccionar además para obtener el pro-fármaco inhibidor de NEP del etil-éster de ácido N-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico (conocido en la materia como AHU377) o una sal del mismo.

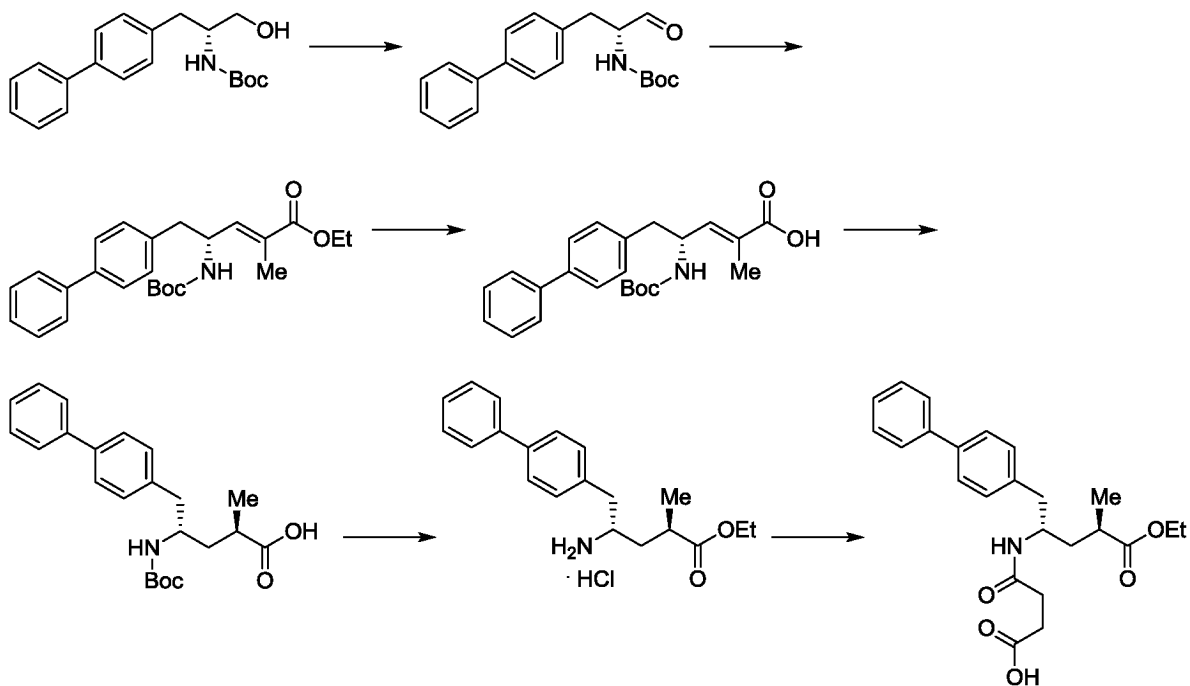


30 El pro-fármaco inhibidor de NEP del etil-éster de ácido N-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico opcionalmente se hace reaccionar además para obtener el inhibidor de NEP del ácido N-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico.

5 Una secuencia de reacción completa sobre la manera de obtener el pro-fármaco inhibidor de NEP del etil-éster de ácido N-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico y el inhibidor de NEP del ácido N-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4S)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico empezando a partir de un compuesto de fórmula (1-a) con un grupo tercbutoxi-carbonilo como el grupo protector de nitrógeno de acuerdo con el procedimiento como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2008/138561 o WO 2008/31567 para la oxidación hasta el aldehído correspondiente con la reacción adicional del aldehído como se describe por Ksander y colaboradores, en J. Med. Chem. 1995, 38, 1689-1700 o como se ilustra en el documento WO 2008/31567, se resume en los siguientes esquemas 11 y 12, respectivamente:



10 Esquema 11 (de acuerdo con Ksander y colaboradores, en J. Med. Chem. 1995, 38, 1689-1700)



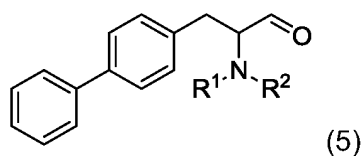
Esquema 12 (de acuerdo con el documento WO 2008/31567)

En general, el compuesto de fórmula (1), o más específicamente de fórmula (1-a)*, se oxida hasta obtener el aldehído correspondiente utilizando una oxidación mediada por TEMPO (documento WO 2008/031567) o utilizando condiciones de reacción alternativas, tales como oxidación con peryodinano Dess-Martin (véase, por ejemplo, el documento WO 2008/136561). El aldehído después se somete a una reacción de Wittig con carbetoxi-etilideno-trifenil-fosforano para suministrar el etil-éster del ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pent-2-enoico. El éster (Esquema 11) o - después de la saponificación del éster - el ácido libre correspondiente del ácido (R)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pent-2-enoico (Esquema 12) se hidrogena después en la presencia de un catalizador, mientras que preferentemente produce el diaestereoisómero preferido con una alta selectividad. La desprotección de la funcionalidad de nitrógeno, es decir, la retirada del grupo Boc, - si es necesario - la re-introducción del grupo etil-éster y el posterior acoplamiento con anhídrido succínico, proporcionan el compuesto de pro-fármaco inhibidor de NEP deseado. Opcionalmente, el éster se puede saponificar hasta el ácido libre, proporcionando el compuesto de fármaco inhibidor de NEP.

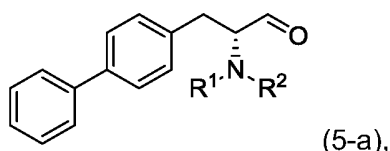
La oxidación TEMPO se lleva a cabo de acuerdo con los procedimientos conocidos en la materia, por ejemplo, como se describe en G. Tojo G y M. I. Fernandez "Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids. A guide to current common practice", 2007, Capítulo 6 "TEMPO mediated oxidations" y Janssen y colaboradores, "Towards greener solvents for the bleach oxidation of alcohols catalysed by stable N-oxy radicals" Green Chem. 2011, 13, 905-912.

Se añaden juntos un equivalente molar del alcohol de (R)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroxi-propan-2-il)-carbamato de terc-butilo y de 0,5 a 3, preferentemente de 1 a 2, más preferentemente aproximadamente 1, 1,25, 1,5, 1,9 o 2 equivalentes molares de NaBr y de 0,5 a 3, preferentemente de 1 a 2, más preferentemente 1,0, 1,25 o 1,5, en particular 1,5 equivalentes de NaHCO₃ y un sistema de disolventes regulado bifásico (por ejemplo, una mezcla de agua y acetato de isopropilo en una proporción molar de aproximadamente 2:1 o en una proporción de aproximadamente 3:1 por volumen/volumen), se mezclan vigorosamente y se agitan hasta su disolución. La mezcla se enfría a 0-5 °C antes de la adición de aproximadamente 0,002 a 0,1, preferentemente de 0,01 a 0,05, más preferentemente de aproximadamente 0,02 equivalentes del catalizador TEMPO y de 1 a 8, preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de aproximadamente 1 a 2, de una manera muy preferible aproximadamente 1,0, 1,25, o 1,5, en particular 1,45 equivalentes del oxidante de NaClO, preferentemente en la forma de una solución del 2 al 20 % en p/p (de cloro activo), más preferentemente en la forma de una solución del 4 al 15 % en p/p (de cloro activo) y de una manera muy preferible en la forma de una solución del 8 al 12 % en p/p (de cloro activo). La mezcla se agita mientras que se mantiene la temperatura a 0-5 °C hasta que se agota todo el alcohol de partida. Después, la mezcla de reacción se apaga mediante la adición de una solución acuosa de tiosulfato de sodio mientras que se sube la temperatura a 20-25 °C. Las fases se separan y la fase orgánica recuperada con el aldehído de (R)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-oxo-propan-2-il)-carbamato de terc-butilo se utiliza directamente en la siguiente reacción de Wittig. Opcionalmente, la capa orgánica puede procesarse mediante lavado con una solución acuosa de NaHCO₃ y/o una solución acuosa de NaCl.

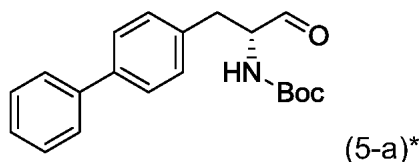
En consecuencia, en otra realización que como tal no es parte de la invención actualmente reivindicada, la presente divulgación se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (5), o de una sal del mismo:



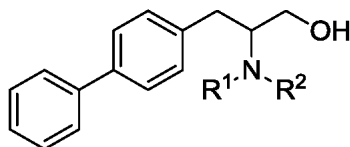
en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y al menos uno de R1 o R2 es un grupo protector de nitrógeno, preferentemente en donde el compuesto de fórmula (5) es de fórmula (5-a)



más preferentemente en donde el compuesto de fórmula (5-a) es de fórmula (5-a)*:



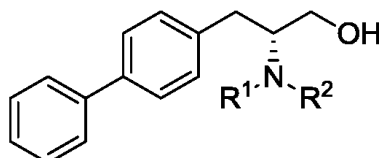
mediante la oxidación de un compuesto de fórmula (1) o de una sal del mismo



(1)

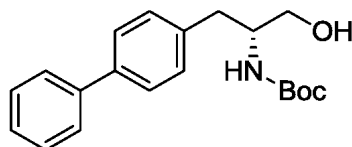
en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, en donde al menos uno de R1 o R2 es un grupo protector de nitrógeno, preferentemente un compuesto de fórmula (1-a) o una sal,

5



(1-a)

en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, en donde al menos uno de R1 o R2 es un grupo protector de nitrógeno, más preferentemente, el compuesto (*R*)-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroxi-propan-2-il)-carbamato de terc-butilo de fórmula (1-a)*:



(1-a)*

10

en una reacción de oxidación mediada por TEMPO, para obtener un compuesto de fórmula (5) o una sal del mismo, preferentemente de fórmula (5-a) o una sal del mismo, más preferentemente un compuesto de fórmula (5-a)*.

En una realización, esta etapa de suministrar el compuesto de fórmula (5) se lleva a cabo después de los procesos descritos en este documento, que da como resultado la producción de un compuesto de fórmula (1).

15 En una realización preferida de la misma, la oxidación mediada por TEMPO se lleva a cabo en presencia de NaBr, NaHCO₃, NaClO y una cantidad catalítica del catalizador TEMPO, en un sistema de disolventes tamponado bifásico. Preferentemente, el sistema de disolventes bifásico comprende agua y acetato de isopropilo, preferentemente en una proporción molar de aproximadamente 2:1 o en una proporción de aproximadamente 3:1 V/V. Preferentemente, los reactivos se añaden por etapas, añadiendo primero NaBr y NaHCO₃ y en segundo lugar la cantidad catalítica del catalizador TEMPO y finalmente la solución de NaClO.

20

En una realización, las proporciones molares de los reactivos son:

- 1 equivalente del compuesto de fórmula (1), fórmula (1-a) o (1-a)*,
- de 0,5 a 3, preferentemente de 1 a 2, más preferentemente aproximadamente 1, 1,25, 1,5, 1,9 o 2 equivalentes molares de NaBr,
- de 0,5 a 3, preferentemente de 1 a 2, más preferentemente 1,0, 1,25 o 1,5 equivalentes de NaHCO₃,
- de 0,002 a 0.1, preferentemente de 0,01 a 0,05, más preferentemente aproximadamente 0,02 equivalentes del catalizador TEMPO y
- de 1 a 8, preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de aproximadamente 1 a 2, de una manera muy preferible aproximadamente 1,0, 1,25, o 1,5, en particular 1,45 equivalentes del oxidante de NaClO, preferentemente en la forma de una solución del 2 al 20 % en p/p (de cloro activo), más preferentemente en la forma de una solución del 4 al 15 % en p/p (de cloro activo), más preferentemente en la forma de una solución del 8 al 12 % en p/p (de cloro activo), en particular en la forma de una solución al 12 % en p/p (de cloro activo).

30

Términos Generales:

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

35

El término "grupo protector de nitrógeno" comprende cualquier grupo que sea capaz de proteger reversiblemente una funcionalidad de nitrógeno, preferentemente una funcionalidad de amina y/o amida. De una manera preferible, el grupo protector de nitrógeno es un grupo protector de amina, y/o un grupo protector de amida. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados se utilizan convencionalmente en la química de péptidos y se describen, por ejemplo, en los capítulos pertinentes de los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en P. G. M. Wuts y T. W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Cuarta Edición, Wiley, Nueva Jersey, 2007 y "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981 y en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, Cuarta Edición, Volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Los grupos protectores de nitrógeno preferidos en términos generales comprenden: alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, preferentemente alquilo C₁-C₄, más preferentemente alquilo C₁-C₂, más preferentemente alquilo C₁, alquenilo C₂-C₄ no sustituido o sustituido, en donde el alquilo C₁-C₆ y alquenilo C₂-C₄ está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido por trialkil-silil-alcoxi C₁-C₇ (por ejemplo, trimetil-silil-etoxi), cicloalquilo, arilo, preferentemente fenilo, o un grupo heterocíclico, preferentemente pirrolidinilo, en donde el grupo cicloalquilo, el anillo de arilo o el grupo heterocíclico está no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, dos o tres restos, por ejemplo, seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₇, alcanoiloxilo C₂-C₇, halógeno, nitro, ciano y CF₃; aril-alcoxi C₁-C₂-carbonilo (preferentemente fenil-alcoxi C₁-C₂-carbonilo, por ejemplo, benciloxi-carbonilo); alquenilo C₁-C₁₀-carbonilo; alquilo C₁-C₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo o pivaloilo); arilo C₆-C₁₀-carbonilo; alcoxi C₁-C₆-carbonilo (por ejemplo, terbutoxi-carbonilo); arilo C₆-C₁₀-alcoxi C₁-C₆-carbonilo; alilo, o cinamilo; sulfonilo o sulfenilo; grupo succinimidilo, sililo, por ejemplo, triaril-sililo, o trialkil-sililo (por ejemplo, trietil-sililo).

Los ejemplos de los grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, bencilo, cumilo, benzhidrido, tritilo, benciloxi-carbonilo (Cbz), 9-fluorenil-metiloxi-carbonilo (Fmoc), benciloxi-metilo (BOM), pivaloil-oxi-metilo (POM), tricloro-etoxi-carbonilo (Troc), 1-adamantil-oxi-carbonilo (Adoc), alilo, aliloxi-carbonilo, trimetil-sililo, terbutil-dimetil-sililo (TBDMS), trietil-sililo (TES), tri-isopropil-sililo (TIPS), trimetil-silil-etoxi-metilo (SEM), terbutoxi-carbonilo (BOC), butilo terciario, 1-metil-1,1-dimetil-bencilo, (fenil)-metil-benceno, pirrodinilo y pivaloilo. Los grupos protectores de nitrógeno más preferidos son acetilo, bencilo, benciloxi-carbonilo (Cbz), trietil-sililo (TES), trimetil-silil-etoxi-metilo (SEM), terbutoxi-carbonilo (BOC), pirrolidinil-metilo y pivaloilo.

Los ejemplos de los grupos protectores de nitrógeno más preferidos son terbutoxi-carbonilo (BOC), benzoilo, estirilo, 1-butenilo, bencilo, p-metoxi-bencilo (PMB) y pirrolidinil-metilo.

Sililo, como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo de acuerdo con la fórmula -SiR₁₁R₁₂R₁₃, en donde R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son, independientemente unos de otros, alquilo o arilo. Los ejemplos preferidos para R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son metilo, etilo, isopropilo, butilo terciario, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₄.

Alquilo se define como un radical o parte de un radical como una cadena de carbono recta o ramificada (si se desea y es posible, una o más veces) y es en especial alquilo C₁-C₇, preferentemente alquilo C₁-C₄.

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

Cicloalquilo es, por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₇ y es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefieren ciclopentilo y ciclohexilo.

Alcoxi es, por ejemplo, alcoxi C₁-C₇ y es, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi, *n*-butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi, *terc*-butiloxi y también incluye los radicales correspondientes de pentiloxi, hexiloxi y heptiloxi. Se prefiere alcoxi C₁-C₄.

Alcanoilo es, por ejemplo, alcanoilo C₂-C₈ y es, por ejemplo, acetilo [-C(=O)Me], propionilo, butirilo, isobutirilo, o pivaloilo. Se prefiere alcanoilo C₂-C₅, en especial acetilo.

Halo o halógeno es preferentemente fluoro, cloro, bromo, o yodo, más preferentemente cloro, bromo, o yodo.

Halo-alquilo es, por ejemplo, halo-alquilo C₁-C₇ y es en particular halo-alquilo C₁-C₄, tal como trifluoro-metilo, 1,1,2-trifluoro-2-cloro-etilo, o cloro-metilo. El halo-alquilo C₁-C₇ preferido es trifluoro-metilo.

Alquenilo puede ser alquilo lineal o ramificado que contiene un doble enlace y que comprende preferentemente de 2 a 12 átomos de carbono, prefiriéndose en especial de 2 a 10 átomos de carbono. Se prefiere particularmente el alquenilo lineal C₂-C₄. Algunos ejemplos de los grupos alquilo son etilo y los isómeros de propilo, butilo, pentilo,

hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo y eicosilo, cada uno de los cuales contiene un doble enlace. Se prefiere en especial alilo.

Alquileno es un radical bivalente derivado a partir de alquilo C₁-C₇ y es en especial alquileno C₂-C₇, o alquenileno C₂-C₇ y opcionalmente puede estar interrumpido por uno o más, por ejemplo, hasta tres átomos de oxígeno, NR₁₄ o azufre, en donde R₁₄ es alquilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados, por ejemplo, a partir de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, o alcoxi C₁-C₇.

Alquenileno es un radical bivalente derivado a partir de alquenilo C₂-C₇ y puede estar interrumpido por uno o más, por ejemplo, hasta tres átomos de oxígeno, NR₁₄ o azufre, en donde R₁₄ es alquilo y está no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes preferentemente seleccionados independientemente a partir de los sustituyentes mencionados anteriormente para alquileno.

Arilo como un radical o como parte de un radical es, por ejemplo, arilo C₆-C₁₀ y es preferentemente una fracción de arilo mono- o poli-cíclica, en especial mono-cíclica, bi-cíclica, o tricíclica, con 6 a 10 átomos de carbono, preferentemente fenilo y que puede estar no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados, por ejemplo, a partir de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, o alcoxi C₁-C₇.

El término "aril-alquilo" se refiere a aril-alquilo C₁-C₇, en donde arilo es como se define en el presente documento y es, por ejemplo, bencilo.

El término "carboxilo" se refiere a -CO₂H.

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

Heterociclilo no sustituido o sustituido es un sistema de anillos mono-, bi-, o tri-cíclico, más preferentemente mono-cíclico, insaturado, parcialmente saturado, saturado, o aromático, preferentemente con 3 a 14 (más preferentemente con 5 a 14) átomos del anillo y con uno o más, preferentemente hasta 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O)- o -S(-(=O)₂) y está no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes preferentemente seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halo-alcoxi C₁-C₇, tal como trifluoro-metoxi y alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇. Cuando el heterociclilo es un sistema de anillo aromático, también es referido como heteroarilo.

Acetilo es -C(=O)-alquilo C₁-C₇, preferentemente -C(=O)Me.

Sulfonilo es alquilo C₁-C₇-sulfonilo (no sustituido o sustituido), tal como metil-sulfonilo; fenil- o naftil-alquilo C₁-C₇-sulfonilo (no sustituido o sustituido), tal como fenil-metan-sulfonilo; o fenil- o naftil-sulfonilo (no sustituido o sustituido); en donde, si está presente más de un sustituyente, por ejemplo, de uno a tres sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de ciano, halógeno, halo-alquilo C₁-C₇, halo-alcoxi C₁-C₇ y halo-alquilo C₁-C₇. Se prefiere en especial alquilo C₁-C₇-sulfonilo, tal como metil-sulfonilo y (fenil- o naftil)-alquilo C₁-C₇-sulfonilo, tal como fenil-metan-sulfonilo.



Sulfenilo es arilo C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₇-sulfenilo (no sustituido o sustituido), o arilo C₆-C₁₀-sulfenilo (no sustituido o sustituido), en donde, si está presente más de un sustituyente, por ejemplo, de 1 a 4 sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de nitro, halógeno, halo-alquilo C₁-C₇ y alquilo C₁-C₇.

Imida se refiere a un grupo funcional (no sustituido o sustituido) que consiste en dos grupos acilo enlazados a nitrógeno, preferentemente un grupo cíclico derivado a partir de ácidos dicarboxílicos. Se prefiere en especial succinimidilo derivado a partir de ácido succínico o ftalimidilo derivado a partir de ácido ftálico. El grupo imidilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de, por ejemplo, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, o halógeno.


Azida se refiere a un grupo -N=N⁺=N⁻.

El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no poderse sobreponer en su compañera de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden sobreponer en su compañera de imagen de espejo.


En las fórmulas de la presente solicitud, el término "~~~~" sobre un C-sp³, representa un enlace covalente, en donde no se define la estereoquímica del enlace. Esto significa que el término "~~~~" sobre un C-sp³ comprende una configuración (S), así como una configuración (R), del centro quiral respectivo. Adicionalmente, la presente invención también abarca las mezclas, por ejemplo, las mezclas de enantiómeros, tales como racematos.

En las fórmulas de la presente solicitud, el término “” sobre un C-sp² representa un enlace covalente, en donde no está definida la estereoquímica o la geometría del enlace. Esto significa que el término “” sobre un C-sp² comprende una configuración (Z), así como una configuración (E), del doble enlace respectivo. Adicionalmente, la presente invención también abarca las mezclas, por ejemplo, las mezclas de isómeros de doble enlace.

Los compuestos de la presente invención pueden poseer uno o más centros asimétricos. Las configuraciones absolutas preferidas son como se indican en el presente documento de una manera específica.

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

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

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

15 La frase "de forma sustancial ópticamente puro", como se define en el presente documento, se refiere a un compuesto que se obtiene mediante un proceso de acuerdo con la invención, en donde el compuesto tiene una pureza óptica de al menos el 70 % (ee = exceso enantiomérico), más preferentemente de al menos el 90 % (ee) y de una manera muy preferible de al menos el 95 % (ee) o más, tal como del 100 % (ee).

20 Las sales son en especial las sales farmacéuticamente aceptables, o en términos generales, las sales de cualquiera de los intermedios mencionados en el presente documento, excepto si las sales son excluidas por razones químicas que la persona experta entenderá fácilmente. Se pueden formar cuando haya grupos formadores de sales, tales como grupos básicos o ácidos, presentes, que pueden existir en una forma disociada al menos parcialmente, por ejemplo, en un intervalo de pH de 4 a 10 en soluciones acuosas, o se pueden aislar en especial en una forma sólida, especialmente cristalina.

25 Dichas sales se forman, por ejemplo, como las sales de adición de ácido, preferentemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos o de cualquiera de los intermedios mencionados en el presente documento, con un átomo de nitrógeno básico (por ejemplo, imino o amino), en especial las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos, o sulfámicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroxi-maleico, ácido metil-maleico, ácido benzoico, ácido metan- o etan-sulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido 2-naftalen-sulfónico, ácido 1,5-naftalen-disulfónico ácido N-ciclohexil-sulfámico, ácido N-metil-, N-etil-, o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

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

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

Para propósitos de aislamiento o purificación de cualquiera de los intermedios mencionados en el presente documento, también es posible utiliza sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, picratos o percloratos.

45 En vista de la estrecha relación entre los compuestos y los intermedios en la forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermedios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos o de las sales de los mismos, cualquier referencia a “compuestos”, “materiales de partida”, e “intermedios”, anteriormente en el presente documento y más adelante en el presente documento, se debe entender para referirse también a una o más sales de los mismos, o a una mezcla de un compuesto libre, intermedio, o material de partida correspondiente y una o más sales de los mismos, cada uno de los cuales pretende incluir también cualquier solvato o sal de cualquiera o más de los mismos, como sea apropiado y conveniente y si no se menciona de una manera explícita de otra forma. Se pueden obtener diferentes formas de cristal y después también se incluyen.

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

10 El término "pro-fármaco", como se utiliza en el presente documento, representa en particular los compuestos que se transforman *in vivo* hasta el compuesto progenitor, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre, por ejemplo, como se describe en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Volumen 14 de la A.C.S. Symposium Series; Edward B. Roche, Editor, "Bioreversible Carriers in Drug Design", American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; H. Bundgaard, Editor, "Design of Prodrugs", Elsevier, 1985; Judkins y colaboradores, Synthetic Communications, 1966, 26, 4351-4367 y "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Segunda Edición, R. B. Silverman (en particular el Capítulo 8, páginas 497-557), Elsevier Academic Press, 2004.

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

Grupo funcional	Derivado reversible
Ácido carboxílico	Ésteres, incluyendo, por ejemplo, alquil-ésteres
Alcohol	Ésteres, incluyendo, por ejemplo, sulfatos y fosfatos, así como ésteres de ácidos carboxílicos
Amina	Amidas, carbamatos, iminas, enaminas,
Carbonilo (aldehído, cetona)	Iminas, oximas, acetales/cetales, enol-ésteres, oxazolidinas y tiazoxolidinas

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

Activación oxidativa

- 20
- N- y O-desalquilación
 - Desaminación oxidativa
 - N-oxidación
 - Epoxidación

Activación reductiva

- 25
- Reducción de azo
 - Reducción de sulfóxido
 - Reducción de disulfuro
 - Alquilación bio-reductiva
 - Reducción de nitro

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

35 Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar el alcance de la misma, aunque por otra parte, representan las realizaciones preferidas de las etapas de reacción, intermedios y/o el proceso de la presente invención.

ABREVIATURAS:

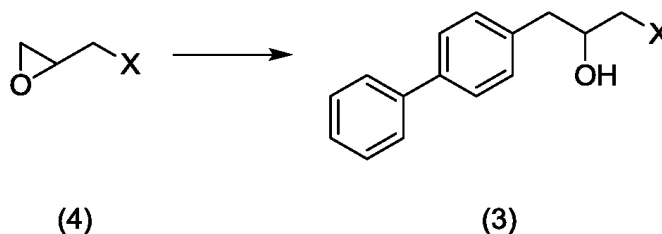
	δ	desplazamiento químico
	μ l	microlitros
	Ac	acetilo
5	Bn	bencilo
	Boc	terbutoxi-carbonilo
	BOC ₂ O	carbonato de diterc-butilo
	Cbz	carbamato de bencilo
	Cbz-Cl	cloroformiato de bencilo
10	DCM	dicloro-metano/cloruro de metileno
	de	exceso diaestereomérico
	DMAP	4-(dimetil-amino)-piridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetil-formamida
	DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1 <i>H</i>)-pirimidinona
15	DMSO	dimetilsulfóxido
	ee	exceso enantiomérico
	ES	electro-aspersión
	ESI	ionización por electro-aspersión
	Et	etilo
20	EtO	Acetato de etilo
	h	hora u horas
	HRMN	resonancia magnética nuclear de protones
	HOBt	1-hidroxi-benzotriazol
	HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
25	i-Pr	isopropilo
	iPrO	Acetato de isopropilo
	IR	infra-rojo
	KHMDS	bis-(trimetil-silil)-amida de potasio
	l	litro
30	CL-EM	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
	LDA	di-isopropil-amida de litio
	LHMDS	bis-(trimetil-silil)-amida de litio
	M	molaridad
	m/e	relación de la masa a la carga
35	Me	metilo
	mg	miligramo
	min	minuto o minutos
	ml	mililitro
	mmol	milimol o milimoles
40	mol	mol o moles
	EM	espectrometría de masas
	NaHMDS	bis-(trimetil-silil)-amida de sodio
	nm	nanómetro
	RMN	resonancia magnética nuclear
45	Pd/C	paladio sobre carbón
	Ph	fenilo
	Piv	pivaloílo
	Piv-Cl	cloruro de pivaloílo
	ppm	partes por millón
50	psi (kg/cm ²)	libras por pulgada cuadrada (kilogramos por centímetro cuadrado)
	TA	temperatura ambiente
	SEM	2-(trimetil-silil)-etoxi-metilo
	SEM-Cl	(2-cloro-metoxi-etil)-trimetil-silano
	TEMPO	(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)-oxiranilo
55	TES	tri-etil-sililo
	TFA	ácido trifluoro-acético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-etilen-diamina
60	t _R	tiempo de retención
	Ts	tosilo
	TsO	tosilato

Cuando se citan los datos de RMN, se utilizan las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c,

cuarteto; quint., quinteto; m, multiplete.

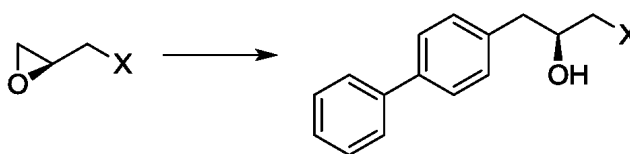
Ejemplo 1:

Los siguientes ejemplos describen la síntesis de los compuestos que caen bajo la fórmula general (3) de acuerdo con la siguiente reacción general



en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *terc*-butilo y en donde el compuesto de fórmula (4) se hace reaccionar con un compuesto bifenílico, preferentemente un compuesto bifenílico activado.

Ejemplo 1A: (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-cloro-propan-2-ol



Ejemplo 1A-1: (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-cloro-propan-2-ol (escala de laboratorio)

Se añadieron 4,94 g de polvo de magnesio en 88 g de THF a un matraz de cuatro bocas de 500 ml y se agitaron. En paralelo, se preparó una solución de 46,6 g de 4-bromo-bifenilo en 88 g de THF. El sistema de reacción se calentó a 35-45 °C al vacío y una atmósfera de N₂. A la mezcla de magnesio/THF, se le añadió una pequeña cantidad de yodo y 25 ml de la solución de 4-bromo-bifenilo en THF con agitación. Después, se añadió el resto de la solución de 4-bromo-bifenilo en THF a 35-45 °C mientras que se mantenía la temperatura. Después de que se enfrió la mezcla, se añadieron 3,81 g de yoduro cuproso y la mezcla se enfrió adicionalmente. Después, se añadió una solución de 22,2 g de (S)-epiclorohidrina en 30 g de THF de -15 a -20 °C mientras que se mantenía la temperatura. Después la mezcla se añadió por goteo en 120,4 g de ácido clorhídrico 4 M y se agitó. Después, la mezcla se dejó reposar para separarse en las fases. La fase orgánica se recolectó y la fase de agua se extrajo con THF. La fase orgánica combinada se lavó con una solución saturada de NaCl y se concentró a presión reducida a una temperatura interna de aproximadamente 35-40 °C. Los sólidos se aislaron mediante filtración y la torta del filtro se lavó con agua purificada y se secó a aproximadamente 55-60 °C al vacío para dar 45,4 g del compuesto del título.

$[\alpha]_D^{25} +9,334$. (c = 0,01 g/ml, CHCl₃)

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 2,26 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1 H, OH), 2,97 (d, J = 6,6 Hz, 2 H, CH₂), 3,57 (dd, J = 11,2, 6,4 Hz, 1 H, CH₂), 3,69 (dd, J = 10,8, 4,0 Hz, 1 H, CH₂), 4,11-4,15 (m, 1 H, CH), 7,33-7,45 (m, 3 H, Ar-H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 2 H, Ar-H), 7,57-7,62 (m, 4 H, Ar-H).

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1A-1, utilizando 3,81 g de bromuro cuproso y 3,81 g cloruro cuproso en lugar de los 3,81 g de yoduro cuproso, suministrando 47,6 g y 47,0 g del compuesto del título, respectivamente.

Ejemplo 1A-2: (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-cloro-propan-2-ol (escala industrial)

Una mezcla de 5,3 kg de polvo de magnesio en 95 kg de THF se calentó a aproximadamente 45-50 °C. En paralelo, se preparó una solución de 50 kg de 4-bromo-bifenilo en 95 kg de THF. A la mezcla de magnesio/THF, se le añadieron 0,2 kg de yodo y aproximadamente el 10 % de la solución de 4-bromo-bifenilo. A aproximadamente 45-50 °C, se añadió lentamente el resto de la solución de 4-bromo-bifenilo durante aproximadamente 2 a 2,5 h. Después de otras 2,5 a 3 h a esta temperatura, la mezcla se enfrió a aproximadamente 0-5 °C. Después se añadieron 4 kg de yoduro cuproso y la mezcla se enfrió hasta aproximadamente -15 a -20 °C. Después de 30 minutos, se añadió una solución de 56 kg de (S)-epicloro-hidrina en 100 kg de THF a aproximadamente -15 a -20 °C. La temperatura se mantuvo durante aproximadamente 4 horas. Después, la mezcla se añadió por goteo en 32,6 kg de ácido clorhídrico al 36 % en 310 kg de H₂O a aproximadamente 10 °C. Después de 30 min a aproximadamente 10 °C, la mezcla después se dejó calentar a aproximadamente 20-25 °C y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró a

presión reducida a una temperatura interna de aproximadamente 35-40 °C hasta que la mezcla llegó a ser pegajosa. Después se añadieron 210 kg adicionales de H₂O y se continuó la concentración de la capa orgánica hasta que ya no salió más destilado. La suspensión resultante se enfrió a aproximadamente 10-15 °C y se agitó durante 1 h. Los sólidos se aislaron mediante filtración, la torta del filtro se lavó dos veces con 2 x 100 kg de H₂O y se secó a

5 aproximadamente 50-60 °C al vacío, para dar 48,7 kg del (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-cloro-propan-2-ol (del 90 al 95 % de pureza de acuerdo con la HPLC, 99 % de exceso enantiomérico (ee)).

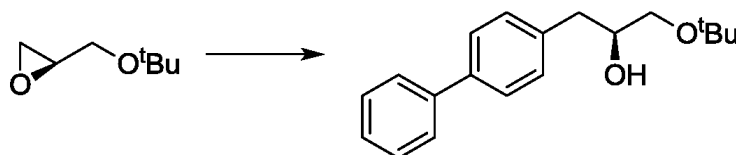
Punto de fusión: 136-137 °C.

MS (ESI, m/e) 246,73.

$[\alpha]_D^{25} +9,334$ (c = 0,01 g/ml, CHCl₃)

10 ¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 2,26 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1 H, OH), 2,97 (d, J = 6,6 Hz, 2 H, CH₂), 3,57 (dd, J = 11,2, 6,4 Hz, 1 H, CH₂), 3,69 (dd, J = 10,8, 4,0 Hz, 1 H, CH₂), 4,11-4,15 (m, 1 H, CH), 7,33-7,45 (m, 3 H, Ar-H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 2 H, Ar-H), 7,57-7,62 (m, 4 H, Ar-H).

Ejemplo 1B: (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-terbutoxi-propan-2-ol



15 Se añadieron 4,94 g de polvo de magnesio en 88 g de THF a un matraz de cuatro bocas de 500 ml y se agitaron. En paralelo, se preparó una solución de 46,6 g de 4-bromo-bifenilo en 88 g de THF. El sistema de reacción se calentó a 35-45 °C al vacío y con una atmósfera de N₂. A la mezcla de magnesio/THF, se le añadió una pequeña cantidad de yodo y 25 ml de la solución de 4-bromo-bifenilo en THF con agitación. Después, se añadió el resto de la solución de

20 4-bromo-bifenilo en THF a 35-45 °C mientras que se mantenía la temperatura. Después de que se enfrió la mezcla, se añadieron 3,81 g de yoduro cuproso y la mezcla se enfrió adicionalmente. Después, se añadió una solución de 22,2 g de (S)-epoxi-terbutil-éter en 30 g de THF de -15 a -20 °C mientras que se mantenía la temperatura. Después la mezcla se añadió por goteo en 120,4 g de ácido clorhídrico 4 M y se agitó. Después, la mezcla se dejó reposar para separarse en las fases. La fase orgánica se recolectó y la fase de agua se extrajo con THF. La fase orgánica combinada se lavó con una solución saturada de NaCl y se concentró a presión reducida a una temperatura interna

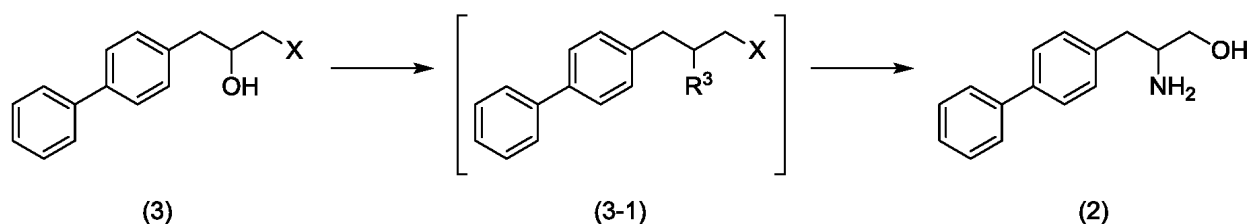
25 de aproximadamente 35-40 °C. Los sólidos se aislaron mediante filtración y la torta del filtro se lavó con agua purificada y se secó a aproximadamente 55-60 °C al vacío para dar 51,7 g del compuesto del título.

$[\alpha]_D^{25} +10,933$ (c = 0,01 g/ml, CHCl₃)

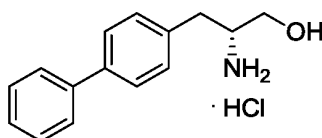
30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (s, 9 H, CH₃), 2,55 (s, 1 H, OH), 2,80 a 2,90 (m, 2 H, CH₂), 3,28 (dd, J = 8,8, 7,2 Hz, 1 H, CH₂), 3,43 (dd, J = 8,8, 3,6 Hz, 1 H, CH₂), 3,97-4,03 (m, 1 H, CH), 7,31-7,36 (m, 3 H, Ar-H), 7,42-7,46 (m, 2 H, Ar-H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2 H, Ar-H), 7,59-7,61 (m, 2 H, Ar-H).

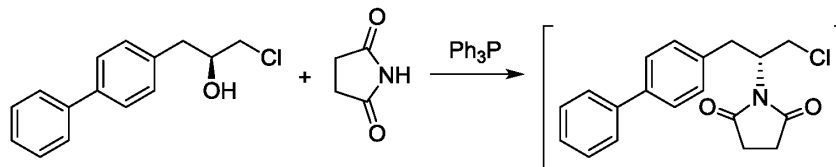
Ejemplo 2:

Los siguientes ejemplos describen la síntesis de los compuestos de fórmula (2) o de las sales de los mismos, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general



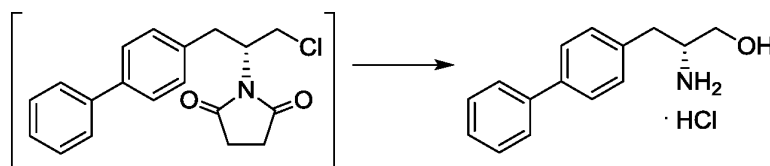
35 en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *tert*-butilo y R3 es cualquiera de una imida o una azida. En particular, los siguientes ejemplos describen la síntesis del clorhidrato de (R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-amino-propan-1-ol



Ejemplo 2A-1: Clorhidrato de (*R*)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-amino-propan-1-ol por medio de (*R*)-1-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-cloro-propan-2-il)-pirrolidina-2,5-diona (escala de laboratorio)Etapa 1: (*R*)-1-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-cloro-propan-2-il)-pirrolidina-2,5-diona

- 5 Se añadieron 49,3 g del (*S*)-1-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-cloropropan-2-ol en 600 g de tolueno a un matraz de cuatro bocas de 1.000 ml, a aproximadamente 70-80 °C y se agitaron hasta disolverse. La mezcla se filtró y se transfirió a otro reactor. En protección de nitrógeno, la solución se enfrió a aproximadamente 0-5 °C y después se añadieron 57,64 g de trifetil-fosfina y 20,79 g de succinimida. Después de agitar la mezcla, se añadió una solución de 40,02 g de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en 40 g de tolueno a aproximadamente 0-5 °C. Después, el tolueno se retiró por destilación a presión reducida. El compuesto del título se recuperó y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

10 $[\alpha]_D^{25} + 98,159$ (c = 0,01g/ml, CHCl₃)
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,55-2,66 (m, 4 H, CH₂), 3,17-3,30 (m, 2 H, CH₂), 3,76 (dd, J = 11,2, 4,8 Hz, 1 H, CH₂), 4,23 (d, J = 10,8 Hz, 1 H, CH₂), 4,67-4,44 (m, 1 H, CH), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, Ar-H), 7,34-7,38 (m, 1 H, Ar-H), 7,43-7,47 (m, 2 H, Ar-H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, Ar-H), 7,58-7,60 (m, 2 H, Ar-H)

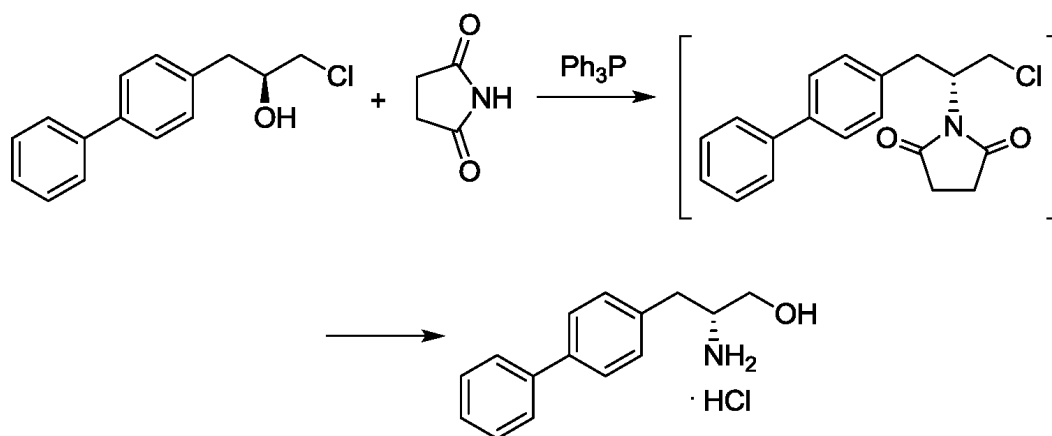
15 Etapa 2: Clorhidrato de (*R*)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-amino-propan-1-ol

- Se añadieron 300 g de agua al residuo obtenido en la etapa 1. Después de calentar la mezcla hasta el reflujo y del posterior enfriamiento hasta 60-65 °C, se añadieron por goteo a la mezcla 102,8 g de ácido clorhídrico. Después la mezcla se calentó a reflujo y la temperatura se mantuvo hasta que la cantidad del educto fuera ≤ 0,1 % (verificado mediante HPLC). Después la mezcla se enfrió a aproximadamente 80-90 °C. Después de la adición de 433 g de tolueno, la mezcla se calentó a reflujo y después se enfrió a aproximadamente 80-90 °C. Las fases se separaron y la fase orgánica se recuperó. La fase acuosa se ajustó a un pH de aproximadamente 8-9 mediante la adición de hidróxido de sodio. Después, se añadieron otros 433 g de tolueno y la mezcla se calentó a reflujo, se mantuvo a reflujo y después se enfrió a aproximadamente 75-80 °C. Las fases se separaron nuevamente, la fase orgánica se recuperó y la capa acuosa se extrajo con tolueno. La mezcla se calentó nuevamente hasta el reflujo y se mantuvo a reflujo y después de enfriarse, las fases se separaron, la fase orgánica se recuperó y las dos fases orgánicas extraídas con tolueno se combinaron. Las fases combinadas se enfriaron. Después se añadió a la mezcla una solución de ácido clorhídrico en etanol y se agitó. Después de enfriarse, los sólidos se filtraron, la torta del filtro se lavó con tolueno y se secó a aproximadamente 45-55 °C al vacío, para dar 41,9 g del compuesto del título.

30 $[\alpha]_D^{25} + 16,059$ (c = 0,01 g/ml, H₂O)
¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 1,32 (s, 9 H, CH₃), 2,60 (dd, J = 13,6 8,4 Hz, 1 H, CH₂), 2,86 (dd, J = 13,6, 5,2 Hz, 1 H, CH₂), 2,28-3,32 (m, 1 H, CH₂), 3,35-3,39 (m, 1 H, CH₂), 3,61-3,62 (m, 1 H, CH), 4,72 (d, J = 5,4 Hz, 1 H, OH), 6,62 (d, J = 8,6 Hz, 1 H, NH), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, Ar-H), 7,30 (d, J = 16,0 Hz, 1 H, Ar-H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 2 H, Ar-H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, Ar-H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 2 H, Ar-H).

- 35 Se llevó a cabo la misma reacción que la del Ejemplo 2A-1, Etapa 1, mediante el intercambio del disolvente y ajustando la temperatura de la reacción en consecuencia. El siguiente compendio resume los disolventes utilizados y las condiciones de reacción:

- 600 g de tolueno, 70-80 °C, DEAD disuelta en 40 g de tolueno (véase el ejemplo anterior)
- 530 g de acetato de etilo, 60-70 °C, DEAD disuelta en 35 g de acetato de etilo
- 40 • 550 g de THF, 50-60 °C, DEAD disuelta en 40 g de tetrahidrofurano
- 600 g de diclorometano, 30-35 °C, DEAD disuelta en 50 g de diclorometano

Ejemplo 2A-2: Clorhidrato de (*R*)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-amino-propan-1-ol por medio de (*R*)-1-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-cloro-propan-2-il)-pirrolidina-2,5-diona (escala comercial)

5 50 kg de (*S*)-1-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-cloro-propan-2-ol se disolvieron en 650 kg de tolueno a aproximadamente 70-80 °C. Después de aproximadamente 1 h a esta temperatura, la mezcla se filtró, el filtro se enjuagó con 20 kg de tolueno y la solución se transfirió a otro reactor. En protección de nitrógeno, la solución se enfrió a aproximadamente 0-5 °C y se añadieron 58,5 kg de trifetil-fosfina y 21 kg de succinimida. Después de que la mezcla se agitó durante 20 min, se añadió una solución de azodicarboxilato de dietilo, previamente preparada a partir de 81,1 kg de azodicarboxilato de dietilo y 65 kg de tolueno, a aproximadamente 0-5 °C durante aproximadamente 2 a 2,5 h. La temperatura se mantuvo durante aproximadamente 3 h, después se retiró el tolueno al vacío a aproximadamente 60-70 °C hasta que ya no se destiló más tolueno. Después de la adición de 100 kg de agua, la mezcla se puso a reflujo hasta que ya no se destiló más tolueno. El tolueno y el agua se recolectaron, se separaron y el agua se volvió a agregar al reactor. La reacción se enfrió a aproximadamente 70-80 °C, después se añadieron por goteo 103 kg de ácido clorhídrico al 36 % a la mezcla. Después la mezcla se calentó a una velocidad de aproximadamente 20-25 °C/h hasta el reflujo. La temperatura se mantuvo durante aproximadamente 15 h o hasta que la cantidad de (*R*)-1-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-cloropropan-2-il)-pirrolidina-2,5-diona fue $\leq 0,2$ %. Después la mezcla se enfrió a aproximadamente 75-80 °C. Después de la adición de 433 kg de tolueno, la mezcla se calentó a reflujo, se mantuvo a reflujo durante aproximadamente 30 minutos y después se enfrió a aproximadamente 75-80 °C. Las fases se separaron y la fase orgánica se recuperó. La fase acuosa se ajustó a un pH de aproximadamente 8-9 mediante la adición de 186,7 kg de una solución de hidróxido de sodio al 30 %. Después se añadieron 433 kg de tolueno, la mezcla se calentó a reflujo, se mantuvo a reflujo durante aproximadamente 30 minutos y después se enfrió a aproximadamente 75-80 °C. Las fases se separaron nuevamente y la capa acuosa se extrajo con 216 kg de tolueno. La mezcla se calentó a reflujo, se mantuvo a reflujo durante 30 minutos, después se enfrió a aproximadamente 75-80 °C. Después de la separación de las fases, la capa acuosa se ajustó a un pH > 10 mediante la adición de aproximadamente 27 kg de una solución de hidróxido de sodio al 30 %. Después de la adición de 108 kg de tolueno a aproximadamente 75-80 °C, la mezcla se calentó a reflujo, se mantuvo a reflujo durante otros 30 minutos y después se enfrió a 75-80 °C. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se enfriaron a aproximadamente 55-65 °C. Después se añadieron 21,8 kg de una solución de 34 % de ácido clorhídrico en etanol, se añadió durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se agitó a aproximadamente 55-65 °C durante aproximadamente 1 hora, después se enfrió a aproximadamente 25-35 °C. Después de 1 hora, a 25-35 °C, los sólidos se filtraron, la torta del filtro se lavó con 44 kg de tolueno y se secó a aproximadamente 50-60 °C al vacío, para dar 47,0 kg del clorhidrato de (*R*)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-amino-propan-1-ol (96-99 % de pureza de acuerdo con la HPLC, 98 % de ee).

Punto de fusión: 264-272 °C.

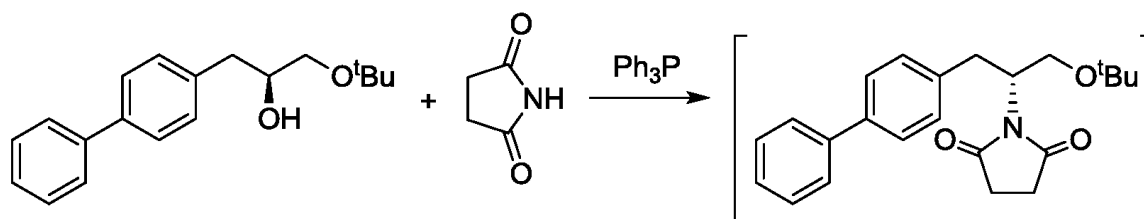
35 MS (ESI, m/e) 263,76

$[\alpha]_D^{25} +98,159$ (c = 0,01 g/ml, H₂O).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 1,32 (s, 9 H, CH₃), 2,60 (dd, J = 13,6, 8,4 Hz, 1 H, CH₂), 2,86 (dd, J = 13,6, 5,2 Hz, 1 H, CH₂), 2,28-3,32 (m, 1 H, CH₂), 3,35-3,39 (m, 1 H, CH₂), 3,61-3,62 (m, 1 H, CH), 4,72 (d, J = 5,4 Hz, 1 H, OH), 6,62 (d, J = 8,6 Hz, 1 H, NH), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, Ar-H), 7,30 (d, J = 16,0 Hz, 1 H, Ar-H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 2 H, Ar-H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, Ar-H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 2 H, Ar-H).

Ejemplo 2B: Clorhidrato de (*R*)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-amino-propan-1-ol por medio de (*R*)-1-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-terbutoxi-propan-2-il)-pirrolidina-2,5-diona (escala de laboratorio)

Etapas 1: (*R*)-1-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-terbutoxi-propan-2-il)-pirrolidina-2,5-diona

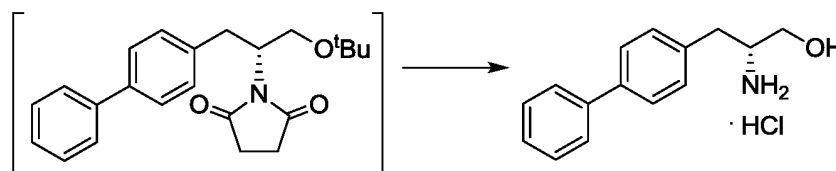


La reacción se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo 2A-1 utilizando 50 g de (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-terbutoxi-propan-2-ol como el material de partida, 50,91 g de trifetil-fosfina, 18,36 g de succinimida y 35,35 g de DEAD en 40 g de tolueno. El compuesto del título se recuperó y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

5 $[\alpha]_D^{25} +53,304$ (c = 0,01 g/ml, H₂O).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,16 (s, 9 H, CH₃), 2,45-2,58 (m, 4 H, CH₂), 3,12 (dd, J = 14,0, 6,0 Hz, 1 H, CH₂), 3,27 (dd, J = 14,0, 10,8 Hz, 1 H, CH₂), 3,64 (dd, J = 9,2, 5,6 Hz, 1 H, CH₂), 3,88 (d, J = 9,0 Hz, 1 H, CH₂), 4,60-4,65 (m, 1 H, CH), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 2 H, Ar-H), 7,35 (d, J = 7,4 Hz, 1 H, Ar-H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 2 H, Ar-H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2 H, Ar-H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 2 H, Ar-H).

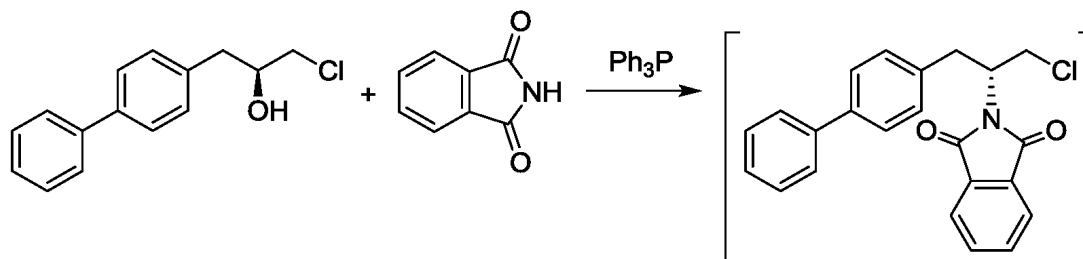
10 Etapa 2: Clorhidrato de (R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-amino-propan-1-ol



Se añadieron 500 g de agua y 67,84 g de carbonato de sodio al residuo obtenido en la etapa 1. Después la mezcla se calentó a reflujo y la temperatura se mantuvo hasta que la cantidad del educto fuera ≤ 0,1 % (verificado mediante HPLC). Después la mezcla se enfrió a aproximadamente 80-90 °C. Después de la adición de 433 g de tolueno, la mezcla se calentó a reflujo y después se enfrió a aproximadamente 80-90 °C. Las fases se separaron y la fase orgánica se recuperó. La fase acuosa se ajustó a un pH de aproximadamente 8-9 mediante la adición de hidróxido de sodio. Después, se añadieron otros 433 g de tolueno y la mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo a reflujo. Las fases se separaron nuevamente, la fase orgánica se recuperó y la capa acuosa se extrajo con tolueno. La mezcla se calentó nuevamente hasta el reflujo y se mantuvo a reflujo. Después las fases se separaron, la fase orgánica se recuperó y las dos fases orgánicas extraídas con tolueno se combinaron. Las fases combinadas se enfriaron. Después se añadió a la mezcla una solución de ácido clorhídrico en etanol y se agitó y se enfrió a 25-35 °C. Después de enfriarse, los sólidos se filtraron, la torta del filtro se lavó con tolueno y se secó a aproximadamente 45-55 °C al vacío, para dar 47,5 g del compuesto del título.

25 **Ejemplo 2C: Clorhidrato de (R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-amino-propan-1-ol por medio de (R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-ftaloil-cloro-propano (escala de laboratorio)**

Etapa 1: (R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-ftaloil-cloro-propano



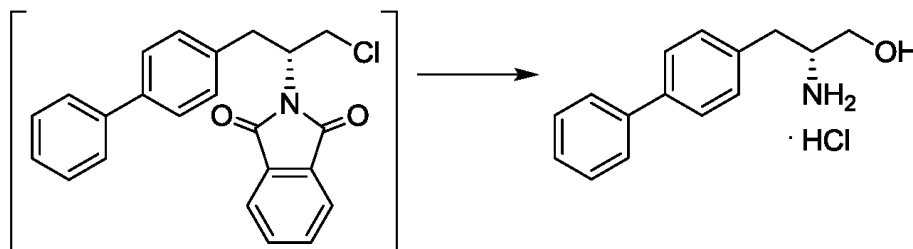
Se añadieron 49,3 g de (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-cloro-propan-2-ol en 600 g de tolueno a un matraz de cuatro bocas de 1.000 ml, a aproximadamente 70-80 °C y se agitaron hasta disolverse. La mezcla se filtró y se enfrió. Después se añadieron 57,64 g de trifetil-fosfina y 30,66 g de ftalimida. Después de agitar la mezcla, se añadió una solución de 40,02 g de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en 40 g de tolueno, a aproximadamente 0-5 °C. Después el tolueno se retiró por destilación a presión reducida. El compuesto del título se recuperó y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

30 $[\alpha]_D^{25} +176,95$ (c = 0,01 g/ml, H₂O).

35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,17-3,32 (m, 2 H, CH₂), 3,76 (dd, J = 11,2, 4,8 Hz, 1 H, CH₂), 4,15-4,20 (m, 1 H, CH₂), 4,70-4,77 (m, 1 H, CH), 7,17-7,19 (m, 2 H, Ar-H), 7,21-7,25 (m, 1 H, Ar-H), 7,25-7,34 (m, 2 H, Ar-H), 7,39 (d, J = 8,0

H_z, 2 H, Ar-H), 7,43-7,45 (m, 2 H, Ar-H), 7,60-7,70 (m, 2 H, Ar-H), 7,70-7,72 (m, 2 H, Ar-H).

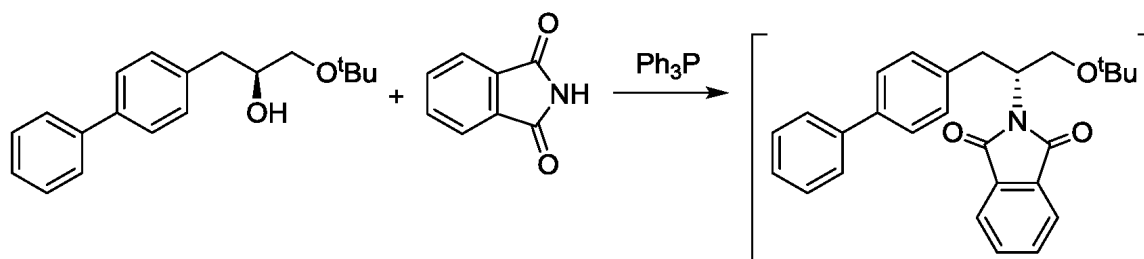
Etapa 2: Clorhidrato de (R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-amino-propan-1-ol



5 Se añadieron 300 g de agua al residuo obtenido en la etapa 1. La mezcla se calentó a reflujo, después se enfrió a 60-65 °C. Después se añadieron por goteo 102,8 g de ácido clorhídrico a la mezcla. Después la mezcla se calentó nuevamente hasta el reflujo y la temperatura se mantuvo hasta que la cantidad del educto fuera ≤ 0,1 % (verificado mediante HPLC). Después la mezcla se enfrió a aproximadamente 80-90 °C. Después de la adición de 433 g de tolueno, la mezcla se calentó a reflujo y después se enfrió a aproximadamente 80-90 °C. Las fases se separaron y la fase orgánica se recuperó. La fase acuosa se ajustó a un pH de aproximadamente 8-9 mediante la adición de hidróxido de sodio. Después, se añadieron otros 433 g de tolueno y la mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo a reflujo. Las fases se separaron nuevamente, la fase orgánica se recuperó y la capa acuosa se extrajo con tolueno. La mezcla se calentó nuevamente hasta el reflujo y se mantuvo a reflujo. Después las fases se separaron, la fase orgánica se recuperó y las dos fases orgánicas extraídas con tolueno se combinaron. Las fases combinadas se enfriaron. Después se añadió a la mezcla una solución de ácido clorhídrico en etanol y se agitó y se enfrió a 25-35 °C. Después de enfriarse, los sólidos se filtraron, la torta del filtro se lavó con tolueno y se secó a aproximadamente 45-55 °C al vacío, para dar 47,5 g del compuesto del título.

Ejemplo 2D: Clorhidrato de (R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-amino-propan-1-ol por medio de (R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-ftaloil-terbutoxi-propano (escala de laboratorio)

Etapa 1: (R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-ftaloil-terbutoxi-propano

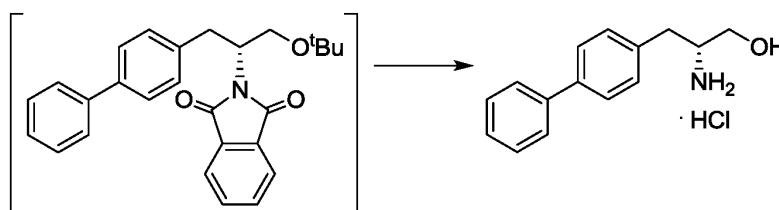


20 Se añadieron 50 g de (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-terbutoxi-propan-2-ol en 600 g de tolueno a un matraz de cuatro bocas de 1.000 ml, a aproximadamente 70-80 °C y se agitaron hasta disolverse. La mezcla se filtró y se enfrió. Después se añadieron 50,91 g de trifenil-fosfina y 27,29 g de ftalimida. Después de agitar la mezcla, se añadió una solución de 35,35 g de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en 40 g de tolueno a aproximadamente 0-5 °C. Después el tolueno se retiró bajo destilación a presión reducida. El compuesto del título se recuperó y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

$[\alpha]_D^{25} +53,304$ (c = 0,01 g/ml, CHCl₃).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (s, 9 H), 2,75-3 (m, 2 H), 3,54-3,79 (m, 2 H), 4,27-4,33 (m, 1 H), 7,35-7,40 (m, 5 H), 7,51-7,52 (m, 4 H), 7,84-7,90 (m, 4 H).

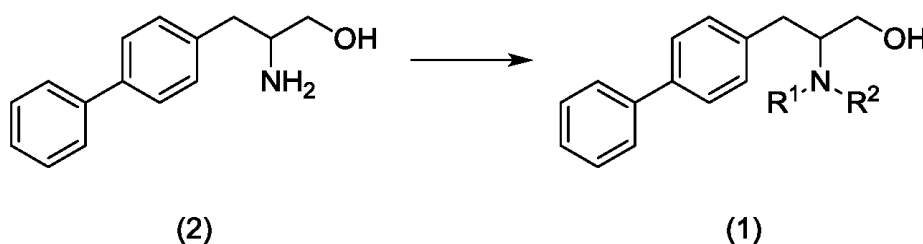
30 Etapa 2: Clorhidrato de (R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-amino-propan-1-ol



Se añadieron 500 g de agua y 67,84 g de carbonato de sodio al residuo obtenido en la etapa 1. La mezcla se calentó a reflujo y la temperatura se mantuvo hasta que la cantidad del educto fuera $\leq 0,1$ % (verificado mediante HPLC). Después la mezcla se enfrió a aproximadamente 80-90 °C. Las siguientes etapas de reacción se llevan a cabo exactamente como se describe en la etapa 2 del Ejemplo 2C. Después de secar a aproximadamente 45-55 °C al vacío, se obtuvieron 45,5 g del compuesto del título.

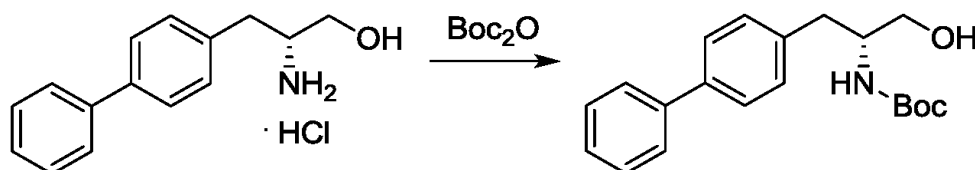
Ejemplo 3-A:

Los siguientes ejemplos describen la síntesis de los compuestos que caen bajo la fórmula general (1) de acuerdo con la siguiente reacción general



- 10 en donde R1 y R2 son independientemente unos de otros, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, como se define en el presente documento más adelante, en donde al menos uno de R1 o R2 es un grupo protector de nitrógeno.

Ejemplo 3A: (1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroxi-propan-2-il)-carbamato de (*R*)-terc-butilo (escala de laboratorio)

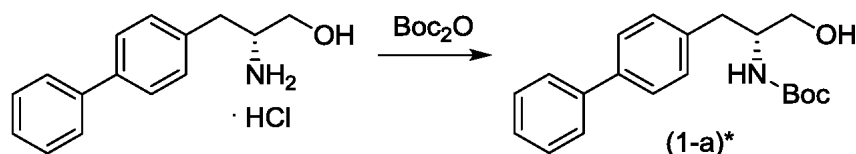


- 15 Se añadieron 52,7 g de clorhidrato de (*R*)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-amino-propan-1-ol, 231 g de agua y 168 g de etanol a un matraz de cuatro bocas de 1.000 ml y se agitaron hasta disolverse. Después, se añadió hidróxido de sodio y la mezcla se calentó a aproximadamente 55-60 °C. Después se añadieron 48,4 g de dicarbonato de diterc-butilo y la temperatura se mantuvo durante 1,5 h. Finalmente, se añadieron 75 g de agua y después la mezcla se concentró por destilación al vacío a una temperatura interna de 45-50 °C hasta que se retiró todo el etanol. Después la mezcla se enfrió y el precipitado se filtró y la torta del filtro se lavó con agua y se secó en un horno de aire a aproximadamente 65-70 °C, para dar 62,7 g del compuesto del título.

[α]_D²⁵ +21,780 (c = 0,01 g/ml, CHCl₃).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 1,32 (s, 9 H, CH₃), 2,60 (dd, J = 13,6, 8,4 Hz, 1 H, CH₂), 2,86 (dd, J = 13,6, 5,2 Hz, 1 H, CH₂), 2,28-3,32 (m, 1 H, CH₂), 3,35-3,39 (m, 1 H, CH₂), 3,61-3,62 (m, 1 H, CH), 4,72 (d, J = 5,4 Hz, 1 H, OH), 6,62 (d, J = 8,6 Hz, 1 H, NH), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, Ar-H), 7,30 (d, J = 16,0 Hz, 1 H, Ar-H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 2 H, Ar-H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, Ar-H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 2 H, Ar-H).

Ejemplo 3B: (1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroxi-propan-2-il)-carbamato de (*R*)-terc-butilo (1-a)* (escala industrial)



- 30 Una mezcla de 50 kg de clorhidrato de (*R*)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-amino-propan-1-ol, 120 kg de etanol y 50 kg de agua, se agitó durante 20 min. Después se añadió una solución de 27,8 kg de una solución de hidróxido de sodio al 30 %, a aproximadamente 20-25 °C. La mezcla se calentó a aproximadamente 55-60 °C y se añadieron lentamente 45,5 kg de dicarbonato de diterc-butilo. Después de que la mezcla se agitó durante 1 h adicional, se añadieron 75 kg de agua y la mezcla después se concentró mediante destilación al vacío a una temperatura interna de ≤ 50 °C hasta que se retiró el etanol. Después de que la mezcla se enfrió a aproximadamente 25-30 °C, el precipitado se filtró y la torta del filtro se lavó con 50 kg de agua y se secó en un horno de aire a aproximadamente 70-75 °C, para dar 59,6 kg de (1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroxi-propan-2-il)-carbamato de (*R*)-terc-butilo (97-99 % de pureza de acuerdo con la HPLC, > 99 % de ee).

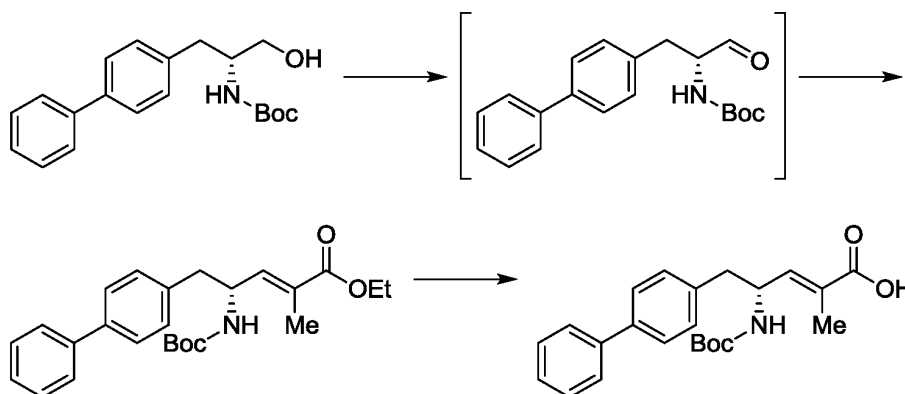
Punto de fusión: 114-116 °C.

MS (ESI, m/e) 327,42

$[\alpha]_D^{25} +21,780$ (c = 0,01 g/ml, CHCl₃).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 1,32 (s, 9 H, CH₃), 2,60 (dd, J = 13,6, 8,4 Hz, 1 H, CH₂), 2,86 (dd, J = 13,6, 5,2 Hz, 1 H, CH₂), 2,28-3,32 (m, 1 H, CH₂), 3,35-3,39 (m, 1 H, CH₂), 3,61-3,62 (m, 1 H, CH), 4,72 (d, J = 5,4 Hz, 1 H, OH), 6,62 (d, J = 8,6 Hz, 1 H, NH), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, Ar-H), 7,30 (d, J = 16,0 Hz, 1 H, Ar-H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 2 H, Ar-H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, Ar-H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 2 H, Ar-H).

Ejemplo 4-A: Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pent-2-enoico (escala de laboratorio)



10 Se añadieron 240 g de agua, 700 g de acetato de isopropilo, 23,6 g de NaBr, 15,6 g de NaHCO₃ y 40 g de (1-([1,1'-
bifenil]-4-il)-3-hidroxi-propan-2-il)-carbamatato de (*R*)-terc-butilo a un matraz de cuatro bocas de 2 l y la mezcla se
agitó hasta disolverse. La mezcla se enfrió a 0-5 °C. Después, se añadieron por goteo 0,39 g de reactivo TEMPO y
15 105 g de una solución de NaClO (contenido de cloro activo del 12 % en p/p), mientras que la temperatura se
mantenía a 0-5 °C. La mezcla se agitó a esa temperatura hasta que se utilizó todo el material de partida (control
mediante TLC). Después se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio mientras que se calentaba la
temperatura a 20-25 °C. La mezcla se agitó y las fases se separaron. La fase orgánica se recuperó. Mientras que se
20 mantenía la temperatura a 20-25 °C, se añadieron 51,3 g del iluro de fósforo de carboxi-etiliden-trifenil-fosforano y
la mezcla de reacción se agitó hasta que la reacción estuvo completa (control mediante TLC). Después se retiró
completamente el acetato de isopropilo por medio de destilación bajo presión reducida en un baño de agua con una
temperatura de 60°C a 70°C. Después se añadieron 150 g de etanol industrial y la mezcla nuevamente se sometió a
25 destilación bajo presión reducida para retirar todo el disolvente. Después se añadieron 212,5 g de agua, 385 g de
etanol industrial y 9 g de hidróxido de litio al residuo. La mezcla se calentó a reflujo. Cuando ya no quedaba material
crudo (control mediante TLC), la mezcla se enfrió a aproximadamente 70 °C. Después se añadió lentamente una
solución de ácido acético diluido obtenido mediante la mezcla de 45 g de ácido acético y 165 g de agua. La mezcla
después se calentó nuevamente hasta el reflujo. Después de que se enfrió la mezcla a aproximadamente 8-12 °C, el
precipitado se filtró y la torta del filtro se lavó con agua y se secó a 65-70 °C, para dar el compuesto del título (44,6 g,
rendimiento 91,1 %).

Punto de fusión: 197 °C.

MS (ESI, m/e) 381,0

30 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO) δ 1,33 (s, 9 H, CH₃), 1,61 (s, 3 H, CH₃), 2,71 (m, 1 H, CH₂), 2,88 (m, 1 H, CH₂), 4,84 (m,
1 H, CH), 6,55 (d, 1 H, CH=C), 7,16 (m, 1 H, N-H), 7,29 (m, 2 H, Ar-H), 7,33 (m, 1 H, Ar-H), 7,44 (m, 2 H, Ar-H), 7,56
(m, 2 H, Ar-H), 7,62 (m, 2 H, Ar-H), 12,30 (s, 1 H, CO₂H).

Ejemplo 4-B: Ácido (*R*)-5-bifenil-4-il-4-terbutoxi-carbonil-amino-2-metil-pent-2-enoico (escala comercial)

35 Se añadieron 480 kg de agua, 1.400 kg de acetato de isopropilo, 47,2 kg de NaBr, 31,2 kg de NaHCO₃ y 80 kg de (1-
([1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroxi-propan-2-il)-carbamatato de (*R*)-terc-butilo en un reactor de 3.000 l y la mezcla se agitó
durante 30 min. La mezcla se enfrió a 0-5 °C. Después, se añadieron 0,78 kg de reactivo TEMPO y 210 kg de una
solución de NaClO (contenido de cloro activo del 12 % en p/p) durante un período de 30 min, mientras que la
temperatura se mantenía a 0-5 °C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 a 45 min. Después se añadió
40 una solución acuosa de 24 kg de tiosulfato de sodio en 200 kg de agua. La mezcla de reacción se calentó a una
temperatura de 20-25°C y se agitó durante 15 minutos. Después las fases se separaron. La fase orgánica se
recuperó. Mientras que se mantenía la temperatura a 20-25 °C, se añadieron lentamente 102,6 kg del iluro de
fósforo de carboxi-etiliden-trifenil-fosforano y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h. Después se retiraron
alrededor de 1.300 kg de acetato de isopropilo por medio de destilación bajo presión reducida a una temperatura de
60-70 °C. Después se añadieron 300 kg de etanol y la mezcla nuevamente se sometió a destilación bajo presión
45 reducida para remover el disolvente. Después se añadieron al residuo 425 kg de agua, 770 kg de etanol y 18 kg de
hidróxido de litio. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después la mezcla se enfrió a aproximadamente 70 °C
y se añadió una solución de ácido acético diluido (90 kg de ácido acético en 330 kg de agua). La mezcla después se

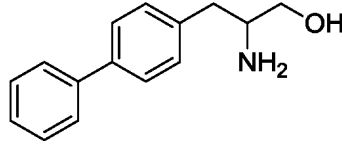
ES 2 685 621 T3

calentó nuevamente hasta el reflujo durante 0,5 h. Después la mezcla se enfrió hasta aproximadamente 8-12 °C y se agitó durante otras 0,5 h. El precipitado se filtró y la torta del filtro se lavó con una mezcla de 90 kg de etanol y 115 kg de agua a 8-12 °C. El secado de la torta del filtro proporcionó el compuesto del título bruto (80 kg, rendimiento del 81,7 %).

- 5 Un reactor de 2.000 l se cargó con 540 kg de etanol y 80 kg del compuesto del título bruto; después se añadieron 4 kg de carbón activado y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. Después la mezcla se filtró hacia otro reactor de 2.000 l y el carbón se lavó con 100 kg de etanol caliente. El filtrado combinado se mezcló con 640 kg de agua purificada y se calentó a reflujo durante 30 min. Después la mezcla se enfrió lentamente a 8-12 °C y se agitó durante otra hora. El precipitado se filtró y la torta del filtro se lavó con una mezcla de 64 kg de etanol y 64 kg de
- 10 agua purificada a 8-12 °C. La torta del filtro se secó a 65-70 °C, para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 70,2 al 74,9 %, pureza > 99,5 %).

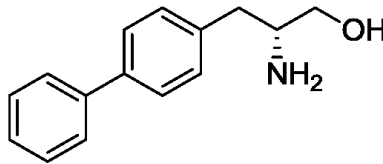
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (2), o de una sal del mismo:



(2)

preferentemente en donde el compuesto de fórmula (2) es de fórmula (2-a) o una sal del mismo

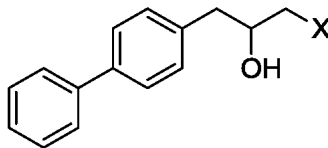


(2-a)

5

que comprende las etapas

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

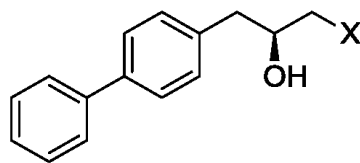


(3)

10

en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *tert*-butilo;

preferentemente en donde el compuesto de fórmula (3) es de fórmula (3-a) o una sal del mismo



(3-a)

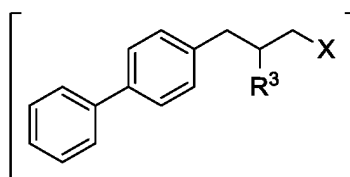
15

en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *tert*-butilo;

con un nucleófilo de nitrógeno de imida o azida en condiciones de Mitsunobu;

(b)

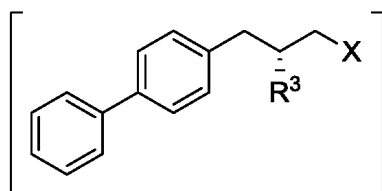
(i) la conversión del compuesto intermedio de imida resultante de fórmula (3-1) o de una sal del mismo,



(3-1)

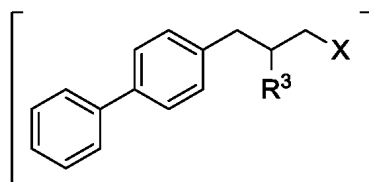
en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente

tert-butilo y R³ es una imida,
preferentemente en donde el compuesto de fórmula (3-1) es de fórmula (3-1-a) o una sal del mismo,



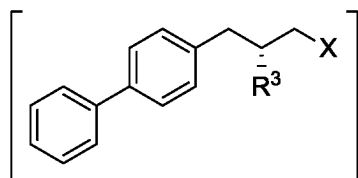
(3-1-a)

- 5 en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R₅, en donde R₅ es alquilo C₁-C₆, preferentemente *tert*-butilo y R³ es imida,
mediante hidrólisis o mediante el tratamiento con hidrazina, para obtener un compuesto de fórmula (2) o una sal del mismo, preferentemente de fórmula (2-a) o una sal del mismo,
o
(ii) la reducción del compuesto de azida intermedio resultante de fórmula (3-1) o de una sal del mismo,



(3-1)

- 10 en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R₅, en donde R₅ es alquilo C₁-C₆, preferentemente *tert*-butilo y R³ es azida,
preferentemente en donde el compuesto de fórmula (3-1) es de fórmula (3-1-a) o una sal del mismo,

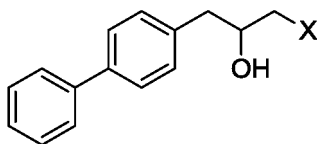


(3-1-a)

- 15 en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R₅, en donde R₅ es alquilo C₁-C₆, preferentemente *tert*-butilo y R³ es azida,
para obtener un compuesto de fórmula (2) o una sal del mismo, preferentemente de fórmula (2-a) o una sal del mismo.

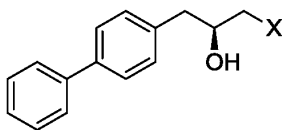
- 20 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción con el nucleófilo de nitrógeno de imida o azida en condiciones de Mitsunobu se lleva a cabo en presencia de un compuesto de fósforo(III), preferentemente una fosfina o iluro, más preferentemente trifenilfosfina o tri-*n*-butilfosfina y un azodicarboxilato de dialquilo, preferentemente azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de di-*isopropilo* (DIAD) y
en donde el nucleófilo de nitrógeno de imida se selecciona del grupo que consiste en succinimida, ftalimida, succinimida sustituida, ftalimida sustituida, naftalimida, naftalimida sustituida, maleinimida y maleinimida sustituida,
25 preferentemente succinimida y ftalimida.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de fórmula (3), o una sal del mismo



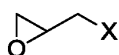
(3)

en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *tert*-butilo; preferentemente en donde el compuesto de fórmula (3) es de fórmula (3-a) o una sal del mismo



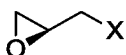
(3-a)

5 en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *tert*-butilo; se prepara por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4),



(4)

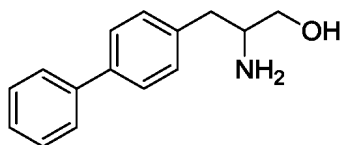
en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *tert*-butilo; preferentemente en donde el compuesto de fórmula (4) es de fórmula (4-a)



(4-a)

10 en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *tert*-butilo; con un compuesto bifenílico activado para obtener un compuesto de fórmula (3) o una sal del mismo, preferentemente de fórmula (3-a) o una sal del mismo.

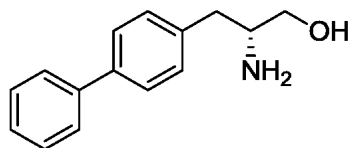
4. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto obtenido de fórmula (2), o una sal del mismo,



(2)

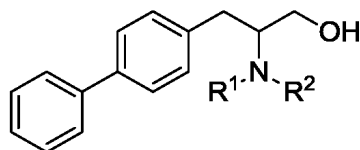
15

preferentemente en el que el compuesto obtenido de fórmula (2) es de fórmula (2-a) o una sal del mismo



(2-a)

se convierte en un compuesto de fórmula (1), o una sal del mismo,



(1)

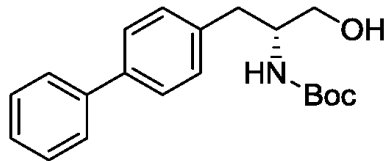
20 en el que R1 y R2 son, independientemente el uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, en el que al menos uno de R1 o R2 es un grupo protector de nitrógeno, preferentemente en el que el compuesto de fórmula (1) es de fórmula (1-a)



(1-a)

mediante introducción de un grupo protector de nitrógeno.

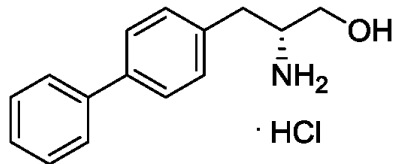
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto de fórmula (1-a) es (1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroxi-propan-2-il)-carbamato de (*R*)-*tert*-butilo de la siguiente fórmula (1-a)*



(1-a)*

5

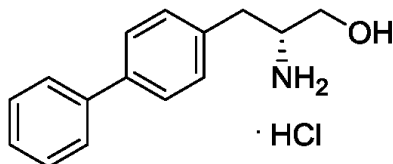
que se obtiene mediante la reacción de la sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (2-a)



(2-a)

con dicarbonato de di-*tert*-butilo.

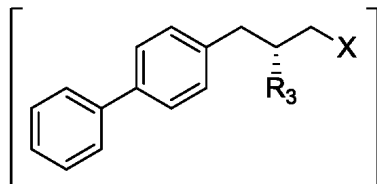
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la sal de clorhidrato del compuesto de fórmula (2-a)



(2-a)

10

se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (3-1-a)

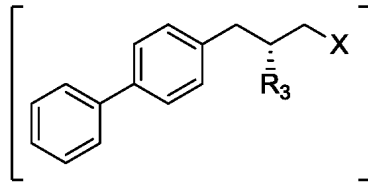


(3-1-a)

en donde X es Cloro o *tert*-butoxi y R3 es succinimidilo o ftalimidilo, mediante hidrólisis con un ácido inorgánico o una base inorgánica y opcionalmente un tratamiento posterior con ácido clorhídrico.

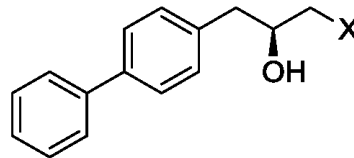
15

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto de fórmula (3-1-a)



(3-1-a)

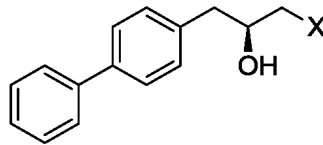
en donde X es Cloro o *tert*-butoxi y R3 es succinimidilo o ftalimidilo, se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (3-a)



(3-a)

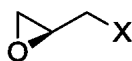
5 en donde X es Cloro o *tert*-butoxi; mediante la reacción en condiciones de Mitsunobu con una imida seleccionada de succinimida y ftalimida en presencia de trifenil-fosfina y un compuesto de azodicarboxilato de dialquilo en un disolvente orgánico.

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho compuesto de fórmula (3-a)



(3-a)

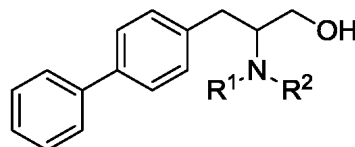
10 en donde X es Cloro o *tert*-butoxi; se obtiene mediante una reacción de Grignard que comprende hacer reaccionar 4-bromobifenilo y magnesio metálico en tetrahidrofurano y después hacer reaccionar el bromuro de 4-bifenilmagnesio obtenido con un compuesto de fórmula (4-a)



(4-a)

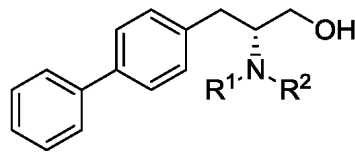
15 en donde X es Cloro o *tert*-butoxi, en presencia de un haluro cuproso (I), preferentemente yoduro cuproso.

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



(1)

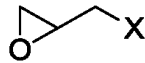
20 en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, en donde al menos uno de R1 o R2 es un grupo protector de nitrógeno, preferentemente en donde el compuesto de fórmula (1) es de fórmula (1-a)



(1-a)

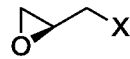
que comprende las etapas

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4),



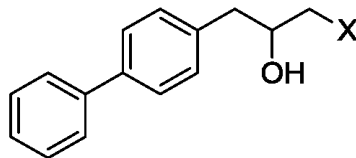
(4)

5 en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *tert*-butilo; preferentemente en donde el compuesto de fórmula (4) es de fórmula (4-a)



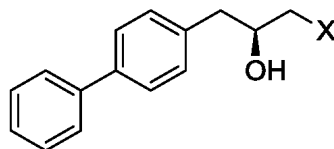
(4-a)

10 en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *tert*-butilo; con un compuesto bifenílico activado; b) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (3), o una sal del mismo



(3)

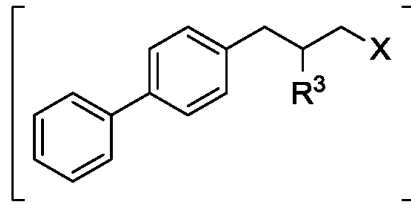
15 en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *tert*-butilo; preferentemente en donde el compuesto de fórmula (3) es de fórmula (3-a) o una sal del mismo



(3-a)

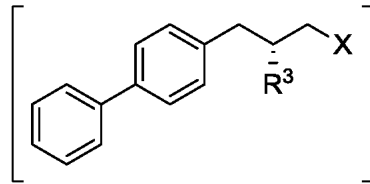
20 en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *tert*-butilo; con un nucleófilo de nitrógeno de imida o azida en condiciones de Mitsunobu; c)

(i) convertir el compuesto intermedio de imida resultante de fórmula (3-1) o una sal del mismo,



(3-1)

en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *terc*-butilo y R³ es una imida, preferentemente en donde el compuesto de fórmula (3-1) es de fórmula (3-1-a) o una sal del mismo,



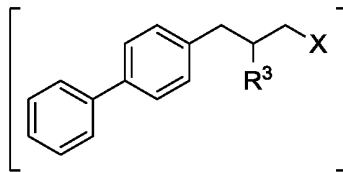
(3-1-a)

5

en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *terc*-butilo y R³ es imida, mediante hidrólisis o mediante el tratamiento con hidrazina para obtener un compuesto de fórmula (2) o una sal del mismo, preferentemente de fórmula (2-a) o una sal del mismo,

10

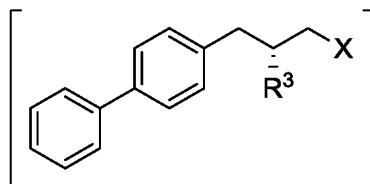
o
(ii) reducir el compuesto de azida intermedio resultante de fórmula (3-1) o una sal del mismo,



(3-1)

15

en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *terc*-butilo y R³ es azida, preferentemente en donde el compuesto de fórmula (3-1) es de fórmula (3-1-a) o una sal del mismo,

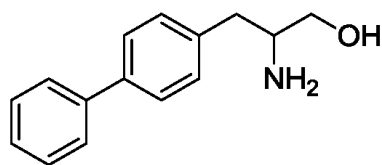


(3-1-a)

20

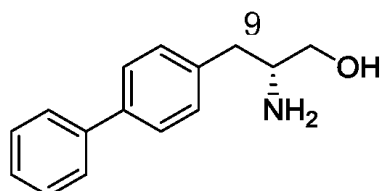
en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *terc*-butilo y R³ es azida, para obtener un compuesto de fórmula (2) o una sal del mismo, preferentemente de fórmula (2-a) o una sal del mismo;

d) convertir el compuesto resultante de fórmula (2), o una sal del mismo,



(2)

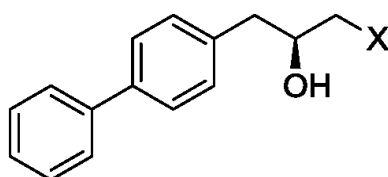
preferentemente en donde el compuesto de fórmula (2) es de fórmula (2-a) o una sal del mismo



(2-a)

5 en un compuesto de fórmula (1), o en una sal del mismo, preferentemente en donde el compuesto de fórmula (1) es de fórmula (1-a), mediante la introducción de un grupo protector de nitrógeno.

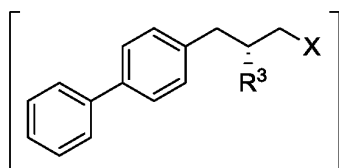
10. Un compuesto de fórmula (3-a) o una sal del mismo en una pureza óptica de al menos el 70 % de exceso enantiomérico



(3-a)

en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *terc*-butilo.

10 11. Un compuesto de fórmula (3-1-a) o una sal del mismo en una pureza óptica de al menos el 70 % de exceso enantiomérico

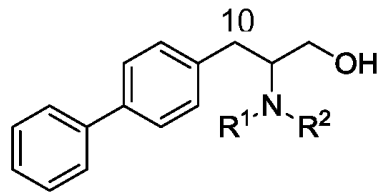


(3-1-a)

en donde R³ es imida o azida, preferentemente succinimida o ftalimida y en donde X es halógeno, preferentemente cloro, u -O-R5, en donde R5 es alquilo C₁-C₆, preferentemente *terc*-butilo.

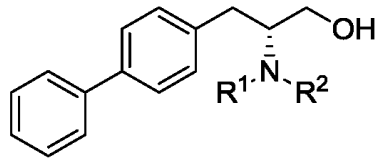
15 12. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 u 11 en la síntesis del inhibidor de NEP ácido *N*-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4*S*)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2*R*)-metilbutanoico o una sal del mismo o el pro-fármaco del inhibidor de NEP etil-éster de ácido *N*-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4*S*)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2*R*)-metil-butanoico o una sal del mismo que comprende una cualquiera de las etapas de proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9.

20 13. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en donde el compuesto obtenido de fórmula (1) o una sal del mismo



(1)

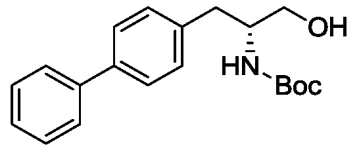
en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, en donde al menos uno de R1 o R2 es un grupo protector de nitrógeno, preferentemente en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (1-a) o una sal del mismo,



(1-a)

5

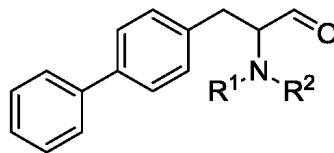
en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, en donde al menos uno de R1 o R2 es un grupo protector de nitrógeno, más preferentemente en donde el compuesto es (1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroxi-propan-2-il)-carbamato de (*R*)-terc-butilo de la fórmula (1-a)*:



(1-a)*

10

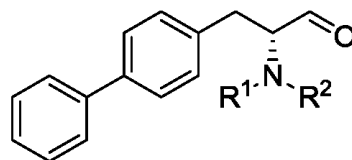
se somete a una reacción de oxidación mediada por TEMPO para obtener un compuesto de fórmula (5), o una sal del mismo,



(5)

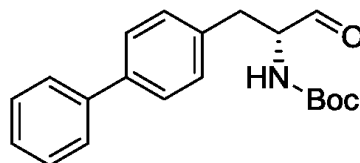
15

en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y al menos uno de R1 o R2 es un grupo protector de nitrógeno, preferentemente en donde el compuesto de fórmula (5) es de fórmula (5-a)



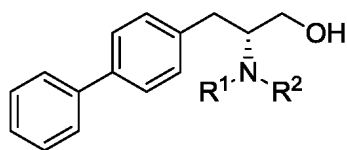
(5-a),

más preferentemente en donde el compuesto de fórmula (5-a) es de fórmula (5-a)*



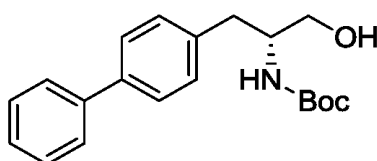
(5-a)*

14. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde el compuesto obtenido de fórmula (1) o una sal del mismo es un compuesto de fórmula (1a) o una sal del mismo,



(1-a)

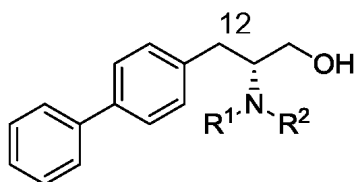
5 en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, en donde al menos uno de R1 o R2 es un grupo protector de nitrógeno, más preferentemente en donde el compuesto es (1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroxiopropan-2-il)-carbamato de (*R*)-terc-butilo de fórmula (1-a)*



(1-a)*

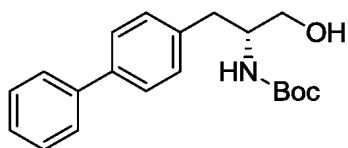
10 y en donde el compuesto de fórmula (1-a) o una sal del mismo se hace reaccionar además para obtener el inhibidor de NEP ácido *N*-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4*S*)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2*R*)-metilbutanoico o una sal del mismo, o el pro-fármaco del inhibidor de NEP etil-éster de ácido *N*-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4*S*)-(p-fenil-fenil-metil)-4-amino-(2*R*)-metil-butanoico o una sal del mismo.

15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho proceso comprende la etapa de convertir dicho compuesto de fórmula (1-a) o una sal del mismo,



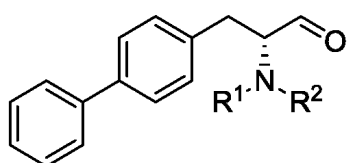
(1-a)

15 en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, en donde al menos uno de R1 o R2 es un grupo protector de nitrógeno, más preferentemente en donde el compuesto es (1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-hidroxiopropan-2-il)-carbamato de (*R*)-terc-butilo de fórmula (1-a)*



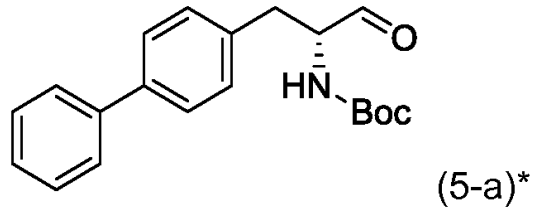
(1-a)*

20 compuesto de fórmula (5-a) o una sal del mismo



(5-a),

en donde R1 y R2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno y al menos uno de R1 o R2 es un grupo protector de nitrógeno, más preferentemente en donde el compuesto es de fórmula (5-a)*



5 mediante una reacción de oxidación mediada por TEMPO.