



No. 13-046970- -00000-0000

Fecha: 2013-03-08 15:41:37
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 107



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

13-46970

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR FORMAS
ENANTIOMÉRICAS DE DERIVADOS DE ÁCIDO 2,3-
DIAMINOPROPIONICO

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 213/74, C07D 239/42

71. SOLICITANTE: SANOFI

DOMICILIO: 54, rue de la Boétie, F-75008 Paris, FRANCIA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., 08 MAR. 2013



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-046970- -00000-0000

Fecha: 2013-03-08 15:41:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de Invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/063504	Fecha 05/08/2011
Publicación Internacional No.		WO/2012/019967 A1	Fecha 16/02/2012
3	(54) TITULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR FORMAS ENANTIOMÉRICAS DE DERIVADOS DE ÁCIDO 2,3-DIAMINOPROPIÓNICO			
4	CLASIFICACION INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 213/74, C07D 239/42			
5	(71) SOLICITANTE(S) _____ Esta persona también es inventor Para datos adicionales utilizar hoja de información adicional		
APELLIDOS O RAZON SOCIAL SANOFI		NOMBRE	IDENTIFICACION TIPO
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCION CIUDAD DEPARTAMENTO/ESTADO PAIS DE RESIDENCIA		54, rue de la Boétie F-75008 Paris FRANCIA	No. TELEFONO E-MAIL NACIONALIDAD O LUGAR DE FRANCIA CONSTITUCION
7	(72) INVENTOR(ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información adicional		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. GRAF		Claus-Dieter	ALEMANA
2. RIEKE-ZAPP		Joerg	ALEMANA
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
DIRECCION DE CORREO ELECTRONICO:			
8	DATOS INVENTOR(ES)		
PAIS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCION
1. ALEMANIA		65926 Frankfurt am Main	Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst
2.			
3.			
4. ALEMANIA		65926 Frankfurt am Main	Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst
5.			
6.			
7.			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)			
_____ Los demás solicitantes y/o demás inventores se indican en una hoja a continuación			
9	(74) _____ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACION
CASTELLANOS ABONDANO		MARGARITA	C.C. 39.779.654 T.P. 70.819
DIRECCION	Calle 94A No. 7A-09		No. TELEFONO 7560770
CIUDAD	BOGOTA		E-MAIL info@castellanosyco.co
PAIS	COLOMBIA		No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

2

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
1.	(33) PAIS DE ORIGEN COMUNIDAD EUROPEA	CODIGO PAIS EP	(31) NUMERO 10305884.8	(32) FECHA (AAA/MM/Dp) 12/08/2010
2.	ESTADOS UNIDOS	US	61/428,336	30/12/2010
3.				
4.				
5.				
11	DECLARACION SOBRE USO DE RECURSOS GENETICOS O BIOLOGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. ☐ SI ☒ NO				
NOTA: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACION SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina. ☐ SI ☒ NO				
NOTA: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCION DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente ☐ SI ☒ NO				
NOTA: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin animo de lucro	
Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	Copia de registro vigente en Cámara de Comercio.	
Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			Hoja de información complementaria.	
			Otros, especificar.	
14	AUTORIZACION DE NOTIFICACION EN LINEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deber ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRONICO	Nº 13-22496, 13-22504	Fecha: 06/03/2013	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
Margarita Castellanos Abondano MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO - APODERADO				
16	ORDEN Y RELACION DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en Castellano				
1.	☒ Descripción N° de folios: 41	9.	☒ Poderes, si fuera el caso.	
2.	☒ Reivindicaciones N° de reivindicaciones: 15	10.	☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3.	☐ Dibujos y/o figuras N° de folios:	11.	☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4.	☒ Resumen	12.	☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5.	☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.	13.	☐ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.	
6.	☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.	14.	☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
7.	☒ Arte final 12 x 12	15.	☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad	
8.	☐ Anexo formato digital.	16.	☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17.	☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0022496

Bogotá D.C., Marzo 06 de 2013 - 15:24:19

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

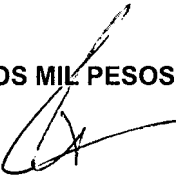
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	535292763	06/03/2013	7.099.800.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-046970- -00000-0000

Fecha: 2013-03-08 15:41:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 6 de 2013 - 15:24:20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0022504

Bogotá D.C., Marzo 06 de 2013 - 15:24:19

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	535292763	06/03/2013	7.099.800.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
5 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	150.000.00
				\$150.000.00

SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-046970- -00000-0000

Fecha: 2013-03-08 15:41:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 6 de 2013 - 15:24:21

COLOMBIA

PODER

El (los)

SANOFI

Domiciliados en
54 rue La Boétie, 75008 PARIS, France

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para obtener la protección para

con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso -administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- a) Obtención de patentes de invención, su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- b) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan. Con relación a los derechos anteriormente mencionados o en defensa de estos

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato entre los apoderados, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extra-judiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy
en
por

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

SANOFI

Of
54 rue La Boétie, 75008 PARIS, France

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, obtain the protection for

which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- a) Obtainment of patents, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- b) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us; with regard to the above mentioned rights or in defense of the same.

In all the above matters they may substitute this power of attorney within the appointed attorneys, compromise, cancel, receive, withdraw, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 20 January 2012

in Paris

by
Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

(Notary shall execute on the other side)
(Consular legalization or apostille is required)

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M^{me} **Josiane MERLIER**.
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.



CALLE 94 A No. 7 A - 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 58
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
info@castellanosyco.co



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. BAILEY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

.....

Attesté

5. à Paris

6. le 12 AVR. 2012

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 24508

9. Sceau :

10. Signature : Jean MARTIN

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature et du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

2

BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS

☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par M. Michaël FREDIER
Tél direct : 01 53 53 53 00 / Fax : 01 53 53 53 01
Mail : mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER
Tel. directo: 01 53 53 53 00/Fax: 01 53 53 53 01
Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

CERTIFICAT NOTARIAL

Je soussigné, Maître Antoine BAILLY, notaire
soussigné de la Société Civile Professionnelle
« BAILLY-POMMERY-CAURO » titulaire d'un
Office Notarial à Paris (8^{ème}) 30, rue la Boétie.

CERTIFIE ET ATTESTE QUE :

I. SANOFI est une Société Française
immatriculée au Registre du Commerce et des
Sociétés de PARIS sous le N° 395 030 844 et dont
le siège est sis à Paris (75008), 54 rue La Boétie,
que celle-ci est valablement constituée
conformément aux lois françaises.

II. Mme Josiane MERLIER est bien connue de
moi et est la personne ayant signé le document ci-
avant.

III. Mme Josiane MERLIER dispose en sa qualité
de Directeur Administration Brevets, des pouvoirs
de représentation suffisants et est dûment
qualifiée pour signer et représenter la Société
SANOFI pour l'objet du document ci-avant.

Fait à PARIS,
Le 11 avril 2012

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario
miembro de la Sociedad Civil Profesional
«BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la
Notaría de París (Distrito-8) sita en 30, rue la
Boétie.

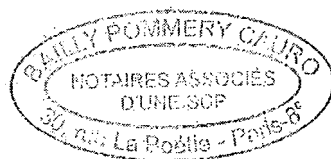
CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en
el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030
844 y con domicilio social en París (75008), 54
rue La Boétie, y que la misma se encuentra
válidamente constituida de conformidad con la
legislación francesa;

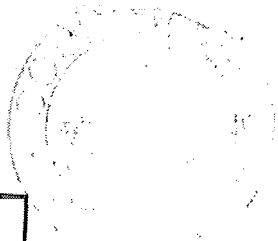
II. Conozco a D^a Josiane MERLIER y es la
persona que ha firmado el documento precedente;

III. D^a Josiane MERLIER ostenta, en su calidad
de Director de Administración de Patentes,
poderes de representación suficientes y está
debidamente facultada para firmar y representar
a la sociedad SANOFI a los efectos del
documento precedente.

Hecho en PARÍS,
El 11 de abril 2012



Métro : Miromesnil – Parkings publics : 163 ou 164 Boulevard Haussmann, ou Rond-point des Champs Elysées.
Membre d'une association agréée. Le règlement des honoraires par chèque est accepté.
RCS PARIS n° D 323 377 390



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M^e BAILEY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 12 AVR. 2012

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 24507

9. Sceau : [Signature]

10. Signature : Jean MARTIN

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

KUJATH, Eckard
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patents Germany
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 26 April 2012 (26.04.2012)	
Applicant's or agent's file reference DE2010/167	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2011/063504	International filing date (day/month/year) 05 August 2011 (05.08.2011)

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address SANOFI 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality	State of Residence
	FR	FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
E-mail address		

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address SANOFI 54, rue de la Boétie F-75008 Paris France	State of Nationality	State of Residence
	FR	FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized		

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search

☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Blanc Veronique
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
16 February 2012 (16.02.2012)(10) International Publication Number
WO 2012/019967 A1(51) International Patent Classification:
C07D 213/74 (2006.01) C07D 239/42 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/EP2011/063504(22) International Filing Date:
5 August 2011 (05.08.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10305884.8 12 August 2010 (12.08.2010) EP
61/428,336 30 December 2010 (30.12.2010) US(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GRAF, Claus-Dieter [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt am Main (DE). RIEKE-ZAPP, Joerg [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(74) Agent: KUJATH, Eckard; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

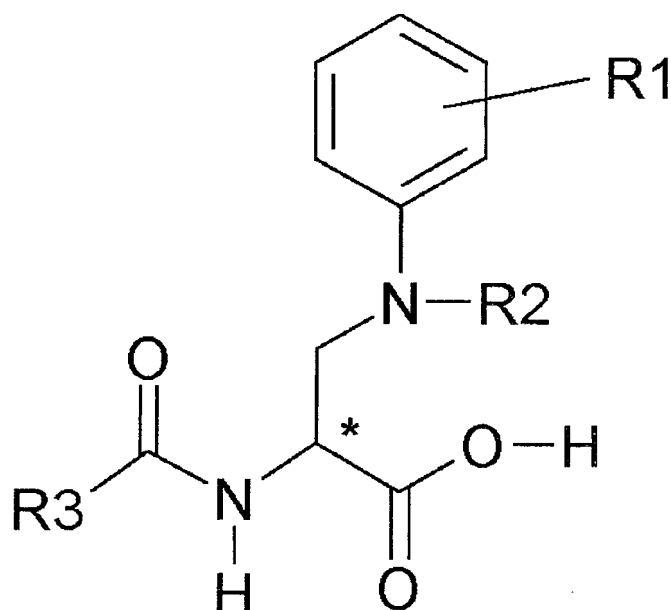
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF ENANTIOMERIC FORMS OF 2,3-DIAMINOPROPIONIC ACID DERIVATIVES



(57) Abstract: The invention relates to a process for the preparation of the enantiomeric forms of 2,3-diaminopropionic acid derivatives of formula (I), wherein R1, R2 and R3 are defined as in the claims, by racemate resolution. The separation of the racemate into its enantiomers takes place through formation of diastereomeric salts upon addition of an enantiomerically pure auxiliary, and subsequent separation by fractional crystallization.

(I)

WO 2012/019967 A1



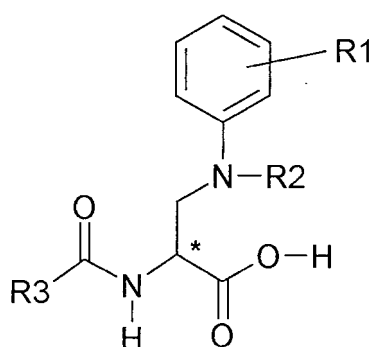
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

Process for the preparation of enantiomeric forms of 2,3-diaminopropionic acid derivatives

The invention relates to a process for the preparation of the enantiomeric forms of
5 2,3-diaminopropionic acid derivatives of formula I by racemate resolution.



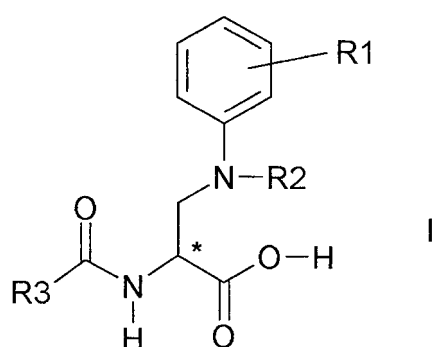
The separation of the racemate into its enantiomers takes place through formation of
10 diastereomeric salts upon addition of an enantiomerically pure auxiliary, and subsequent separation by fractional crystallization. The compounds of formula I are suitable intermediates for the preparation of I κ B kinase inhibitors as described in WO 01/30774 A1, WO 2004/022553 A1 and US 2007/0142417 A1, for example.

15 It is known that enantiomerically pure 2,3-diaminopropionic acid derivatives are used as building blocks for the synthesis of active pharmaceutical ingredients, including I κ B kinase inhibitors (cf. WO 2004/022553 A1 and US 2007/0142417 A1). Since these building blocks have hitherto only been able to be produced in isolated cases via an asymmetric synthesis, the enantiomerically pure compounds are usually
20 obtained via a laborious chromatographic separation of the racemate on a chiral stationary phase. These chromatographic methods are very costly in terms of apparatus and time, are limited to small amounts, and use enormous amounts of solvents. Moreover, the chiral stationary phases are very expensive. This access route to the desired enantiomers therefore is not very practicable with regard to an
25 industrial production.

It is an object of the present invention to find a technical process for the preparation of the compounds of formula I which does not have the stated disadvantages.

It has now been found that the separation of the racemate into the enantiomers of formula I through formation of diastereomeric salts upon addition of an enantiomerically pure auxiliary can also be achieved in the case of compounds of formula II defined below. The preparation of the compound of formula I is thereby effected in a time-saving and cost-saving way with high yields and high enantiomeric purity in a manner which is technically simple to carry out. It also allows problem-free scale-up.

The invention therefore relates to a process for obtaining a compound of formula I,



wherein

R1 is a hydrogen atom, F, Cl, I, Br, (C₁-C₄)-alkyl or -CN;

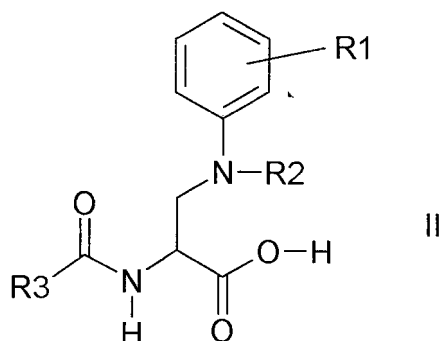
R2 is a heteroaryl residue selected from the series consisting of pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, tetrazole, 1,2,3,5-oxathiadiazole-2-oxides, triazolones, oxadiazolone, isoxazolone, oxadiazolidinedione, triazole, 3-hydroxypyrrole-2,4-diones, 5-oxo-1,2,4-thiadiazoles, pyridine, pyrazine, pyrimidine, indole, isoindole, indazole, phthalazine, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, quinazoline, cinnoline and β -carboline, wherein the heteroaryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times, independently of each other, by substituents selected from the series consisting of

(C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, cyano, hydroxycarbonyl-, aminocarbonyl- and (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-,
 or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl,
 5 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl,
 wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times,
 independently of each other, by substituents selected from the series consisting of
 (C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluoromethyl, hydroxy,
 hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, cyano,
 10 hydroxycarbonyl-, aminocarbonyl- and (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-;

R₃ is a hydrogen atom,
 or (C₁-C₄)-alkyl,
 or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl,
 15 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl,
 wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted, independently of each
 other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting
 of -NO₂, -O-(C₁-C₄)-alkyl, F, Cl and Br,
 or -O-C(CH₃)₃,
 20 or -O-CH(R₇)-aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of
 phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-
 biphenyl, anthryl and fluorenyl and is unsubstituted or is substituted, independently
 of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series
 consisting of -NO₂, -O-CH₃, F, Cl and Br, and wherein R₇ is a hydrogen atom or
 25 (C₁-C₄)-alkyl;

which comprises

a) mixing a compound of formula II,



wherein R1, R2 and R3 are defined as in the compound of formula I, in an organic solvent or a mixture of organic solvents with an enantiomerically pure auxiliary;

- 5 b) separating the salt composed of enantiomerically pure auxiliary and compound of formula I, by fractional crystallization; and
c) isolating the compound of formula I from the salt composed of enantiomerically pure auxiliary and compound of formula I.

- 10 In one embodiment, the invention relates to a process for obtaining a compound of formula I, wherein

R1 is a hydrogen atom, F, Cl, I or Br;

R2 is phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or thiazolyl, wherein phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl and thiazolyl are unsubstituted or substituted by fluorine or chlorine;

- 15 R3 is phenyl, methyl or -O-C(CH₃)₃;

which comprises

- a) mixing a compound of formula II, wherein R1, R2 and R3 are defined as in the compound of formula I, in an organic solvent or a mixture of organic solvents
20 selected from the series consisting of n-butyl acetate, ethyl acetate, isopropyl acetate, diisopropyl ether, methyl tert-butyl ether and diethyl ether, with an enantiomerically pure auxiliary selected from the series consisting of (S)-1-phenylethylamine, (R)-1-phenylethylamine, (S)-1-naphthylethylamine, (R)-1-naphthylethylamine, (S)-1-cyclohexylethylamine, (R)-1-cyclohexylethylamine, (S)-1-
25 cyclopropylethylamine and (R)-1-cyclopropylethylamine;

- b) separating the salt composed of enantiomerically pure auxiliary and compound of formula I, by fractional crystallization; and
- c) isolating the compound of formula I from the salt composed of enantiomerically pure auxiliary and compound of formula I.

5

In one embodiment, the group R1 in the compounds and processes according to the invention outlined above and below, such as in the compounds of formulae I and II, is a hydrogen atom, F or Cl, in another embodiment it is a hydrogen atom or F, in another embodiment it is a hydrogen atom.

10

In one embodiment, the group R2 in the compounds and processes according to the invention outlined above and below, such as in the compounds of formulae I and II, is a heteroaryl residue selected from the series consisting of pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, tetrazole, 1,2,3,5-

15

oxathiadiazole-2-oxides, triazolones, oxadiazolone, isoxazolone, oxadiazolidinedione, triazole, 3-hydroxypyrrole-2,4-diones, 5-oxo-1,2,4-thiadiazoles, pyridine, pyrazine, pyrimidine, indole, isoindole, indazole, phthalazine, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, quinazoline, cinnoline and β -carboline, wherein the heteroaryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times,

20

independently of each other, by substituents selected from the series consisting of (C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, cyano, hydroxycarbonyl-, aminocarbonyl- and (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-, and in another

25

embodiment is selected from the series consisting of pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, tetrazole, 1,2,3,5-oxathiadiazole-2-oxides, triazolones, oxadiazolone, isoxazolone, oxadiazolidinedione, triazole, 3-hydroxypyrrole-2,4-diones, 5-oxo-1,2,4-thiadiazoles, pyridine, pyrazine, pyrimidine, indole, isoindole, indazole, phthalazine, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, quinazoline, cinnoline and β -carboline, wherein the

30

heteroaryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times, independently of each other, by substituents selected from the series consisting of

(C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy and halogen, and in another embodiment is unsubstituted or is substituted once, twice or three times, independently of each other, by substituents selected from the series consisting of (C₁-C₅)-alkyl and halogen. In another embodiment R₂ is phenyl, pyridinyl or pyrimidinyl, in another
5 embodiment it is phenyl or pyridinyl, in another embodiment it is pyridinyl, pyrimidinyl or thiazolyl, in another embodiment it is pyridinyl or pyrimidinyl, in another embodiment it is phenyl, in another embodiment it is pyridinyl, in another embodiment it is pyrimidinyl, in another embodiment it is thiazolyl, wherein phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl and thiazolyl are unsubstituted or substituted by fluorine or
10 chlorine, and in another embodiment are unsubstituted or substituted by fluorine, and in another embodiment are unsubstituted. Pyridinyl representing R₂ can be any one or more of the groups pyridin-2-yl, pyridin-3-yl and pyridin-4-yl, pyrimidinyl representing R₂ can be any one or more of the groups pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl and pyrimidin-5-yl, and thiazolyl representing R₂ can be any one or of more the
15 groups thiazol-2-yl, thiazol-4-yl and thiazol-5-yl.

In one embodiment, the group R₃ in the compounds and processes according to the invention outlined above and below, such as in the compounds of formulae I and II, is methyl, -O-C(CH₃)₃ or -O-CH(R₇)-aryl, wherein R₇ is a hydrogen atom and aryl is
20 unsubstituted phenyl, in another embodiment it is -O-C(CH₃)₃ or -O-CH(R₇)-aryl, wherein R₇ is a hydrogen atom and aryl is unsubstituted phenyl, in another embodiment it is methyl, in another embodiment it is -O-C(CH₃)₃, i.e. a tert-butoxy group, in another embodiment it is -O-CH(R₇)-aryl, wherein R₇ is a hydrogen atom and aryl is unsubstituted phenyl, i.e. a benzyloxy group.

25

The present invention relates to all combinations of definitions of compounds and processes with one or more embodiments and/or other features and/or specific denotations of groups or features specified herein.

30 The terms "(C₁-C₃)-alkyl", "(C₁-C₄)-alkyl" and "(C₁-C₅)-alkyl" are understood as meaning hydrocarbon residues the carbon chain of which is straight-chain or

branched and comprise 1, 2 or 3 carbon atoms, or 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, or 1, 2, 3, 4 or 5 carbon atoms, respectively. Examples of alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl and pentyl.

- 5 The term "-CH(R7)-" is understood as meaning straight-chain or branched hydrocarbon residues such as methylene, ethylene, isopropylene, isobutylene or pentylene. An example of the residue "-CH(R7)-aryl", in which R7 is a hydrogen atom and aryl is phenyl, is the residue benzyl.

- 10 If R1 is a hydrogen atom (H), this means that the phenyl residue in the compounds of formulae I and II and other compounds defined below, which carries the group R1, is an unsubstituted phenyl residue. If R1 has another meaning than a hydrogen atom, such as F, Cl, I or Br, this means that in the phenyl residue carrying R1 a hydrogen atom has been replaced by the respective group or atom, i.e., the said phenyl
- 15 residue is a substituted phenyl residue carrying the respective group or atom as substituent. Such substituents can be present in any position of the phenyl residue, including the 2-position, the 3-position and the 4-position. It applies in general to all groups in the compounds of formulae I and II and other compounds defined below, for example to heteroaryl residues and aryl residues representing R2, that
- 20 substituents can be present in any suitable position, and that substituents can be identical or different if more than one substituent is present in a group.

The term "halogen" is understood as meaning fluorine (F), chlorine (Cl), iodine (I) and bromine (Br). In one embodiment, halogen is F or Cl, in another embodiment it is F.

25

- The asterisk next to a carbon atom in formula I and the formulae of other compounds defined below means that the respective compound is present as an individual enantiomer, either as R-enantiomer or as S-enantiomer, where the term "present as an individual enantiomer" is understood as meaning that the compound is present as
- 30 a substantially pure enantiomer with regard to the presence of the opposite enantiomer. In one embodiment, the ee value, i.e. the enantiomeric excess in percent, of such a substantially pure enantiomer according to the invention is > 90%,

in another embodiment > 95%, in another embodiment > 98%, in another embodiment > 99%, where the ee value of a specific sample obtained according to the invention, which is desired for the further use of the sample and which is obtainable under the employed conditions, naturally varies depending on the peculiarities of the specific case.

The term "enantiomerically pure auxiliary" is understood as meaning enantiomerically pure amine compounds with at least one center of chirality which are able to form a diastereomeric salt with the carboxylic acids of formulae I and II. In one embodiment, such an auxiliary with one center of chirality is employed. In another embodiment, such an auxiliary is a compound from the substance classes of chiral 1-aryl-ethylamines, 1-cycloalkyl-ethylamines, 1-aryl-propylamines and 1-cycloalkyl-propylamines, wherein aryl is, for example, phenyl or naphthyl including 1-naphthyl and 2-naphthyl, and is unsubstituted or substituted once, twice or three times, independently of each other, by substituents selected from the series consisting of (C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy and halogen, and cycloalkyl is, for example, cyclopropyl or cyclohexyl. In one embodiment, the enantiomerically pure auxiliary is selected from the series consisting of (S)-1-phenylethylamine, (R)-1-phenylethylamine, (S)-1-phenylpropylamine, (R)-1-phenylpropylamine, (S)-1-naphthylethylamine, (R)-1-naphthylethylamine, (S)-1-cyclohexylethylamine, (R)-1-cyclohexylethylamine, (S)-1-cyclopropylethylamine and (R)-1-cyclopropylethylamine, in another embodiment from the series consisting of (S)-1-phenylethylamine and (R)-1-phenylethylamine, and in another embodiment it is (S)-1-phenylethylamine. The chemical purity of the employed enantiomerically pure auxiliary should be > 95% and the enantiomeric excess > 90%. The chirality of the auxiliary to be employed in a specific case depends on the peculiarities of the case and the desired chirality of the compound of formula I.

The term "fractional crystallization" is understood as meaning a separation method which utilizes differences in the solubility of the substances in order to separate crystals. The crystallization can be caused by concentration changes, changes in the temperature or other triggers such as the use of seed crystals, for example.

For the fractional crystallization method, the racemic compound of formula II can be suspended or dissolved in a suitable solvent or solvent mixture. Suitable solvents are, for example, esters such as n-butyl acetate, ethyl acetate or isopropyl acetate, and ethers such as diisopropyl ether, methyl tert-butyl ether or diethyl ether. In one embodiment, solvents selected from the series consisting of n-butyl acetate, ethyl acetate, isopropyl acetate, diisopropyl ether and methyl tert-butyl ether, in another embodiment from the series consisting of n-butyl acetate and diisopropyl ether, or mixtures thereof, are employed. An enantiomerically pure auxiliary is then added to this solution or suspension with stirring, for example (S)-1-phenylethylamine, (R)-1-phenylethylamine, (S)-1-naphthylethylamine, (R)-1-naphthylethylamine, (S)-1-cyclohexylethylamine, (R)-1-cyclohexylethylamine, (S)-1-cyclopropylethylamine, (R)-1-cyclopropylethylamine, in particular (S)-1-phenylethylamine or (R)-1-phenylethylamine. The order in which the compound of formula II and the enantiomerically pure auxiliary are introduced, can also be inverted. The molar ratio of the compound of formula II to the enantiomerically pure auxiliary is advantageously from about 0.5 to about 1.1. In one embodiment, the molar ratio of the compound of formula II to the enantiomerically pure auxiliary is from about 0.9 to about 1.1, in another embodiment from about 0.9 to about 1.0, in another embodiment from about 1.0 to about 1.1.

The mixing operation of the compound of formula II with the enantiomerically pure auxiliary is usually carried out at temperatures from about 20°C up to the boiling point of the employed solvent or solvent mixture, preferably at elevated temperatures up to the boiling point, for example at temperatures from about 20°C to about 60°C, or at temperatures from about 40°C to about 60°C, or at temperatures from about 40°C up to the boiling point. The mixing usually takes place over a certain time period, for example over a period of from about 1 hour to about 5 hours. In order to ensure a complete reaction of the compound of formula II with the auxiliary, the mixture is usually held at temperature for some time.

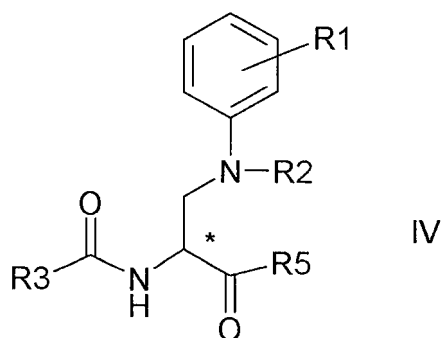
The fractional crystallization can be initiated by cooling a heated mixture comprising the compound of formula II and the enantiomerically pure auxiliary, and/or partial evaporation of the solvent, and/or adding a further solvent, and/or adding seed crystals. The cooling is favorably performed slowly until crystals comprising the salt
5 composed of the compound of formula I and the enantiomerically pure auxiliary precipitate. For completion of the crystallization, the mixture is usually cooled to end temperatures of about 0°C to about 30°C, in particular to temperatures of about 5°C to about 20°C. The crystals comprising the salt composed of the compound of formula I and the enantiomerically pure auxiliary are separated and washed with a
10 suitable solvent. The separation can take place by filtration or centrifugation, for example. Suitable solvents are, for example, esters such as n-butyl acetate, ethyl acetate or isopropyl acetate, or ethers such as diisopropyl ether or methyl tert-butyl ether. If desired, the resulting crystals can be dried, for example at elevated temperatures such as at about 60°C, under reduced pressure or at atmospheric
15 pressure.

The remaining mother liquor, from which the crystals comprising the salt composed of the compound of formula I and the enantiomerically pure auxiliary have been separated, comprises the salt, remaining in solution, composed of the undesired
20 opposite enantiomer of the compound of formula I and the enantiomerically pure auxiliary. After work-up and separation of the compound of formula I from the enantiomerically pure auxiliary, the undesired enantiomer can optionally be racemized, for example via base-induced racemization of an anhydride or active ester formed in situ, and subjected to a further racemate resolution in accordance
25 with the aforementioned process, i.e., the undesired enantiomer can be recycled.

The isolation of the desired compound of formula I from the separated crystals, in which it is present in the form of the salt with the enantiomerically pure auxiliary, can be performed according to methods known to the person skilled in the art. For
30 example, the crystals comprising the salt composed of the compound of formula I and the enantiomerically pure auxiliary can be suspended or dissolved in a suitable solvent, and the suspension or solution admixed with a suitable acid, for example

sulfuric acid, for example at temperatures from about 10°C to about 30°C such as at room temperature. The auxiliary then dissolves, or remains in solution, and the compound of formula I generally precipitates and can be separated in the form of a solid, or otherwise can be obtained by standard procedures. Suitable solvents are, for example, alcohols such as methanol, ethanol and isopropanol, or esters such as ethyl acetate, isopropyl acetate and n-butyl acetate, or mixtures of solvents including mixtures of alcohols with water. The explanations given above with respect to the procedures for obtaining the salt composed of the compound of formula I and the enantiomerically pure auxiliary apply correspondingly to the procedures for obtaining the compound of formula I.

The invention also relates to a process for obtaining a compound of formula IV or a salt thereof,



wherein

R1, R2 and R3 are defined as in the compound of formula I;

R5 is -NH₂, -N(H)-R6 or -N(R6)₂, wherein R6 is (C₁-C₄)-alkyl or aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl;

which comprises

- a) mixing a compound of formula II, wherein R1, R2 and R3 are defined as in the compound of formula I, in an organic solvent or a mixture of organic solvents with an enantiomerically pure auxiliary;
- b) separating the salt composed of enantiomerically pure auxiliary and compound of formula I, by fractional crystallization;
- 5 c) isolating the compound of formula I from the salt composed of enantiomerically pure auxiliary and compound of formula I; and
- d) converting the resulting compound of formula I with ammonia or an amine of the formula H_2N-R_6 or $HN(R_6)_2$, wherein R6 is (C₁-C₄)-alkyl or aryl, wherein the aryl
- 10 residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, into the compound of formula IV or a salt thereof.

In one embodiment, the invention relates to a process for obtaining a compound of formula IV or a salt thereof, wherein

R1 is a hydrogen atom, F, Cl, I or Br;

R2 is phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or thiazolyl, wherein phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl and thiazolyl are unsubstituted or substituted by fluorine or chlorine;

R3 is phenyl, methyl or -O-C(CH₃)₃;

20 R5 is -NH₂, -N(H)-R6 or -N(R6)₂, wherein R6 is (C₁-C₄)-alkyl or aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl;

which comprises

- 25 a) mixing a compound of formula II, wherein R1, R2 and R3 are defined as in the compound of formula I, in an organic solvent or a mixture of organic solvents selected from the series consisting of n-butyl acetate, ethyl acetate, isopropyl acetate, diisopropyl ether, methyl tert-butyl ether and diethyl ether, with an enantiomerically pure auxiliary selected from the series consisting of (S)-1-
- 30 phenylethylamine, (R)-1-phenylethylamine, (S)-1-naphthylethylamine, (R)-1-

naphthylethylamine, (S)-1-cyclohexylethylamine, (R)-1-cyclohexylethylamine, (S)-1-cyclopropylethylamine and (R)-1-cyclopropylethylamine;

b) separating the salt composed of enantiomerically pure auxiliary and compound of formula I, by fractional crystallization;

5 c) isolating the compound of formula I from the salt composed of enantiomerically pure auxiliary and compound of formula I; and

d) converting the resulting compound of formula I with ammonia or an amine of the formula H_2N-R_6 or $HN(R_6)_2$, wherein R_6 is (C_1-C_4) -alkyl or aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl,
10 into the compound of formula IV or a salt thereof.

In one embodiment, the group R_5 in the compounds and processes according to the invention outlined above and below, such as the compounds of formula IV, is $-NH_2$ or

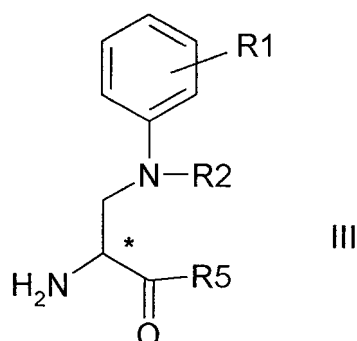
15 $-N(H)-R_6$, in another embodiment it is $-NH_2$.

In one embodiment, the group R_6 in the compounds and processes according to the invention outlined above and below, such as the compounds of formula IV, is (C_1-C_4) -alkyl, in another embodiment it is methyl.

20 The explanations given above, such as with respect to the groups R_1 , R_2 and R_3 or process steps a), b) and c), apply correspondingly to the compounds of formula IV and the process for their preparation defined afore. Process step d) can be carried out, for example, according to methods, and under reaction conditions, for the
25 formation of carboxamides from carboxylic acids which are known to the person skilled in the art and are described, for example, in M.B. Smith and J. March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th edition, Wiley-Interscience, New York, 2001. In general, for the formation of a carboxamide the carboxylic acid is activated with a suitable reagent, such as 1,1'-carbonyldiimidazole or a carbodiimide like N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride, in an inert solvent such as
30 an ether like tetrahydrofuran or acetonitrile at temperatures from about $-20^\circ C$ up to

boiling point of the solvent, and converted into the respective amide of formula IV by adding ammonia or the desired amine.

The invention also relates to a process for obtaining a compound of formula III or a salt thereof,



wherein R1 and R2 are defined as in the compound of formula I;

R5 is -NH₂, -N(H)-R6 or -N(R6)₂, wherein R6 is (C₁-C₄)-alkyl or aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl;

which comprises

a) mixing a compound of formula II, wherein R1, R2 and R3 are defined as in the compound of formula I, in an organic solvent or a mixture of organic solvents with an enantiomerically pure auxiliary;

b) separating the salt composed of enantiomerically pure auxiliary and compound of formula I, by fractional crystallization;

c) isolating the compound of formula I from the salt composed of enantiomerically pure auxiliary and compound of formula I;

d) converting the resulting compound of formula I with ammonia or an amine of the formula H₂N-R6 or HN(R6)₂, wherein R6 is (C₁-C₄)-alkyl or aryl, wherein the aryl

residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-

naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, into a compound of formula IV or a salt thereof; and

e) converting the resulting compound of formula IV or salt thereof into the compound of formula III or a salt thereof.

5

In one embodiment, the invention relates to a process for obtaining a compound of formula III or a salt thereof, wherein

R1 is a hydrogen atom, F, Cl, I or Br;

R2 is phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or thiazolyl, wherein phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl and thiazolyl are unsubstituted or substituted by fluorine or chlorine;

10

R5 is -NH₂, -N(H)-R6 or -N(R6)₂, wherein R6 is (C₁-C₄)-alkyl or aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl;

15 which comprises

a) mixing a compound of formula II, wherein R1, R2 and R3 are defined as in the compound of formula I, in an organic solvent or a mixture of organic solvents selected from the series consisting of n-butyl acetate, ethyl acetate, isopropyl acetate, diisopropyl ether, methyl tert-butyl ether and diethyl ether, with an

20

enantiomerically pure auxiliary selected from the series consisting of (S)-1-phenylethylamine, (R)-1-phenylethylamine, (S)-1-naphthylethylamine, (R)-1-naphthylethylamine, (S)-1-cyclohexylethylamine, (R)-1-cyclohexylethylamine, (S)-1-cyclopropylethylamine and (R)-1-cyclopropylethylamine;

b) separating the salt composed of enantiomerically pure auxiliary and compound of formula I, by fractional crystallization;

25

c) isolating the compound of formula I from the salt composed of enantiomerically pure auxiliary and compound of formula I;

d) converting the resulting compound of formula I with ammonia or an amine of the formula H₂N-R6 or HN(R6)₂, wherein R6 is (C₁-C₄)-alkyl or aryl, wherein the aryl

30

residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-

naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, into a compound of formula IV or a salt thereof; and

e) converting the resulting compound of formula IV or a salt thereof into the compound of formula III or a salt thereof.

5

The explanations given above, such as with respect to the groups R1, R2, R3 and R5 or process steps a), b), c) and d), apply correspondingly to the compounds of formula III and the process for their preparation defined afore. Process step e) can be carried out, for example, according to methods, and under reaction conditions, for the

10 cleavage of carboxamides and carbamates to give the amines which are known to the person skilled in the art and are described, for example, in M.B. Smith and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th edition, Wiley-Interscience, New York, 2001; or in D. L. Flynn et al., *J. Org. Chem.* 1983, 48, 2424; or in M. J. Burk et al., *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7054. For example, the cleavage of a tert-
15 butoxycarbonyl group representing the group R3-C(O)- in the compounds of formula IV to give compounds of formula III can be performed under standard conditions such as treatment with trifluoroacetic acid (TFA), hydrochloric acid or p-toluenesulfonic acid in a suitable solvent, such as a chlorinated hydrocarbon like dichloromethane or water, at temperatures from about 0°C to about 50°C.

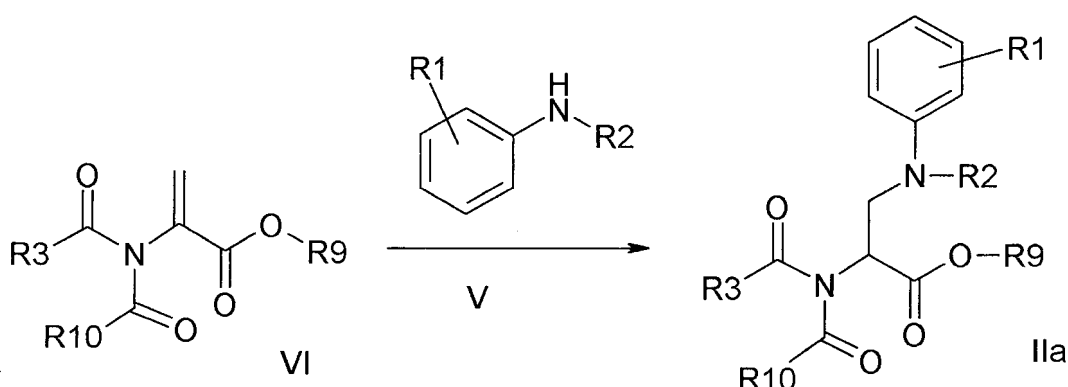
20

The preparation of salts of compounds of formulae III and IV capable of salt formation, including their stereoisomeric forms, in process step d) and e), respectively, can be performed according to standard procedures known per se. If the compounds of formulae III and IV contain acid groups, stable alkali metal salts,
25 alkaline earth metal salts and optionally substituted ammonium salts and amidinium salts can be prepared using basic reagents such as hydroxides, carbonates, hydrogencarbonates, alcoholates, ammonia or organic bases, for example amines like trimethylamine, triethylamine, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, trometamol, amidines like 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, or basic amino acids
30 like lysine, ornithine or arginine. If the compounds of formulae III and IV contain basic groups, stable acid addition salts can be prepared using acidic reagents including inorganic acids and organic acids like hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric

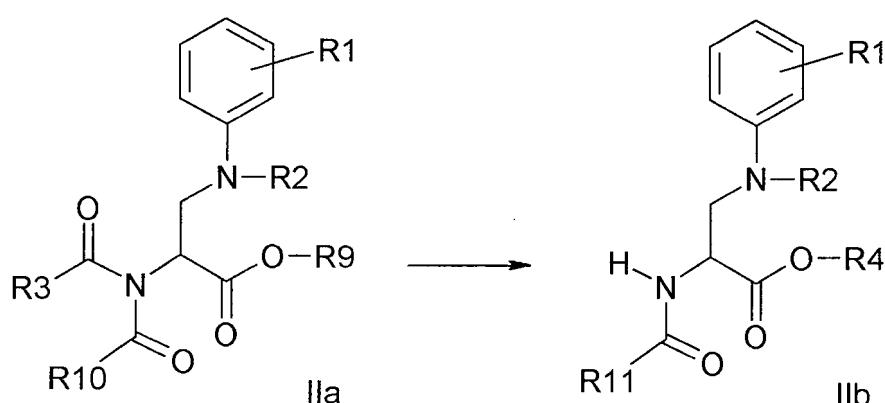
acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, 4-bromobenzenesulfonic acid, cyclohexylamidosulfonic acid, trifluoromethanesulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, acetic acid, oxalic acid, tartaric acid, succinic acid, glycerolphosphoric acid, lactic acid, malic acid, adipic acid, citric acid, fumaric acid, maleic acid, gluconic acid, glucuronic acid, palmitic acid or trifluoroacetic acid. These explanations apply likewise to salts of other compounds according to the invention, such as compounds of formulae I, II or IIb, which are capable of salt formation, and which can be employed in the processes of the invention, or obtained by them, or are a subject of the invention, just so in the form of their salts.

Under these conditions, enantiomeric purities of > 99% ee are achieved in the preparation of compounds of formulae I, III and IV according to the processes of the invention without the need for repeated additional enrichment steps such as recrystallizations.

The starting compounds of formula II are known or can be prepared according to, or analogously to, procedures described in the literature. For example, compounds of formula VI, which can be synthesized analogously as described in K. El Abdioui et al., Bull. Soc. Chim. Belg. 1997, 106, 425 or P.M.T. Ferreira et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, 3697, can be reacted with amines of formula V in a suitable solvent, such as an ether like tetrahydrofuran or diisopropyl ether, favorably in the presence of a base such as an alkali metal alkoxide like lithium tert-butoxide or an alkali metal carbonate like cesium carbonate at temperatures from about -10°C to about 30°C, to give compounds of formula IIa.



The resulting compound of formula IIa can be converted into a compound of formula IIb, in which R4 is a hydrogen atom or an alkali metal ion such as lithium, sodium, potassium, rubidium or cesium, i.e. the group R4-O-C(O)- is a carboxylic acid group or an alkali metal salt thereof, by treatment with an alkali metal hydroxide such as lithium hydroxide (LiOH), sodium hydroxide (NaOH), potassium hydroxide (KOH), rubidium hydroxide (RbOH) or cesium hydroxide (CsOH), for example sodium hydroxide, in a suitable solvent or a mixture of solvents, such as water or an ether like tetrahydrofuran or dioxane or a mixture of water and an ether, at temperatures from about 0°C to about 120°C, for example temperatures from about 20°C to about 80°C, or temperatures from about 20°C to about 60°C. The reaction time generally is from about 0.5 hours to about 8 hours, depending on the composition of the reaction mixture and the selected temperature range. The resulting compound of formula IIb is then isolated from the reaction mixture by standard procedures, as applies to the isolation of all compounds prepared according to the present invention, for example by aqueous work-up, optionally with addition of an acid such as sulfuric acid, and extraction with a suitable solvent, for example ethyl acetate or dichloromethane, or crystallization.



In the compounds of formulae VI, V, IIa and IIb,

R1, R2 and R3 are defined as in the compounds of formula I;

5 R4 is a hydrogen atom or an alkali metal ion;

R9 is (C₁-C₄)-alkyl or -CH(R8)-aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, and wherein R8 is a hydrogen atom or (C₁-C₄)-alkyl;

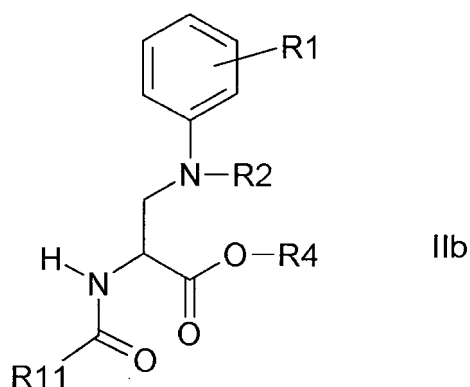
10 R10 and R11 are, independently of one another, a hydrogen atom, or (C₁-C₄)-alkyl,

or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted, independently of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting of -NO₂, -O-(C₁-C₄)-alkyl, F, Cl and Br, or -O-C(CH₃)₃,

15 or -O-CH(R7)-aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl and is unsubstituted or is substituted, independently of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting of -NO₂, -O-CH₃, F, Cl and Br, and wherein R7 is a hydrogen atom or (C₁-C₄)-alkyl.

The simultaneous cleavage of two different protective groups, i.e. one of the acyl groups R3-C(O)- and R10-C(O)- at the nitrogen atom and the ester function R9-O-C(O)- protecting the carboxylic acid group, in the conversion of the compounds of formula IIa into the compounds of formula IIb surprisingly proceeds in a selective manner and without by-product formation, and thus produces compounds of formula IIb in high yields. This novel, highly selective one-pot reaction is thus optimally suited for industrial production.

10 The invention thus also relates to a process for obtaining a compound of formula IIb,



wherein

15 R1 and R2 are defined as in the compound of formula I;

R4 is a hydrogen atom or an alkali metal ion;

R11 is a hydrogen atom,

20 or (C₁-C₄)-alkyl,

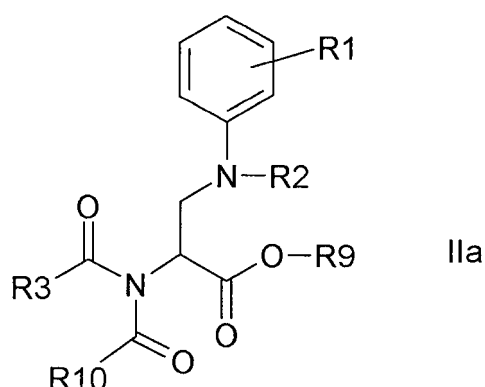
or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted, independently of each

25 of -NO₂, -O-(C₁-C₄)-alkyl, F, Cl and Br,

or -O-C(CH₃)₃,

or -O-CH(R₇)-aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl and is unsubstituted or is substituted, independently of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting of -NO₂, -O-CH₃, F, Cl and Br, and wherein R₇ is a hydrogen atom or (C₁-C₄)-alkyl;

which comprises reacting a compound of formula IIa,



wherein

R₁, R₂ and R₃ are defined as in the compound of formula I;

R₉ is (C₁-C₄)-alkyl or -CH(R₈)-aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, and wherein R₈ is a hydrogen atom or (C₁-C₄)-alkyl;

R₁₀ is a hydrogen atom,

or (C₁-C₄)-alkyl,

or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted, independently of each

other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting of -NO₂, -O-(C₁-C₄)-alkyl, F, Cl and Br,
or -O-C(CH₃)₃,

or -O-CH(R₇)-aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl and is unsubstituted or is substituted, independently of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting of -NO₂, -O-CH₃, F, Cl and Br, and wherein R₇ is a hydrogen atom or (C₁-C₄)-alkyl;

10 with an alkali metal hydroxide to give a compound of formula IIb.

The explanations given above, such as with respect to the groups R₁, R₂ and R₃, apply correspondingly to the compounds of formulae IIb and IIa and the process for their conversion. Explanations relating specifically to the conversion of the
15 compounds of formula IIa into compounds of formula IIb are already given afore.

In one embodiment, the invention relates to a process for obtaining a compound of formula IIb, wherein

R₁ is a hydrogen atom, F, Cl, I or Br;

20 R₂ is phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or thiazolyl, wherein phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl and thiazolyl are unsubstituted or substituted by fluorine or chlorine;

R₄ is a hydrogen atom;

R₁₁ is phenyl, methyl or -O-C(CH₃)₃;

25 which comprises reacting a compound of formula IIa, wherein

R₁ and R₂ are defined as in the compound of formula IIb;

R₃ and R₁₀ are, independently of one another, phenyl, methyl or -O-C(CH₃)₃;

R₉ is methyl or ethyl;

with an alkali metal hydroxide to give a compound of formula IIb.

30

In one embodiment, the group R4 in the compounds and processes according to the invention outlined above and below, such as the compounds of formula IIb, is a hydrogen atom or a sodium ion, in another embodiment it is a hydrogen atom.

- 5 In one embodiment, the group R9 in the compounds and processes according to the invention outlined above and below, such as the compounds of formula IIa, is (C₁-C₄)-alkyl, in another embodiment it is (C₁-C₃)-alkyl, in another embodiment it is methyl or ethyl, in another embodiment it is methyl.

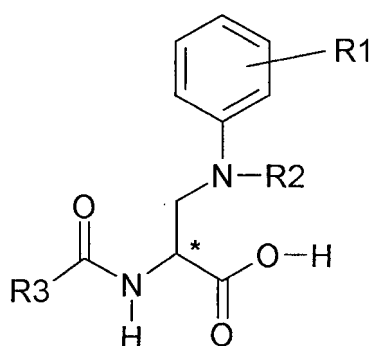
- 10 In one embodiment, the group R10 in the compounds and processes according to the invention outlined above and below, such as the compounds of formula IIa, is methyl, -O-C(CH₃)₃ or -O-CH(R7)-aryl, wherein R7 is a hydrogen atom and aryl is unsubstituted phenyl, in another embodiment it is -O-C(CH₃)₃ or -O-CH(R7)-aryl, wherein R7 is a hydrogen atom and aryl is unsubstituted phenyl, in another
15 embodiment it is methyl, in another embodiment it is -O-C(CH₃)₃, in another embodiment it is -O-CH(R7)-aryl, wherein R7 is a hydrogen atom and aryl is unsubstituted phenyl.

- 20 In one embodiment, the group R11 in the compounds and processes according to the invention outlined above and below, such as the compounds of formula IIb, is methyl, -O-C(CH₃)₃ or -O-CH(R7)-aryl, wherein R7 is a hydrogen atom and aryl is unsubstituted phenyl, in another embodiment it is -O-C(CH₃)₃ or -O-CH(R7)-aryl, wherein R7 is a hydrogen atom and aryl is unsubstituted phenyl, in another
25 embodiment it is methyl, in another embodiment it is -O-C(CH₃)₃, in another embodiment it is -O-CH(R7)-aryl, wherein R7 is a hydrogen atom and aryl is unsubstituted phenyl.

- A further aspect of the present invention are the 2,3-diaminopropionic acid derivatives, or 2,3-diaminopropanoic acid derivatives, of formulae I, III and IV per se,
30 also in the form of a mixture of the enantiomers, and in the form of their salts, which

are likewise provided by the invention. The term "mixture of enantiomers" is to be understood here in particular as meaning a mixture of enantiomers in which one enantiomer is enriched compared to its opposite enantiomer, or is present in substantially pure form and, for example, the enantiomeric excess ee is > 90% in one
 5 embodiment, or > 95% in another embodiment, or > 98% in another embodiment, or > 99% in another embodiment.

Thus, the invention also relates to novel compounds of formula I,



wherein

R1 is a hydrogen atom, F, Cl, I, Br, (C₁-C₄)-alkyl or -CN;

15 R2 is a heteroaryl residue selected from the series consisting of pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, tetrazole, 1,2,3,5-oxathiadiazole 2-oxides, triazolones, oxadiazolone, isoxazolone, oxadiazolidinedione, triazole, 3-hydroxypyrrole-2,4-diones, 5-oxo-1,2,4-thiadiazoles, pyridine, pyrazine, pyrimidine, indole, isoindole, indazole, phthalazine, quinoline,
 20 isoquinoline, quinoxaline, quinazoline, cinnoline and β-carboline, wherein the heteroaryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times, independently of each other, by substituents selected from the series consisting of (C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, cyano,
 25 hydroxycarbonyl-, aminocarbonyl- and (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-,

or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times, independently of each other, by substituents selected from the series consisting of

5 (C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, cyano, hydroxycarbonyl-, aminocarbonyl- and (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-;

R₃ is a hydrogen atom,

10 or (C₁-C₄)-alkyl,

or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted, independently of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting

15 of -NO₂, -O-(C₁-C₄)-alkyl, F, Cl and Br,

or -O-C(CH₃)₃,

or -O-CH(R₇)-aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl and is unsubstituted or is substituted, independently

20 of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting of -NO₂, -O-CH₃, F, Cl and Br, and wherein R₇ is a hydrogen atom or (C₁-C₄)-alkyl;

provided that the compound of formula I is not (S)-2-benzyloxycarbonylamino-3-

25 diphenylamino-propionic acid, i.e. the compound of formula I wherein R₁ is a hydrogen atom, R₂ is unsubstituted phenyl, R₃ is -CH(R₇)-aryl wherein aryl is unsubstituted phenyl and R₇ is a hydrogen atom, and the chiral carbon atom has S configuration.

30 In one embodiment, the invention relates to novel compounds of formula I, wherein

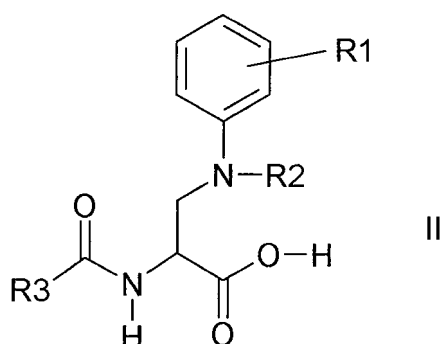
R1 is a hydrogen atom, F, Cl, I or Br;

R2 is phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or thiazolyl, wherein phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl and thiazolyl are unsubstituted or substituted by fluorine or chlorine;

R3 is phenyl, methyl or -O-C(CH₃)₃.

5

Another aspect of the invention relates to novel compounds of formula II, which are the starting compounds for the preparation of the compounds of formula I according to the invention,



10

wherein

R1 is a hydrogen atom, F, Cl, I, Br, (C₁-C₄)-alkyl or -CN;

15 R2 is a heteroaryl residue selected from the series consisting of pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, tetrazole, 1,2,3,5-oxathiadiazole 2-oxides, triazolones, oxadiazolone, isoxazolone, oxadiazolidinedione, triazole, 3-hydroxypyrrole-2,4-diones, 5-oxo-1,2,4-thiadiazoles, pyridine, pyrazine, pyrimidine, indole, isoindole, indazole, phthalazine, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, quinazoline, cinnoline and β-carboline, wherein the

20 heteroaryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times, independently of each other, by substituents selected from the series consisting of (C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, cyano,

25 hydroxycarbonyl-, aminocarbonyl- and (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-,

or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times, independently of each other, by substituents selected from the series consisting of
5 (C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, cyano, hydroxycarbonyl-, aminocarbonyl- and (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-;

R₃ is a hydrogen atom,

10 or (C₁-C₄)-alkyl,

or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted, independently of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting

15 of -NO₂, -O-(C₁-C₄)-alkyl, F, Cl and Br,

or -O-C(CH₃)₃,

or -O-CH(R₇)-aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl and is unsubstituted or is substituted, independently

20 of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting of -NO₂, -O-CH₃, F, Cl and Br, and wherein R₇ is a hydrogen atom or (C₁-C₄)-alkyl.

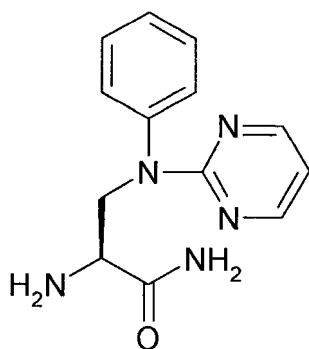
In one embodiment, the invention relates to novel compounds of formula II, wherein

25 R₁ is a hydrogen atom, F, Cl, I or Br;

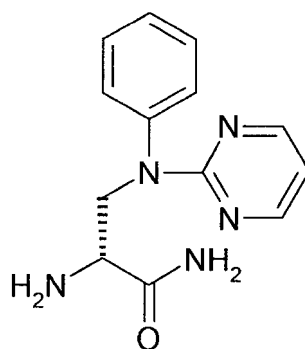
R₂ is phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or thiazolyl, wherein phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl and thiazolyl are unsubstituted or substituted by fluorine or chlorine;

R₃ is phenyl, methyl or -O-C(CH₃)₃.

The invention further relates to compounds of formula III selected from the series consisting of (S)-2-amino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoic acid amide (formula IIIa), or a salt thereof, and (R)-2-amino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoic acid amide (formula IIIb), or a salt thereof. In one embodiment, the
 5 compound of formula III is the compound of formula IIIa, or a salt thereof, and in another embodiment it is the compound of formula IIIb, or a salt thereof.

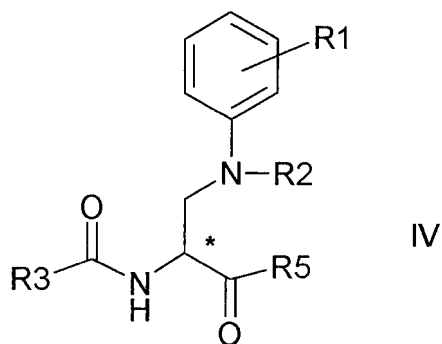


IIIa



IIIb

10 The invention further relates to novel compounds of formula IV,



IV

wherein

15 R1 is a hydrogen atom, F, Cl, I, Br, (C₁-C₄)-alkyl or -CN,

R2 is a heteroaryl residue selected from the series consisting of pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, tetrazole,

1,2,3,5-oxathiadiazole 2-oxides, triazolones, oxadiazolone, isoxazolone, oxadiazolidinedione, triazole, 3-hydroxypyrrole-2,4-diones, 5-oxo-1,2,4-thiadiazoles, pyridine, pyrazine, pyrimidine, indole, isoindole, indazole, phthalazine, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, quinazoline, cinnoline and β -carboline, wherein the

- 5 heteroaryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times, independently of each other, by substituents selected from the series consisting of (C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, cyano, hydroxycarbonyl-, aminocarbonyl- and (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-,
- 10 or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times, independently of each other, by substituents selected from the series consisting of (C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluoromethyl, hydroxy,
- 15 hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, cyano, hydroxycarbonyl-, aminocarbonyl- and (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-;

R₃ is a hydrogen atom,

or (C₁-C₄)-alkyl,

- 20 or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted, independently of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting of -NO₂, -O-(C₁-C₄)-alkyl, F, Cl and Br,
- 25 or -O-C(CH₃)₃,
- or -O-CH(R₇)-aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl and is unsubstituted or is substituted, independently of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series

consisting of -NO₂, -O-CH₃, F, Cl and Br, and wherein R₇ is a hydrogen atom or (C₁-C₄)-alkyl;

5 R₅ is -NH₂, -N(H)-R₆ or -N(R₆)₂, wherein R₆ is (C₁-C₄)-alkyl or aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl.

In one embodiment, the invention relates to novel compounds of formula IV, wherein R₁ is a hydrogen atom, F, Cl, I or Br;

10 R₂ is phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or thiazolyl, wherein phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl and thiazolyl are unsubstituted or substituted by fluorine or chlorine;

R₃ is phenyl, methyl or -O-C(CH₃)₃;

R₅ is -NH₂.

15 As already indicated, the explanations given above and the embodiments defined above, such as with respect to the groups R₁, R₂, R₃ and R₅ apply correspondingly to the compounds of formulae I, II, III and IV which are a subject of the invention as compounds per se. The compounds of formulae I, II, III and IV are suitable as intermediate compounds for the preparation of I κ B kinase inhibitors as described in
20 WO 01/30774 A1, WO 2004/022553 A1 and US 2007/0142417 A1, for example.

The invention is illustrated below in more detail by reference to examples. End products are generally characterized by ¹H-NMR (400 MHz, in DMSO-d₆, unless indicated otherwise), mass spectrometry and optionally chiral HPLC analysis.

25 Temperature data are given in degree Celsius. RT means room temperature (about 22°C to 26°C). Any abbreviations used are either explained or correspond to standard conventions.

Example 1

30 Preparation of 2-tert-butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoic acid

Step 1

A solution of 2-anilino-pyrimidine (71 g, 415 mmol; prepared in accordance with T. Matsukawa et al., Yakugaku Zasshi 1951, 71, 933) and lithium tert-butoxide (14 g, 175 mmol) in tetrahydrofuran (170 ml) is cooled to -5°C. At this temperature, a solution of methyl 2-[bis(tert-butoxycarbonyl)]amino-prop-2-enoate (100 g, 332 mmol; prepared in accordance with K. El Abdioui et al., Bull. Soc. Chim. Belg. 1997, 106, 425) in tetrahydrofuran (70 ml) is added, the mixture is stirred for further 4 h at -5°C and then warmed to RT.

Step 2

The reaction mixture obtained in step 1 is admixed with 23% sodium hydroxide solution (290 g, 1.6 mol) and heated under reflux for 7 h. Tetrahydrofuran is distilled off, the reaction solution is cooled to RT and extracted with methyl tert-butyl ether (400 ml). The aqueous phase is diluted with isopropanol (260 ml) and admixed with 2N sulfuric acid until pH 4 is reached. The precipitated solid is filtered off with suction and dried to give 2-tert-butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoic acid (82 g, 69%) as a cream-colored solid.

$C_{18}H_{22}N_4O_4$, M = 358.40 g/mol; MS (ESI): m/z = 359 ((M+1)⁺, 100%); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.60 (bs, 1 H), 8.36 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 7.42-7.36 (m, 2 H), 7.30-7.21 (m, 3 H), 7.05 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.76 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.48-4.30 (m, 2 H), 4.12-4.01 (m, 1 H), 1.31 (s, 9 H) ppm; melting point: 165°C (decomposition).

Example 2

Preparation of (S)-1-phenylethyl-ammonium (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoate

Step 1

A suspension of 2-tert-butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoic acid prepared as in Example 1 (120 g, 335 mmol) in n-butyl acetate (1000 ml) is admixed at 50°C with (S)-1-phenylethyl-amine (38.5 g, 318 mmol; 99.7% chemical purity, 99.3% ee (enantiomeric excess); BASF), the mixture stirred for
5 further 2 h at this temperature and then cooled to RT. The precipitated solid is filtered off with suction and dried to give a cream-colored crystalline crude product (83.9 g) which is used directly in step 2.

Step 2

10 The crude product (83.9 g) obtained in step 1 is heated under reflux for 2 h in ethyl acetate (590 ml) and then cooled to 5°C. The solid is filtered off with suction and dried to give (S)-1-phenylethyl-ammonium (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoate (72.1 g, 45%, 99.5% de (diastereomeric excess)) as a colorless solid.

15 $C_{26}H_{33}N_5O_4$, M = 479.58 g/mol; ^1H -NMR (400 MHz, methanol- d_4): δ = 8.31 (d, J = 5.0 Hz, 2 H), 7.51-7.41 (m, 7 H), 7.39-7.30 (m, 3 H), 6.69 (m, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 4.40 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 1.60 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.31 (s, 9 H) ppm; melting point: 174°C.

Example 3

Preparation of (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoic acid

25 A suspension of (S)-1-phenylethyl-ammonium (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoate (37.2 g, 77.5 mmol, 99.5% de) in aqueous isopropanol (50% strength, 90 ml) is admixed with 1N sulfuric acid (97 ml, 48.5 mmol) and stirred for 1 h at RT. The solid is filtered off with suction and dried to give (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoic acid (26.5
30 g, 95%, > 99.9% ee) as a colorless solid.

$C_{18}H_{22}N_4O_4$, $M = 358.40$ g/mol; MS (ESI): $m/z = 359$ ($(M+1)^+$, 100%); ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12.60$ (bs, 1 H), 8.36 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 7.42-7.36 (m, 2 H), 7.30-7.21 (m, 3 H), 7.05 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.76 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 4.48-4.30 (m, 2 H), 4.12-4.01 (m, 1 H), 1.31 (s, 9 H) ppm; HPLC (column: Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm, n-heptane + 0.1% TFA : ethanol + 0.1% TFA 95 : 5, 1 ml/min, 254 nm): retention time [min] = 19.1 (S), 21.4 (R).

Example 4

Preparation of (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoic acid amide

A suspension of (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoic acid (11.9 g, 33.2 mmol, > 99.9% ee) in acetonitrile (36 ml) is admixed at -15°C with a solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (8.36 g, 51.6 mmol) in acetonitrile (125 ml), and the reaction mixture is stirred for 2 h at this temperature. Ammonia (4.0 g, 222 mmol) is then introduced, and the mixture is stirred for further 1 h and then adjusted to pH 4.5 using 2N sulfuric acid. Acetonitrile is distilled off, and the precipitated solid is filtered off with suction and dried to give (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoic acid amide (11.3 g, 95%, > 99.9% ee) as a colorless solid.

$C_{18}H_{23}N_5O_3$, $M = 357.42$ g/mol; MS (ESI): $m/z = 358$ ($(M+1)^+$, 100%); ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.41$ (d, $J = 5.0$ Hz, 2 H), 7.50-7.43 (m, 2 H), 7.35-7.28 (m, 4 H), 7.17 (s, 1 H), 6.79 (t, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 6.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.36 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 1.31 (s, 9 H) ppm; HPLC (column: Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm, n-heptane : ethanol 80 : 20, 1 ml/min, 254 nm): retention time [min] = 7.2 (S), 9.2 (R); melting point: 157°C (decomposition).

Example 5

Preparation of (S)-2-amino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoic acid amide

(S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoic acid amide (48.5 g, 136 mmol, > 99.9% ee) is introduced at 40°C in portions into hydrochloric acid (16% strength, 80 ml), and the resulting solution is stirred for 1 h at this temperature. After cooling to 5°C, the pH is adjusted to 10 by adding concentrated potassium hydroxide solution. The precipitated solid is filtered off with suction and dried to give (S)-2-amino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoic acid amide (35.3 g, 80% yield, 79% content, 99.8% ee) as a colorless solid, which can be further reacted or else crystallized again from aqueous solution, as desired.

10 $C_{13}H_{15}N_5O$, M = 257.29 g/mol; MS (ESI): m/z = 258 ((M+1)⁺, 100%); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.37 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 7.50-7.39 (m, 5 H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.06 (bs, 1 H), 6.73 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.30 (dd, J = 9.6 and 14.4 Hz, 1 H), 3.92 (dd, J = 5.3 and 14.3 Hz, 1 H), 3.43 (dd, J = 5.2 and 9.5 Hz, 1 H), 1.83 (bs, 2 H) ppm; HPLC (column: Chiralpak AS, 250 x 4.6 mm, ethanol + 0.1% diethylamine : methanol + 0.1% diethylamine 50 : 50, 1 ml/min, 231 nm): retention time [min] = 4.5 (S), 6.8 (R); melting point: 139°C.

Example 6

2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyridin-2-ylamino)-propanoic acid

Step 1

A suspension of 2-anilino-pyridine (3.40 g, 20.0 mmol) and cesium carbonate (3.26 g, 10.0 mmol) in diisopropyl ether (12 ml) is admixed with methyl 2-[bis(tert-butoxycarbonyl)]amino-prop-2-enoate (6.03 g, 20.0 mmol) and heated under reflux for 23 h. The suspension is filtered hot, and the solution obtained is evaporated under reduced pressure.

Step 2

The crude product obtained in step 1 is dissolved in tetrahydrofuran (30 ml), admixed with 32% strength sodium hydroxide solution (10 ml) and heated under reflux for 4 h. The resulting suspension is filtered, and the solution obtained is admixed with water.

Tetrahydrofuran is distilled off and the aqueous solution is extracted with methyl tert-butyl ether. The aqueous phase is diluted with isopropanol (30 ml) and admixed with 2N sulfuric acid until pH 4 is reached. The precipitated solid is filtered off with suction and dried to give 2-tert-butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyridin-2-ylamino)-propanoic acid (2.25 g, 32%) as a cream-colored solid.

$C_{19}H_{23}N_3O_4$, $M = 357.41$ g/mol; MS (ESI): $m/z = 358 ((M+1)^+, 100\%)$; ^1H -NMR (400 MHz, methanol- d_4): $\delta = 8.17$ (m, 1 H), 7.51-7.32 (m, 6 H), 6.73 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 6.39 (m, 1 H), 4.41 (m, 2 H), 4.28 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H) ppm; melting point $140^\circ C$ (decomposition).

Example 7

Methyl 2-[bis(tert-butoxycarbonyl)]amino-3-(phenyl-pyridin-2-ylamino)-propanoate

An aliquot of the reaction mixture obtained in step 1 of example 6 is diluted with diisopropyl ether and admixed with 2N sulfuric acid until pH 5 is reached. The precipitated solid is filtered off with suction and dried to give methyl 2-[bis(tert-butoxycarbonyl)]amino-3-(phenyl-pyridin-2-ylamino)-propanoate as a yellow solid.

$C_{25}H_{33}N_3O_6$, $M = 471.56$ g/mol; MS (ESI): $m/z = 472 ((M+1)^+, 100\%)$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.17$ (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.38 (m, 1 H), 7.30-7.20 (m, 3 H), 6.67 (t, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 6.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 5.71 (dd, $J = 4.3$ and 10.1 Hz, 1 H), 4.67 (dd, $J = 4.3$ and 14.1 Hz, 1 H), 4.17 (dd, $J = 10.3$ and 14.1 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 1.20 (s, 18 H) ppm; melting point $103^\circ C$.

Example 8

(S)-1-Phenylethyl-ammonium (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyridin-2-ylamino)-propanoate

Step 1

A suspension of 2-tert-butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyridin-2-ylamino)-propanoic acid (6.80 g, 19.0 mmol) in diisopropyl ether (50 ml) is admixed at 60°C with a solution of (S)-1-phenylethyl-amine (2.20 g, 18.2 mmol) in diisopropyl ether (10 ml). The mixture is stirred at this temperature for a further hour and then cooled to RT.

- 5 The precipitated solid is filtered off with suction and dried to give a cream-colored crystalline crude product (3.50 g), which is directly used in step 2.

Step 2

The crude product (3.50 g) obtained in step 1 is heated under reflux for 1 h in diisopropyl ether (70 ml) and then cooled to RT. The solid is filtered off with suction and dried to give (S)-1-phenylethyl-ammonium (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyridin-2-ylamino)-propanoate (2.40 g, 28%, 99.5% de) as a colorless solid.

- 15 $C_{27}H_{34}N_4O_4$, M = 478.6 g/mol; ^1H -NMR (400 MHz, methanol- d_4): δ = 8.10 (m, 1 H), 7.50-7.25 (m, 11 H), 6.65 (m, 1 H), 6.38 (m, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 1.61 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.30 (s, 9 H) ppm; melting point 131°C to 136°C.

Example 9

- 20 (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyridin-2-ylamino)-propanoic acid

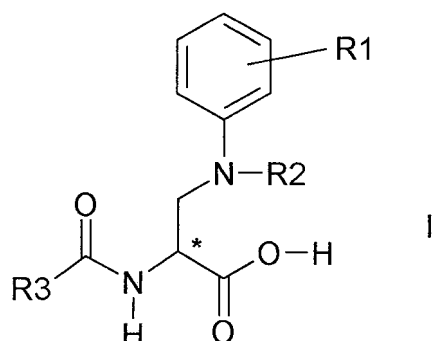
- A suspension of (S)-1-phenylethyl-ammonium (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyridin-2-ylamino)-propanoate (2.25 g, 4.69 mmol, 99.5% de) in aqueous isopropanol (50% strength, 6 ml) is admixed with 1N sulfuric acid (6 ml, 5.85 mmol) and stirred for 2 h at RT. The solid is filtered off with suction and dried to give (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-(phenyl-pyridin-2-ylamino)-propanoic acid (1.35 g, 81%, > 99.9% ee) as a colorless solid.

- 30 $C_{19}H_{23}N_3O_4$, M = 357.41 g/mol; MS (ESI): m/z = 358 ((M+1)⁺, 100%); ^1H -NMR (400 MHz, methanol- d_4): δ = 8.17 (m, 1 H), 7.51-7.32 (m, 6 H), 6.73 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 6.39 (m, 1 H), 4.41 (m, 2 H), 4.28 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H) ppm; HPLC (column:

Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, n-heptane + 0.1% TFA : ethanol + 0.1% TFA 97 : 3, 1.2 ml/min, 240 nm): retention time [min] = 9.7 (S), 11.5 (R); melting point 144°C (decomposition).

Claims

1. A process for obtaining a compound of formula I,



5

wherein

R1 is a hydrogen atom, F, Cl, I, Br, (C₁-C₄)-alkyl or -CN;

R2 is a heteroaryl residue selected from the series consisting of pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, tetrazole, 1,2,3,5-oxathiadiazole-2-oxides, triazolones, oxadiazolone, isoxazolone, oxadiazolidinedione, triazole, 3-hydroxypyrrole-2,4-diones, 5-oxo-1,2,4-thiadiazoles, pyridine, pyrazine, pyrimidine, indole, isoindole, indazole, phthalazine, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, quinazoline, cinnoline and β-carboline, wherein the

heteroaryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times, independently of each other, by substituents selected from the series consisting of (C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, cyano, hydroxycarbonyl-, aminocarbonyl- and (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-,

or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times, independently of each other, by substituents selected from the series consisting of (C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluoromethyl, hydroxy,

hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, cyano, hydroxycarbonyl-, aminocarbonyl- and (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-;

R₃ is a hydrogen atom,

5 or (C₁-C₄)-alkyl,

or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted, independently of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting

10 of -NO₂, -O-(C₁-C₄)-alkyl, F, Cl and Br,

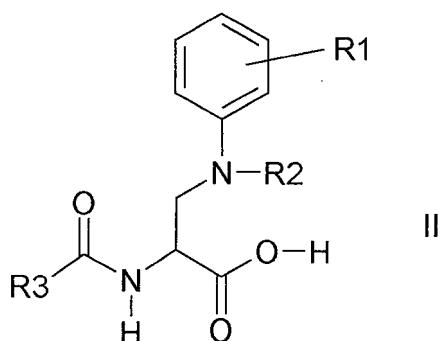
or -O-C(CH₃)₃,

or -O-CH(R₇)-aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl and is unsubstituted or is substituted, independently

15 of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting of -NO₂, -O-CH₃, F, Cl and Br, and wherein R₇ is a hydrogen atom or (C₁-C₄)-alkyl;

which comprises

20 a) mixing a compound of formula II,



25 wherein R₁, R₂ and R₃ are defined as in the compound of formula I, in an organic solvent or a mixture of organic solvents with an enantiomerically pure auxiliary;

- b) separating the salt composed of enantiomerically pure auxiliary and compound of formula I, by fractional crystallization; and
- c) isolating the compound of formula I from the salt composed of enantiomerically pure auxiliary and compound of formula I.

5

2. The process as claimed in claim 1, wherein the enantiomerically pure auxiliary used is (S)-1-phenylethylamine, (R)-1-phenylethylamine, (S)-1-phenylpropylamine, (R)-1-phenylpropylamine, (S)-1-naphthylethylamine, (R)-1-naphthylethylamine, (S)-1-cyclohexylethylamine, (R)-1-cyclohexylethylamine, (S)-1-cyclopropylethylamine or (R)-1-cyclopropylethylamine.

10

3. The process as claimed in one or more claim 1 to 2, wherein the organic solvent used is n-butyl acetate, ethyl acetate, isopropyl acetate, diisopropyl ether or methyl tert-butyl ether.

15

4. The process as claimed in one or more of claims 1 to 3, wherein the molar ratio of the compound of formula II to the enantiomerically pure auxiliary is from 0.5 to 1.1.

5. The process as claimed in one or more of claims 1 to 4, wherein the compound of formula I is obtained wherein

20

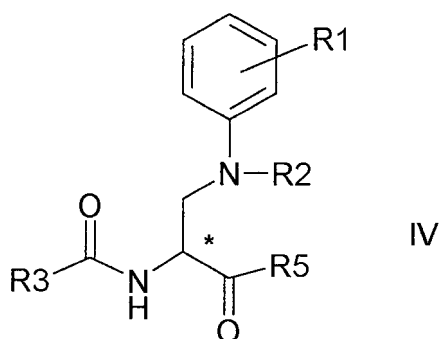
R1 is a hydrogen atom, F, Cl, I or Br;

R2 is phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or thiazolyl, wherein phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl and thiazolyl are unsubstituted or substituted by fluorine or chlorine;

R3 is phenyl, methyl or -O-C(CH₃)₃.

25

6. A process for obtaining a compound of formula IV or a salt thereof,



wherein

R1, R2 and R3 are defined as in the compound of formula I according to claim 1;

R5 is -NH₂, -N(H)-R6 or -N(R6)₂, wherein R6 is (C₁-C₄)-alkyl or aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl;

which comprises

a) mixing a compound of formula II according to claim 1, wherein R1, R2 and R3 are defined as in claim 1, in an organic solvent or a mixture of organic solvents with an enantiomerically pure auxiliary;

b) separating the salt composed of enantiomerically pure auxiliary and compound of formula I according to claim 1, by fractional crystallization;

c) isolating the compound of formula I from the salt composed of enantiomerically pure auxiliary and compound of formula I; and

d) converting the resulting compound of formula I with ammonia or an amine of the formula H₂N-R6 or HN(R6)₂, wherein R6 is (C₁-C₄)-alkyl or aryl, wherein the aryl

residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, into the compound of formula IV or a salt thereof.

7. The process as claimed in claim 6, wherein the compound of formula IV or a salt thereof is obtained wherein

R1 is a hydrogen atom, F, Cl, I or Br;

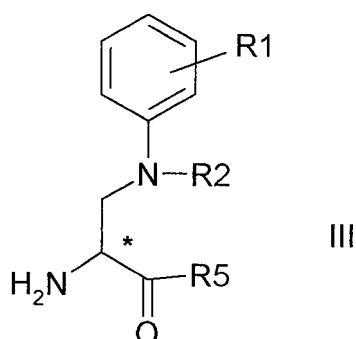
R2 is phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or thiazolyl, wherein phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl and thiazolyl are unsubstituted or substituted by fluorine or chlorine;

R3 is phenyl, methyl or -O-C(CH₃)₃;

R5 is -NH₂, -N(H)-R6 or -N(R6)₂, wherein R6 is (C₁-C₄)-alkyl or aryl, wherein the

5 aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl.

8. A process for obtaining a compound of formula III or a salt thereof,



wherein R1 and R2 are defined as in the compound of formula I according to claim 1;

R5 is -NH₂, -N(H)-R6 or -N(R6)₂, wherein R6 is (C₁-C₄)-alkyl or aryl, wherein the

15 aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl;

which comprises

a) mixing a compound of formula II according to claim 1, wherein R1, R2 and R3 are
20 defined as in claim 1, in an organic solvent or a mixture of organic solvents with an enantiomerically pure auxiliary;

b) separating the salt composed of enantiomerically pure auxiliary and compound of formula I according to claim 1, by fractional crystallization;

c) isolating the compound of formula I from the salt composed of enantiomerically
25 pure auxiliary and compound of formula I;

d) converting the resulting compound of formula I with ammonia or an amine of the formula H_2N-R_6 or $HN(R_6)_2$, wherein R_6 is (C_1-C_4) -alkyl or aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl,
 5 into a compound of formula IV according to claim 7 or a salt thereof; and

e) converting the resulting compound of formula IV or salt thereof into the compound of formula III or a salt thereof.

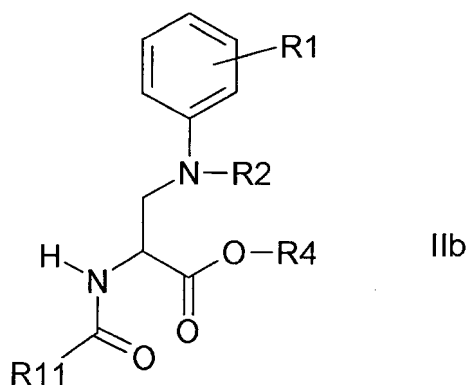
9. The process as claimed in claim 8, wherein a compound of formula III or a salt thereof is obtained, wherein

R_1 is a hydrogen atom, F, Cl, I or Br;

R_2 is phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or thiazolyl, wherein phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl and thiazolyl are unsubstituted or substituted by fluorine or chlorine;

R_5 is $-NH_2$, $-N(H)-R_6$ or $-N(R_6)_2$, wherein R_6 is (C_1-C_4) -alkyl or aryl, wherein the
 15 aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl.

10. A process for obtaining a compound of formula IIb,



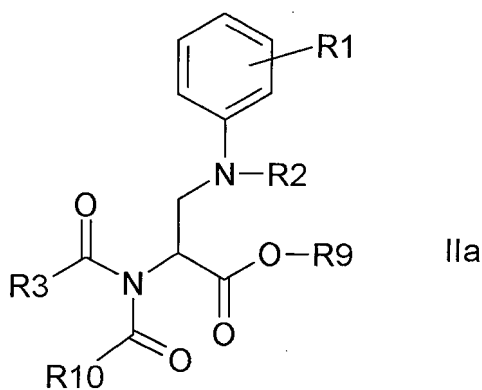
20 wherein

R_1 and R_2 are defined as in the compound of formula I according to claim 1;

R_4 is a hydrogen atom or an alkali metal ion;

R11 is a hydrogen atom,
 or (C₁-C₄)-alkyl,
 or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl,
 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl,
 5 wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted, independently of each
 other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting
 of -NO₂, -O-(C₁-C₄)-alkyl, F, Cl and Br,
 or -O-C(CH₃)₃,
 or -O-CH(R₇)-aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of
 10 phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-
 biphenyl, anthryl and fluorenyl and is unsubstituted or is substituted, independently
 of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series
 consisting of -NO₂, -O-CH₃, F, Cl and Br, and wherein R₇ is a hydrogen atom or
 (C₁-C₄)-alkyl;

15 which comprises reacting a compound of formula IIa,



20 wherein
 R₁, R₂ and R₃ are defined as in the compound of formula I according to claim 1;
 R₉ is (C₁-C₄)-alkyl or -CH(R₈)-aryl, wherein the aryl residue is selected from the
 series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl,

3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, and wherein R8 is a hydrogen atom or (C₁-C₄)-alkyl;

R10 is a hydrogen atom,

or (C₁-C₄)-alkyl,

- 5 or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted, independently of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting of -NO₂, -O-(C₁-C₄)-alkyl, F, Cl and Br,

- 10 or -O-C(CH₃)₃,

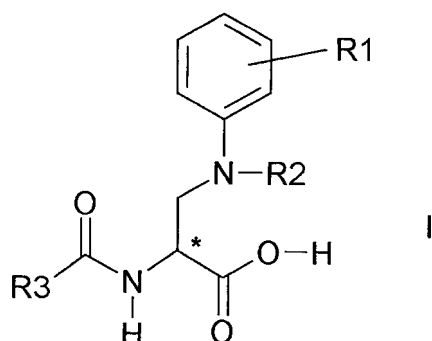
or -O-CH(R7)-aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl and is unsubstituted or is substituted, independently of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series

- 15 consisting of -NO₂, -O-CH₃, F, Cl and Br, and wherein R7 is a hydrogen atom or (C₁-C₄)-alkyl;

with an alkali metal hydroxide to give a compound of formula IIb.

11. The process as claimed in claim 10, wherein the alkali metal hydroxide used is
20 LiOH, NaOH, KOH, RbOH or CsOH.

12. A compound of formula I,



wherein

R1 is a hydrogen atom, F, Cl, I, Br, (C₁-C₄)-alkyl or -CN;

R2 is a heteroaryl residue selected from the series consisting of pyrrole, furan,
5 thiophene, imidazole, pyrazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, tetrazole,
1,2,3,5-oxathiadiazole 2-oxides, triazolones, oxadiazolone, isoxazolone,
oxadiazolidinedione, triazole, 3-hydroxypyrrole-2,4-diones, 5-oxo-1,2,4-thiadiazoles,
pyridine, pyrazine, pyrimidine, indole, isoindole, indazole, phthalazine, quinoline,
isoquinoline, quinoxaline, quinazoline, cinnoline and β -carboline, wherein the
10 heteroaryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times,
independently of each other, by substituents selected from the series consisting of
(C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluoromethyl, hydroxy,
hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, cyano,
hydroxycarbonyl-, aminocarbonyl- and (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-,

15 or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl,
2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl,
wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times,
independently of each other, by substituents selected from the series consisting of
(C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluoromethyl, hydroxy,
20 hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, cyano,
hydroxycarbonyl-, aminocarbonyl- and (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-;

R3 is a hydrogen atom,
or (C₁-C₄)-alkyl,

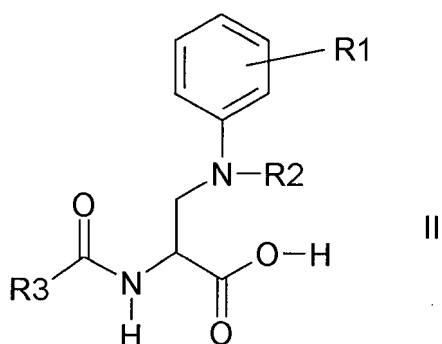
25 or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl,
2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl,
wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted, independently of each
other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting
of -NO₂, -O-(C₁-C₄)-alkyl, F, Cl and Br,

30 or -O-C(CH₃)₃,

or -O-CH(R7)-aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl and is unsubstituted or is substituted, independently of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting of -NO₂, -O-CH₃, F, Cl and Br, and wherein R7 is a hydrogen atom or (C₁-C₄)-alkyl;

provided that the compound of formula I is not (S)-2-benzyloxycarbonylamino-3-diphenylamino-propionic acid.

13. A compound of formula II,



wherein

R1 is a hydrogen atom, F, Cl, I, Br, (C₁-C₄)-alkyl or -CN;

R2 is a heteroaryl residue selected from the series consisting of pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, tetrazole, 1,2,3,5-oxathiadiazole 2-oxides, triazolones, oxadiazolone, isoxazolone, oxadiazolidinedione, triazole, 3-hydroxypyrrole-2,4-diones, 5-oxo-1,2,4-thiadiazoles, pyridine, pyrazine, pyrimidine, indole, isoindole, indazole, phthalazine, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, quinazoline, cinnoline and β -carboline, wherein the heteroaryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times, independently of each other, by substituents selected from the series consisting of

(C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, cyano, hydroxycarbonyl-, aminocarbonyl- and (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-, or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times, independently of each other, by substituents selected from the series consisting of (C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, cyano, hydroxycarbonyl-, aminocarbonyl- and (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-;

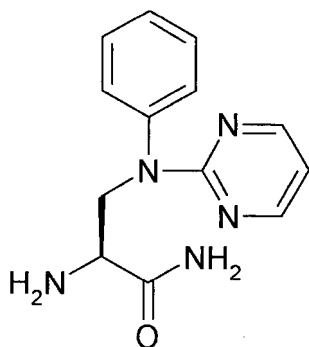
R₃ is a hydrogen atom,

or (C₁-C₄)-alkyl,

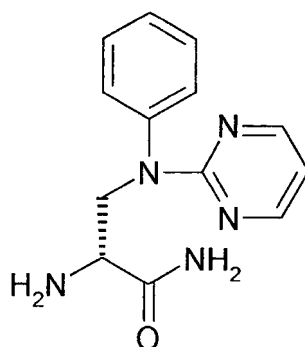
or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted, independently of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting of -NO₂, -O-(C₁-C₄)-alkyl, F, Cl and Br, or -O-C(CH₃)₃,

or -O-CH(R₇)-aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl and is unsubstituted or is substituted, independently of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting of -NO₂, -O-CH₃, F, Cl and Br, and wherein R₇ is a hydrogen atom or (C₁-C₄)-alkyl.

14. A compound of formula III, selected from the series consisting of (S)-2-amino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoic acid amide (formula IIIa), or a salt thereof, and (R)-2-amino-3-(phenyl-pyrimidin-2-ylamino)-propanoic acid amide (formula IIIb), or a salt thereof.



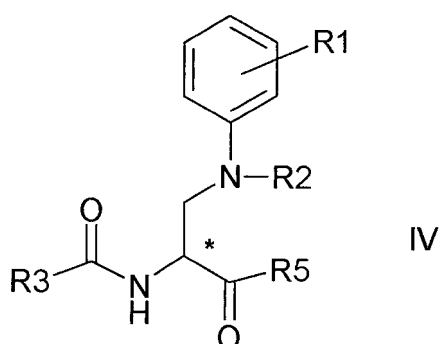
IIIa



IIIb

15. A compound of formula IV,

5



IV

wherein

R1 is a hydrogen atom, F, Cl, I, Br, (C₁-C₄)-alkyl or -CN,

10

R2 is a heteroaryl residue selected from the series consisting of pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, tetrazole, 1,2,3,5-oxathiadiazole 2-oxides, triazolones, oxadiazolone, isoxazolone, oxadiazolidinedione, triazole, 3-hydroxypyrrole-2,4-diones, 5-oxo-1,2,4-thiadiazoles, pyridine, pyrazine, pyrimidine, indole, isoindole, indazole, phthalazine, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, quinazoline, cinnoline and β -carboline, wherein the heteroaryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times, independently of each other, by substituents selected from the series consisting of

15

(C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, cyano, hydroxycarbonyl-, aminocarbonyl- and (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-, or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted once, twice or three times, independently of each other, by substituents selected from the series consisting of (C₁-C₅)-alkyl, (C₁-C₅)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluoromethyl, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, cyano, hydroxycarbonyl-, aminocarbonyl- and (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-;

R₃ is a hydrogen atom,

or (C₁-C₄)-alkyl,

or an aryl residue selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl, wherein the aryl residue is unsubstituted or is substituted, independently of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting of -NO₂, -O-(C₁-C₄)-alkyl, F, Cl and Br, or -O-C(CH₃)₃,

or -O-CH(R₇)-aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl and is unsubstituted or is substituted, independently of each other, once, twice or three times by substituents selected from the series consisting of -NO₂, -O-CH₃, F, Cl and Br, and wherein R₇ is a hydrogen atom or (C₁-C₄)-alkyl;

R₅ is -NH₂, -N(H)-R₆ or -N(R₆)₂, wherein R₆ is (C₁-C₄)-alkyl or aryl, wherein the aryl residue is selected from the series consisting of phenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, anthryl and fluorenyl.

62

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/063504

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D213/74 C07D239/42 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/022553 A1 (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 18 March 2004 (2004-03-18) cited in the application	12,13
A	page 12; example 9	1-11,14,15
A	----- US 2007/142417 A1 (HADDAD EL-BDAOUI [US] ET AL) 21 June 2007 (2007-06-21) page 5; examples 3,3s page 10 - paragraph 77 -----	1-11
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 October 2011		Date of mailing of the international search report 19/10/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Voyiazoglou, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/063504

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004022553	A1	18-03-2004	
		AR 040975 A1	27-04-2005
		AT 493402 T	15-01-2011
		AU 2003263196 A1	29-03-2004
		BR 0313562 A	13-06-2006
		CA 2498559 A1	18-03-2004
		CN 1675196 A	28-09-2005
		CO 5690586 A2	31-10-2006
		CR 7668 A	11-03-2009
		DE 10237722 A1	19-08-2004
		DK 1530568 T3	18-04-2011
		EC SP055612 A	18-04-2005
		EP 1530568 A1	18-05-2005
		EP 2233483 A1	29-09-2010
		ES 2358795 T3	13-05-2011
		HK 1079509 A1	21-09-2007
		HN 2003000249 A	06-08-2008
		HR 20050042 A2	31-03-2006
		JP 4504812 B2	14-07-2010
		JP 2005539054 A	22-12-2005
		KR 20050058338 A	16-06-2005
		MA 27382 A1	01-06-2005
		MX PA05001314 A	28-04-2005
		NO 330981 B1	29-08-2011
		NZ 538296 A	30-03-2007
		OA 12908 A	13-10-2006
		PA 8580501 A1	23-04-2004
		PE 08932004 A1	21-12-2004
		PT 1530568 E	23-02-2011
		RS P20050104 A	04-06-2007
		RU 2318820 C2	10-03-2008
		SI 1530568 T1	31-05-2011
		SV 2004001599 A	26-02-2004
		TW 1290552 B	01-12-2007
		UA 78591 C2	10-04-2007
		US 2005197353 A1	08-09-2005
		US 2007244139 A1	18-10-2007
		UY 27941 A1	31-03-2004
		ZA 200500322 A	26-07-2006

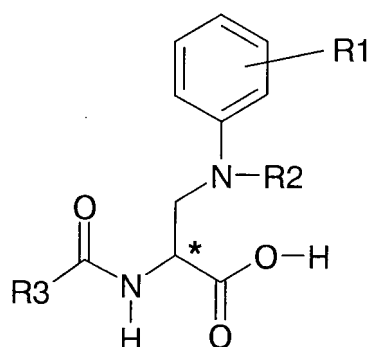
US 2007142417	A1	21-06-2007	NONE

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR FORMAS ENANTIOMÉRICAS DE DERIVADOS DE ÁCIDO 2,3-DIAMINOPROPIONICO

Procedimiento para preparar formas enantioméricas de derivados de ácido
5 2,3-diaminopropiónico

La invención se refiere a un procedimiento para preparar las formas enantioméricas de derivados de ácido 2,3-diaminopropiónico de fórmula I por resolución de racemato.

10



La separación del racemato en sus enantiómeros tiene lugar a través de la formación de sales diastereómeras al añadir un auxiliar enantioméricamente puro, y la
15 separación subsiguiente mediante cristalización fraccionada. Los compuestos de fórmula I son intermedios adecuados para la preparación de inhibidores de cinasa I κ B tales como los descritos en los documentos WO 01/30774 A1, WO 2004/022553 A1 y US 2007/0142417 A1, por ejemplo.

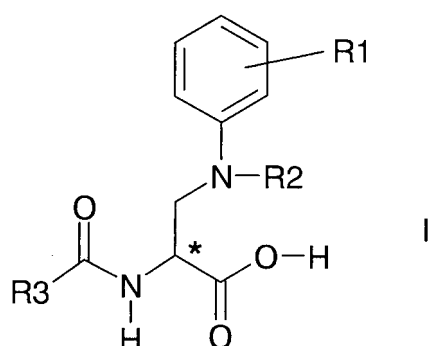
Es sabido que se emplean derivados de ácido 2,3-diaminopropiónico
20 enantioméricamente puros como bloques estructurales para la síntesis de ingredientes activos farmacéuticos, entre ellos inhibidores de cinasa I κ B (véanse los documentos WO 2004/022553 A1 y US 2007/0142417 A1). Dado que hasta la fecha estos bloques estructurales sólo se han podido producir en casos aislados a través de una síntesis asimétrica, los compuestos enantioméricamente puros se obtienen habitualmente por
25 medio de una laboriosa separación cromatográfica del racemato sobre una fase estacionaria quiral. Estos métodos cromatográficos son muy costosos en términos de aparatos y tiempo, están limitados a pequeñas cantidades, y usan enormes cantidades de disolventes. Además, las fases estacionarias quirales son muy caras. Por tanto, esta vía de acceso a los enantiómeros deseados no es muy practicable con vistas a una
30 producción industrial.

Es un objeto de la presente invención encontrar un procedimiento técnico para

preparar los compuestos de fórmula I que no presente los inconvenientes mencionados.

Se ha hallado ahora que la separación del racemato en los enantiómeros de fórmula I a través de la formación de sales diastereómeras al añadir un auxiliar enantioméricamente puro se puede conseguir también en el caso de compuestos de
5 fórmula II definidos más abajo. Así, la preparación del compuesto de fórmula I se lleva a cabo de por una vía que ahorra tiempo y costes, con altos rendimientos y elevada pureza enantiomérica, y de una manera que es técnicamente simple de realizar. También permite un escalado sin problemas.

La invención se refiere por tanto a un procedimiento para obtener un compuesto
10 de fórmula I,



en donde

15 R1 es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I, Br, alquilo(C₁-C₄) o -CN;

R2 es un resto heteroarilo seleccionado de la serie consistente en pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxatiadiazol-2-óxidos, triazolonas, oxadiazolona, isoxazolona, oxadiazolidindiona, triazol, 3-hidroxi-
20 pirrol-2,4-dionas, 5-oxo-1,2,4-tiadiazoles, piridina, pirazina, pirimidina, indol, isoindol, indazol, ftalazina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina y β-carbolina, en donde el resto heteroarilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo(C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano,
25 hidroxycarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en
30 alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxilo-

alquilo(C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo;

R₃ es un átomo de hidrógeno,

o alquilo(C₁-C₄),

- 5 o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO₂, -O-alquilo(C₁-C₄), F, Cl y Br,

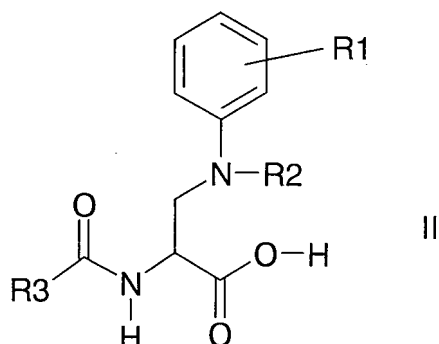
- 10 u -O-C(CH₃)₃,

u -O-CH(R₇)-arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo y está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -

- 15 NO₂, -O-CH₃, F, Cl y Br, y en donde R₇ es un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);

que comprende:

a) mezclar un compuesto de fórmula II,



20

en donde R₁, R₂ y R₃ están definidos como en el compuesto de fórmula I, en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos con un auxiliar enantioméricamente puro;

b) separar la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula

- 25 I, mediante cristalización fraccionada; y

c) aislar el compuesto de fórmula I a partir de la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula I, en donde

- 30 R₁ es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I o Br;

R2 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, en donde fenilo, piridinilo, pirimidinilo y tiazolilo están sin sustituir o bien están sustituidos con flúor o cloro;

R3 es fenilo, metilo u $-O-C(CH_3)_3$;

que comprende:

- 5 a) mezclar un compuesto de fórmula II, en donde R1, R2 y R3 están definidos como en el compuesto de fórmula I, en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos seleccionados de la serie consistente en acetato de n-butilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, diisopropiléter, metil-terc.-butiléter y dietiléter, con un auxiliar enantioméricamente puro seleccionado de la serie consistente en
 - 10 (S)-1-feniletilamina, (R)-1-feniletilamina, (S)-1-naftiletilamina, (R)-1-naftiletilamina, (S)-1-ciclohexiletilamina, (R)-1-ciclohexiletilamina, (S)-1-ciclopropiletilamina y (R)-1-ciclopropiletilamina;
 - b) separar la sal compuesta por auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I, mediante cristalización fraccionada; y
 - 15 c) aislar el compuesto de fórmula I a partir de la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I.

En una realización, el grupo R1 en los compuestos y procedimientos de acuerdo con la invención bosquejados en lo que antecede y en lo que sigue, por ejemplo en los compuestos de fórmulas I y II, es un átomo de hidrógeno, F o Cl, en otra realización es un
 20 átomo de hidrógeno o F, en otra realización es un átomo de hidrógeno.

En una realización, el grupo R2 en los compuestos y procedimientos de acuerdo con la invención bosquejados en lo que antecede y en lo que sigue, por ejemplo en los compuestos de fórmulas I y II, es un resto heteroarilo seleccionado de la serie consistente en pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tetrazol,
 25 1,2,3,5-oxatiadiazol-2-óxidos, triazolonas, oxadiazolona, isoxazolona, oxadiazolidindiona, triazol, 3-hidroxipirrol-2,4-dionas, 5-oxo-1,2,4-tiadiazoles, piridina, pirazina, pirimidina, indol, isoindol, indazol, ftalazina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina y β -carbolina, en donde el resto heteroarilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes
 30 seleccionados de la serie consistente en alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo(C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, y en otra realización está seleccionado de la serie consistente en pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxatiadiazol-2-óxidos,
 35 triazolonas, oxadiazolona, isoxazolona, oxadiazolidindiona, triazol, 3-hidroxipirrol-2,4-dionas, 5-oxo-1,2,4-tiadiazoles, piridina, pirazina, pirimidina, indol, isoindol, indazol, ftalazina,

quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina y β -carbolina, en donde el resto heteroarilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅) y halógeno, y en otra realización está sin sustituir o bien

5 está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en alquilo(C₁-C₅) y halógeno. En otra realización R2 es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en otra realización es fenilo o piridinilo, en otra realización es piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, en otra realización es piridinilo o pirimidinilo, en otra realización es fenilo, en otra realización es piridinilo, en otra realización

10 es pirimidinilo, en otra realización es tiazolilo, en donde fenilo, piridinilo, pirimidinilo y tiazolilo están sin sustituir o bien están sustituidos con flúor o cloro, y en otra realización están sin sustituir o bien están sustituidos con flúor, y en otra realización están sin sustituir. Piridinilo representado por R2 puede ser uno cualquiera o más de los grupos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, pirimidinilo representado por R2 puede ser uno

15 cualquiera o más de los grupos pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo, y tiazolilo representado por R2 puede ser uno cualquiera o más de los grupos tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo.

En una realización, el grupo R3 en los compuestos y procedimientos de acuerdo con la invención bosquejados en lo que antecede y en lo que sigue, por ejemplo en los

20 compuestos de fórmulas I y II, es metilo, -O-C(CH₃)₃ u -O-CH(R7)-arilo, en donde R7 es un átomo de hidrógeno y arilo es fenilo sin sustituir, en otra realización es -O-C(CH₃)₃ u -O-CH(R7)-arilo, en donde R7 es un átomo de hidrógeno y arilo es fenilo sin sustituir, en otra realización es metilo, en otra realización es -O-C(CH₃)₃, es decir, un grupo terc.-butoxi, en otra realización es -O-CH(R7)-arilo, en

25 donde R7 es un átomo de hidrógeno y arilo es fenilo sin sustituir, es decir, un grupo benciloxi.

La presente invención se refiere a todas las combinaciones de definiciones de compuestos y procedimientos con una o más realizaciones y/u otras características y/o designaciones específicas de grupos o características especificadas en la presente

30 memoria.

Las expresiones "alquilo(C₁-C₃)", "alquilo (C₁-C₄)" y "alquilo(C₁-C₅)" se entienden con el significado de restos hidrocarbonados cuya cadena de carbonos es lineal o ramificada y comprende 1, 2 ó 3 átomos de carbono, o bien 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o bien 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono, respectivamente. Ejemplos de grupos

35 alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo y pentilo.

La expresión "-CH(R7)-" se entiende con el significado de restos hidrocarbonados

de cadena lineal o ramificados tales como metileno, etileno, isopropileno, isobutileno o pentileno. Un ejemplo del resto "-CH(R7)-arilo", en el cual R7 es un átomo de hidrógeno y arilo es fenilo, es el resto bencilo.

Si R1 es un átomo de hidrógeno (H), ello significa que el resto fenilo en los
5 compuestos de fórmulas I y II y otros compuestos que se definen más adelante, que porta el grupo R1, es un resto fenilo sin sustituir. Si R1 tiene un significado distinto de un átomo de hidrógeno, por ejemplo F, Cl, I o Br, ello significa que en el R1 que porta un grupo fenilo un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por el grupo o átomo respectivo, es decir, el dicho resto fenilo es un resto fenilo sustituido que porta el grupo o átomo
10 respectivo como sustituyente. Tales sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición del resto fenilo, inclusive la posición 2, la posición 3 y la posición 4. Esto rige en general para todos los grupos en los compuestos de fórmulas I y II y otros compuestos que se definen más adelante, por ejemplo a restos heteroarilo y restos arilo representados por R2, que pueden estar presentes sustituyentes en cualquier posición adecuada, y que
15 si más de un sustituyente está presente en un grupo, los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes.

El término "halógeno" se entiende con el significado de flúor (F), cloro (Cl), yodo (I) y bromo (Br). En una realización, halógeno es F o Cl, en otra realización es F.

El asterisco al lado de un átomo de carbono en la fórmula I y las fórmulas de otros
20 compuestos que se definen más adelante significa que el compuesto respectivo está presente como un enantiómero individual, bien sea como R-enantiómero o como S-enantiómero, en donde la expresión "presente como un enantiómero individual" se entiende con el significado de que el compuesto está presente como un enantiómero sustancialmente puro con respecto a la presencia del enantiómero contrario. En una
25 realización, el valor ee, es decir, el exceso enantiomérico en porcentaje, de tal enantiómero sustancialmente puro de acuerdo con la invención es > 90%, en otra realización > 95%, en otra realización > 98%, en otra realización > 99%, en donde el valor ee de una muestra específica obtenida de acuerdo con la invención, que se desea para el uso ulterior de la muestra, y que se puede obtener en las condiciones empleadas, varía
30 naturalmente dependiendo de las peculiaridades del caso específico.

La expresión "auxiliar enantioméricamente puro" se entiende con el significado de compuestos aminados enantioméricamente puros con al menos un centro de quiralidad que son capaces de formar una sal diasterómera con los ácidos carboxílicos de fórmulas I y II. En una realización, se emplea uno de tales auxiliares con un centro de quiralidad. En
35 otra realización, tal auxiliar es un compuesto de las clases de sustancias de 1-aril-etilaminas quirales, 1-cicloalquil-etilaminas, 1-aril-propilaminas y 1-cicloalquil-propilaminas, en donde arilo es, por ejemplo, fenilo o naftilo que incluye

1-naftilo y 2-naftilo, y está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅) y halógeno, y cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo o ciclohexilo. En una realización, el auxiliar enantioméricamente puro está
5 seleccionado de la serie consistente en (S)-1-feniletilamina, (R)-1-feniletilamina, (S)-1-fenilpropilamina, (R)-1-fenilpropilamina, (S)-1-naftiletilamina, (R)-1-naftiletilamina, (S)-1-ciclohexiletilamina, (R)-1-ciclohexiletilamina, (S)-1-ciclopropiletilamina y (R)-1-ciclopropiletilamina, en otra realización de la serie consistente en (S)-1-feniletilamina y (R)-1-feniletilamina, y en otra realización es (S)-1-feniletilamina. La
10 pureza química del auxiliar enantioméricamente puro empleado debe ser > 95% y el exceso enantiomérico > 90%. La quiralidad del auxiliar que debe ser empleado en un caso específico depende de las peculiaridades del caso y de la quiralidad deseada del compuesto de fórmula I.

La expresión "cristalización fraccionada" se entiende con el significado de un
15 método de separación que utiliza diferencias en las solubilidad de las sustancias para separar cristales. La cristalización puede ser provocada por cambios en la concentración, cambios en la temperatura u otros desencadenantes tales como el uso de cristales de siembra, por ejemplo.

Para el método de cristalización fraccionada, se puede suspender o disolver el
20 compuesto racémico de fórmula II en un disolvente o mezcla de disolventes, adecuados. Son disolventes adecuados, por ejemplo, ésteres tales como acetato de n-butilo, acetato de etilo o acetato de isopropilo, y éteres tales como diisopropiléter, metil-terc.-butiléter o dietiléter. En una realización se emplean disolventes seleccionados de la serie consistente en acetato de n-butilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo,
25 diisopropiléter y metil-terc.-butiléter, en otra realización de la serie consistente en acetato de n-butilo y diisopropiléter, o sus mezclas. Después se añade a esta solución o suspensión, con agitación, un auxiliar enantioméricamente puro, por ejemplo (S)-1-feniletilamina, (R)-1-feniletilamina, (S)-1-naftiletilamina, (R)-1-naftiletilamina, (S)-1-ciclohexiletilamina, (R)-1-ciclohexiletilamina,
30 (S)-1-ciclopropiletilamina, (R)-1-ciclopropiletilamina, en particular (S)-1-feniletilamina o (R)-1-feniletilamina. También se puede invertir el orden en el cual se introducen el compuesto de fórmula II y el auxiliar enantioméricamente puro. La relación molar del compuesto de fórmula II con respecto al auxiliar enantioméricamente puro se sitúa ventajosamente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,1. En una realización, la
35 relación molar del compuesto de fórmula II con respecto al auxiliar enantioméricamente puro se sitúa de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1, en otra realización de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,0, en otra realización de aproximadamente

1,0 a aproximadamente 1,1.

La operación de mezclado del compuesto de fórmula II con el auxiliar enantioméricamente puro se lleva a cabo habitualmente a temperaturas desde aproximadamente 20°C hasta el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes empleados, preferiblemente a temperaturas elevadas hasta el punto de ebullición, por ejemplo a temperaturas desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 60°C, o bien a temperaturas desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 60°C, o bien a temperaturas desde aproximadamente 40°C hasta el punto de ebullición. La mezclado tiene lugar habitualmente a lo largo de un cierto período de tiempo, por ejemplo a lo largo de un período de tiempo desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 5 horas. Con el fin de asegurar una reacción completa del compuesto de fórmula II con el auxiliar, habitualmente se mantiene la mezcla a la temperatura durante algún tiempo.

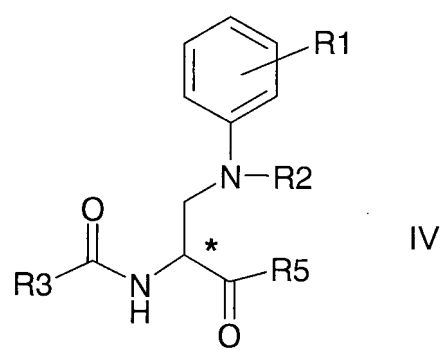
La cristalización fraccionada puede ser iniciada enfriando una mezcla calentada que comprenda el compuesto de fórmula II y el auxiliar enantioméricamente puro, y/o evaporando parcial del disolvente, y/o añadiendo un disolvente adicional, y/o añadiendo cristales de siembra. Convenientemente, el enfriamiento se lleva a cabo lentamente hasta que precipitan cristales que comprenden la sal compuesta por el compuesto de fórmula I y el auxiliar enantioméricamente puro. Para completar la cristalización, habitualmente se enfría la mezcla hasta temperaturas finales de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, en particular hasta temperaturas de aproximadamente 5°C a aproximadamente 20°C. Se separan los cristales que comprenden la sal compuesta del compuesto de fórmula I y el auxiliar enantioméricamente puro, y se lavan con un disolvente adecuado. La separación puede tener lugar por filtración o centrifugación, por ejemplo. Son disolventes adecuados, por ejemplo, ésteres tales como acetato de n-butilo, acetato de etilo o acetato de isopropilo, o bien éteres tales como diisopropiléter o metil-terc.-butiléter. Si se desea, se pueden secar los cristales resultantes, por ejemplo a temperaturas elevadas tales como a aproximadamente 60°C, bajo presión reducida o bien a presión atmosférica.

Las aguas madres remanentes, de las cuales se han separado los cristales que comprenden la sal compuesta del compuesto de fórmula I y el auxiliar enantioméricamente puro, comprenden la sal, que queda en solución, compuesta por el enantiómero contrario indeseado del compuesto de fórmula I y el auxiliar enantioméricamente puro. Tras la elaboración y separación del compuesto de fórmula I del auxiliar enantioméricamente puro, el enantiómero indeseado puede ser opcionalmente racemizado, por ejemplo mediante racemización inducida por base de un anhídrido o éster activo formado "in situ", y sometido a nueva resolución de racemato de acuerdo con

el procedimiento antes mencionado, es decir, se puede reciclar el enantiómero indeseado.

El aislamiento del compuesto de fórmula I deseado a partir de los cristales separados, en los cuales está presente en forma de la sal con el auxiliar enantioméricamente puro, se puede llevar a cabo según métodos conocidos por el perito en la técnica. Por ejemplo, se pueden suspender o disolver los cristales que comprenden la sal compuesta del compuesto de fórmula I y el auxiliar enantioméricamente puro en un disolvente adecuado, y se puede mezclar la suspensión o solución con un ácido adecuado, por ejemplo ácido sulfúrico, por ejemplo a temperaturas desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 30°C, por ejemplo a la temperatura ambiente. Entonces el auxiliar se disuelve, o permanece en solución, y el compuesto de fórmula I generalmente precipita y puede ser separado en forma de un sólido, o bien se puede obtener de otra manera mediante procedimientos habituales. Son disolventes adecuados, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol, o ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de n-butilo, o bien mezclas de disolventes que incluyen mezclas de alcoholes con agua. Las explicaciones ofrecidas en lo que antecede con respecto a los procedimientos para obtener la sal compuesta por el compuesto de fórmula I y el auxiliar enantioméricamente puro son correspondientemente válidas para los procedimientos para obtener el compuesto de fórmula I.

La invención se refiere también a un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula IV o una de sus sales,



en donde

- 25 R1, R2 y R3 están definidos como en el compuesto de fórmula I;
- R5 es -NH₂, -N(H)-R6 o -N(R6)₂, en donde R6 es alquilo(C₁-C₄) o arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo;
- que comprende:
- 30 a) mezclar un compuesto de fórmula II, en donde R1, R2 y R3 están definidos como en el compuesto de fórmula I, en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos

con un auxiliar enantioméricamente puro;

b) separar la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I, mediante cristalización fraccionada;

c) aislar el compuesto de fórmula I a partir de la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I; y

d) convertir el compuesto de fórmula I resultante con amoníaco o una amina de la fórmula H_2N-R_6 o $HN(R_6)_2$, en donde R_6 es alquilo(C_1-C_4) o arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en el compuesto de fórmula IV o una de sus sales.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula IV o una de sus sales, en donde

R_1 es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I o Br;

R_2 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, en donde fenilo, piridinilo, pirimidinilo y tiazolilo están sin sustituir o bien están sustituidos con flúor o cloro;

R_3 es fenilo, metilo u $-O-C(CH_3)_3$;

R_5 es $-NH_2$, $-N(H)-R_6$ o $-N(R_6)_2$, en donde R_6 es alquilo(C_1-C_4) o arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo;

que comprende:

a) mezclar un compuesto de fórmula II, en donde R_1 , R_2 y R_3 están definidos como en el compuesto de fórmula I, en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos seleccionados de la serie consistente en acetato de n-butilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, diisopropiléter, metil-terc.-butiléter y dietiléter, con un auxiliar enantioméricamente puro seleccionado de la serie consistente en (S)-1-feniletilamina, (R)-1-feniletilamina, (S)-1-naftiletilamina, (R)-1-naftiletilamina, (S)-1-ciclohexiletilamina, (R)-1-ciclohexiletilamina, (S)-1-ciclopropiletilamina y (R)-1-ciclopropiletilamina;

b) separar la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I, mediante cristalización fraccionada;

c) aislar el compuesto de fórmula I a partir de la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I; y

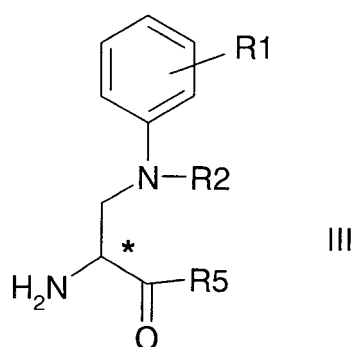
d) convertir el compuesto de fórmula I resultante con amoníaco o una amina de la fórmula H_2N-R_6 o $HN(R_6)_2$, en donde R_6 es alquilo(C_1-C_4) o arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en el compuesto de fórmula IV o una de sus sales.

En una realización, el grupo R5 en los compuestos y procedimientos de acuerdo con la invención bosquejados en lo que antecede y en lo que sigue, por ejemplo los compuestos de fórmula IV, es -NH_2 o -N(H)-R6 , en otra realización es -NH_2 .

5 En una realización, el grupo R6 en los compuestos y procedimientos de acuerdo con la invención bosquejados en lo que antecede y en lo que sigue, por ejemplo los compuestos de fórmula IV, es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), en otra realización es metilo.

Las explicaciones ofrecidas en lo que antecede, por ejemplo con respecto a los grupos R1, R2 y R3 o a los pasos de procedimiento a), b) y c), son válidas correspondientemente para los compuestos de fórmula IV y el procedimiento para su
10 preparación antes definido. El paso d) del procedimiento se puede llevar a cabo, por ejemplo, según métodos, y en condiciones de reacción, para la formación de carboxamidas a partir de ácidos carboxílicos que son conocidos para el perito en la técnica y están descritos, por ejemplo, en M.B. Smith y J. March, March's Advanced
15 Organic Chemistry, 5ª edición, Wiley-Interscience, New York, 2001. En general, para formar una carboxamida se activa el ácido carboxílico con un reactivo adecuado, tal como 1,1'-carbonildiimidazol o una carbodiimida tal como hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, en un disolvente inerte, por ejemplo un éter tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo a temperaturas desde aproximadamente -20°C
20 hasta el punto de ebullición del disolvente, y se convierte en la amida de fórmula IV respectiva al añadir amoníaco o la amina deseada.

La invención se refiere también a un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula III o una de sus sales,



25

en donde R1 y R2 están definidos como en el compuesto de fórmula I;
R5 es -NH_2 , -N(H)-R6 o -N(R6)_2 , en donde R6 es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) o arilo, en donde el resto
arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo,
30 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo;

que comprende:

- a) mezclar un compuesto de fórmula II, en donde R1, R2 y R3 están definidos como en el compuesto de fórmula I, en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos con un auxiliar enantioméricamente puro;
- 5 b) separar la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I, mediante cristalización fraccionada;
- c) aislar el compuesto de fórmula I a partir de la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I;
- d) convertir el compuesto de fórmula I resultante con amoníaco o una amina de fórmula
10 H_2N-R_6 o $HN(R_6)_2$, en donde R6 es alquilo(C₁-C₄) o arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en un compuesto de fórmula IV o una de sus sales; y
- e) convertir el compuesto de fórmula IV resultante o una de sus sales en el compuesto de
15 fórmula III o una de sus sales.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula III o una de sus sales, en donde

R1 es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I o Br;

R2 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, en donde fenilo, piridinilo, pirimidinilo y
20 tiazolilo están sin sustituir o bien están sustituidos con flúor o cloro;

R5 es $-NH_2$, $-N(H)-R_6$ o $-N(R_6)_2$, en donde R6 es alquilo(C₁-C₄) o arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo;

que comprende:

- 25 a) mezclar un compuesto de fórmula II, en donde R1, R2 y R3 están definidos como en el compuesto de fórmula I, en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos seleccionados de la serie consistente en acetato de n-butilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, diisopropiléter, metil-terc.-butiléter y dietiléter, con un auxiliar enantioméricamente puro seleccionado de la serie consistente en
30 (S)-1-feniletilamina, (R)-1-feniletilamina, (S)-1-naftiletilamina, (R)-1-naftiletilamina, (S)-1-ciclohexiletilamina, (R)-1-ciclohexiletilamina, (S)-1-ciclopropiletilamina y (R)-1-ciclopropiletilamina;
- b) separar la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I, mediante cristalización fraccionada;
- 35 c) aislar el compuesto de fórmula I a partir de la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I;
- d) convertir el compuesto de fórmula I resultante con amoníaco o una amina de la fórmula

H₂N-R6 o HN(R6)₂, en donde R6 es alquilo(C₁-C₄) o arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en un compuesto de fórmula IV o una de sus sales; y

- 5 e) convertir el compuesto de fórmula IV resultante o una de sus sales en el compuesto de fórmula III o una de sus sales.

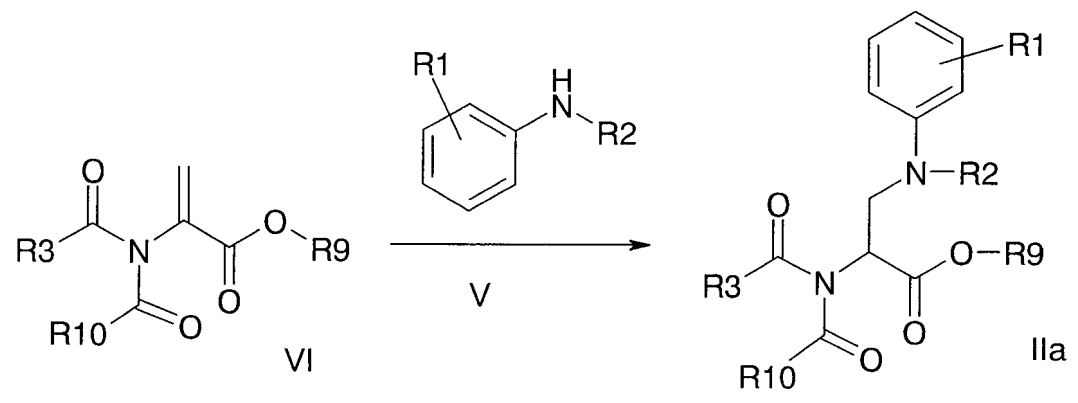
Las explicaciones ofrecidas en lo que antecede, por ejemplo con respecto a los grupos R1, R2, R3 y R5 o a los pasos de procedimiento a), b), c) y d), son válidas correspondientemente para los compuestos de fórmula III y el procedimiento para su
10 preparación antes definido. El paso e) del procedimiento se puede llevar a cabo, por ejemplo, según métodos, y en condiciones de reacción, para la escisión de carboxamidas y carbamatos para proporcionar las aminas que son conocidos para el perito en la técnica y están descritos, por ejemplo, en M.B. Smith y J. March, March's Advanced Organic Chemistry, 5^a edición, Wiley-Interscience, New York, 2001; o en
15 D. L. Flynn et al., J. Org. Chem. 1983, 48, 2424; o en M. J. Burk et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 7054. por ejemplo, la escisión de un grupo terc.-butoxicarbonilo representado por el grupo R3-C(O)- en los compuestos de fórmula IV para proporcionar compuestos de fórmula III puede ser llevada a cabo en condiciones establecidas, tales como el tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA), ácido clorhídrico o ácido p-toluensulfónico en
20 un disolvente adecuado, por ejemplo un hidrocarburo clorado tal como diclorometano o agua, a temperaturas desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 50°C.

La preparación de sales de compuestos de fórmulas III y IV capaces de formar sales, inclusive sus formas estereoisómeras, en los pasos de procedimiento d) y e), respectivamente, se puede llevar a cabo según procedimientos establecidos en sí
25 conocidos. Si los compuestos de fórmulas III y IV contienen grupos ácidos, se pueden preparar sales estables de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo y sales de amonio y de amidinio opcionalmente sustituido, empleando reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos, alcoholatos, amoníaco o bases orgánicas, por ejemplo aminas tales como trimetilamina, trietilamina,
30 etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamol, amidinas tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o aminoácidos básicos tales como lisina, ornitina o arginina. Si los compuestos de fórmulas III y IV contienen grupos básicos, se pueden preparar sales de adición de ácido, estables, empleando reactivos ácidos que incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,
35 ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido 4-bromobencensulfónico, ácido ciclohexilamidossulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido

tartárico, ácido succínico, ácido glicerofosfórico, ácido láctico, ácido málico, ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido palmítico o ácido trifluoroacético. Estas explicaciones se aplican de manera similar a sales de otros compuestos de acuerdo con la invención, tales como compuestos de fórmulas I, II o IIb, que son capaces de formar sales, y que pueden ser empleados en los procedimientos de la invención, o ser obtenido mediante los mismos, o bien son un sujeto de la invención, aunque sea en forma de sus sales.

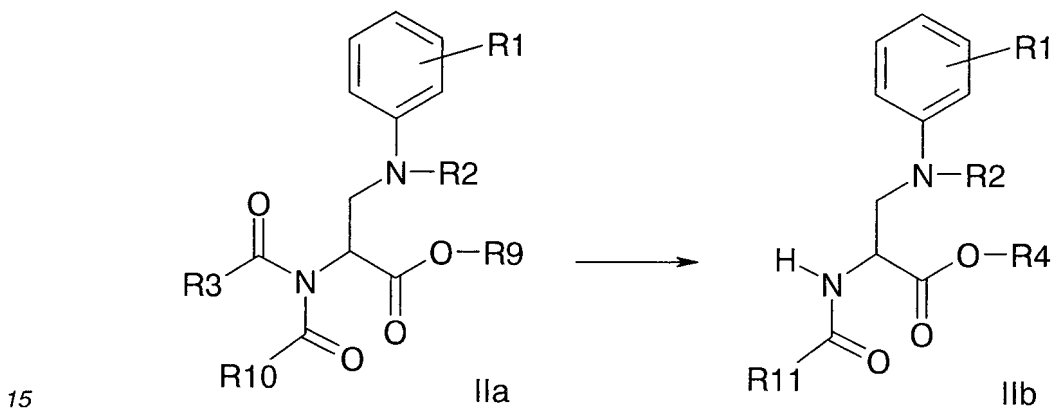
En estas condiciones, se consiguen purezas enantioméricas de > 99% ee en la preparación de compuestos de fórmulas I, III y IV según los procedimientos de la invención, sin necesidad de repetidos pasos de enriquecimiento adicionales tales como recristalizaciones.

Los compuestos de partida de fórmula II son conocidos o bien pueden prepararse según, o de forma análoga a, los procedimientos descritos en la bibliografía. Por ejemplo, compuestos de fórmula VI, que pueden ser sintetizados de manera análoga a lo descrito en K. El Abdioui et al., Bull. Soc. Chim. Belg. 1997, 106, 425 o bien P.M.T. Ferreira et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, 3697, pueden ser hechos reaccionar con aminas de fórmula V en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter tal como tetrahidrofurano o diisopropiléter, convenientemente en presencia de una base tal como un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo terc.-butóxido de litio, o un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de cesio, a temperaturas desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 30°C, para proporcionar compuestos de fórmula IIa.



El compuesto de fórmula IIa resultante puede ser convertido en un compuesto de fórmula IIb, en el cual R4 es un átomo de hidrógeno o un ion de metal alcalino tal como litio, sodio, potasio, rubidio o cesio, es decir el grupo R4-O-C(O)- es un grupo ácido carboxílico o una sal de metal alcalino del mismo, por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio (LiOH), hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de rubidio (RbOH) o hidróxido de cesio (CsOH), por ejemplo

hidróxido de sodio, en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes adecuados, por ejemplo agua o un éter tal como tetrahidrofurano o dioxano o una mezcla de agua y un éter, a temperaturas desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 120°C, por ejemplo temperaturas desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 80°C, o bien temperaturas desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 60°C. El tiempo de reacción es en general de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8 horas, dependiendo de la composición de la mezcla de reacción y del intervalo de temperaturas elegido. Después se aísla el compuesto de fórmula IIb resultante de la mezcla de reacción mediante procedimientos establecidos, como rige para el aislamiento de todos los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención, por ejemplo mediante elaboración acuosa, opcionalmente con adición de un ácido tal como ácido sulfúrico, y extracción con un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo o diclorometano, o cristalización.



En los compuestos de fórmulas VI, V, IIa y IIb,
R1, R2 y R3 están definidos como en los compuestos de fórmula I;
R4 es un átomo de hidrógeno o un ion de metal alcalino;
20 R9 es alquilo(C₁-C₄) o -CH(R8)-arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, y en donde R8 es un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);
R10 y R11 son, de manera independiente entre sí,
25 un átomo de hidrógeno,
o alquilo(C₁-C₄),
o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez,

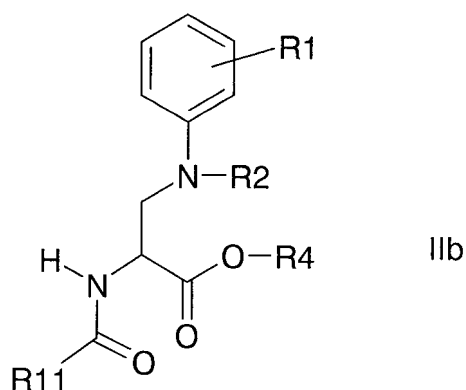
dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO₂, -O-alquilo(C₁-C₄), F, Cl y Br,

u -O-C(CH₃)₃,

u -O-CH(R₇)-arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo y está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO₂, -O-CH₃, F, Cl y Br, y en donde R₇ es un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄).

La escisión simultánea de dos grupos protectores diferentes, es decir uno de los grupos acilo R₃-C(O)- y R₁₀-C(O)- en el átomo de nitrógeno y la función éster R₉-O-C(O)- que protege el grupo ácido carboxílico, en la conversión de los compuestos de fórmula IIa para dar los compuestos de fórmula IIb procede sorprendentemente de una manera selectiva y sin formación de subproductos, y por tanto produce compuestos de fórmula IIb con altos rendimientos. Así, esta nueva y altamente selectiva reacción "en un solo recipiente" es óptimamente idónea para la producción industrial.

La invención se refiere por tanto a un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula IIb,



en donde

R₁ y R₂ están definidos como en el compuesto de fórmula I;

R₄ es un átomo de hidrógeno o un ion de metal alcalino;

R₁₁ es un átomo de hidrógeno,

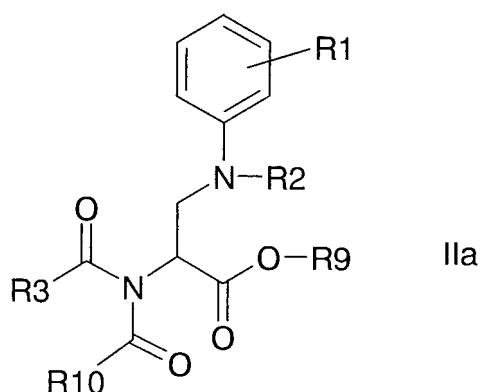
o alquilo(C₁-C₄),

o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO₂, -

O-alquilo(C₁-C₄), F, Cl y Br,

u -O-C(CH₃)₃,

u -O-CH(R7)-arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo y está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO₂, -O-CH₃, F, Cl y Br, y en donde R7 es un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIa,



en donde

R1, R2 y R3 están definidos como en el compuesto de fórmula I;

R9 es alquilo(C₁-C₄) o -CH(R8)-arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, y en donde R8 es un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);

R10 es un átomo de hidrógeno,

o alquilo(C₁-C₄),

o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO₂, -O-alquilo(C₁-C₄), F, Cl y Br,

u -O-C(CH₃)₃,

u -O-CH(R7)-arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo y está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una

vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -
NO₂, -O-CH₃, F, Cl y Br, y en donde R7 es un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);
con un hidróxido de metal alcalino, para proporcionar un compuesto de fórmula IIb.

Las explicaciones ofrecidas en lo que antecede, por ejemplo con relación a los
5 grupos R1, R2 y R3, son válidas de manera correspondiente para los compuestos de
fórmulas IIb y IIa y el procedimiento para su conversión. Ya se han ofrecido más arriba
explicaciones específicamente relativas a la conversión de los compuestos de fórmula IIa
en compuestos de fórmula IIb.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento para obtener un
10 compuesto de fórmula IIb, en donde

R1 es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I o Br;

R2 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, en donde fenilo, piridinilo, pirimidinilo y
tiazolilo están sin sustituir o bien están sustituidos con flúor o cloro;

R4 es un átomo de hidrógeno,

15 R11 es fenilo, metilo u -O-C(CH₃)₃;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIa, en donde

R1 y R2 están definidos como en el compuesto de fórmula IIb;

R3 y R10 son, de manera independiente entre sí, fenilo, metilo u -O-C(CH₃)₃;

R9 es metilo o etilo;

20 con un hidróxido de metal alcalino, para proporcionar un compuesto de fórmula IIb.

En una realización, el grupo R4 en los compuestos y procedimientos de acuerdo
con la invención bosquejados en lo que antecede y en lo que sigue, por ejemplo los
compuestos de fórmula IIb, es un átomo de hidrógeno o un ión de sodio, en otra
realización es un átomo de hidrógeno.

25 En una realización, el grupo R9 en los compuestos y procedimientos de acuerdo
con la invención bosquejados en lo que antecede y en lo que sigue, por ejemplo los
compuestos de fórmula IIa, es alquilo(C₁-C₄), en otra realización es alquilo(C₁-C₃), en
otra realización es metilo o etilo, en otra realización es metilo.

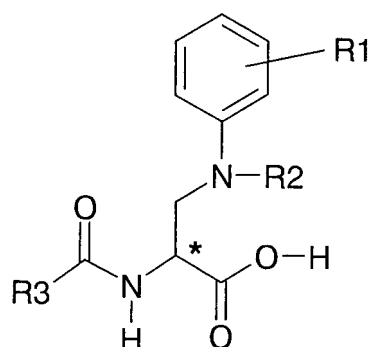
En una realización, el grupo R10 en los compuestos y procedimientos de acuerdo
30 con la invención bosquejados en lo que antecede y en lo que sigue, por ejemplo los
compuestos de fórmula IIa, es metilo, -O-C(CH₃)₃ u -O-CH(R7)-arilo, en donde R7 es un
átomo de hidrógeno y arilo es fenilo sin sustituir, en otra realización es -O-C(CH₃)₃ u -O-
CH(R7)-arilo, en donde R7 es un átomo de hidrógeno y arilo es fenilo sin sustituir, en otra
realización es metilo, en otra realización es -O-C(CH₃)₃, en otra realización es -O-
35 CH(R7)-arilo, en donde R7 es un átomo de hidrógeno y arilo es fenilo sin sustituir.

En una realización, el grupo R11 en los compuestos y procedimientos de acuerdo

con la invención bosquejados en lo que antecede y en lo que sigue, por ejemplo los compuestos de fórmula IIa, es metilo, -O-C(CH₃)₃ u -O-CH(R7)-arilo, en donde R7 es un átomo de hidrógeno y arilo es fenilo sin sustituir, en otra realización es -O-C(CH₃)₃ u -O-CH(R7)-arilo, en donde R7 es un átomo de hidrógeno y arilo es fenilo sin sustituir, en otra
5 realización es metilo, en otra realización es -O-C(CH₃)₃, en otra realización es -O-CH(R7)-arilo, en donde R7 es un átomo de hidrógeno y arilo es fenilo sin sustituir.

Un aspecto adicional de la presente invención son los derivados de ácido 2,3-diaminopropiónico, o derivados de ácido 2,3-diaminopropanoico, de fórmulas I, III y IV en sí, y también en forma de una mezcla de los enantiómeros, y en forma de sus sales,
10 que son asimismo proporcionados por la invención. La expresión "mezcla de enantiómeros" debe entenderse aquí en particular con el significado de una mezcla de enantiómeros en la cual un enantiómero está enriquecido en comparación con su enantiómero contrario, o bien está presente en una forma sustancialmente pura y, por ejemplo, el exceso enantiomérico ee es > 90% en una realización, o bien > 95% en otra
15 realización, o > 98% en otra realización, o > 99% en otra realización.

Así, la invención se refiere también a nuevos compuestos de fórmula I,



20 en donde

R1 es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I, Br, alquilo(C₁-C₄) o -CN;

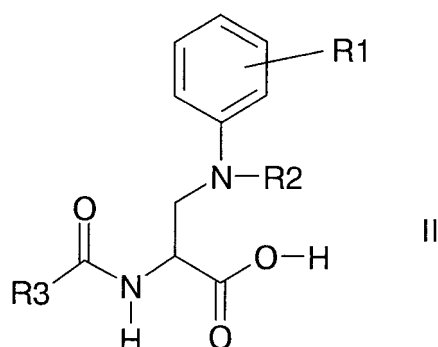
R2 es un resto heteroarilo seleccionado de la serie consistente en pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxatiadiazol-2-óxidos, triazolonas, oxadiazolona, isoxazolona, oxadiazolidindiona, triazol, 3-hidroxi-pirrol-2,4-
25 dionas, 5-oxo-1,2,4-tiadiazoles, piridina, pirazina, pirimidina, indol, isoindol, indazol, ftalazina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina y β-carbolina, en donde el resto heteroarilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo,
30 hidroxilo, hidroxilo-alquilo(C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano,

hidroxicarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,
o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo,
2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto
arilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera
5 independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en
alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo, hidroxí, hidroxí-
alquilo(C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano, hidroxicarbonilo,
aminocarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo;
R3 es un átomo de hidrógeno,
10 o alquilo(C₁-C₄),
o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo,
2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto
arilo está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez,
dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO₂, -
15 O-alquilo(C₁-C₄), F, Cl y Br,
u -O-C(CH₃)₃,
u -O-CH(R7)-arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en
fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y
fluorenilo y está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una
20 vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -
NO₂, -O-CH₃, F, Cl y Br, y en donde R7 es un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);
siempre que el compuesto de fórmula I no sea ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-3-
difenilamino-propiónico, es decir el compuesto de fórmula I en donde R1 es un átomo de
hidrógeno, R2 es fenilo sin sustituir, R3 es -CH(R7)-arilo en donde arilo es fenilo sin
25 sustituir y R7 es un átomo de hidrógeno, y el átomo de carbono quiral tiene configuración
S.

En una realización, la invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I, en
donde

R1 es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I o Br;
30 R2 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, en donde fenilo, piridinilo, pirimidinilo y
tiazolilo están sin sustituir o bien están sustituidos con flúor o cloro;
R3 es fenilo, metilo u -O-C(CH₃)₃.

Otro aspecto de la invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula II, que
son los compuestos de partida para preparar los compuestos de fórmula I de acuerdo con
35 la invención,



en donde

R1 es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I, Br, alquilo(C₁-C₄) o -CN;

- 5 R2 es un resto heteroarilo seleccionado de la serie consistente en pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxatiadiazol-2-óxidos, triazolonas, oxadiazolona, isoxazolona, oxadiazolidindiona, triazol, 3-hidroxipirrol-2,4-dionas, 5-oxo-1,2,4-tiadiazoles, piridina, pirazina, pirimidina, indol, isoindol, indazol, ftalazina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina y β-carbolina, en donde
- 10 el resto heteroarilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo, hidroxi, hidroxi-alquilo(C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,
- 15 o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo, hidroxi, hidroxi-
- 20 alquilo(C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo;

R3 es un átomo de hidrógeno,

o alquilo(C₁-C₄),

- o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo,
- 25 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO₂, -O-alquilo(C₁-C₄), F, Cl y Br,
- u -O-C(CH₃)₃,

u -O-CH(R7)-arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo y está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -
 5 NO₂, -O-CH₃, F, Cl y Br, y en donde R7 es un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄).

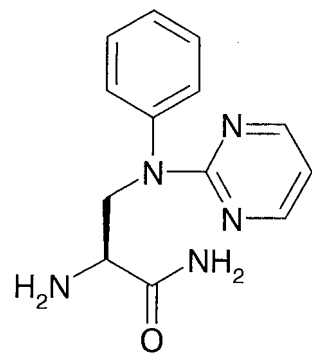
En una realización, la invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula II, en donde

R1 es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I o Br;

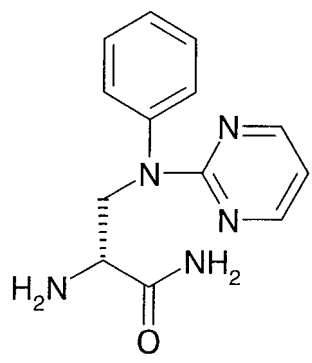
R2 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, en donde fenilo, piridinilo, pirimidinilo y
 10 tiazolilo están sin sustituir o bien están sustituidos con flúor o cloro;

R3 es fenilo, metilo u -O-C(CH₃)₃.

La invención se refiere además a compuestos de fórmula III seleccionados de la serie consistente en amida de ácido (S)-2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoico (fórmula IIIa), o una de sus sales, y amida de ácido (R)-2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoico (fórmula IIIb), o una de sus sales. En una realización, el compuesto
 15 de fórmula III es el compuesto de fórmula IIIa, o una de sus sales, y en otra realización es el compuesto de fórmula IIIb, o una de sus sales.

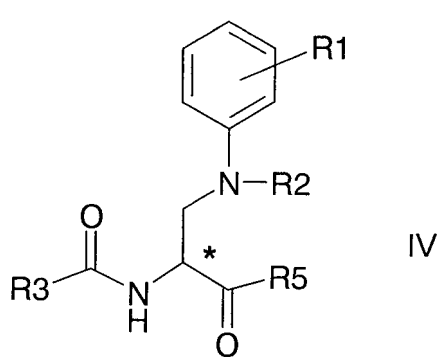


IIIa



IIIb

20 La invención se refiere además a nuevos compuestos de fórmula IV,



IV

en donde

R1 es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I, Br, alquilo(C₁-C₄) o -CN,

5 R2 es un resto heteroarilo seleccionado de la serie consistente en pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxatiadiazol-2-óxidos, triazolonas, oxadiazolona, isoxazolona, oxadiazolidindiona, triazol, 3-hidroxi-
10 pirrol-2,4-dionas, 5-oxo-1,2,4-tiadiazoles, piridina, pirazina, pirimidina, indol, isoindol, indazol, ftalazina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina y β-carbolina, en donde el resto heteroarilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo(C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo,
15 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo(C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo;

R3 es un átomo de hidrógeno,

o alquilo(C₁-C₄),

o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto
25 arilo está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO₂, -O-alquilo(C₁-C₄), F, Cl y Br,

u -O-C(CH₃)₃,

u -O-CH(R7)-arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en
30 fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo y está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO₂, -O-CH₃, F, Cl y Br, y en donde R7 es un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);

R5 es -NH₂, -N(H)-R6 o -N(R6)₂, en donde R6 es alquilo(C₁-C₄) o arilo, en donde el resto
35 arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo,

2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo.

En una realización, la invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula IV, en donde

R1 es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I o Br;

5 R2 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, en donde fenilo, piridinilo, pirimidinilo y tiazolilo están sin sustituir o bien están sustituidos con flúor o cloro;

R3 es fenilo, metilo u -O-C(CH₃)₃;

R5 es -NH₂.

Como ya se ha indicado, las explicaciones que se han ofrecido en lo que antecede
10 y las realizaciones definidas en lo que antecede, por ejemplo con respecto a los grupos R1, R2, R3 y R5 son válidas de manera correspondiente a los compuestos de fórmulas I, II, III y IV que son un sujeto de la invención como compuestos en sí. Los compuestos de fórmulas I, II, III y IV son adecuados como compuestos intermedios para la preparación de inhibidores de cinasa IκB tal como se describe en los documentos WO 01/30774 A1, WO
15 2004/022553 A1 y US 2007/0142417 A1, por ejemplo.

La invención se ilustra a continuación con más detalle por referencia a los ejemplos. Los productos finales se caracterizan en general mediante ¹H-NMR (400 MHz, en DMSO-d₆, a menos que se indique otra cosa), espectrometría de masas y
opcionalmente análisis HPLC quiral. Los datos de temperatura se dan en grados
20 centígrados. TA significa temperatura ambiente (aproximadamente 22°C a 26°C). Cualquier abreviatura empleada, o bien se explica o bien corresponde a las convenciones usuales.

Ejemplo 1

25 Preparación de ácido 2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoico

Paso 1

Una disolución de 2-anilino-pirimidina (71 g, 415 mmol; preparada según T. Matsukawa et al., Yakugaku Zasshi 1951, 71, 933) y terc.-butóxido de litio (14 g,
30 175 mmol) en tetrahidrofurano (170 ml) se enfría hasta -5°C. A esta temperatura, se añade una disolución de 2-[bis(terc.-butoxicarbonil)]amino-prop-2-enoato de metilo (100 g, 332 mmol; preparado según K. El Abdioui et al., Bull. Soc. Chim. Belg. 1997, 106, 425) en tetrahidrofurano (70 ml), se agita la mezcla durante 4 horas más a -5°C, y después se calienta hasta TA.

35

Paso 2

A la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1 se añade disolución de hidróxido de

sodio al 23% (290 g, 1,6 mol) y se calienta a reflujo durante 7 horas. Se separa por destilación tetrahidrofurano, se enfría la disolución de reacción hasta TA, y se extrae con metil-terc.-butiléter (400 ml). Se diluye con isopropanol (260 ml) la fase acuosa, y se le añade ácido sulfúrico 2N hasta alcanzar pH 4. Se separa por filtración con succión el
 5 sólido precipitado, y se seca para proporcionar ácido 2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoico (82 g, 69%) en forma de un sólido de color crema.

$C_{18}H_{22}N_4O_4$, M = 358,40 g/mol; MS (ESI): m/z = 359 ((M+1)⁺, 100%); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,60 (s ancho, 1 H), 8,36 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 7,42-7,36
 10 (m, 2 H), 7,30-7,21 (m, 3 H), 7,05 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,76 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,48-4,30 (m, 2 H), 4,12-4,01 (m, 1 H), 1,31 (s, 9 H) ppm; punto de fusión: 165°C (con descomposición).

Ejemplo 2

15 Preparación de (S)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoato de (S)-1-feniletil-amonio

Paso 1

A una suspensión de ácido 2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoico preparada como en el Ejemplo 1 (120 g, 335 mmol) en acetato de n-butilo
 20 (1000 ml) se añade a 50°C (S)-1-feniletil-amina (38,5 g, 318 mmol; pureza química 99,7%, ee (exceso enantiomérico) 99,3%; BASF), se agita la mezcla durante 2 horas más a esta temperatura y después se enfría hasta TA. Se separa por filtración con succión el sólido precipitado, y se seca para proporcionar un producto bruto cristalino
 25 de color crema (83,9 g) que se utiliza directamente en el Paso 2.

Paso 2

El producto bruto (83,9 g) obtenido en el Paso 1 se calienta a reflujo durante 2 h en acetato de etilo (590 ml) y después se enfría hasta 5°C. Se separa el sólido por
 30 filtración con succión, y se seca para proporcionar (S)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoato de (S)-1-feniletil-amonio (72,1 g, 45%, 99,5% de (exceso diastereomérico)) en forma de un sólido incoloro.

$C_{26}H_{33}N_5O_4$, M = 479,58 g/mol; ¹H-NMR (400 MHz, metanol-d₄): δ = 8,31 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 7,51-7,41 (m, 7 H), 7,39-7,30 (m, 3 H), 6,69 (m, 1 H), 4,55 (m, 1 H), 4,43
 35 (m, 1 H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 1,60 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,31

(s, 9 H) ppm; punto de fusión: 174°C.

Ejemplo 3

Preparación de ácido (S)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoico

A una suspensión de (S)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoato de (S)-1-feniletil-amonio (37,2 g, 77,5 mmol, 99,5% de) en isopropanol acuoso (al 50%, 90 ml) se añade ácido sulfúrico 1N (97 ml, 48,5 mmol) y se agita durante 1 hora a TA. Se separa el sólido por filtración con succión y se seca para proporcionar ácido (S)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoico (26,5 g, 95%, > 99,9% ee) en forma de un sólido incoloro.

$C_{18}H_{22}N_4O_4$, M = 358,40 g/mol; MS (ESI): m/z = 359 ((M+1)⁺, 100%); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,60 (s ancho, 1 H), 8,36 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 7,42-7,36 (m, 2 H), 7,30-7,21 (m, 3 H), 7,05 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,76 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,48-4,30 (m, 2 H), 4,12-4,01 (m, 1 H), 1,31 (s, 9 H) ppm; HPLC (columna: Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, n-heptano + TFA al 0,1% : etanol + TFA al 0,1% 95 : 5, 1 ml/min, 254 nm): tiempo de retención [min] = 19,1 (S), 21,4 (R).

Ejemplo 4

Preparación de amida de ácido (S)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoico

A una suspensión de ácido (S)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoico (11,9 g, 33,2 mmol, > 99,9% ee) en acetonitrilo (36 ml) se añade, a -15°C, una disolución de 1,1'-carbonildiimidazol (8,36 g, 51,6 mmol) en acetonitrilo (125 ml), y se agita la mezcla de reacción durante 2 h a esta temperatura. Después se introduce amoníaco (4,0 g, 222 mmol), y se agita la mezcla durante 1 h más y después se ajusta a pH 4,5 empleando ácido sulfúrico 2N. Se separa por destilación acetonitrilo, y se separa por filtración con succión el sólido precipitado y se seca, para proporcionar amida de ácido (S)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoico (11,3 g, 95%, > 99,9% ee) en forma de un sólido incoloro.

$C_{18}H_{23}N_5O_3$, M = 357,42 g/mol; MS (ESI): m/z = 358 ((M+1)⁺, 100%); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,41 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 7,50-7,43 (m, 2 H), 7,35-7,28 (m, 4 H), 7,17 (s, 1 H), 6,79 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 4,23

(m, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 1,31 (s, 9 H) ppm; HPLC (columna: Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, n-heptano : etanol 80 : 20, 1 ml/min, 254 nm): tiempo de retención [min] = 7,2 (S), 9,2 (R); punto de fusión: 157°C (con descomposición).

5 Ejemplo 5

Preparación de amida de ácido (S)-2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoico

Se introduce (S)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoico (48,5 g, 136 mmol, > 99,9% ee) en porciones, a 40°C, en ácido clorhídrico (concentrado al 16%, 80 ml), y se agita la disolución resultante durante 1 h a esta temperatura. Tras enfriar hasta 5°C, se ajusta el pH a 10 mediante la adición de disolución concentrada de hidróxido de potasio. Se separa por filtración con succión el sólido precipitado y se seca para proporcionar amida de ácido (S)-2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoico (35,3 g, rendimiento 80%, contenido 79%, 99,8% ee) en forma de un sólido incoloro, que o bien puede ser hecho reaccionar ulteriormente, o bien se puede cristalizar de nuevo de una disolución acuosa, según se desee.

$C_{13}H_{15}N_5O$, M = 257,29 g/mol; MS (ESI): m/z = 258 ((M+1)⁺, 100%); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,37 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 7,50-7,39 (m, 5 H), 7,28 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,06 (s ancho, 1 H), 6,73 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,30 (dd, J = 9,6 y 14,4 Hz, 1 H), 3,92 (dd, J = 5,3 y 14,3 Hz, 1 H), 3,43 (dd, J = 5,2 y 9,5 Hz, 1 H), 1,83 (s ancho, 2 H) ppm; HPLC (columna: Chiralpak AS, 250 x 4,6 mm, etanol + dietilamina al 0,1% : metanol + dietilamina al 0,1% 50 : 50, 1 ml/min, 231 nm): tiempo de retención [min] = 4,5 (S), 6,8 (R); punto de fusión: 139°C.

25

Ejemplo 6

Acido 2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-piridin-2-ilamino)-propanoico

Paso 1

A una suspensión de 2-anilino-piridina (3,40 g, 20,0 mmol) y carbonato de cesio (3,26 g, 10,0 mmol) en diisopropiléter (12 ml) se añade 2-[bis(terc.-butoxi-carbonil)]amino-prop-2-enoato de metilo (6,03 g, 20,0 mmol) y se calienta a reflujo durante 23 h. Se filtra en caliente la suspensión, y se evapora bajo presión reducida la solución obtenida.

35 Paso 2

Se disuelve en tetrahidrofurano (30 ml) el producto bruto obtenido en el Paso 1, se le añade disolución de hidróxido de sodio al 32% (10 ml) y se calienta a reflujo durante 4

h. Se filtra la suspensión resultante, y se añade agua a la disolución obtenida. Se separa por filtración el tetrahidrofurano, y se extrae con metil-terc.-butiléter la disolución acuosa. Se diluye con isopropanol (30 ml) la fase acuosa, y se le añade ácido sulfúrico 2N hasta alcanzar pH 4. Se separa por filtración con succión el sólido precipitado, y se seca para
5 proporcionar ácido 2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-piridin-2-ilamino)-propanoico (2,25 g, 32%) en forma de un sólido de color crema.

$C_{19}H_{23}N_3O_4$, M = 357,41 g/mol; EM (ESI): m/z = 358 ((M+1)⁺, 100%); ¹H-NMR (400 MHz, metanol-d₄): δ = 8,17 (m, 1 H), 7,51-7,32 (m, 6 H), 6,73 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,39 (m,
10 1 H), 4,41 (m, 2 H), 4,28 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H) ppm; punto de fusión 140°C (con descomposición).

Ejemplo 7

2-[Bis(terc.-butoxicarbonil)]amino-3-(fenil-piridin-2-ilamino)-propanoato de metilo

15

Se diluye con diisopropiléter una porción alícuota de la mezcla de reacción obtenida en el Paso 1 del Ejemplo 6 y se añade ácido sulfúrico 2N hasta alcanzar pH 5. Se separa por filtración con succión el sólido precipitado y se seca para proporcionar 2-[bis(terc.-butoxicarbonil)]amino-3-(fenil-piridin-2-ilamino)-propanoato de
20 metilo en forma de un sólido de color amarillo.

$C_{25}H_{33}N_3O_6$, M = 471,56 g/mol; MS (ESI): m/z = 472 ((M+1)⁺, 100%); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,17 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 7,30-7,20 (m,
3 H), 6,67 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 5,71 (dd, J = 4,3 y 10,1 Hz, 1 H),
25 4,67 (dd, J = 4,3 y 14,1 Hz, 1 H), 4,17 (dd, J = 10,3 y 14,1 Hz, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 1,20 (s, 18 H) ppm; punto de fusión 103°C.

Ejemplo 8

(S)-2-terc.-Butoxicarbonilamino-3-(fenil-piridin-2-ilamino)-propanoato de (S)-1-feniletil-
30 amonio

Paso 1

A una suspensión de ácido 2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-piridin-2-ilamino)-propanoico (6,80 g, 19,0 mmol) en diisopropiléter (50 ml) se añade, a 60°C, una disolución
35 de (S)-1-feniletil-amina (2,20 g, 18,2 mmol) en diisopropiléter (10 ml). Se agita la mezcla a esta temperatura durante una hora más y después se enfría hasta la TA. Se separa por

filtración con succión el sólido precipitado, y se seca para proporcionar un producto bruto cristalino de color crema (3,50 g) que se utiliza directamente en el Paso 2.

Paso 2

5 El producto bruto (3,50 g) obtenido en el Paso 1 se calienta a reflujo durante 1 hora en diisopropiléter (70 ml) y después se enfría hasta la TA. Se separa el sólido por filtración con succión, y se seca para proporcionar (S)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-piridin-2-ilamino)-propanoato de (S)-1-feniletil-amonio (2,40 g, 28%, 99,5% de) en forma de un sólido incoloro.

10

$C_{27}H_{34}N_4O_4$, M = 478,6 g/mol; ^1H -NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ = 8,10 (m, 1 H), 7,50-7,25 (m, 11 H), 6,65 (m, 1 H), 6,38 (m, 1 H), 4,61 (m, 1 H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,30 (s, 9 H) ppm; punto de fusión de 131°C a 136°C.

15

Ejemplo 9

Acido (S)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-piridin-2-ilamino)-propanoico

A una suspensión de (S)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-piridin-2-ilamino)-propanoato de (S)-1-feniletil-amonio (2,25 g, 4,69 mmol, 99,5% de) en isopropanol acuoso (al 50%, 6 ml) se añade ácido sulfúrico 1N (6 ml, 5,85 mmol) y se agita durante 2 horas a TA. Se separa el sólido por filtración con succión y se seca para proporcionar ácido (S)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-(fenil-piridin-2-ilamino)-propanoico (1,35 g, 81%, > 99,9% ee) en forma de un sólido incoloro.

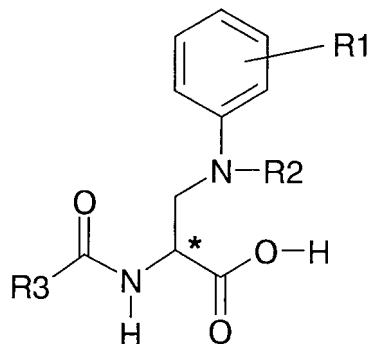
25

$C_{19}H_{23}N_3O_4$, M = 357,41 g/mol; MS (ESI): m/z = 358 ((M+1)⁺, 100%); ^1H -NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ = 8,17 (m, 1 H), 7,51-7,32 (m, 6 H), 6,73 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,39 (m, 1 H), 4,41 (m, 2 H), 4,28 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H) ppm; HPLC (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4,6 mm, n-heptano + TFA al 0,1%: etanol + TFA al 0,1% 97 : 3, 1,2 ml/min, 240 nm): tiempo de retención [minutos] = 9,7 (S), 11,5 (R); punto de fusión 144°C (con descomposición).

30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula I,



5

en donde

R1 es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I, Br, alquilo(C₁-C₄) o -CN;

R2 es un resto heteroarilo seleccionado de la serie consistente en pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxatiadiazol-2-óxidos, triazolonas, oxadiazolona, isoxazolona, oxadiazolidindiona, triazol, 3-hidroxi-
 10 triazol-2,4-dionas, 5-oxo-1,2,4-tiadiazoles, piridina, pirazina, pirimidina, indol, isoindol, indazol, ftalazina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina y β-carbolina, en donde el resto heteroarilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie
 15 consistente en alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo(C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto
 20 arilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo(C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo;

25 R3 es un átomo de hidrógeno,
 o alquilo(C₁-C₄),

o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez,

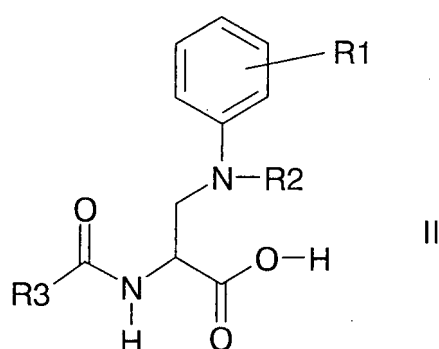
dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en $-\text{NO}_2$, $-\text{O}$ -alquilo(C_1 - C_4), F, Cl y Br,

u $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

u $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}_7)$ -arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo y está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en $-\text{NO}_2$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, F, Cl y Br, y en donde R_7 es un átomo de hidrógeno o alquilo(C_1 - C_4);

que comprende:

10 a) mezclar un compuesto de fórmula II,



15 en donde R_1 , R_2 y R_3 están definidos como en el compuesto de fórmula I, en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos con un auxiliar enantioméricamente puro;

b) separar la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I, mediante cristalización fraccionada; y

20 c) aislar el compuesto de fórmula I a partir de la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I.

2.- El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el auxiliar enantioméricamente puro empleado es (S)-1-feniletilamina, (R)-1-feniletilamina, (S)-1-fenilpropilamina, (R)-1-fenilpropilamina, (S)-1-naftiletilamina, (R)-1-naftiletilamina, 25 (S)-1-ciclohexiletilamina, (R)-1-ciclohexiletilamina, (S)-1-ciclopropiletilamina o (R)-1-ciclopropiletilamina.

3.- El procedimiento según una o más de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el disolvente orgánico empleado es acetato de n-butilo, acetato de etilo, acetato de 30 isopropilo, diisopropiléter o metil-terc.-butiléter.

4.- El procedimiento según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la relación molar del compuesto de fórmula II con respecto al auxiliar enantioméricamente puro se sitúa de 0,5 a 1,1.

5

5.- El procedimiento según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se obtiene el compuesto de fórmula I en donde

R1 es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I o Br;

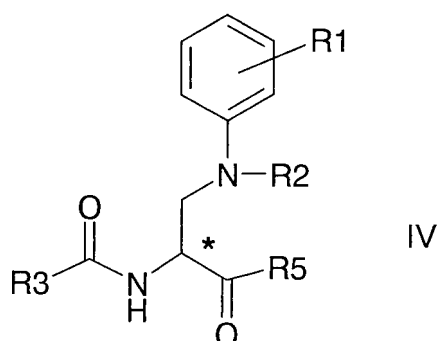
R2 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, en donde fenilo, piridinilo, pirimidinilo y tiazolilo están sin sustituir o bien están sustituidos con flúor o cloro;

10

R3 es fenilo, metilo u -O-C(CH₃)₃.

6.- Un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula IV o una de sus sales,

15



en donde

R1, R2 y R3 están definidos como en el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1;

R5 es -NH₂, -N(H)-R6 o -N(R6)₂, en donde R6 es alquilo(C₁-C₄) o arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo;

20

que comprende:

a) mezclar un compuesto de fórmula II según la reivindicación 1, en donde R1, R2 y R3 están definidos como en la reivindicación 1, en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos con un auxiliar enantioméricamente puro;

25

b) separar la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, mediante cristalización fraccionada;

c) aislar el compuesto de fórmula I a partir de la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I; y

30

d) convertir el compuesto de fórmula I resultante con amoníaco o una amina de la fórmula

H_2N-R_6 o $HN(R_6)_2$, en donde R_6 es alquilo(C_1-C_4) o arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en el compuesto de fórmula IV o una de sus sales.

5

7.- El procedimiento según la reivindicación 6, en el que se obtiene el compuesto de fórmula IV o una de sus sales en donde

R_1 es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I o Br;

R_2 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, en donde fenilo, piridinilo, pirimidinilo y tiazolilo están sin sustituir o bien están sustituidos con flúor o cloro;

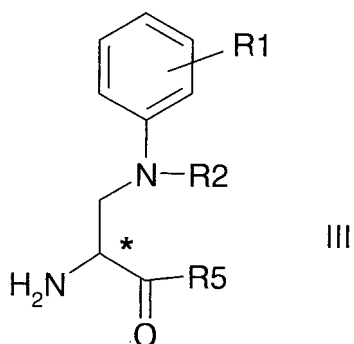
10

R_3 es fenilo, metilo u $-O-C(CH_3)_3$;

R_5 es $-NH_2$, $-N(H)-R_6$ o $-N(R_6)_2$, en donde R_6 es alquilo(C_1-C_4) o arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo.

15

8. Un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula III o una de sus sales,



20

en donde R_1 y R_2 están definidos como en el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1;

R_5 es $-NH_2$, $-N(H)-R_6$ o $-N(R_6)_2$, en donde R_6 es alquilo(C_1-C_4) o arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo;

25

que comprende:

a) mezclar un compuesto de fórmula II según la reivindicación 1, en donde R_1 , R_2 y R_3 están definidos como en la reivindicación 1, en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos con un auxiliar enantioméricamente puro;

b) separar la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula

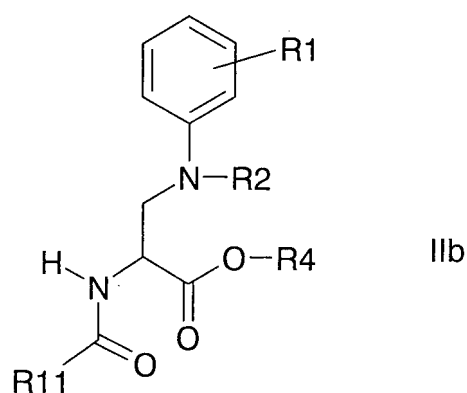
30

- I según la reivindicación 1, mediante cristalización fraccionada;
- c) aislar el compuesto de fórmula I a partir de la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I;
- d) convertir el compuesto de fórmula I resultante con amoníaco o una amina de fórmula
- 5 H_2N-R_6 o $HN(R_6)_2$, en donde R_6 es alquilo(C_1-C_4) o arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en un compuesto de fórmula IV según la reivindicación 7 o una de sus sales; y
- e) convertir el compuesto de fórmula IV resultante o una de sus sales en el compuesto de
- 10 fórmula III o una de sus sales.

- 9.- El procedimiento según la reivindicación 8, en el que se obtiene un compuesto de fórmula III o una de sus sales, en donde
- R_1 es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I o Br;
- 15 R_2 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, en donde fenilo, piridinilo, pirimidinilo y tiazolilo están sin sustituir o bien están sustituidos con flúor o cloro;
- R_5 es $-NH_2$, $-N(H)-R_6$ o $-N(R_6)_2$, en donde R_6 es alquilo(C_1-C_4) o arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo.

20

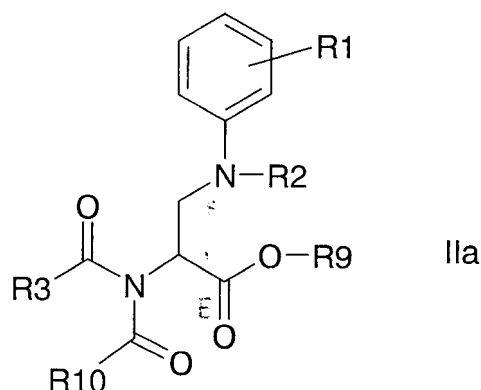
- 10.- Un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula IIb,



en donde

- 25 R_1 y R_2 están definidos como en el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1;
- R_4 es un átomo de hidrógeno o un ion de metal alcalino;
- R_{11} es un átomo de hidrógeno,
- o alquilo(C_1-C_4),
- o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo,

- 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en $-\text{NO}_2$, -O-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), F, Cl y Br,
- 5 u $-\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$,
 u $-\text{O-CH}(\text{R}_7)\text{-arilo}$, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo y está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -
- 10 NO_2 , $-\text{O-CH}_3$, F, Cl y Br, y en donde R_7 es un átomo de hidrógeno o alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$);
 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIa,



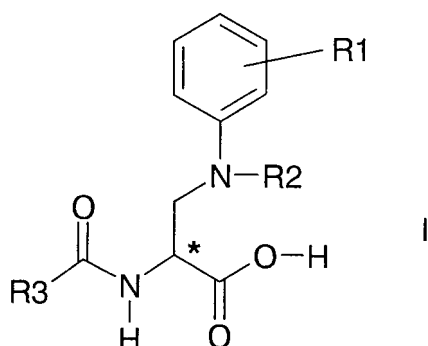
- 15 en donde
 R_1 , R_2 y R_3 están definidos como en el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1;
 R_9 es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) o $-\text{CH}(\text{R}_8)\text{-arilo}$, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, y en donde R_8 es un átomo de hidrógeno o
- 20 alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$);
 R_{10} es un átomo de hidrógeno,
 o alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$),
 o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto
- 25 arilo está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en $-\text{NO}_2$, -O-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), F, Cl y Br,
 u $-\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$,

u -O-CH(R7)-arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo y está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -
 5 NO₂, -O-CH₃, F, Cl y Br, y en donde R7 es un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);
 con un hidróxido de metal alcalino, para proporcionar un compuesto de fórmula IIb.

11.- El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el hidróxido de metal alcalino empleado es LiOH, NaOH, KOH, RbOH o CsOH.

10

12.- Un compuesto de fórmula I,



15 en donde

R1 es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I, Br, alquilo(C₁-C₄) o -CN;

R2 es un resto heteroarilo seleccionado de la serie consistente en pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxatiadiazol-2-óxidos, triazolonas, oxadiazolona, isoxazolona, oxadiazolidindiona, triazol, 3-hidroxipirrol-2,4-
 20 dionas, 5-oxo-1,2,4-tiadiazoles, piridina, pirazina, pirimidina, indol, isoindol, indazol, ftalazina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina y β-carbolina, en donde el resto heteroarilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo,
 25 hidroxilo, hidroxilo-alquilo(C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera
 30 independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en

alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo(C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo;

R₃ es un átomo de hidrógeno,

5 o alquilo(C₁-C₄),

o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO₂, -

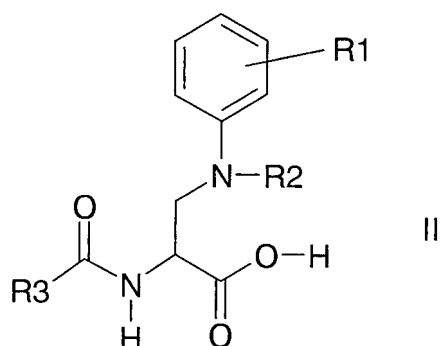
10 O-alquilo(C₁-C₄), F, Cl y Br,

u -O-C(CH₃)₃,

u -O-CH(R₇)-arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo y está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una
15 vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO₂, -O-CH₃, F, Cl y Br, y en donde R₇ es un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);

siempre que el compuesto de fórmula I no sea ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-3-difenilamino-propiónico.

20 13.- Un compuesto de fórmula II,



en donde

25 R₁ es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I, Br, alquilo(C₁-C₄) o -CN;

R₂ es un resto heteroarilo seleccionado de la serie consistente en pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxatiadiazol-2-óxidos, triazolonas, oxadiazolona, isoxazolona, oxadiazolidindiona, triazol, 3-hidroxipirrol-2,4-dionas, 5-oxo-1,2,4-tiadiazoles, piridina, pirazina, pirimidina, indol, isoindol, indazol,

ftalazina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina y β -carbolina, en donde el resto heteroarilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo, 5 hidroxilo, hidroxilo-alquilo(C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

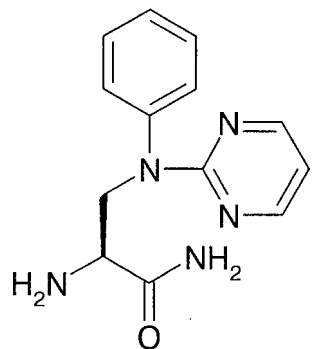
o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera 10 independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo(C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo;

R₃ es un átomo de hidrógeno, 15 o alquilo(C₁-C₄),

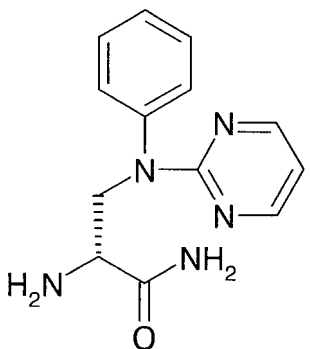
o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO₂, - 20 O-alquilo(C₁-C₄), F, Cl y Br, u -O-C(CH₃)₃,

u -O-CH(R₇)-arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo y está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una 25 vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO₂, -O-CH₃, F, Cl y Br, y en donde R₇ es un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄).

14.- Un compuesto de fórmula III, seleccionado de la serie consistente en amida de ácido (S)-2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoico (fórmula IIIa), o una de sus 30 sales, y amida de ácido (R)-2-amino-3-(fenil-pirimidin-2-ilamino)-propanoico (fórmula IIIb), o una de sus sales.

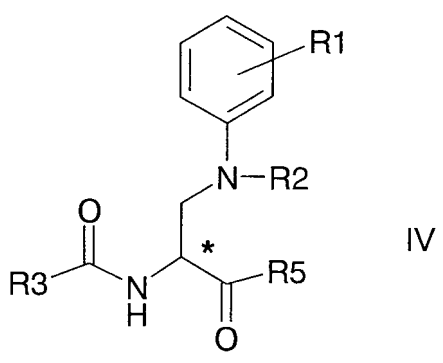


IIIa



IIIb

15.- Un compuesto de fórmula IV,



IV

5

en donde

R1 es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I, Br, alquilo(C₁-C₄) o -CN,

R2 es un resto heteroarilo seleccionado de la serie consistente en pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxatiazol-2-óxidos, triazolonas, oxadiazolona, isoxazolona, oxadiazolidindiona, triazol, 3-hidroxi-2,4-dionas, 5-oxo-1,2,4-tiadiazoles, piridina, pirazina, pirimidina, indol, isoindol, indazol, ftalazina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina y β-carbolina, en donde el resto heteroarilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo(C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en

20

alquilo(C₁-C₅), alcoxi(C₁-C₅), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo, hidroxí, hidroxí-alquilo(C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo;

R₃ es un átomo de hidrógeno,

5 o alquilo(C₁-C₄),

o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO₂, -

10 O-alquilo(C₁-C₄), F, Cl y Br,

u -O-C(CH₃)₃,

u -O-CH(R₇)-arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo y está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una

15 vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO₂, -O-CH₃, F, Cl y Br, y en donde R₇ es un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);

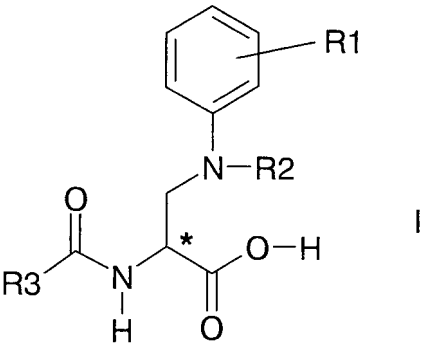
R₅ es -NH₂, -N(H)-R₆ o -N(R₆)₂, en donde R₆ es alquilo(C₁-C₄) o arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo.

RESUMEN

**PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR FORMAS ENANTIOMÉRICAS DE DERIVADOS
DE ÁCIDO 2,3-DIAMINOPROPIÓNICO**

5

La invención se refiere a un procedimiento para preparar las formas enantioméricas de derivados de ácido 2,3-diaminopropiónico de fórmula (I),

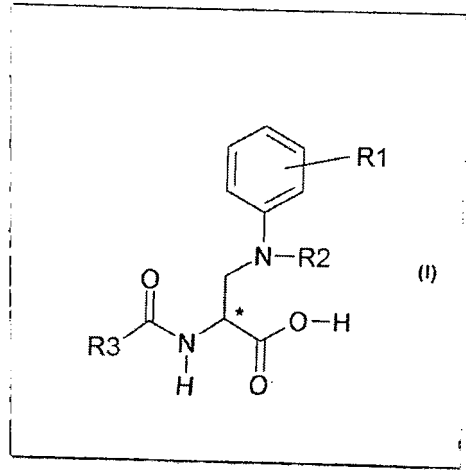
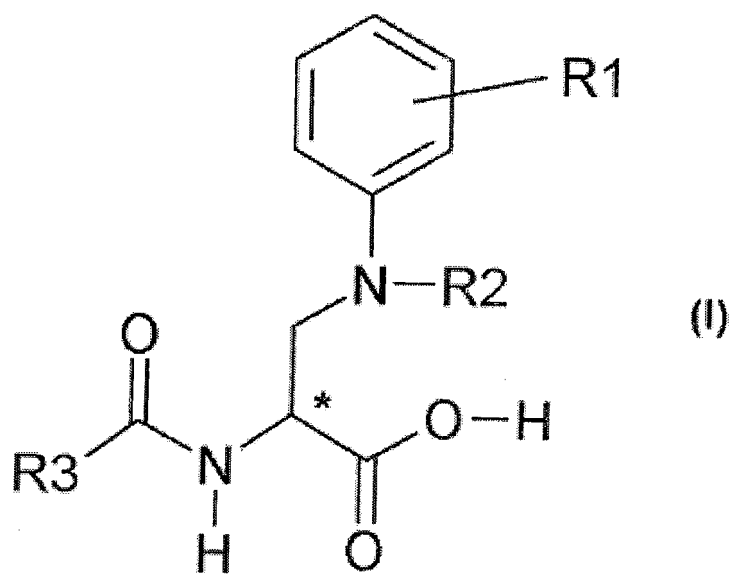
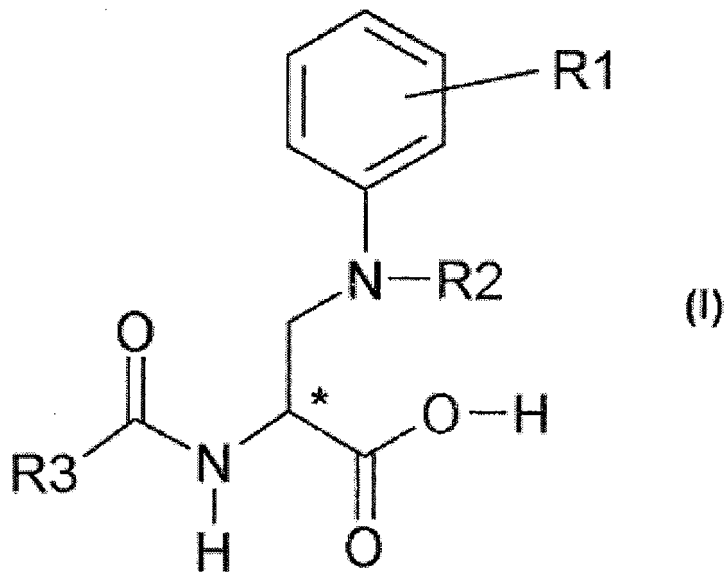


10

en donde R1, R2 y R3 están definidos como en las reivindicaciones, por resolución de racemato. La separación del racemato en sus enantiómeros tiene lugar a través de la formación de sales diastereómeras al añadir un auxiliar enantioméricamente puro, y la separación subsiguiente mediante cristalización fraccionada.

15

CASTELLANOS & CO
 ABOGADOS
 Calle 94A N° 7A-09
 Bogotá - COLOMBIA



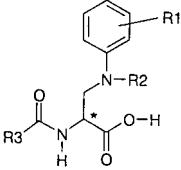
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS					
PATENTE DE INVENCION _____		PCT <u> X </u>		MODELO DE UTILIDAD _____		DISEÑO INDUSTRIAL _____	
(21)	No. de solicitud			(22)	Fecha de solicitud		
(51)	Clasificación internacional C07D 213/74, C07D 239/42						
(71)	Solicitante (s) SANOFI						
(72)	Inventor (es) GRAF, Claus-Dieter; RIEKE-ZAPP, Joerg						
(74)	Apoderado DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO						
(30)	Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
			10305884.8		2010-08-12		EP
			61/428,336		2010-12-30		US
(85)	Fecha inicio fase nacional:				(87)	Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					Fecha: 16/02/2012	
	Fecha de presentación de la solicitud: 05/08/2011					Nº publicación: WO/2012/019967 A1	
	No. de solicitud: PCT/EP2011/063504						
(54)	Título: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR FORMAS ENANTIOMÉRICAS DE DERIVADOS DE ÁCIDO 2,3-DIAMINOPROPIÓNICO						

	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ___ Patente de Invención ___ Patente modelo de utilidad <u> X </u> PCT
---	---

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: C07D 213/74, C07D 239/42
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) SANOFI
(30) Prioridad	(72) Interventor (es) GRAF, Claus-Dieter RIEKE-ZAPP, Joerg
(31) No. Prioridad 10305884.8, 60/428,336	
(32) Fecha 12/08/2010, 30/12/2010	
(33) Pais EP, US	(74) Apoderado (s) DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
(54) Título PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR FORMAS ENANTIOMÉRICAS DE DERIVADOS DE ÁCIDO 2,3-DIAMINOPROPIÓNICO	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 05/08/2011 No. de solicitud PCT/EP2011/063504	(87) Publicación internacional Fecha 16/02/2012 No. Publicación WO/2012/019967 A1

Resumen reivindicación (es):

1. Un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula I,



I

en donde

R1 es un átomo de hidrógeno, F, Cl, I, Br, alquilo(C1-C4) o -CN;

R2 es un resto heteroarilo seleccionado de la serie consistente en pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tetrazol, 1,2,3,5- oxatidiazol-2-óxidos, triazolonas, oxadiazolona, isoxazolona, oxadiazolidindiona, triazol, 3-hidroxipirrol-2,4-dionas, 5-oxo-1,2,4-tiadiazoles, piridina, pirazina, pirimidina, indol, isoindol, indazol, ftalazina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina y β-carbolina, en donde el resto heteroarilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en alquilo(C1-C5), alcoxi(C1-C5), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxi-alquilo(C1-C4), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C1-C4)-carbonilo,

o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido una vez, dos veces o tres veces, de manera independiente entre sí, con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en alquilo(C1-C5), alcoxi(C1-C5), halógeno, nitro, amino, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxi-alquilo(C1-C4), metilendioxi, etilendioxi, formilo, acetilo, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo y alcoxi(C1-C4)-carbonilo;

R3 es un átomo de hidrógeno,

o alquilo(C1-C4),

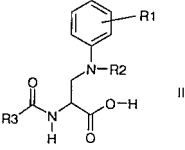
o un resto arilo seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo, en donde el resto arilo está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO2, -O-alquilo(C1-C4), F, Cl y Br,

u -O-C(CH3)3,

u -O-CH(R7)-arilo, en donde el resto arilo está seleccionado de la serie consistente en fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo y fluorenilo y está sin sustituir o bien está sustituido, de manera independiente entre sí, una vez, dos veces o tres veces con sustituyentes seleccionados de la serie consistente en -NO2, -O-CH3, F, Cl y Br, y en donde R7 es un átomo de hidrógeno o alquilo(C1-C4);

que comprende:

a) mezclar un compuesto de fórmula II,



II

en donde R1, R2 y R3 están definidos como en el compuesto de fórmula I, en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos con un auxiliar enantioméricamente puro;

b) separar la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I, mediante cristalización fraccionada;

y

c) aislar el compuesto de fórmula I a partir de la sal compuesta de auxiliar enantioméricamente puro y compuesto de fórmula I...



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-046970- -00000-0000

Fecha: 2013-03-08 15:41:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

PATENTE DE INVENCION _____ MODELO DE UTILIDAD _____ Art 33 Decisión 486/00

Indicación que se solicita una patente.
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Descripción de la invención
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa _____ Incompleta _____

PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD PCT _____ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

X Indicación que se solicita una PCT
X Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
Dibujos de ser estos pertinentes
X Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa X Incompleta _____

DISEÑO INDUSTRIAL _____ (Art. 119 Decisión 486/00)

Indicación que se solicita Diseño industrial
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa _____ Incompleta _____

ESQUEMA DE TRAZADO _____ (Art. 92 Decisión 486/00)

Indicación que se solicita un esquema de trazado
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica de un esquema de trazado
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa _____ Incompleta _____