

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 673**

51 Int. Cl.:

C07C 271/16 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01)
C07C 271/18 (2006.01)
C07C 269/00 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 233/47 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01)
C07C 233/18 (2006.01)
C07C 271/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2016 PCT/CN2016/098517**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.04.2017 WO17059759**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2016 E 16853064 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 3359522**

54 Título: **Proceso de preparación de N-boc bifenil alaninol**

30 Prioridad:

10.10.2015 CN 201510654835

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2020

73 Titular/es:

CHIRAL QUEST (SUZHOU) CO., LTD. (50.0%)
9/F B1 Biobay 218 Xinghu Street Suzhou
Industrial Park
Suzhou, Jiangsu 215123, CN y
JIANGXI LONG LIFE BIO-PHARMACEUTICAL
CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

WU, SHENGWEN;
LI, WENGGE;
WU, LEI;
ZOU, LI;
HU, SIMING;
XU, TENG YUE;
LIU, HONGFENG;
TAO, YI y
CHI, YONGXIANG

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 788 673 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso de preparación de N-boc bifeníl alaninol

Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas

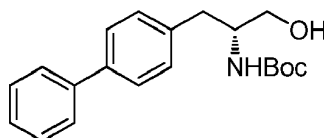
La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente china. 201510654835.3, presentada el 10 de octubre, 2015.

Campo de la invención

La invención se refiere a un proceso de preparación de N-Bocbifenil alaninol.

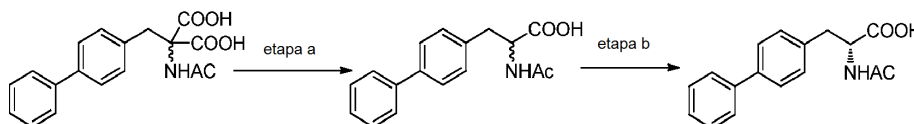
Técnicas anteriores

La Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de EE. UU. aprobó recientemente los comprimidos Entresto (sacubitril/valsartán) para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca NYHA II-IV. Actúa para mejorar los sistemas neurohormonales protectores del corazón (sistema NP) mientras suprime simultáneamente el sistema dañino. Se ha demostrado que el fármaco reduce la tasa de muerte cardiovascular y hospitalización relacionada con la insuficiencia cardíaca. Se han publicado algunas rutas sintéticas de Entresto y la mayoría de ellas usan (R) -N-Bocbifenil alaninol como un intermediario clave. Por lo tanto, las personas desarrollaron muchas rutas sintéticas y procesos de preparación de (R) -N-Boc bifenil alaninol.



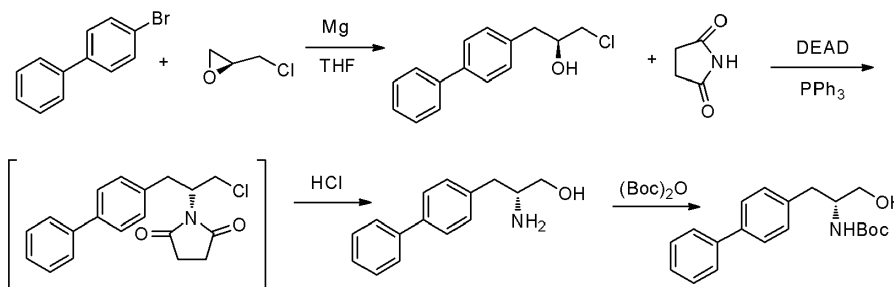
(R)-N-bifenil alaninol

En la etapa inicial, se utilizó la resolución clásica para obtener la configuración deseada. Por ejemplo, el documento WO2010/081410 se refiere a la preparación de ácido 2-acetilamino-3-bifenil propanoico. Después se convirtió en (R)-N-acetil bifenil alanina que se convirtió en (R)-N-Boc bifenil alaninol mediante una serie de transformaciones químicas.

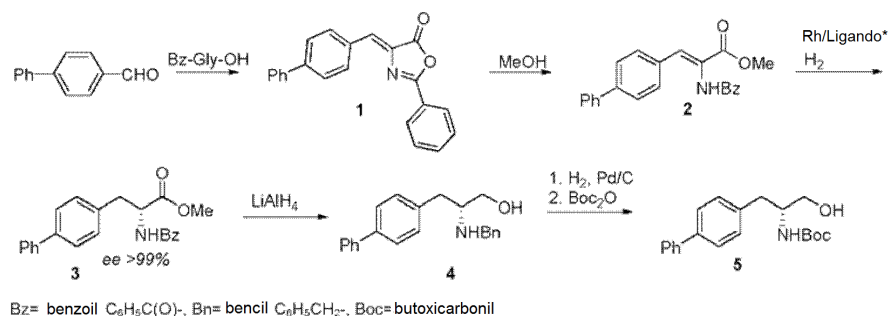


Un inconveniente de este proceso es que el grupo acetilo se elimina bajo las condiciones de reacción de la primera etapa y, por lo tanto, es necesario una etapa química adicional para reintroducirlo. Después, se obtuvo su ácido 2-acilamino-3-bifenilpropanoico enantioméricamente puro mediante resolución de los racematos, p. ej. mediante formación de la sal con una amina quiral, o mediante resolución enzimática. Debido al desperdicio del enantiómero no deseado o al proceso complicado para racemizarlo, el costo del enfoque de resolución suele ser más alto que el de un grupo quiral o tecnología asimétrica.

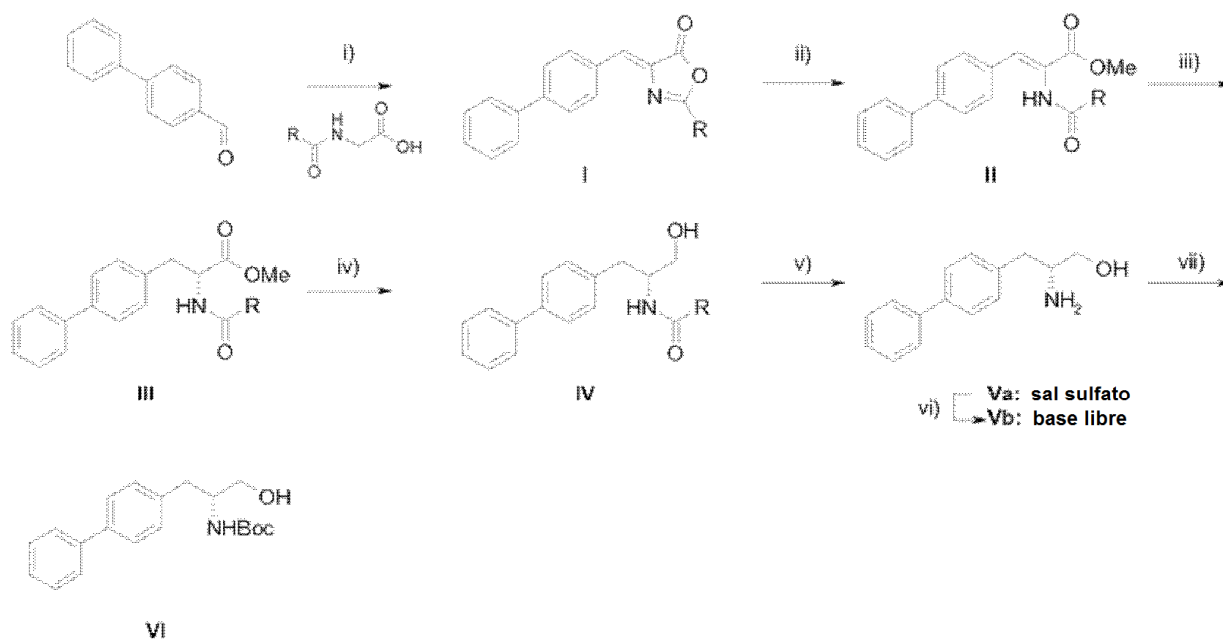
El documento WO2014/032627 se refiere a un nuevo enfoque utilizando epihalohidrina quiral que reacciona con el reactivo de Grignard. Este proceso proporciona un primero alcohol de cloruro activo óptico que después reacciona con la amida bajo condiciones de Mitsunobu para dar lugar a una amina quiral con la configuración deseada mediante reemplazo inverso. Después, la hidrólisis y la bocilación proporcionan el compuesto objetivo. Esta ruta emplea un grupo de quiral y con etapas más cortas. Sin embargo, el producto final es difícil de purificar debido al subproducto acompañado de la reacción de Mitsunobu.



El documento WO2013/026773 describió una síntesis de R-bifenil alaninol a partir de bifenil aldehído y se esquematiza a continuación. Las ventajas de esta ruta son un centro quiral corto y establecido eficientemente por hidrogenación asimétrica. Proporcionó a los intermedios una alta pureza óptica. Sin embargo, el proceso usó demasiado catalizador para la hidrogenación asimétrica y necesita un catalizador de Pd/C adicional para eliminar el grupo bencilo. Además, redujo el éster y la amida simultáneamente usando mucho hidruro de aluminio y litio, lo que hace que la ruta tenga desventajas ecológicas y de seguridad. Además, la N-desprotección de 4 necesita un equipo adicional de mayor presión.



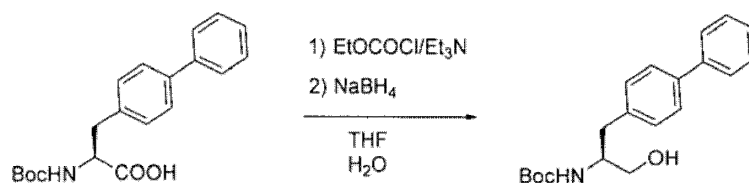
El documento WO2015/024991 también informó de una ruta que utiliza hidrogenación asimétrica para establecer el centro quiral. Esta ruta redujo el grupo éster del producto de hidrogenación selectivamente pero no atacó a ese grupo amida. Bajo condiciones adecuadas, NaBH_4 redujo el éster al alcohol correspondiente. Lo más destacado de esta ruta es que emplea ácido sulfúrico para hacer la hidrólisis de la amida en lugar del ácido clorhídrico que se usa comúnmente. La pureza de su intermedio clave se enriqueció formando sal de ácido sulfúrico. Después la protección con Boc anhídrido proporciona el compuesto objetivo.



i) Ac_2O , EtOAc , KOAc ; ii) NaOMe , MeOH ; iii) Rh(I)/L' , H_2 ; iv) NaBH_4 , THF ; v) aq. H_2SO_4 , vi) aq. NaOH , toluene/THF; vii) Boc_2O , toluene/THF/heptanos

R= metil, fenil; Boc = butoxycarbonil; THF = tetrahidrofuran; L' = ligando

Hay algunos informes para la preparación de (S)-N-Boc bifenil alaninol mediante reducción de su correspondiente aminoácido N-Boc. Por ejemplo, el documento WO2008/138561 reportó una reducción de (S)-N-Boc bifenil alanina por borohidruro de sodio para dar lugar a su alcohol descrito a continuación. Sin embargo, no hay ningún informe sobre la reducción de (R)-N-Boc bifenil alanina o su éster para dar lugar al correspondiente R-N-Boc bifenil alaninol.

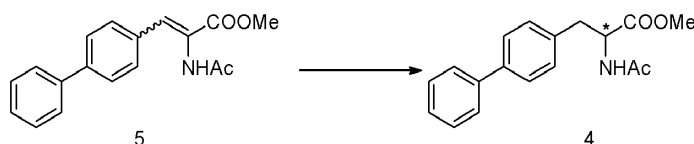


Existen diferentes desventajas para esas rutas reportadas, p. ej. seguridad o problema ecológico. Por lo tanto, es necesario desarrollar un proceso económico, más seguro y ambientalmente benigno para preparar (*R*)-N-Boc biphenil alaninol.

5 Contenido de la presente invención.

Para superar los inconvenientes antes mencionados del proceso existente, como un mayor costo y el uso de reactivos reductores peligrosos, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un proceso con un costo reducido y operaciones más seguras, menos contaminación y alto rendimiento. Produce el producto con una pureza > 99% y es adecuado para escalar a escala industrial.

- 10 Esta invención proporciona un proceso de preparación para un compuesto descrito como compuesto **4**, que incluye estas operaciones: en uno de los disolventes alcohólicos, hidrogenación asimétrica de **5** en presencia de [Rh(Duanphos)(X)]Y e hidrógeno para dar lugar al compuesto **4**. Aquí "Duanphos" es (*Rc,Sp*)-Duanphos o (*Sc,Rp*)-Duanphos; X es NBD o/y COD; Y es uno o más de BF₄, PF₆, SbF₆.



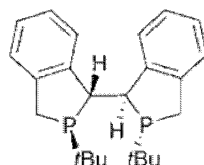
- 15 Aquí, indica que el compuesto 5 es E o/y Z; * indica que el compuesto 4 tiene un centro quiral, que tendrá configuración *R* cuando se utilice (*Rc,Sp*)-Duanphos. De lo contrario, tendrá configuración *S* cuando se utilice (*Sc,Rp*)-Duanphos.

- 20 En una realización de la preparación del compuesto 4, la presión de hidrógeno estaba en el intervalo regular de esta aplicación (por ejemplo, 0,1~0,5 MPa), pero se prefiere que sea 0,5~3,0 MPa, p. ej. 1,5~2,0 MPa. Fue una presión relativa.

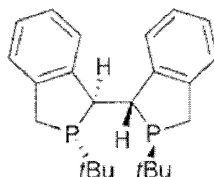
En una realización de la preparación del compuesto 4, el disolvente eran los alcoholes comunes para esta aplicación, y el preferido era metanol.

- 25 En otra realización preferida de la preparación del compuesto 4, la relación del disolvente de alcohol a los moles del sustrato estaba en el intervalo regular de este tipo de transformación, p. ej. 1~10 L/mol; se prefiere que sea 1,5~3 L/mol, p. ej. 2,3~2,8 L/mol.

En la preparación del compuesto 4, la estructura de *Rc,Sp*-Duanphos descrita es:



En la preparación del compuesto 4, la estructura del (*Sc,Rp*)-Duanphos descrito es:



- 30 En una realización de la preparación del compuesto 4, la X descrita prefiere ser NBD.

En la preparación del compuesto 4, el NBD descrito es biciclo[2.2.1] hepta-2,5-dieno.

En la preparación del compuesto 4, la COD descrita es 1, 5-ciclooctandieno.

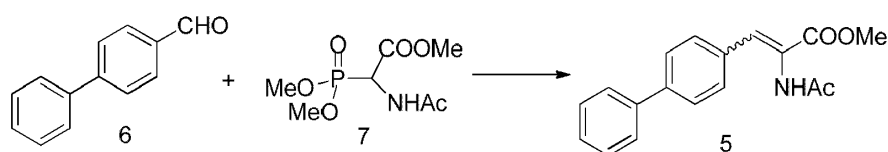
En una realización de la preparación del compuesto 4, el Y descrito prefería ser BF₄.

En una realización de la preparación del compuesto 4, la relación molar de [Rh(Duanphos)(X)]Y al sustrato 5 estaba en el intervalo regular de este tipo de transformación, p. ej. 0,00001~0,01, pero se prefiere que sea 0,0001~0,0003, p. ej. 0,00025~0,000265.

- 5 En una realización de la preparación del compuesto 4, la temperatura de hidrogenación estaba en el intervalo regular de esta transformación, se prefiere que sea 0~60 °C, y el mejor intervalo era 20~30 °C.

En la preparación del compuesto 4, la integridad de la reacción se puede controlar por métodos regulares en esta área, como TLC, HPLC o RMN. En general, el compuesto 5 detenido para reaccionar se consideró como el punto final. El tiempo de reacción suele ser de 1~20 h, mejor en 4~8 h.

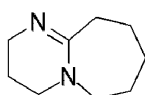
- 10 El proceso de preparación para el compuesto 4 descrito también incluye la siguiente etapa: en disolvente orgánico, el compuesto 6 se condensa con el compuesto 7 en presencia de una base para dar lugar al compuesto 5. Se describe como:



- 15 En la preparación del compuesto 5, los disolventes de reacción pueden ser los habitualmente utilizados en esta transformación. En una realización, los disolventes pueden ser uno de haloalcanos, nitrilos, alcoholes y éteres, o cualquier combinación de ellos. En otras realizaciones preferidas, los haloalcanos pueden ser diclorometano y los nitrilos pueden ser acetonitrilo. En otras realizaciones, los alcoholes pueden ser disolventes alcohólicos comunes usados para esta transformación y los preferidos fueron metanol y/o etanol. En otra realización, el éter puede ser metil t-butil éter.

- 20 En otra realización preferida de la preparación del compuesto 5, la relación del disolvente seleccionado con respecto al mol del compuesto 7 estaba en el intervalo regular de este tipo de transformación, p. ej. 0,5~10 L/mol; se prefiere que sea 1,0~3,0 L/mol, p. ej. 1,3~1,6 L/mol.

- 25 En otra realización de la preparación del compuesto 5, la base es una de las bases comunes utilizadas para esta transformación, o cualquier combinación de ellas, es decir, tetrametilguanidina, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, amida de sodio y DBU (



), y DBU es el preferido.

En la preparación del compuesto 5, la relación molar de la base seleccionada al compuesto 7 puede estar en el intervalo regular usado para esta transformación. Prefería en el intervalo de 1,0~3,0, mejor 1,1~2,0, p. ej. 1,2~1,6.

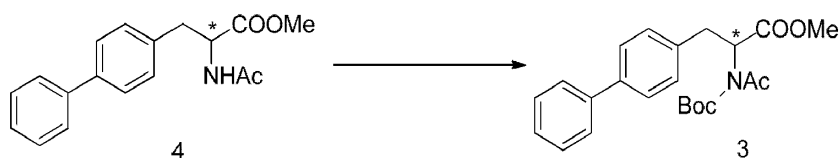
- 30 En la preparación del compuesto 5, la relación molar del compuesto 6 al compuesto 7 puede estar en el intervalo regular usado para esta transformación. Se prefiere que esté en el intervalo de 1,0~4,0, p. ej. 1,1~2,0.

En una realización de la preparación del compuesto 5, la temperatura de reacción para la condensación estaba en el intervalo regular de esta transformación, se prefiere que sea 0~40 °C, y el mejor intervalo era 10~25 °C.

- 35 En la preparación del compuesto 5, la integridad de la reacción de condensación se puede controlar por métodos regulares en esta área, tales como TLC, HPLC o RMN. En general, el compuesto 7 detenido para reaccionar se consideró como el punto final. El tiempo de reacción generalmente es de 1~10 h, mejor en 2~8 h, p. ej. 4~6 h.

La presente invención también proporcionó un proceso de preparación para el compuesto 3, que incluye las siguientes etapas:

- (1) Preparar el compuesto 4 según el proceso descrito anteriormente.
- 40 (2) En presencia de base, hacer reaccionar el compuesto 4 con di-tercbutil dicarbonato para formar el compuesto 3 amida.



Aquí * indica que el compuesto 4 y el compuesto 3 tienen centros quirales en su estructura molecular. 4 y 3 tienen la misma configuración R o S.

5 En el proceso de la segunda etapa (2) anterior, los disolventes de reacción pueden ser comunes y usualmente utilizados en esta transformación. En una realización, los disolventes pueden ser uno de haloalcanos, nitrilos, alcoholes, éteres, piridina y NMP, o cualquier combinación de ellos. En otras realizaciones preferidas, los haloalcanos pueden ser diclorometano y los nitrilos pueden ser acetonitrilo. En otras realizaciones, los alcoholes pueden ser disolventes alcohólicos comunes utilizados para esta transformación y el preferido era metanol. En otra realización, el éter puede ser tetrahidrofurano.

10 En el proceso de la segunda etapa (2) anterior, la relación del disolvente seleccionado con respecto al mol del compuesto 4 estaba en el intervalo regular de este tipo de transformación, p. ej. 1~6 L/mol; prefiere ser 2~3 L/mol.

15 En el proceso de la segunda etapa (2) anterior, la base es una de las bases comunes utilizadas para esta transformación. Puede ser una base inorgánica y/o una base orgánica. La base inorgánica puede ser una de las más comunes, p. ej. bicarbonato de sodio o carbonato de sodio. La base orgánica puede ser una de las más comunes o cualquier combinación de ellas (p. ej. amoníaco acuoso, morfina, piridina, trietilamina, etanol amina, etilendiamina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropil etil amina), y se prefiere que sea 4-dimetilaminopiridina.

En el proceso de la segunda etapa (2) anterior, la relación molar de la base seleccionada al compuesto 4 puede estar en el intervalo regular utilizado para esta transformación. Se prefiere que esté en el intervalo de 0,05~1,0, mejor 0,1~0,2, p. ej. 0,12~0,18.

20 En el proceso de la segunda etapa (2) anterior, la relación molar de di-terc-butil dicarbonato con respecto al compuesto 4 puede estar en el intervalo regular usado para esta transformación. Se prefiere que esté en el intervalo de 1,0~4,0, mejor 1,2~2,0, p. ej. 1,5~1,8.

En el proceso de la segunda etapa (2) anterior, la temperatura de reacción para la bocilación estaba en el intervalo regular de esta transformación, se prefiere que sea 30~70 ° C, y mejor ser 60~66 ° C.

25 En el proceso de la segunda etapa (2) anterior, la integridad de la bocilación se puede controlar mediante métodos regulares en esta área, como TLC, HPLC o RMN. En general, el compuesto 4 detenido para reaccionar se consideró como el punto final. El tiempo de reacción generalmente es de 1~10 h, mejor en 3~7 h, p. ej. 5~6 h.

La presente invención también proporcionó un proceso de preparación para el compuesto 2, que incluye las siguientes etapas:

30 (a) Preparar el compuesto 3 de acuerdo con el proceso descrito anteriormente.

(b) En disolvente orgánico, el compuesto 3 reacciona con hidrazina para dar lugar al compuesto 2.



Aquí * indica que el compuesto 3 y el compuesto 2 tienen centros quirales en su estructura molecular. 3 y 2 tienen la misma configuración R o S.

35 En el proceso de la etapa (b) anterior, los disolventes de reacción pueden ser comunes, generalmente utilizados en esta transformación. En una realización, los disolventes pueden ser uno de haloalcanos, nitrilos, alcoholes, éteres, piridina y NMP, o cualquier combinación de ellos. En otras realizaciones preferidas, los haloalcanos pueden ser diclorometano y los nitrilos pueden ser acetonitrilo. En otras realizaciones, los alcoholes pueden ser disolventes alcohólicos comunes utilizados para esta transformación y el preferido era metanol. En otra realización, el éter puede ser tetrahidrofurano.

40 En el proceso de la etapa (b) anterior, la relación del disolvente seleccionado con respecto al mol del compuesto 3 estaba en el intervalo regular de este tipo de transformación, p. ej. 1~6 L/mol; se prefiere que sea 2~3 L/mol.

En el proceso de la etapa (b) anterior, hidrazina y se añade como hidrato de hidrazina.

En el proceso de la etapa (b) anterior, la relación molar de hidrazina a compuesto 3 puede estar en el intervalo regular usado para esta transformación. Se prefiere que esté en el intervalo de 1~5, mejor 2~4, p. 2.8~3.5.

En el proceso de la etapa (b) anterior, la temperatura de reacción para la hidroazinólisis estaba en el intervalo regular de esta transformación, se prefiere que sea 0~40 °C, y mejor ser 0~20 °C, p. Ej. 0~10 °C.

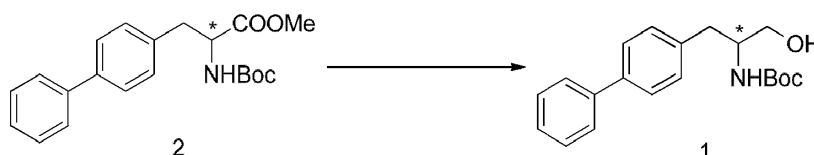
- 5 En el proceso de la etapa (b) anterior, la integridad de la hidrazinólisis puede controlarse mediante métodos regulares en esta área, como TLC, HPLC o RMN. En general, el compuesto 3 detenido para reaccionar se consideró como el punto final. El tiempo de reacción generalmente es de 1~20 h, mejor en 2~7 h, p. ej. 5~6 h.

10 En otra realización, no fue necesario aislar el compuesto 3 cuando se completó la etapa (a), es decir, no hay necesidad de aislar, purificar el compuesto 3. En otras palabras, una mezcla que contiene el compuesto 3 es adecuada para la siguiente etapa, por ejemplo, la mezcla de reacción de la etapa (a), o mezcla que contiene el compuesto 3 por tratamiento simple de la mezcla de reacción de la etapa (a). El tratamiento simple significa operaciones de concentración, eliminación de disolventes, filtración, etc. Después, la mezcla se llevó a la siguiente etapa. Se prefirió que la mezcla de reacción de la etapa (a) se llevara a cabo para la etapa (d) directamente. Lo mejor debería ser que la mezcla de reacción de la etapa (a) se llevó a cabo en el paso (b) reaccionando con hidrazina (mejor que sea hidrato de hidrazina) sin añadir ningún disolvente.

15 La presente invención también proporcionó un proceso de preparación para N-Boc bifenil alaninol, que incluye las siguientes etapas:

(α) Preparar el compuesto 2 según el proceso descrito anteriormente.

(β) En metanol y/o etanol, hacer reaccionar el compuesto 2 con borohidruro metálico para dar lugar al compuesto 1.



20 Aquí * indica que el compuesto 2 y el compuesto 1 tienen centros quirales en su estructura molecular. 2 y 1 tienen la misma configuración R o S.

En el proceso de la etapa (β) anterior, la relación de metanol y/o etanol a los moles del compuesto 2 estaba en el intervalo regular de este tipo de transformación, p. ej. 1~6 L/mol; se prefiere que sea 2~4 L/mol, p. ej. 2,1~3,0 L/mol.

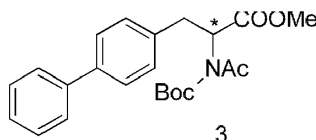
- 25 En el proceso de la etapa (β) anterior, el borohidruro metálico descrito anteriormente puede ser el más común utilizado en este tipo de transformación. Se prefiere que sea uno de borohidruro de sodio, borohidruro de potasio y borohidruro de litio, o cualquier combinación de ellos.

30 En el proceso de la etapa (β) anterior, la relación molar de borohidruro metálico con respecto al compuesto 2 puede estar en el intervalo regular utilizado para esta transformación. Se prefiere que esté en el intervalo de 1,0~6,0, mejor 2,0~4,0, p. ej. 2,9~3,1.

En el proceso de la etapa anterior (β), la temperatura de reacción para la reducción estaba en el intervalo regular de esta transformación, se prefiere que sea 0~70 °C, y mejor que sea 15~30 °C, p. ej. 25~30 °C

35 En el proceso de la etapa (β) anterior, la integridad de la reducción puede controlarse mediante métodos regulares en esta área, como TLC, HPLC o RMN. En general, el compuesto 2 detenido para reaccionar se consideró como el punto final. El tiempo de reacción generalmente es de 2~15 h, mejor en 4~10 h, p. ej. 5~8 h.

La presente invención también proporcionó un compuesto 3, que se describe como:



Aquí * indica que el compuesto 3 tiene un centro quiral en su estructura molecular, que puede ser R o S.

En la presente invención, Me significa metilo; Ac significa acetilo; Boc significa terc-butiloxil carbonilo.

- 40 Siguiendo el principio básico y la técnica, las combinaciones de las condiciones optimizadas mencionadas anteriormente proporcionan buenos ejemplos para esta invención.

Todos los reactivos y disolventes utilizados en esta invención estaban disponibles comercialmente.

Las ventajas de esta invención son: menor costo, bajo costo, operación segura, menos contaminación y alto rendimiento. El producto se obtuvo con una pureza > 99% y es adecuado para escalar a escala industrial.

Descripción detallada de la realización preferida

5 La presente invención se aclarará con referencia a los siguientes ejemplos, sin embargo, sin estar limitada o restringida por estos. Si no hubiera ningún método detallado en ninguno de los siguientes ejemplos, siga los métodos y condiciones habituales.

El catalizador $[Rh((Rc,Sp)\text{-Duanphos})(NBD)]BF_4$ utilizado en el ejemplo fue nuestro propio producto, o se puede comprar en STREM.

10 El método de determinación de ee en el ejemplo fue: HPLC. Columna: AD-H, 250 x 4,6 mm, 5 μ m. Velocidad de flujo: 1,0 mL/min. Temperatura de la columna: 25 °C. Fase móvil: n-hexano/alcohol isopropílico = 85/15 (v/v). Tiempo de ejecución: 20 min. Tiempo de retención para R: 11,6 min. S: 7,9 min.

Ejemplo 1: éster metílico del ácido 3-(1,1'-bifen-4-il)-2-acetilaminoacrílico

15 A un matraz se añadieron 66,4 g de 4-fenilbenzaldehído, 85,0 g de metil 2-acetamido-2-(dimetoxifosforil) acetato y 460 ml de diclorometano. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron 65,0 g de DBU gota a gota mientras se mantenía la temperatura a 0~5 °C. Después de la adición, la temperatura se aumentó a 10~25 °C y la mezcla se agitó durante 2 horas más. Cuando la TLC no mostró material de partida, la mezcla se enfrió luego a 10 °C. El pH se ajustó a aproximadamente 6~7 añadiendo ácido acético (~9 g). La mezcla resultante se concentró después para eliminar los disolventes a presión reducida. Al residuo se le añadieron 500 ml de agua y la mezcla se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración. La torta húmeda se suspendió en 500 mL de agua durante 1 hora. El sólido se purificó adicionalmente mediante suspensión en agua (500 mL, 1 h) y MTBE (500 mL, a 50 °C durante 2 h). Se filtró y se secó a 55 °C para dar lugar a 103 g de sólido blanco, con una pureza por HPLC del 99,2% con un rendimiento del 96%.

20 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.63-7.56 (m, 6H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

Ejemplo 2: éster metílico del ácido (R)-3-(1,1'-bifen-4-il)-2-acetilaminopropiónico

25 A un reactor de alta presión se añadieron 15 g de éster metílico del ácido 3-(1,1'-bifen-4-il)-2-acetilaminoacrílico y 120 mL de metanol. El aire en el reactor fue reemplazado por nitrógeno tres veces. se añadieron 9 mg de catalizador $Rh[(NBD)(Rc,Sp)\text{-DuanPhos}][BF_4]$ bajo nitrógeno. El reactor se cargó con hidrógeno y después se liberó. Repita esta operación cuatro veces. Después, el reactor se cargó con hidrógeno a 1,5~3 MPa y se agitó a 20~30 °C durante 4~8 h. Cuando la reacción está controlada completa por HPLC, se libera hidrógeno con cuidado. La mezcla se concentró para dar lugar a 15,1 g de un sólido blanco con una pureza por HPLC del 99,1% con un rendimiento del 100%. El ee fue del 99,2%.

30 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ = 7.61~7.59 (d, 2H), 7.56~7.54 (d, 2H), 7.48~7.44 (t, 2H), 7.38~7.35 (t, 1H), 7.20~7.18 (d, 2H), 5.97~5.95 (d, 1H), 4.98~4.93 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.25~3.15 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).

$[\alpha]^{25}_D = -111.0$ (c = 0,011 g/mL, $CHCl_3$).

35 Advanced Synthesis and Catalysis, 2013, vol. 355, 594~600 informó de la rotación específica de $[\alpha]^{25}_D = +111.0$ (c = 0,011 g/mL, $CHCl_3$) para (S)-3-(1,1'-bifenil-4)-2-acetilaminopropiónico metil éster. Por lo tanto, el producto de esta etapa tiene configuración R.

Ejemplo 3: éster metílico del ácido (R)-3-(1,1'-bifen-4-il)-2-terc-butoxicarbonil-aminopropiónico

40 Se añadieron a un matraz 4 g de éster metílico del ácido (R)-3-(1,1'-bifen-4-il)-2-acetilaminopropiónico, 0,2 g DMAP, 4,4 g $(Boc)_2O$ y 28 mL de THF anhidro. La mezcla resultante se calentó después a reflujo (60-66 °C) durante 3 horas. Después de completar la reacción, se enfrió a 0~10 °C. Luego se añadieron 1,9 g de hidrato de hidrazina y la mezcla se mantuvo durante 5 horas a 0-10 °C hasta que la HPLC mostró que la reacción no detectaba ningún intermedio. Luego se ajustó su pH a 5~6 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido. La mezcla se concentró luego y el residuo se disolvió en 30 mL de DCM. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con agua. Concentración de la fase orgánica para dar lugar a un sólido amarillo claro de 4,7 g con 99,3% de pureza por HPLC y 98% de rendimiento.

45 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 7.61~7.22 (m, 9H), 5.07~5.05 (d, 1H), 4.67~4.65 (m, 1 H), 3.76 (s, 3H), 3.22~3.09 (m, 2 H), 1.46 (s, 9H).

$[\alpha]^{25}_D = -53.0$ (c = 0,01 g/mL, $CHCl_3$).

Ejemplo 4: (R)-3-(1,1'-bifen-4-il)-N-Boc-alaninol

50 A un matraz se añadieron 25 g de éster metílico del ácido (R)-3-(1,1'-bifen-4-il)-2-terc-butoxicarbonil-aminopropiónico y 150 ml de metanol. La mezcla se enfrió después a 5 °C. Después se añadieron 7,7 g de borohidruro de sodio mientras

se mantenían 5~15 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a 25~30 °C y se agitó durante 5 horas hasta que la HPLC no mostró material de partida. Luego se ajustó su pH a 7~8 añadiendo ácido clorhídrico diluido (10%). Se eliminó el metanol. Después se añadieron al residuo 150 mL de acetato de etilo y 100 mL de agua. La mezcla se agitó bien y se separaron dos fases. La fase orgánica se lavó después con salmuera al 5%, se secó, se concentró para proporcionar 21,2 g de un sólido blanco con 98,7% de pureza por HPLC con un rendimiento del 92%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64~7.62 (d, 2H), 7.57~7.55 (d, 2H), 7.47~7.43 (t, 2H), 7.36~7.32 (t, 1H), 7.31~7.29 (d, 2H), 6.59~6.57 (d, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.65~3.63 (m, 1H), 3.35~3.39 (m, 1H), 2.90~2.85 (dd, 1H), 2.65~2.60 (dd, 1H), 1.37 (s, 9H).

[α]_D²⁵ = +24.1 (c = 0,01 g/mL, CHCl₃).

- 10 El documento US2015/210632A1 informó de la rotación específica de [α]_D²⁵ = +21.78 (c = 0,01 g/mL, CHCl₃) para (*R*)-3-(1,1'-bifen-4-il)-N-Boc-alaninol. Por lo tanto, el producto de esta etapa tiene configuración *R*.

Ejemplo 5: éster metílico del ácido 3-(1,1'-bifen-4-il)-2-acetilaminoacrilico

- 15 Se añadieron a un matraz 3 kg de 4-fenilbenzaldehído, 3,9 kg de acetato de metil-2-acetamido-2- (dimetoxifosforilo) y 20 L de diclorometano. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron 3 kg de DBU lentamente mientras se mantenía la temperatura a 0~5 °C. Después de la adición, la temperatura se aumentó a 10~25 °C y la mezcla se agitó durante 4~6 horas adicionales. Cuando la HPLC no mostró material de partida, la mezcla se enfrió después a 10 °C. El pH se ajustó a aproximadamente 6~7 mediante la adición de ácido acético (~0,4 kg). La mezcla resultante se concentró después para eliminar los disolventes a presión reducida. Al residuo se añadieron 23 kg de agua y la mezcla se agitó durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración. La torta húmeda se suspendió en 500 mL de agua durante 1 hora.
- 20 El sólido se purificó adicionalmente mediante suspensión en agua (20 kg, 1 h) y MTBE (20 L, a 50 °C durante 2 h). Se filtró y se secó a 55 °C para proporcionar 4,6 de sólido blanco, con una pureza por HPLC del 99,1% con un rendimiento del 95%. Los datos de caracterización son los mismos que los del ejemplo 1.

Ejemplo 6: éster metílico del ácido (*R*)-3-(1,1'-bifen-4-il)-2-acetilaminopropiónico

- 25 A un reactor de alta presión se añadieron 1,8 kg de éster metílico del ácido 3-(1,1'-bifen-4-il)-2-acetilaminoacílico y 14 L de metanol. El aire en el reactor fue reemplazado por nitrógeno tres veces. 1,0 g de catalizador Rh[(NBD)(*Rc*,*Sp*-DuanPhos)]BF₄ se añadió bajo nitrógeno. El reactor se cargó con hidrógeno y después se liberó. Repita esta operación cuatro veces. Luego, el reactor se cargó con hidrógeno a 1,5~3 MPa y se agitó a 20~30 °C durante 4~8 h. Cuando la reacción se completa por HPLC, se libera hidrógeno con cuidado. La mezcla se concentró para proporcionar 1,8 g de sólido blanco con una pureza por HPLC del 99,0% con un rendimiento del 100%. El ee fue del 99,3%. Los datos de
- 30 caracterización son los mismos que los del ejemplo 2.

Ejemplo 7: (*R*)-3-(1,1'-bifen-4-il)-2-terc-butoxicarbonil-aminopropiónico éster metílico del ácido

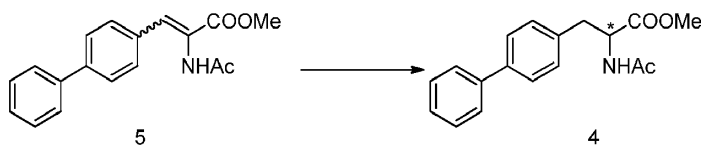
- 35 A un matraz se añadieron 1,4 kg de éster metílico del ácido (*R*)-3-(1,1'-bifen-4-il)-2-acetilaminopropiónico, 0,07 kg DMAP, 1,55 kg (BOC)₂O y 10 L de THF anhidro. La mezcla resultante se calentó después a reflujo (60-66 °C) durante 5~7 horas. Después de completar la reacción, se enfrió a 0~10 °C. Después se añadieron 0,67 kg de hidrato de hidrazina y la mezcla se mantuvo durante otras 5~7 horas bajo 0~10 °C hasta que la HPLC mostró que no se detectó ningún intermediario en la reacción. Después se ajustó su pH a 5~6 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido. La mezcla se concentró después y el residuo se disolvió en 10 L de DCM. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con agua. Concentración de la fase orgánica para dar lugar a un sólido amarillo claro de 1,57 kg con 98,5% de pureza por HPLC y 94% de rendimiento. Los datos de caracterización son los mismos que los del ejemplo 3.

Ejemplo 8: (*R*)-3-(1,1'-bifen-4-il)-N-Boc-alaninol

- 40 Se añadieron a un matraz 1,5 kg de éster metílico del ácido (*R*)-3-(1,1'-bifen-4-il)-2-terc-butoxicarbonil-aminopropiónico y 9 L de metanol. La mezcla se enfrió luego a 5 °C. Después se añadieron 0,5 kg de borohidruro de sodio mientras se mantenían 5~15 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a 25~30 °C y se agitó durante 5~8 horas hasta que la HPLC no mostró material de partida. Después se ajustó su pH a 7~8 añadiendo ácido clorhídrico diluido. Se eliminó el metanol. Después se añadieron al residuo 9 L de acetato de etilo y 6 L de agua. La mezcla se agitó bien y se separaron dos fases. La fase orgánica se lavó después con salmuera saturada al 5%, se secó, se concentró para proporcionar 1,3 kg de sólido blanco con 98,8% de pureza por HPLC con 94% de rendimiento. Los datos de
- 45 caracterización son los mismos que los del ejemplo 4.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar compuesto **4**, que comprende en uno de los disolventes alcohólicos, hidrogenación asimétrica de **5** en presencia de $[\text{Rh}(\text{Duanphos})(\text{X})]\text{Y}$ e hidrógeno para dar lugar al compuesto **4**, en donde "Duanphos" es (Rc,Sp)-Duanphos o (Sc,Rp)-Duanphos, X es NBD o/y COD, Y se selecciona del grupo que consiste en BF_4 , PF_6 y SbF_6 ,



en donde, $\sim$ indica que el compuesto **5** es E o/y Z; * indica que el compuesto **4** tiene un centro quiral, que tiene configuración R cuando se utiliza (Rc,Sp)-Duanphos, de lo contrario, tiene configuración S cuando se utiliza (Sc,Rp)-Duanphos.

2. El proceso según la reivindicación 1, en donde la presión de hidrógeno está en el intervalo de 0,1-0,5 MPa;

y/o en el proceso de preparación del compuesto **4**, el disolvente alcohólico es metanol;

y/o en el proceso de preparación del compuesto **4**, La relación del volumen del disolvente alcohólico al mol del compuesto **5** está en el intervalo de 1-10 L/mol;

y/o en el proceso de preparación del compuesto **4**, la relación molar de $[\text{Rh}(\text{Duanphos})(\text{X})]\text{Y}$ al compuesto **5** está en el intervalo de 0,00001-0,01;

y/o en el proceso de preparación del compuesto **4**, la temperatura de hidrogenación está en el intervalo de 0-60 °C;

y/o en el proceso de preparación del compuesto **4**, el tiempo de reacción para la hidrogenación es de 1-20 h;

3. El proceso según la reivindicación 2, en donde la presión de hidrógeno está en el intervalo de 0,5-3,0 MPa, preferiblemente 1,5-2,0 MPa;

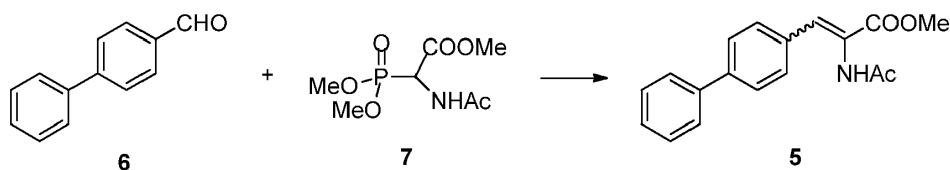
y/o en el proceso de preparación del compuesto **4**, la relación del volumen del disolvente alcohólico al mol del compuesto **4** está en el intervalo de 1,5-3 L/mol, preferiblemente 2,3-2,8 L/mol;

y/o en el proceso de preparación del compuesto **4**, la relación molar de $[\text{Rh}(\text{Duanphos})(\text{X})]\text{Y}$ al compuesto **5** está en el intervalo de 0,0001-0,0003, preferiblemente 0,00025-0,000265;

y/o en el proceso de preparación del compuesto **4**, la temperatura de hidrogenación está en el intervalo de 20-30 °C;

y/o en el proceso de preparación del compuesto **4**, el tiempo de reacción para la hidrogenación es de 4-8 h.

4. El proceso según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende que en un disolvente orgánico, el compuesto **6** se condensa con el compuesto **7** en presencia de una base para dar lugar al compuesto **5**,



5. El proceso según la reivindicación 4, en donde en la preparación del compuesto **5**, el disolvente de reacción se selecciona del grupo que consiste en haloalcanos, nitrilos, alcoholes, éteres y cualquier combinación de los mismos;

y/o en la preparación del compuesto **5**, la relación del volumen del disolvente al mol del compuesto **7** está en el intervalo de 1,0-3,0 L/mol;

y/o en la preparación del compuesto **5**, la base es una de las bases comunes utilizadas para esta transformación o cualquier combinación de las mismas, que se selecciona del grupo que consiste en tetrametilguanidina, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, amida de sodio y DBU;

y/o en la preparación del compuesto **5**, la relación molar de la base al compuesto **7** está en el intervalo de 1,1-2,0;

y/o en la preparación del compuesto **5**, la relación molar del compuesto **6** al compuesto **7** está en el intervalo de 1,0-4,0;

y/o en la preparación del compuesto **5**, la temperatura de reacción para la condensación está en el intervalo de 0-40 °C;

y/o en la preparación del compuesto **5**, el tiempo de reacción para la condensación es de 2-8 h.

6. El proceso según la reivindicación 5, en donde en la preparación del compuesto **5**, el disolvente de haloalcano es diclorometano;

y/o, en la preparación del compuesto **5**, el disolvente de nitrilo es acetonitrilo;

5 y/o, en la preparación del compuesto **5**, el disolvente de alcohol es metanol y/o etanol;

y/o, en la preparación del compuesto **5**, el disolvente éter es metilo *tert*-butil éter;

y/o, en la preparación del compuesto **5**, la relación del volumen del disolvente al mol del compuesto **7** está en el intervalo de 1,3-1,6 L/mol;

y/o, en la preparación del compuesto **5**, la base es DBU;

10 y/o, en la preparación del compuesto **5**, la relación molar de la base al compuesto **7** está en el rango de 1.2-1.6;

y/o, en la preparación del compuesto **5**, la relación molar del compuesto **6** al compuesto **7** está en el intervalo de 1,1-2,0;

y/o, en la preparación del compuesto **5**, la temperatura de reacción para la condensación está en el intervalo de 10-25 °C;

15 y/o, en la preparación del compuesto **5**, el tiempo de reacción para la condensación es de 4-6 h.

7. Un proceso para preparar el compuesto **3**, el que comprende:

(1). preparar el compuesto **4** según el proceso de al menos una de las reivindicaciones 1 a 6;

(2). en presencia de una base, hacer reaccionar el compuesto **4** con *di-tert* butil dicarbonato de para formar el compuesto **3**;



en donde * indica que el compuesto **4** y el compuesto **3** tienen centros quirales en su estructura molecular y el compuesto **4** y el compuesto **3** tienen la misma configuración R o S.

8. El proceso según la reivindicación 7, en donde en la etapa (2), un disolvente de reacción se selecciona del grupo que consiste en haloalcanos, nitrilos, alcoholes, éteres, piridina, NMP y cualquier combinación de los mismos;

25 y/o, en la etapa (2), la relación del volumen del solvente al mol del compuesto **4** está en el rango de 1-6 L/mol;

y/o, en la etapa (2), la base es una base inorgánica y/o una base orgánica;

y/o, en la etapa (2), la relación molar de la base al compuesto **4** está en el intervalo de 0,1-0,2;

y/o, en la etapa (2), la relación molar de *di-tert* butil dicarbonato de al compuesto **4** está en el intervalo de 1,2-2,0;

30 y/o, en la etapa (2), la temperatura de reacción para la bocilación está en el intervalo de 30-70 °C; y/o, en la etapa (2), el tiempo de reacción para la bocilación es de 3-7 h.

9. El proceso según la reivindicación 8, en donde en la etapa (2), el disolvente de haloalcano es diclorometano;

y/o, en la etapa (2), el disolvente de nitrilo es acetonitrilo;

y/o, en la etapa (2), el disolvente de alcohol es metanol;

y/o, en la etapa (2), el disolvente de éter es tetrahidrofurano;

35 y/o, en la etapa (2), la relación del volumen del disolvente orgánico al mol del compuesto **4** está en el intervalo de 2-3 L/mol;

y/o, en la etapa (2), la base inorgánica es bicarbonato de sodio y/o carbonato de sodio;

y/o, en la etapa (2), la base orgánica se selecciona del grupo que consiste en amoniaco acuoso, morfolina, piridina, trietilamina, etanol amina, etilendiamina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropil etil amina y cualquier combinación de los mismos;

y/o, en la etapa (2), la relación molar de la base al compuesto **4** está en el intervalo de 0,12-0,18;

5 y/o, en la etapa (2), la relación molar de di-*tert* butil dicarbonato al compuesto **4** está en el intervalo de 1,5-1,8;

y/o, en la etapa (2), la temperatura de reacción para la bocilación está en el intervalo de 60-66 °C; y/o, en la etapa (2), el tiempo de reacción para la bocilación es de 5-6 h.

10. Un proceso para preparar compuesto **2**, que comprende:

a) preparar el compuesto **3** según el proceso definido como al menos una de las reivindicaciones 7 a 9;

10 b) en un disolvente orgánico, hacer reaccionar el compuesto **3** con hidrazina para dar lugar al compuesto **2**;



en donde * indica que el compuesto **3** y el compuesto **2** tiene centros quirales en su estructura molecular y el compuesto **3** y el compuesto **2** tienen la misma configuración R o S.

11. El proceso según la reivindicación 10, en donde en la etapa (b), el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en haloalcanos, nitrilos, alcoholes, éteres, piridina y NMP y cualquier combinación de los mismos;

y/o, en la etapa (b), la relación del volumen del disolvente al mol del compuesto **3** está en el intervalo de 1-6 L/mol;

y/o, en la etapa (b) que es hidrazinólisis, la hidrazina se añade en forma de hidrato de hidrazina;

y/o, en la etapa (b) que es hidrazinólisis, la relación molar de hidrazina a compuesto **3** está en el intervalo de 2-4;

y/o, en la etapa (b), la temperatura de reacción para hidrazinólisis está en el intervalo de 0-20 °C;

20 y/o, en la etapa (b), el tiempo de reacción para la hidrazinólisis es de 2-7 h.

12. El proceso según la reivindicación 11, en donde en la etapa (b), el disolvente de haloalcano es diclorometano;

y/o, en la etapa (b), el disolvente de nitrilo es acetonitrilo;

y/o, en la etapa (b), el disolvente de alcohol es metanol;

y/o, en la etapa (b), el disolvente de éter es tetrahidrofurano;

25 y/o, en la etapa (b), la relación del volumen del disolvente al mol del compuesto **3** está en el intervalo de 2-3 L/mol;

y/o, en la etapa (b) que es hidrazinólisis, la relación molar de hidrazina a compuesto **3** está en el intervalo de 2,8-3,5;

y/o, en la etapa (b), la temperatura de reacción para hidrazinólisis está en el intervalo de 0-10 °C;

y/o, en la etapa (b), el tiempo de reacción para la hidrazinólisis es de 5-6 h.

30 13. El proceso según al menos una de las reivindicaciones 10 a 12, en donde el compuesto **3** no es necesario aislarlo cuando se completa la etapa (a), lo que significa que no hay necesidad de aislar y purificar el compuesto **3**, que se usa directamente para la etapa (b).

14. Un proceso para preparar N-Boc bifeníl alaninol, que comprende:

a) preparar el compuesto **2** según el proceso definido como al menos una de las reivindicaciones 10 a 13;

35 b) en metanol o etanol, hacer reaccionar el compuesto **2** con borohidruro metálico para dar lugar al compuesto **1**;



en donde * indica que el compuesto **2** y el compuesto **1** tiene centros quirales en su estructura molecular y el compuesto **2** y el compuesto **1** tiene la misma configuración R o S.

5 15. El proceso según la reivindicación 14, en donde en la etapa (b) de preparación del compuesto **1**, la relación del volumen de metanol y/o etanol a los moles del compuesto **2** está en el intervalo de 2-4 L/mol, preferiblemente 2,1-3,0 L/mol;

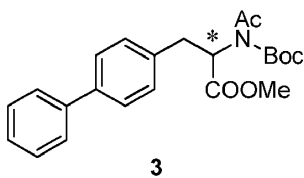
y/o, en la etapa (b) de preparación del compuesto **1**, el borohidruro metálico se selecciona del grupo que consiste en borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, borohidruro de litio y cualquier combinación de los mismos;

y/o, en la etapa (b) de preparación del compuesto **1**, la relación molar de borohidruro metálico a compuesto **2** está en el intervalo de 2,0-4,0, preferiblemente 2,9-3,1;

10 y/o, en la etapa (b) de preparación del compuesto **1**, la temperatura de reacción para la reducción es 15-30 °C, preferiblemente 25-30 °C;

y/o, en la etapa (b) de preparación del compuesto **1**, el tiempo de reacción para la reducción es de 4-10 h, preferiblemente de 5-8 h.

16. Compuesto **3**, que se representa como:



15

en donde * indica que el compuesto **3** tiene centro quiral en su estructura molecular, que es R o S.