



Organización y  
Digitalización CSA/Lite

Nos  
26F  
8/7



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
**INVENTARIO**

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**PGT**

**DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL**  
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**09-35919**

**SOLICITUD DE PATENTE DE**  
**INVENCIÓN**

**TITULO: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDO 4-AMINO-BUTIRICO**  
**BIARIL-SUBSTITUIDO O DERIVADOS DEL MISMO Y SU USO EN LA**  
**PRODUCCION DE INHIBIDORES DE ENDOPEPTIDASA NEUTRA**

**SOLICITANTE: NOVARTIS AG**

**DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza**

**APODERADO: CARLOS R. OLARTE**

**BOGOTÁ: 07 de Abril de 2009**



No. 09-035919- -00000-0000

Fecha: 2009-04-07 16:47:00 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act 411 PRESENTACION Folios: 191

## PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

## PATENTE PCT

## ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000019

## SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)Nombre: NOVARTIS AGDirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 BaselNacionalidad o Domicilio: SuizaLugar de Constitución: Suiza

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

## IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

REPRESENTANTE  
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,  
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

## IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79782747Bta  
TP 74.295INVENTOR (ES)  
(72)Nombre: 1) David HOOK, 2) Bernhard WIETFELD, 3) Matthias LOTZ,  
Dirección: 1) Dianastrasse 12, 4310 Rheinfelden Suiza, 2) Dichleweg 27, 79588  
Efringen-Kirchen Alemania, 3) Neubadstrasse 115, 4054 Basel SuizaNacionalidad o Domicilio: 1) Británica, 2 y 3) Alemana

5

## PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/007913Fecha Septiembre 11, 2007Publicación Internacional No. WO 2008/031567Fecha Marzo 20, 2008

6

**Título (54) PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDO 4-AMINO-BUTIRICO**  
**BIARIL-SUBSTITUIDO O DERIVADOS DEL MISMO Y SU USO EN LA**  
**PRODUCCION DE INHIBIDORES DE ENDOPEPTIDASA NEUTRA**Clasificación Internacional (51) C07C 227/16, C07C 227/32, C07C 229/34

## Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Septiembre 13, 2006

(31) Número de  
Solicitud

06120576.1

9

Comprobante de pago No. 09- 25,656Fecha Abril 1 de 2009

10

**ANEXOS**

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 07-026.397

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

**FIGURA CARACTERÍSTICA:**

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-035919- -00000-0000

Fecha: 2009-04-07 16:47:00 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 191

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 25,656  
FECHA : ABRIL 1 DE 2009

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE    | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|----------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| OLARTE RAISBEK | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 91394656 | 01/04/2009 | 7,928,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                         |                |
|       |             | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 540,000.00     |
|       |             | TOTAL :                             | \$ 540,000.00  |

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

9

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

*Nota del traductor:*

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

  
Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA  
Licencia 376 - 1993 M



4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

*Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.*

  
Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA R.  
Licencia 376, 2003-04

6

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: [treseser1@yahoo.com](mailto:treseser1@yahoo.com). No. 8346

  
Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA  
Licencia 376-1001 M

**Power of Attorney**

**Poder**

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

  
Arthur Canonica

  
Pascal Thaub

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

8

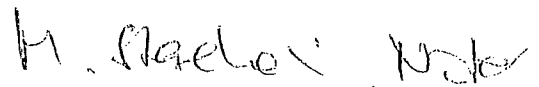
**Attestation**

- 1 On this date, the 30<sup>th</sup> (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30<sup>th</sup> (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public  
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),  
2009 (two thousand and nine).

4

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *H. Fischer*

3. in his/her function as *Mayor*

4. and certified by the seal of the *Commune*

Certified 20. Aug. 2006

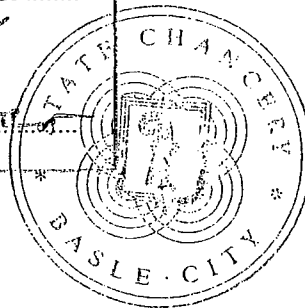
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2006/18579*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
20 March 2008 (20.03.2008)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2008/031567 A1**

(51) International Patent Classification:

C07C 227/16 (2006.01) C07C 229/34 (2006.01)  
C07C 227/32 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/007913

(22) International Filing Date:

11 September 2007 (11.09.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

06120576.1 13 September 2006 (13.09.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HOOK, David** [GB/CH]; Dianastrasse 12, 4310 Rheinfelden (CH). **WIEFELD, Bernhard** [DE/DE]; Dichleweg 27, 79588 Efringen-Kirchen (DE). **LOTZ, Matthias** [DE/DE]; Neubadstrasse 115, 4054 Basel (CH).

(74) Agent: **DIETEL, Anja**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available):

AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

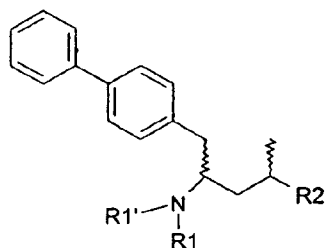
Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

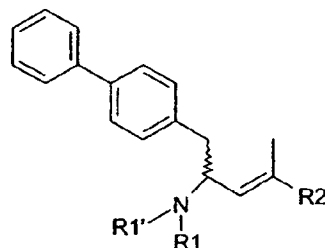
Published:

— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING BIARYL SUBSTITUTED 4-AMINO-BUTYRIC ACID OR DERIVATIVES THEREOF AND THEIR USE IN THE PRODUCTION OF NEP INHIBITORS



(I)



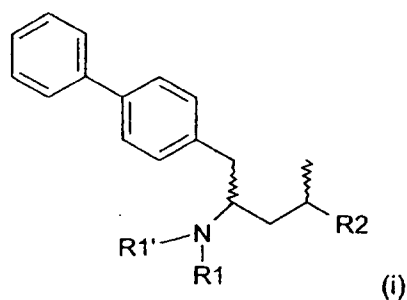
(II)

(57) Abstract: The invention relates to a process for producing a compound according to formula (i) or salt thereof, wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group, comprising reacting a compound according to formula (ii) or salt thereof, wherein R1, R1' and R2 are defined as above, with hydrogen in the presence of a transition metal catalyst and a chiral ligand, wherein the transition metal is selected from group 7, 8 or 9 of the periodic table. Furthermore, the invention relates to products obtainable by said process and to their use in the production of NEP inhibitors. Moreover, the invention relates to the use of transition metal catalyst in the preparation of NEP inhibitors or prodrugs thereof.

WO 2008/031567 A1

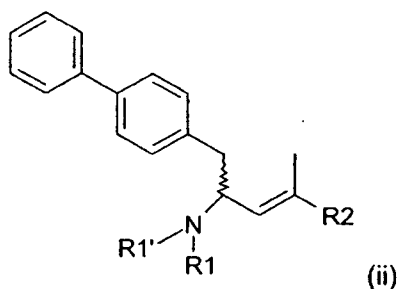
## PROCESS FOR PREPARING BIARYL SUBSTITUTED 4-AMINO-BUTYRIC ACID OR DERIVATIVES THEREOF AND THEIR USE IN THE PRODUCTION OF NEP INHIBITORS

The invention relates to a process for producing a compound according to formula (i),



or salt thereof,

wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group, and R2 is a carboxyl group or an ester group, comprising reacting a compound according to formula (ii),



or salt thereof,

wherein R1, R1' and R2 are defined as above, with hydrogen in the presence of a transition metal catalyst and a chiral ligand, wherein the transition metal is selected from group 7, 8 or 9 of the periodic table.

Furthermore, the invention relates to products obtainable by said process and to their use in the production of NEP inhibitors. Moreover, the invention relates to

R

the use of transition metal catalyst in the preparation NEP inhibitors or prodrugs thereof, in particular NEP inhibitors comprising a  $\gamma$ -amino- $\delta$ -biphenyl- $\alpha$ -methylalkanoic acid, or acid ester, backbone.

Endogenous atrial natriuretic peptides (ANP), also called atrial natriuretic factors (ANF) have diuretic, natriuretic and vasorelaxant functions in mammals. The natural ANF peptides are metabolically inactivated, in particular by a degrading enzyme which has been recognized to correspond to the enzyme neutral endopeptidase (NEP, EC 3.4.24.11), also responsible for e.g. the metabolic inactivation of enkephalins.

In the art biaryl substituted phosphonic acid derivatives are known which are useful as neutral endopeptidase (NEP) inhibitors, e.g. as inhibitors of the ANF-degrading enzyme in mammals, so as to prolong and potentiate the diuretic, natriuretic and vasodilator properties of ANF in mammals by inhibiting the degradation thereof to less active metabolites. NEP inhibitors are thus particularly useful for the treatment of conditions and disorders responsive to the inhibition of neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11), particularly cardiovascular disorders such as hypertension, renal insufficiency including edema and salt retention, pulmonary edema and congestive heart failure.

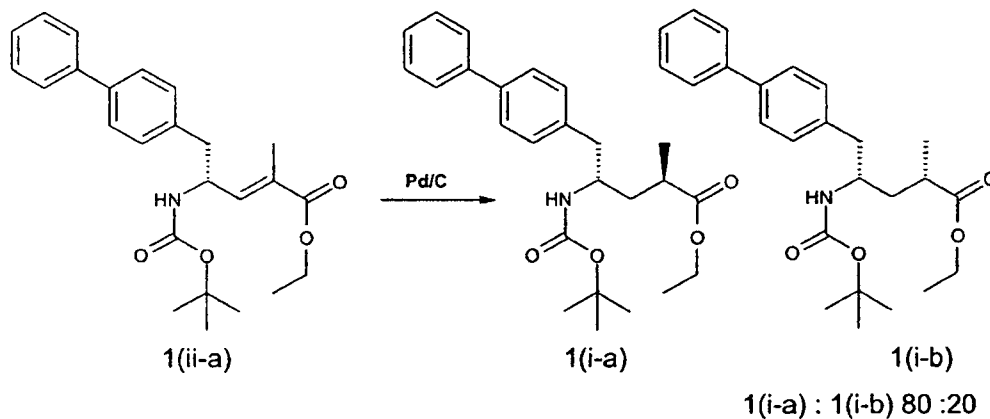
Processes for preparing NEP-inhibitors are known. Those processes usually comprise a hydrogenation step with a palladium catalyst on carbon:

US 5 217 996 describes biaryl substituted 4-amino-butyric acid amide derivatives which are useful as neutral endopeptidase (NEP) inhibitors, e.g. as inhibitors of the ANF-degrading enzyme in mammals. US 5 217 996 discloses N-(3-carboxyl-1-oxopropyl)-(4S)-(p-phenylphenylmethyl)-4-amino-(2R)-methyl butanoic acid ethyl ester as a preferred embodiment. In the preparation of said compound N-t-butoxycarbonyl-(4R)-(p-phenylphenylmethyl)-4-amino-2-methyl-2-butenic acid ethyl ester 1(ii-a) (4.2 g) is hydrogenated in the presence of palladium on charcoal to give N-t-butoxycarbonyl-(4S)-(p-phenylphenylmethyl)-

B

3

4-amino-2-methylbutanoic acid ethyl ester as a 80 : 20 mixture of diastereomers 1(i-a) : 1(i-b).



US 5 250 522 describes phosphonomethyl-biaryl substituted amino acid derivatives which show NEP inhibitor activity. A preferred embodiment is (S)-5-(Biphenyl-4-yl)-4-[(dimethylphosphonomethyl)-amino]-2-pentenoic acid ethyl ester. In an intermediate step of the preparation of said NEP inhibitor, (S)-4-(t-Butoxycarbonylamino)-5-(biphenyl-4-yl)-pentenoic acid ethyl ester is hydrogenated with a palladium catalyst on carbon to yield (S)-4-(t-butoxycarbonylamino)-5-(biphenyl-4-yl)-pentanoic acid ethyl ester.

Several dicarboxylic acid dipeptide neutral endopeptidase (NEP) inhibitors are described in G.M. Kasander et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 1689-1700, "Dicarboxylic Acid Dipeptide Neutral Endopeptidase Inhibitors". In the preparation of said inhibitors a palladium-catalyzed hydrogenation occurs.

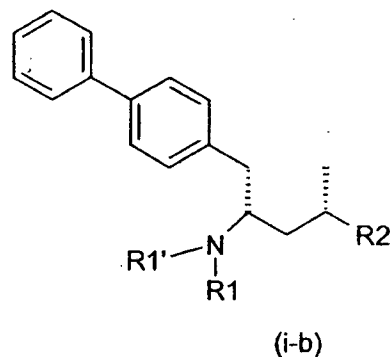
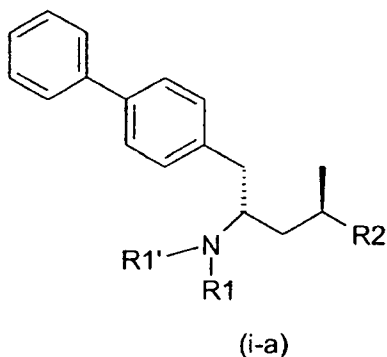
It was an object of the present invention to provide an alternative hydrogenation step in a process for producing NEP inhibitors or prodrugs thereof, in particular it was an object to provide an alternative process for producing compounds according to formula (i), or salts thereof, which can be used as intermediates in the preparation of NEP inhibitors, or prodrugs thereof, in particular NEP

M

inhibitors comprising a  $\gamma$ -amino- $\delta$ -biphenyl- $\alpha$ -methylalkanoic acid, or acid ester, backbone.

It was a further object to provide a process in which heterogeneous carriers can be avoided.

It was a still further object to provide a process for producing compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, wherein R1, R1' and R2 are defined as above, having a high diastereomeric ratio, preferably more than 88 : 12.

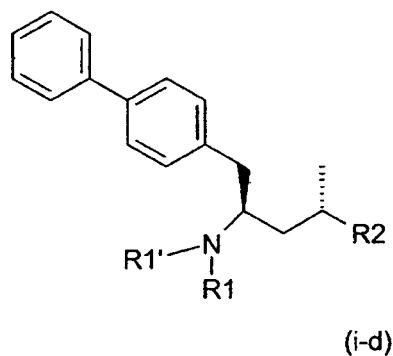
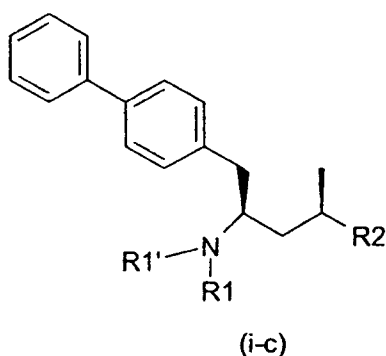


It was an even further object to provide a process for obtaining a high diastereomeric ratio of compounds according to formula (i-a), or salts thereof, to compounds according to formula (i-b), or salts thereof; preferably higher than 88 : 12; more preferably higher than 90 : 10. It was also an object to provide a process in which the compounds according to formula (i-b), or salts thereof, can be completely removed and compounds according to formula (i-a), or salts thereof, can be provided in pure form.

It was yet a further object to provide a process for obtaining a diastereomeric ratio of compounds according to formula (i-b), or salts thereof, to compounds according to formula (i-a), or salts thereof, higher than 88 : 12, preferably more than 90 : 10. It was also an object to provide a process in which the compounds

according to formula (i-a), or salts thereof, can be completely removed and compounds according to formula (i-b), or salts thereof, can be provided in pure form.

It was a still further object to provide a process for producing compounds according to formulae (i-c) and (i-d), or salts thereof, wherein R1, R1' and R2 are defined as above, having a high diastereomeric ratio, preferably more than 88 : 12.

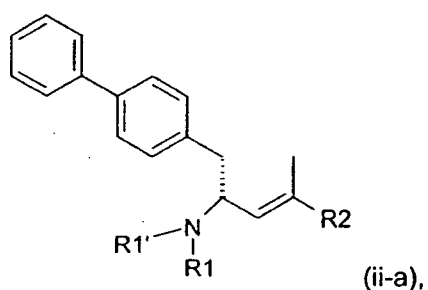


It was an even further object to provide a process for obtaining a diastereomeric ratio of compounds according to formula (i-c), or salts thereof, to compounds according to formula (i-d), or salts thereof, higher than 88 : 12, preferably more than 90 : 10. It was also an object to provide a process in which the compounds according to formula (i-c), or salts thereof, can be completely removed and compounds according to formula (i-d), or salts thereof, can be provided in pure form.

It was another object to provide a hydrogenation step in a process for producing NEP inhibitors or prodrugs thereof, in particular NEP inhibitors comprising a  $\gamma$ -amino- $\delta$ -biphenyl- $\alpha$ -methylalkanoic acid, or acid ester, backbone. wherein the hydrogenation step preferably has a high yield and preferably leads to products

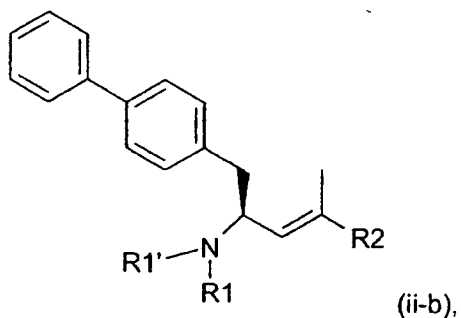
having a high purity degree, preferably products in a diastomeric ratio higher than 88 : 12

The objects of the present invention can be achieved by using a specific catalyst and a specific chiral ligand in a hydrogenation step in the production of an NEP inhibitor, in particular a NEP inhibitor comprising a  $\gamma$ -amino- $\delta$ -biphenyl- $\alpha$ -methylalkanoic acid, or acid ester, backbone. Preferably, a specific catalyst and a specific chiral ligand are used in a hydrogenation reaction of compounds according to formula (ii), or salts thereof, particularly in a hydrogenation reaction of compounds according to formula (ii-a), or salts thereof,



wherein R1, R1' and R2 are defined as above.

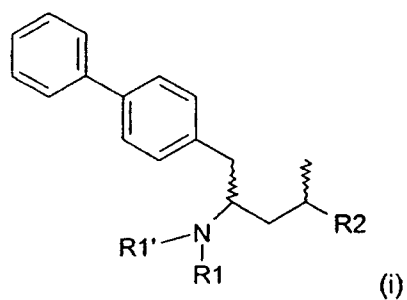
In a further embodiment a specific catalyst and a specific chiral ligand are used in a hydrogenation reaction of compounds according to formula (ii-b),



or salts thereof,

wherein R1, R1' and R2 are defined as above.

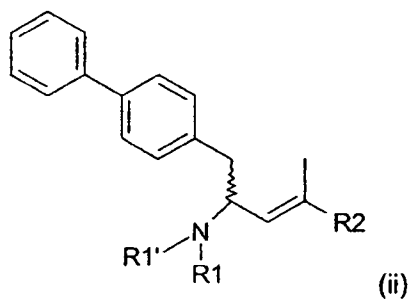
Therefore, the subject-matter of the present invention is a process for producing a compound according to formula (i),



or salt thereof,

wherein R1 and R1' independently are hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group.,

comprising reacting a compound according to formula (ii),



or salt thereof,

wherein R1, R1' and R2 are defined as above,

with hydrogen in the presence of a transition metal catalyst and a chiral ligand, wherein the transition metal is selected from group 7, 8 or 9 of the periodic table.

In formulae (i) and (ii) the term "  " represents a covalent bond, wherein the stereochemistry of the bond is determined, as either (S) configuration or as (R) configuration of such a chiral centre.

Consequently, compounds according to formula (ii), or salts thereof, are chiral compounds and refer to compounds according to formula (ii-a), or salts thereof, or compounds according to formula (ii-b), or salts thereof.

Accordingly, compounds according to formula (i), or salts thereof, are chiral compounds and refer to compounds according to formulae (i-a), (i-b), (i-c) and (i-d), or salts thereof.

The present invention relates to a process for diastereoselectively hydrogenating a compound of formula (ii) with hydrogen in the presence of a transition metal catalyst and a chiral ligand. The starting material of formula (ii) is chiral, therefore the chirality of both the substrate and the ligand affect the diastereoselectivity in a phenomenon termed "double diastereodifferentiation", ("matched" and "mismatched" double asymmetric induction).

The degree of facial selectivity observed in the hydrogenation of a chiral compound of formula (ii) in the absence of any other chiral element is the degree of substrate control.

If the facial selectivity of the substrate matches the facial selectivity of the ligand ("matched" double asymmetric induction), the diastereoselectivity of the hydrogenation with hydrogen in the presence of a transition metal catalyst and a chiral ligand would be expected to increase. But, if the facial selectivity of the substrate does not match the facial selectivity of the ligand ("mismatched" double asymmetric induction), high diastereoselectivity would not be expected.

It has been discovered that by employing a process according to the present invention, the hydrogenation of a compound of formula (ii) can be achieved in high diastereoselectivity regardless of the degree of substrate control. Therefore, even when the degree of substrate control is high (for example a diastomeric ratio of up to 80 to 20), the process of the present invention provides means to obtain any of the possible diastomeric products with high diastereoselectivity. Thus, advantageously, the present invention allows the stereocontrolled hydrogenation of compounds of formula (ii) regardless of the stereochemistry of the starting compound of formula (ii). The process described herein can thus provide any of (i-a), (i-b), (i-c) and (i-d) with high diastereomeric excess. Accordingly, by employing the process of the present invention, the hydrogenation of a compound of formula (ii-a) can lead to both (i-a) and (i-b) with high diastereomeric excess. Similarly, the hydrogenation of a compound of formula (ii-b) can lead to both (i-c) and (i-d) with high diastereomeric excess.

The compounds of formula (i) have a  $\gamma$ -amino- $\delta$ -biphenyl- $\alpha$ -methylalkanoic acid backbone. There are known NEP inhibitors, which have a  $\gamma$ -amino- $\delta$ -biphenyl- $\alpha$ -methylalkanoic acid backbone, such as N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid. Therefore, the present invention provides a novel asymmetric approach towards the preparation of NEP inhibitors. More importantly, the approach proceeds with high stereocontrol.

In formulae (i) and (ii) R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group.

It is preferred that R1 is an amine protecting group. It is further preferred that R1' is hydrogen. That means, in a preferred embodiment R1 is one of the below explained preferred amine protecting groups and R1' is hydrogen. Alternatively, R1 and R1' can together form a cyclic ring structure (and thus form a bifunctional cyclic amine protecting group).

70

The term "amine protecting group" comprises any group which is capable of reversibly protecting the amino functionality. Suitable amine protecting groups are conventionally used in peptide chemistry and are described e.g. in standard reference works such as J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth edition, Wiley, New York 2007, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, and in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Preferred protecting groups comprise, for example, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkyl which is mono-, di- or trisubstituted by phenyl, such as benzyl, (or) benzhydryl or trityl, wherein the phenyl ring is unsubstituted or substituted by one or more, e.g. two or three, residues e.g. those selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-alkanoyl-oxy, halogen, nitro, cyano, and CF<sub>3</sub>; phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkoxycarbonyl; and allyl or cinnamyl. Especially preferred are benzyloxycarbonyl (Cbz), 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), benzyloxymethyl (BOM), pivaloyl-oxy-methyl (POM), trichloroethoxycarbonyl (Troc), 1-adamantyloxycarbonyl (Adoc), but can also be benzyl, cumyl, benzhydryl, trityl, allyl, C<sub>1-10</sub> alkenyloxy carbonyl, such as alloc (allyloxycarbonyl). The protecting group can also be silyl, like trialkylsilyl, especially trimethylsilyl, tert.-butyl-dimethylsilyl, triethylsilyl, triisopropylsilyl, trimethylsilyloxymethyl (SEM), and can also be sulfonyl, such as methanesulfonyl, trifluoromethanesulfonyl and benzylsulfonyl, or sulfenyl, such as benzenesulfenyl.

R1 and/or R1' can also be a succinimidyl group or an acetal group.

Examples for R1 and/or R1' further include C<sub>1-10</sub> alkenyloxy carbonyl, C<sub>6-10</sub>aryl-C<sub>1-6</sub>alkyl, and C<sub>1-6</sub>alkyl-carbonyl, C<sub>6-10</sub>aryl-carbonyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy-carbonyl, and C<sub>6-10</sub>aryl-C<sub>1-6</sub>alkoxycarbonyl. In a preferred embodiment, R1 is C<sub>6-10</sub>aryl-C<sub>1-</sub>

21

<sub>6</sub>alkoxycarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy-carbonyl, allyloxycarbonyl or C<sub>6-10</sub>aryl-C<sub>1-6</sub>alkyl such as benzyl, t-butoxycarbonyl (BOC).

In a particularly preferred embodiment, R1 is t-butoxycarbonyl (BOC). More preferred is that R1 is t-butoxycarbonyl (BOC) and R1' is hydrogen.

In another particularly preferred embodiment R1 and/or R1' are independently hydrogen or selected from a benzyl group, a succinimidyl group, an acetal group, a silyl group or an oxycarbonyl group.

In yet another particularly preferred embodiment R1 and/or R1' are independently hydrogen or an amine protective group selected from the group consisting of C<sub>1-6</sub>alkyl which is mono-, di- or trisubstituted by C<sub>6-10</sub>aryl, wherein the aryl ring is unsubstituted or substituted by one, two or three, residues selected from the group consisting of C<sub>1-7</sub>alkyl, hydroxy, C<sub>1-7</sub>alkoxy, halogen, nitro, cyano and CF<sub>3</sub>; C<sub>6-10</sub>aryl-C<sub>1-6</sub>alkyl, cumyl, phenyl-C1-C2-alkoxycarbonyl, allyl, cinnamyl, 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), benzyloxymethyl (BOM), pivaloyloxymethyl (POM), trichloroethoxycarbonyl (Troc), 1-adamantyloxycarbonyl (Adoc), C<sub>1-10</sub>alkenyloxycarbonyl, silyl, sulfonyl, sulfenyl, succinimidyl, C<sub>2-6</sub>alkanoyl, C<sub>6-10</sub>aryl-carbonyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy-carbonyl and C<sub>6-10</sub>aryl-C<sub>1-6</sub>alkoxycarbonyl.

In formulae (i) and (ii), the term "ester group" comprises any ester of a carboxyl group generally known in the art; for example groups -COOR<sub>3</sub>, wherein R<sub>3</sub> is selected from the group consisting of: C<sub>1-6</sub>alkyl, such as methyl, ethyl or t-butyl, C<sub>1-6</sub>alkoxyC<sub>1-6</sub>alkyl, heterocyclyl, such as tetrahydrofuranyl, C<sub>6-10</sub>aryloxyC<sub>1-6</sub>alkyl, such as benzyloxymethyl (BOM), silyl, such as trimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl and t-butyldiphenylsilyl, cinnamyl, allyl, C<sub>1-6</sub>alkyl which is mono-, di- or trisubstituted by halogen, silyl, cyano or C<sub>1-6</sub>aryl, wherein the aryl ring is unsubstituted or substituted by one, two or three, residues selected from the group consisting of C<sub>1-7</sub>alkyl, C<sub>1-7</sub>alkoxy, halogen, nitro, cyano and CF<sub>3</sub>; or C<sub>1-2</sub>alkyl substituted by 9-fluorenyl.

22

In a preferred embodiment, R2 is  $-\text{COOR}_3$ , wherein R3 is a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl residue. In particular, R3 is an ethyl group.

In a particularly preferred embodiment R2 is  $\text{COOH}$ .

Furthermore, in a preferred embodiment R1 is t-butoxycarbonyl. In another preferred embodiment R1 is t-butoxycarbonyl. In both preferred embodiments R1' preferably is hydrogen.

The definitions given above for R1, R1' and R2 also apply to formulae (i-a), (i-b), (i-c), (i-d), (ii-a) and (ii-b).

The reaction of the compound according to formula (ii), or salt thereof, with hydrogen is carried out in the presence of a transition metal catalyst, wherein the transition metal is selected from group 7; 8 or 9 of the periodic table. Therefore, the transition metal catalyst comprises, for example, Manganese (Mn), Rhenium (Re), Iron (Fe), Ruthenium (Ru), Osmium (Os), Cobalt (Co), Rhodium (Rh) and/or Iridium (Ir).

In a preferred embodiment, the transition metal catalyst comprises rhodium, iridium or ruthenium. In a more preferred embodiment the transition metal catalyst comprises rhodium or ruthenium. In a particular preferred embodiment the transition metal catalyst comprises ruthenium.

Generally, the transition metal catalyst is an organometallic complex, comprising one or more of the above-mentioned metal atoms and suitable ligands.

Suitable ligands for the organometallic complex generally are  $\sigma$ -donor ligands,  $\sigma$ -donor/ $\pi$ -acceptor ligands or  $\sigma, \pi$ -donor/ $\pi$ -acceptor ligands. Examples for suitable kind of ligands are among others carbon monoxide, halides, phosphines, alkenyls, alkynyls, aryls and mixtures thereof.

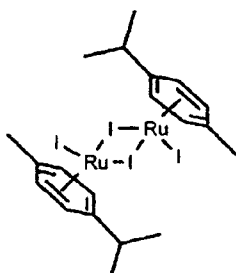
Examples of preferred ligands for the organometallic complex are: norbornadiene (nbd), cyclooctadiene (cod), cymene, in particular p-cymene, and iodide.

The complexes can comprise a single transition metal. In preferred embodiments the complexes can comprise two or more transition metals, optionally comprising a metal-metal bond. In a preferred embodiment two metal atoms are bridged via two halides.

Examples for preferred transition metal catalysts are  $[\text{RuI}_2(\text{p-cymene})]_2$ ,  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4]$  and  $[\text{Ir}(\text{cod})_2\text{Cl}]_2$ . More preferred are  $[\text{RuI}_2(\text{p-cymene})]_2$  and  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4]$ .

A particularly preferred transition metal catalyst is  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4]$  (= Bis(norbornadiene)rhodium(I) tetrafluoroborate)

Another particularly preferred transition metal catalyst is  $[\text{RuI}_2(\text{p-cymene})]_2$  (= Diiodo(p-cymene)ruthenium(II) dimer):



Generally, the term "chiral ligand" comprises any ligand that is suitable to build organometallic complexes and that comprises a chiral centre.

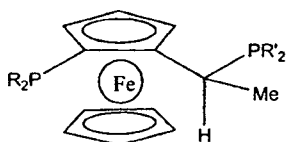
In a preferred embodiment the chiral ligand comprises a chiral phosphine.

24

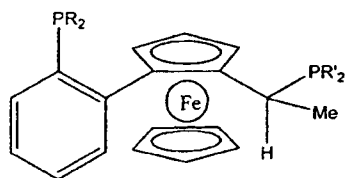
It is further preferred that the chiral ligand comprises a chiral ferrocene. It is also preferred that the chiral ligand comprises a ferrocene structure wherein the Cp-ligand of the ferrocene is substituted with a chiral group.

In a preferred embodiment the chiral ligand is selected from Josiphos ligand, Walphos ligand, Taniaphos ligand, Solphos ligand, Mandyphos ligand, Butiphane ligand or mixtures thereof. Josiphos ligands, Walphos ligands, Taniaphos ligands and Mandyphos ligands are of the formulae:

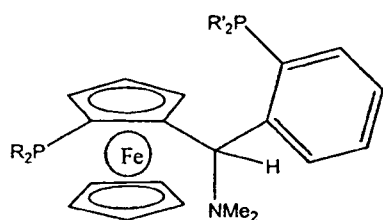
Josiphos



Walphos

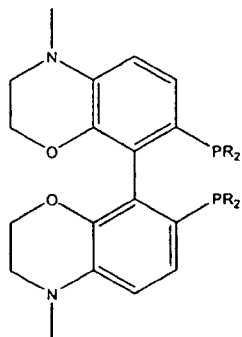


Taniaphos

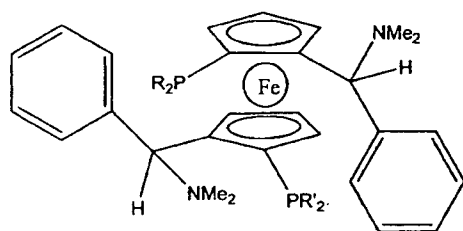


25

Solphos



Mandyphos



wherein R and R' are as described in WO2006/003196, EP-B1-612758, WO2006/017045, WO2006/117369 and in particular as shown in examples herein.

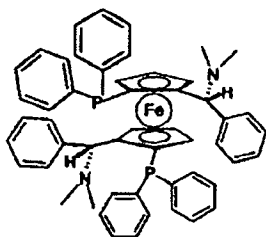
Examples of suitable chiral ligands are:

Chiral ligands having a Mandyphos structure:

SL-M001-1:

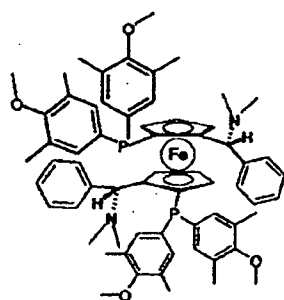
( $\alpha$ R, $\alpha$ R)-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimethylaminophenylmethyl)-(S,S)-1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (also known as (R)-(S)-NMe<sub>2</sub>-PPh<sub>2</sub>-Mandyphos)

26



SL-M004-1:

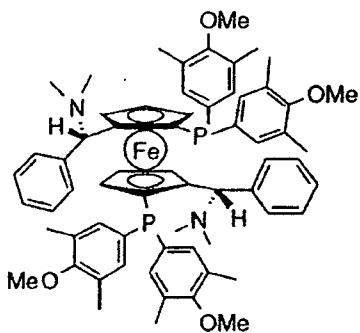
( $\alpha$ R, $\alpha$ R)-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimethylaminophenylmethyl)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphino]ferrocene (also known as (R)-(S)-NMe<sub>2</sub>-P(3,5-Me-4-MeOPh)<sub>2</sub>-Mandyphos)



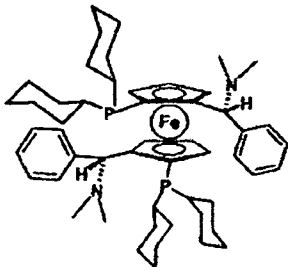
SL-M004-2:

( $\alpha$ S, $\alpha$ S)-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimethylaminophenylmethyl)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphino]ferrocene (also known as (S)-(R)-NMe<sub>2</sub>-P(3,5-Me-4-MeOPh)<sub>2</sub>-Mandyphos)

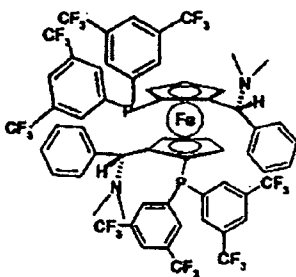
2A



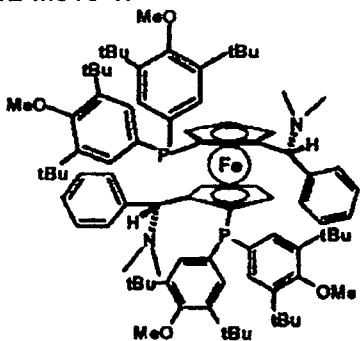
SL-M002-1:



SL-M003-1:



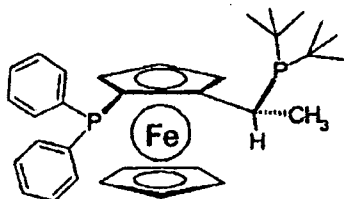
SL-M010-1:



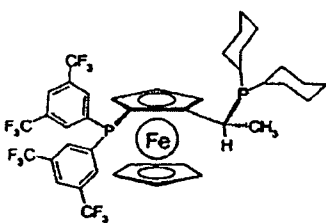
Chiral ligands having a Josiphos structure:

SL-J002-1:

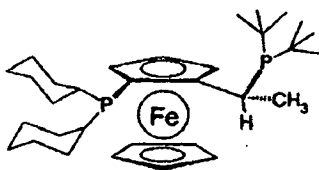
(R)-1-[(S)-2-Dicyclohexylphosphino]-  
ferrocenyl]ethylidicyclohexyl-  
phosphine



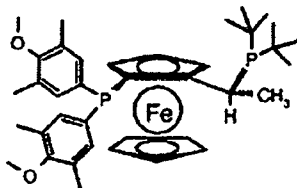
SL-J006-1:



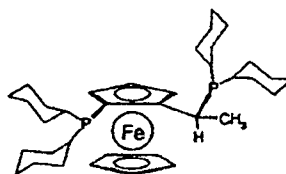
SL-J009-1:



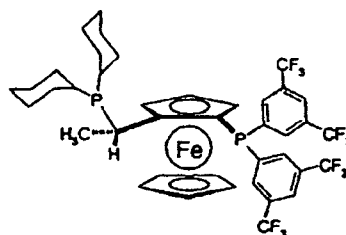
SL-J013-1:



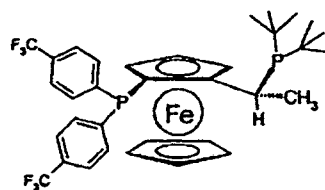
SL-J003-1:



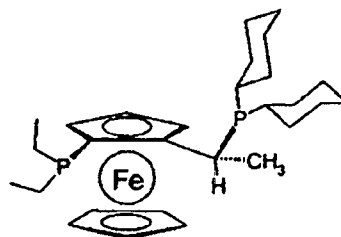
SL-J006-2:



SL-J011-1:

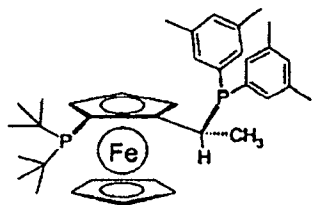


SL-J302-1

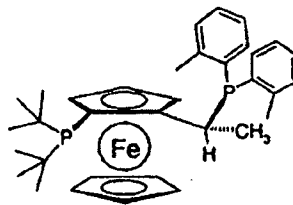


24

SL-J501-1:



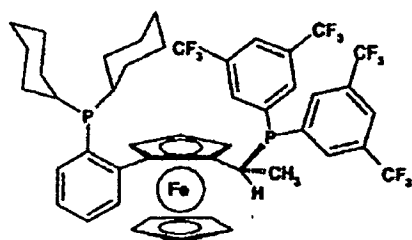
SL-J505-1:



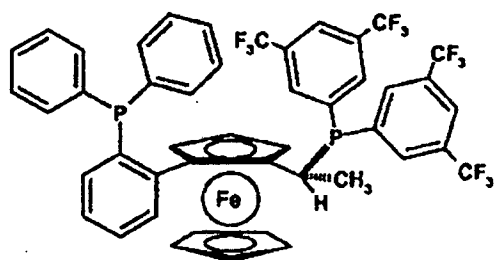
Chiral ligands having a Walphos structure:

SL-W008-1:

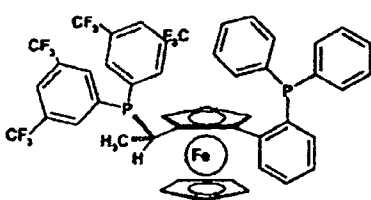
(R)-1-[(R)-2-(2'-Dicyclohexylphosphinophenyl)ferrocenyl]ethyl-di(bis-(3,5-trifluoromethyl)phenyl)-phosphine



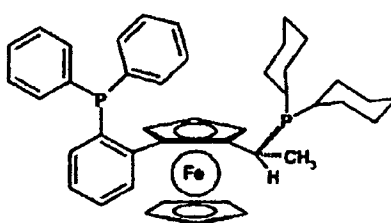
SL-W001-1:



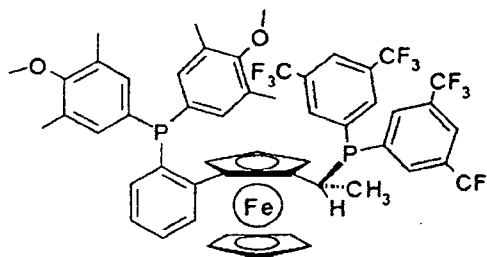
SL-W001-2:



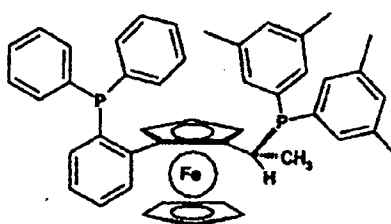
SL-W003-1:



SL-W005-1:

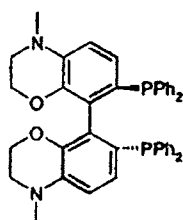


SL-W006-1:

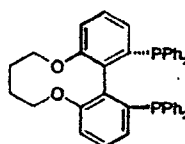


Examples for further suitable chiral ligands are:

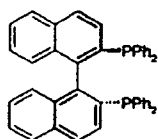
SL-A001-1 (Solphos)



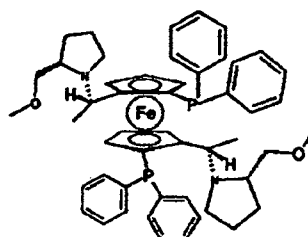
(S)-C4-TunaPhos



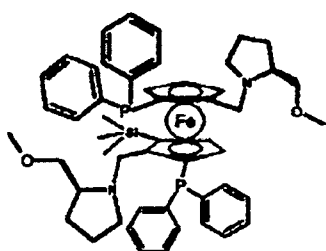
(R)-(+)-BINAP



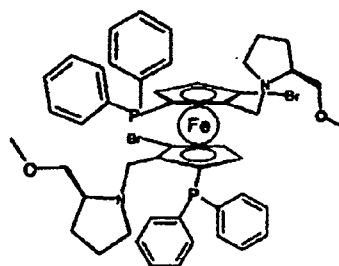
SL-M036-2



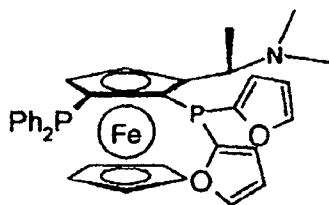
SL-M040-2



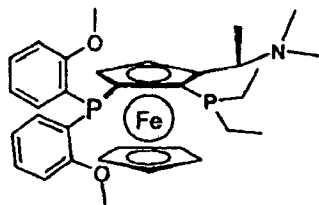
SL-M041-2



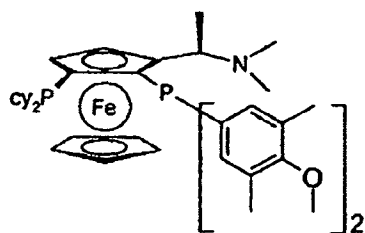
SL-F055-1



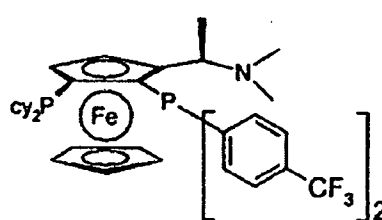
SL-F056-1



SL-F061-1



SL-F062-1



The preparation of ligand (S)-C4-TunaPhos is described in J. Org. Chem., 2000, 65, 6223 (Example 4). Ligand (R)-(+)-BINAP can be purchased from commercial sources such as Aldrich. All other above-mentioned ligands (Mandyphos, Josiphos, Walphos, Solphos, etc.) are commercially available from Solvias AG (Basel, Switzerland).

Preferred chiral ligands are:

( $\alpha R, \alpha R$ )-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimethylaminophenylmethyl)-(S,S)-1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (= Mandyphos SL-M001-1),

( $\alpha R, \alpha R$ )-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimethylaminophenylmethyl)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphino]ferrocene (= Mandyphos SL-M004-1),

( $\alpha S, \alpha S$ )-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimethylaminophenylmethyl)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphino]ferrocene (= Mandyphos SL-M004-2),

( $\alpha R, \alpha R$ )-2,2'-bis( $\alpha$ -N,N-dimethylaminophenylmethyl)-(S,S)-1,1'-bis(dicyclohexylphosphino)ferrocene (= SL-M002-1),

(*R*)-*N,N'*-Dimethyl-7,7'-bis(diphenylphosphino)-3,3',4,4'-tetrahydro-8,8'-bi-2*H*-1,4-benzoxazine (= Solphos SL-A001-1),

(*R*)-1-[(*S*)-2-Dicyclohexylphosphino]ferrocenyl]ethylidicyclohexylphosphine (= SL-J003-1),

(*R*)-1-[(*S*)-2-Dicyclohexylphosphino]ferrocenyl]ethyl-di-*tert*-butylphosphine (= SL-J009-1),

(*S*)-1-[(*S*)-2-(2'-Diphenylphosphinophenyl)ferrocenyl]ethyl-di(bis-3,5-trifluoromethylphenyl)phosphine (= SL-W001-2),

(*R*)-1-[(*R*)-2-(2'-Diphenylphosphinophenyl)ferrocenyl]ethylidicyclohexylphosphine (= SL-W003-1),

(*R*)-1-[(*S*)-2-Dicyclohexylphosphino]ferrocenyl]ethylidicyclohexylphosphine (= Josiphos SL-J002-1) and/or

(*R*)-1-[(*R*)-2-(2'-Dicyclohexylphosphinophenyl)ferrocenyl]ethyl-di(bis-(3,5-trifluoromethyl)phenyl)-phosphine (= Walphos SL-W008-1).

More preferred chiral ligands are:

( $\alpha$ R, $\alpha$ R)-2,2'-Bis( $\alpha$ -*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)-(S,S)-1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (= Mandyphos SL-M001-1),

( $\alpha$ R, $\alpha$ R)-2,2'-Bis( $\alpha$ -*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphino]ferrocene (= Mandyphos SL-M004-1),

( $\alpha$ S, $\alpha$ S)-2,2'-Bis( $\alpha$ -*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphino]ferrocene (= Mandyphos SL-M004-2),

(R)-1-[(S)-2-Dicyclohexylphosphino]ferrocenyl]ethyl)dicyclohexylphosphine (= Josiphos SL-J002-1) and/or

(R)-1-[(R)-2-(2'-Dicyclohexylphosphinophenyl)ferrocenyl]ethyl)di(bis-(3,5-trifluoromethyl)phenyl)-phosphine (= Walphos SL-W008-1).

Even more preferred chiral ligands are:

( $\alpha$ R, $\alpha$ R)-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimethylaminophenylmethyl)-(S,S)-1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (= Mandyphos SL-M001-1),

( $\alpha$ R, $\alpha$ R)-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimethylaminophenylmethyl)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphino]ferrocene (= Mandyphos SL-M004-1) and/or

( $\alpha$ S, $\alpha$ S)-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimethylaminophenylmethyl)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphino]ferrocene (= Mandyphos SL-M004-2).

Most preferred chiral ligands are:

( $\alpha$ R, $\alpha$ R)-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimethylaminophenylmethyl)-(S,S)-1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (= Mandyphos SL-M001-1) and/or

( $\alpha$ R, $\alpha$ R)-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimethylaminophenylmethyl)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphino]ferrocene (= Mandyphos SL-M004-1).

Especially preferred as chiral ligand is ( $\alpha$ R, $\alpha$ R)-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimethylaminophenylmethyl)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphino]ferrocene (=Mandyphos SL-M004-1).

In one embodiment, the following combinations of transition metal catalyst and chiral ligand are preferred: rhodium catalyst and a Mandyphos, a Walphos, a

34

Josiphos or a Solphos ligand; more preferably  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$  and a Mandyphos, a Walphos, a Josiphos or a Solphos ligand; yet more preferably rhodium catalyst and Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, Walphos SL-W008-1 or Solphos SL-A001-1; even more preferably  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$  and Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, Walphos SL-W008-1 or Solphos SL-A001-1.

In another embodiment, the following combinations of transition metal catalyst and chiral ligand are preferred: rhodium catalyst and Walphos SL-W008-1; even more preferably  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$  and Walphos SL-W008-1. When using these combinations of transition metal catalyst and chiral ligand, by reacting a compound of formula (ii-a), or salt thereof, a composition comprising compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, is produced, wherein the molar ratio of (i-a) to (i-b) is at least 88 : 12.

In another embodiment, the following combinations of transition metal catalyst and chiral ligand are preferred: : rhodium catalyst and Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1 or Solphos SL-A001-1; even more preferably  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$  and Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1 or Solphos SL-A001-1. When using these combinations of transition metal catalyst and chiral ligand, by reacting a compound of formula (ii-a), or salt thereof, a composition comprising compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, is produced, wherein the molar ratio of (i-b) to (i-a) is at least 65 : 35, more preferably at least 73 : 27.

In another embodiment, the following combinations of transition metal catalyst and chiral ligand are preferred: rhodium catalyst and a Mandyphos or a Walphos ligand; more preferably  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4]$  and a Mandyphos or a Walphos ligand as

30

well as rhodium catalyst and SL-M004-2 or SL-W008-1; most preferably  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4]$  and SL-M004-2 or  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4]$  and SL-W008-1.

In a further embodiment, the following combinations of transition metal catalyst and chiral ligand are preferred: ruthenium catalyst and a Mandyphos or a Josiphos ligand; more preferably  $[\text{Ru}_2(\text{p-cymene})]_2$  and a Mandyphos or a Josiphos ligand; even more preferably ruthenium catalyst and SL-M001-1, SL-M002-1, SL-M004-1, SL-M004-2 or SL-J002-1; yet more preferably  $[\text{Ru}_2(\text{p-cymene})]_2$  and SL-M001-1, SL-M002-1, SL-M004-1, SL-M004-2 or SL-J002-1.

In another embodiment the following combinations of transition metal catalyst and chiral ligand are preferred: ruthenium catalyst and Mandyphos SL-M004-2 or SL-M002-1; preferably  $[\text{Ru}_2(\text{p-cymene})]_2$  and Mandyphos SL-M004-2 or SL-M002-1. When using these combinations of transition metal catalyst and chiral ligand, by reacting a compound of formula (ii-a), or salt thereof, a composition comprising compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, is produced, wherein the molar ratio of (i-b) to (i-a) is at least 65 : 35, more preferably at least 73 : 27, most preferably at least 94 : 6.

In still another preferred embodiment the combination of transition metal catalyst and chiral ligand is: ruthenium catalyst and Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M004-1 or Josiphos SL-J002-1; preferably  $[\text{Ru}_2(\text{p-cymene})]_2$  and Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M004-1 or Josiphos SL-J002-1. When using these combinations of transition metal catalyst and chiral ligand, by reacting a compound of formula (ii-a), or salt thereof, a composition comprising compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, is produced, wherein the molar ratio of (i-a) to (i-b) is at least 88 : 12, more preferably at least 98 : 2.

In yet another preferred embodiment the combination of transition metal catalyst and chiral ligand is: ruthenium catalyst and Mandyphos SL-M004-1; preferably

$[\text{RuI}_2(\text{p-cymene})]_2$  and Mandyphos SL-M004-1. When using these combinations of transition metal catalyst and chiral ligand, by reacting a compound of formula (ii-b), or salt thereof, a composition comprising compounds according to formulae (i-c) and (i-d), or salts thereof, is produced, wherein the molar ratio of (i-c) to (i-d) is at least 88 : 12, more preferably at least 92 : 8.

In a still further embodiment, the following combinations of transition metal catalyst and chiral ligand are preferred: ruthenium catalyst and a Mandyphos or a Josiphos ligand; more preferably  $[\text{RuI}_2(\text{p-cymene})]_2$  and a Mandyphos or a Josiphos ligand as well as ruthenium catalyst and SL-M001-1, SL-M004-1 or SL-J002-1; most preferably  $[\text{RuI}_2(\text{p-cymene})]_2$  and SL-M001-1, SL-M004-1 or SL-J002-1.

In particular, the combination  $[\text{RuI}_2(\text{p-cymene})]_2$  and Mandyphos SL-M004-1 is preferred.

The reaction conditions of the process of the present invention are preferably chosen such that the reaction is carried out as a homogenous catalysis. Generally, the term "homogenous catalysis" describes a catalysis where the catalyst is in the same phase (e.g. solid, liquid and gas) as the reactants.

The process of the present invention preferably is not carried out as a heterogeneous catalysis. Generally, the term "heterogeneous catalysis" describes a catalysis where the catalyst is in a different phase to the reactants. Heterogeneous catalysts usually provide a surface for the chemical reaction to take place on.

In the present invention solvents generally known in the art can be used. Preferably, a solvent is used which is able to dissolve the transition metal catalyst and the chiral ligand. Preferably, a polar solvent is used, e.g. a monovalent alcohol. More preferably, the solvent is methanol or ethanol. More preferably, ethanol is used. The amount of solvent employed may be such that

38

the concentration of reactant is in a the range of from 1 to 30 %w/v (weight / volume), preferably of from 3 to 25 %w/v, more of from 10 to 25 %w/v, most preferably of from 20 to 25 %w/v.

In a preferred embodiment, the hydrogenation is carried out at a temperature between 0 °C and 80 °C, preferably between room temperature and 80 °C, more preferably between room temperature and 60 °C, even more preferably between room temperature and 45 °C, most preferably between room temperature and 35 °C.

The hydrogenation usually is carried out at a temperature between 0 °C and 60 °C, preferably between 30 °C and 50 °C, more preferably between 35 °C and 45 °C.

The applied hydrogen pressure usually ranges between 5 bar and 30 bar, preferably between 10 bar to 25 bar, more preferably between 12 bar and 20 bar. The reaction time usually ranges between 1 hour and 25 hours, more preferably between 6 hours and 24 hours, yet more preferably between 5 hours and 20 hours. Most preferably, the reaction time usually ranges from 1 hour to 25 hours, preferably from 5 hours to 20 hours.

In a preferred embodiment, the hydrogen pressure ranges from of 5 bar to 25 bar, preferably from of 5 bar to 20 bar, more preferably from of 10 bar to 20 bar, yet more preferably from of 15 to 20 bar, most preferably the hydrogen pressure is 20 bar.

The amount of transition metal catalyst to substrate (ii), typically employed in the process, may be in the range of from 0.001 to 5 %mol, preferably of from 0.001 to 1 %mol, more preferably of from 0.003 to 0.3 %mol, yet more preferably of from 0.005 to 0.1 %mol, most preferably of from 0.01 to 0.05 %mol.

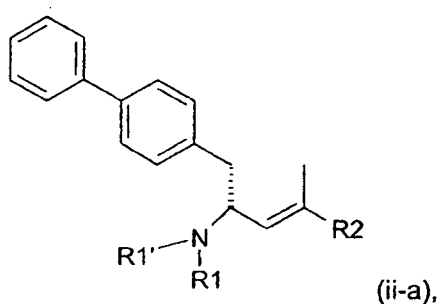
Usually, in the inventive process the substrate to catalyst ratio (= S/C ratio) is 100 or higher, preferably 500 or higher, more preferably 1000 or higher. In a preferred embodiment the upper limit of the S/C ratio is 25 000, more preferably 30 000.

In the present invention the term "substrate to catalyst ratio" refers to the molar ratio of starting compounds according to formula (ii), or salts thereof, to "active catalyst" (formed by mixing the transition metal catalyst and the chiral ligand).

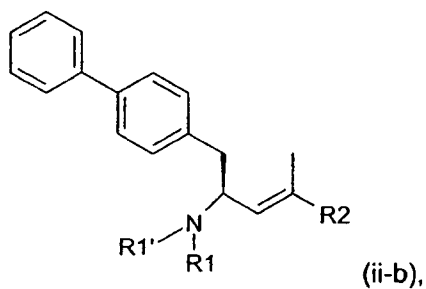
Usually, the active catalyst is formed by mixing 0.9 to 1.2, preferably 1.0 to 1.1, more preferably 1.0 to 1.05 mole of chiral ligand with 1.0 mole of transition metal atoms comprised in the transition metal catalyst. For example, if a dimer transition metal catalyst is employed, preferably two moles of chiral ligand are reacted with one mole of transition metal catalyst in order to form the "active catalyst".

The chiral ligand is typically added to the reaction mixture in a solution prepared with the same solvent used for the reaction.

In the process of the present invention preferably a compound according to formula (ii), or salt thereof, in an optically active form is reacted. This means that in the process of the present invention a compound according to formula (ii-a), or salt thereof,



wherein R1, R1' and R2 are defined as above, or according to formula (ii-b), or salt thereof,

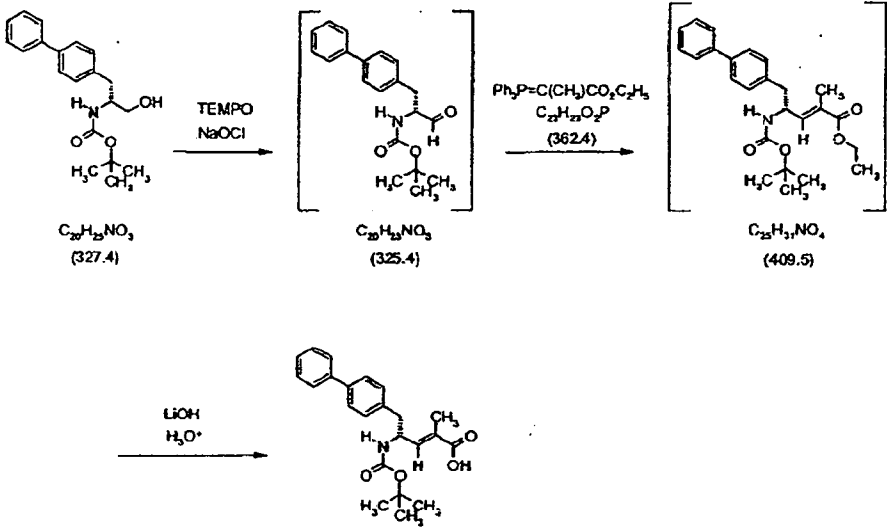


wherein R1, R1' and R2 are defined as above, can be used as starting compound.

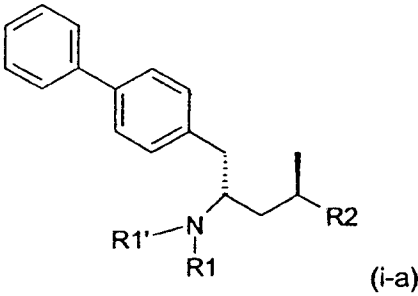
Preferably, compound (ii-a), or salt thereof, is used as starting compound. The synthesis of the starting compound (ii), or salt thereof, wherein R1 is BOC, R1' is hydrogen and R2 is COOEt is known in the art.

An example for a possible synthesis of the starting compound (ii-a), or salt thereof, wherein R1 is BOC, R1' is hydrogen and R2 is COOH is given in the reaction scheme below:

40



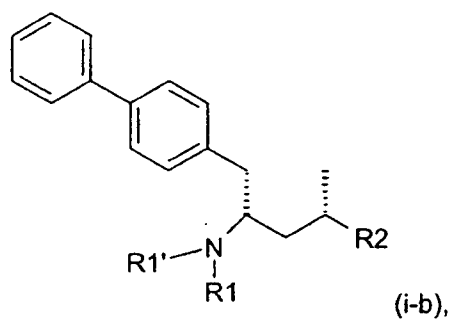
If compound (ii-a), or salt thereof, is used as starting compound, compounds according to formula (i-a)



and formula (i-b), or salts thereof,

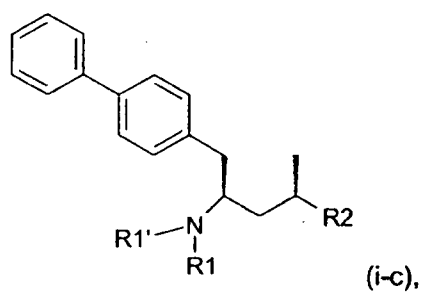
41

31

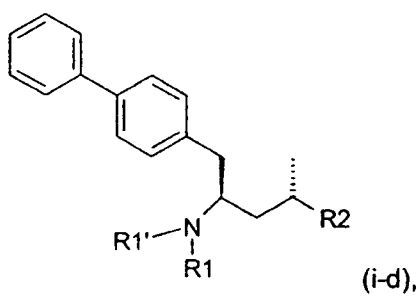


wherein R1, R1' and R2 are defined as above, can be obtained.

If compound (ii-b), or salt thereof, is used as starting compound, compounds according to formula (i-c)



and formula (i-d), or salts thereof,



wherein R1, R1' and R2 are defined as above, can be obtained.

42

The ratio of compounds according to formula (i-a) to (i-b) and (i-c) to (i-d), respectively, or salts thereof, usually depends on the chosen reaction conditions, e.g. on the transition metal catalyst, on the chiral ligand, on the S/C-ratio and/or on the solvent.

Preferably, in the process of the present invention compounds according to formula (i-a), or salts thereof, are produced.

In one preferred embodiment of the process of the present invention a composition comprising compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, is produced wherein the molar ratio of compounds according to formula (i-a), or salts thereof, to compounds according to formula (i-b), or salts thereof, is at least 88 : 12, preferably from 90 : 10, more preferably from 99 to 1. Most preferably the molar ratio of compounds according to formula (i-a), or salts thereof, to compounds according to formula (i-b), or salts thereof, is at least 88 : 12, preferably from 90 : 10 to 99.9 : 0.1. In a preferred embodiment the process of the present invention provides compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is COOH.

Consequently, a further subject of the present invention is a composition comprising compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, wherein the molar ratio (i-a) to (i-b) is at least 88 : 12, preferably from 90 : 10, more preferably from 99 : 1. Most preferably the composition comprises compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, wherein the molar ratio (i-a) to (i-b) is at least 88 : 12, preferably from 90 : 10 to 99.9 : 0.1. In a preferred embodiment the composition comprises compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is COOH.

C/B

In one preferred embodiment of the process of the present invention a composition comprising compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, is produced wherein:

- the molar ratio of compounds according to formula (i-a), or salts thereof, to compounds according to formula (i-b), or salts thereof, is at least 88 : 12, preferably at least 90 : 10, more preferably at least 99 : 1,
- the combinations of transition metal catalyst and chiral ligand are as described above, preferably: rhodium catalyst and a Mandyphos, a Walphos, a Josiphos or a Solphos ligand; more preferably  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$  and a Mandyphos, a Walphos, a Josiphos or a Solphos ligand; even more preferably rhodium catalyst and a Walphos ligand; yet more preferably rhodium catalyst and Walphos SL-W008-1; most preferably  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$  and Walphos SL-W008-1.

In another preferred embodiment of the process of the present invention a composition comprising compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, is produced wherein:

- the molar ratio of compounds according to formula (i-a), or salts thereof, to compounds according to formula (i-b), or salts thereof, is at least 88 : 12, preferably at least 90 : 10, more preferably at least 99 : 1,
- the combinations of transition metal catalyst and chiral ligand are as described above, preferably: ruthenium catalyst and a Mandyphos or a Josiphos ligand; more preferably  $[\text{RuI}_2(\text{p-cymene})]_2$  and a Mandyphos or a Josiphos ligand; even more preferably ruthenium catalyst and SL-M001-1, SL-M004-1 or SL-J002-1; yet more preferably  $[\text{RuI}_2(\text{p-cymene})]_2$  and SL-M001-1, SL-M004-1 or SL-J002-1, most preferably  $\text{RuI}_2(\text{p-cymene})]_2$  and SL-M001-1 or SL-M004-1.

In one embodiment of the process of the present invention a composition comprising compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, is produced wherein:

- the molar ratio of compounds according to formula (i-b), or salts thereof, to compounds according to formula (i-a), or salts thereof, is at least 65 : 35, more preferably at least 73 : 27, most preferably at least 94 : 6.

In a preferred embodiment of the process of the present invention a composition comprising compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, is produced wherein:

- the molar ratio of compounds according to formula (i-b), or salts thereof, to compounds according to formula (i-a), or salts thereof, is at least 65 : 35, more preferably at least 73 : 27, most preferably at least 94 : 6.
- the combinations of transition metal catalyst and chiral ligand are as described above, preferably: rhodium catalyst and a Mandyphos, a Walphos, a Josiphos or a Solphos ligand; more preferably  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$  and a Mandyphos, a Walphos, a Josiphos or a Solphos ligand; even more preferably rhodium and Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, or Solphos SL-A001-1; yet more preferably  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$  and Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, or Solphos SL-A001-1; most preferably  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$  and Mandyphos SL-M004-1, Walphos SL-W001-2, or Solphos SL-A001-1.

In another preferred embodiment of the process of the present invention a composition comprising compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, is produced wherein:

- the molar ratio of compounds according to formula (i-b), or salts thereof, to compounds according to formula (i-a), or salts thereof is at least 65 : 35, more preferably at least 73 : 27, most preferably at least 94 : 6,
- the combinations of transition metal catalyst and chiral ligand are as described above, preferably: ruthenium catalyst and a Mandyphos or a Josiphos ligand; more preferably  $[\text{RuI}_2(\text{p-cymene})]_2$  and a Mandyphos or a Josiphos ligand; even more preferably ruthenium catalyst and a

45

Mandyphos ligand; yet more preferably ruthenium catalyst and SL-M002-1 or SL-M004-2; still more preferably  $[\text{RuI}_2(\text{p-cymene})]_2$  and SL-M002-1 or SL-M004-2; most preferably  $[\text{RuI}_2(\text{p-cymene})]_2$  and SL-M004-2.

In one embodiment of the process of the present invention a composition comprising compounds according to formulae (i-c) and (i-d), or salts thereof is produced wherein:

- the molar ratio of compounds according to formula (i-c), or salts thereof, to compounds according to formula (i-d), or salts thereof is at least 88 : 12, preferably at least 90 : 10, more preferably at least 92 : 8.

In a preferred embodiment of the process of the present invention a composition comprising compounds according to formulae (i-d) and (i-c), or salts thereof, is produced wherein:

- the molar ratio of compounds according to formula (i-c), or salts thereof, to compounds according to formula (i-d), or salts thereof is at least 88 : 12, preferably at least 90 : 10, more preferably at least 92 : 8,
- the combinations of transition metal catalyst and chiral ligand are as described above, preferably: ruthenium catalyst and a Mandyphos or a Josiphos ligand; more preferably  $[\text{RuI}_2(\text{p-cymene})]_2$  and a Mandyphos or a Josiphos ligand; even more preferably ruthenium catalyst and a Mandyphos ligand; yet more preferably ruthenium catalyst and SL-M004-1; most preferably  $[\text{RuI}_2(\text{p-cymene})]_2$  and SL-M004-1.

The process of the present invention can comprise an additional optional step wherein the compounds according to formula (i-a), or salts thereof, are separated from the above-described composition by means of crystallisation.

In a preferred embodiment of the crystallisation step, a composition comprising compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, [preferably having a molar ratio of (i-a) to (i-b) of at least 88 : 12] is dissolved in a suitable polar first solvent, e.g. a monovalent alcohol, preferably ethanol or an ester,

46

preferably isopropylacetate. In a further embodiment, subsequently a suitable less polar second solvent may be added. Preferably, hydrocarbons, e.g. heptane is used as a second solvent. Thus, a preferred system comprising a first and a second solvent is isopropylacetate/heptane.

The crystallisation step yields compounds according to formula (i-a), or salts thereof, in crystalline form. Therefore, the subject-matter of the present invention are compounds, or salts thereof, according to formula (i-a) in crystalline form. Additionally, also compounds, or salts thereof, according to formulae (i-b), (i-c) and (i-d) in crystalline form are subject of the present invention.

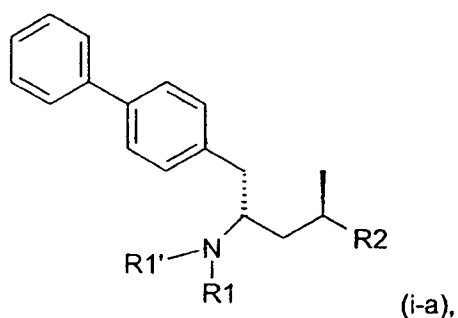
In a preferred embodiment the crystalline products of the invention comprise a monoclinic crystal system. Further preferred, the crystalline products of the invention comprise the space group P21. In a preferred embodiment the crystalline products of the invention comprise the following unit cell dimensions, measured at a temperature of 100 K:

$a = 6 - 7 \text{ \AA}$ , preferably  $6.8 - 6.9 \text{ \AA}$        $\alpha = 90^\circ$   
 $b = 14 - 15 \text{ \AA}$ , preferably  $14.3 - 14.5 \text{ \AA}$        $\beta = 105 - 106^\circ$ , preferably  $105.4 - 105.5^\circ$   
 $c = 11 - 12 \text{ \AA}$ , preferably  $11.3 - 11.5 \text{ \AA}$        $\gamma = 90^\circ$ .

Generally, the same preferred embodiments as discussed above for the inventive process apply to all compounds and compositions of the present invention. This applies in particular to the residues R1, R1' and R2 of formulae (i) and (ii) of the process of the present invention.

Therefore, compounds according to formula (i-a), or salts thereof, in crystalline form are preferred wherein R2 is COOH or RCOOEt, in particular wherein R2 is COOH. Furthermore, R1 preferably is BOC and R1' is preferably hydrogen.

Moreover, the subject-matter of the present invention is, compounds according to formula (i-a)



or salts thereof,

wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group, provided that R2 is not COOEt if R1 is BOC and R1' is hydrogen. Preferably, R2 is COOH.

Additionally, the subject-matter of the present invention is compounds according to formulae (i-b), (i-c) and/or (i-d), or salts thereof, wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group. Preferably, R2 is COOH or COOEt; more preferably R2 is COOH.

The products of the process of the present invention can be used in the synthesis of NEP inhibitors or prodrugs thereof, in particular they can be used in the synthesis of NEP inhibitors comprising a  $\gamma$ -amino- $\delta$ -biphenyl- $\alpha$ -methylalkanoic acid, or acid ester, backbone.

The term "NEP inhibitor" describes a compound which inhibits the activity of the enzyme neutral endopeptidase (NEP, EC 3.4.24.11).

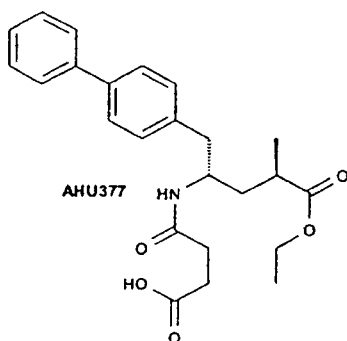
The term "prodrug" describes a pharmacological substance which is administered in an inactive (or less active) form. Once administered, the prodrug is metabolised in the body *in vivo* into the active compound.

Therefore, an embodiment of the process of the present invention comprises one or more additional steps wherein the compound according to formula (i), or salt thereof, is further reacted to obtain a NEP-inhibitor or a prodrug thereof, in particular a NEP-inhibitor or a prodrug thereof comprising a  $\gamma$ -amino- $\delta$ -biphenyl- $\alpha$ -methylalkanoic acid, or acid ester, backbone.

In the present invention the terms "NEP-inhibitor" or "NEP-inhibitors prodrug" relates to the substances as such or to salts thereof, preferably pharmaceutically acceptable salts thereof. Examples are sodium, potassium, magnesium, calcium or ammonium salts. Calcium salts are preferred.

Preferably compounds according to formula (i-a), or salts thereof, are further reacted to obtain a NEP-inhibitor or a prodrug thereof, in particular a NEP-inhibitor or a prodrug thereof comprising a  $\gamma$ -amino- $\delta$ -biphenyl- $\alpha$ -methylalkanoic acid, or acid ester, backbone. Particularly preferred is a compound according to formula (i-a), or salt thereof, wherein R1 is BOC, R1' is hydrogen, and R2 is COOH.

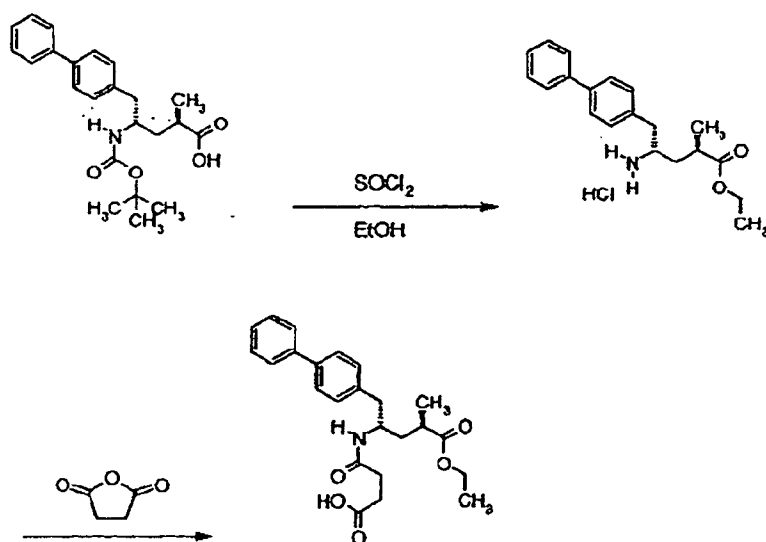
In a preferred embodiment a compound according to formula (i-a), or salt thereof, is further reacted to obtain the NEP inhibitor prodrug N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester (known in the art as AHU 377) or a salt thereof.



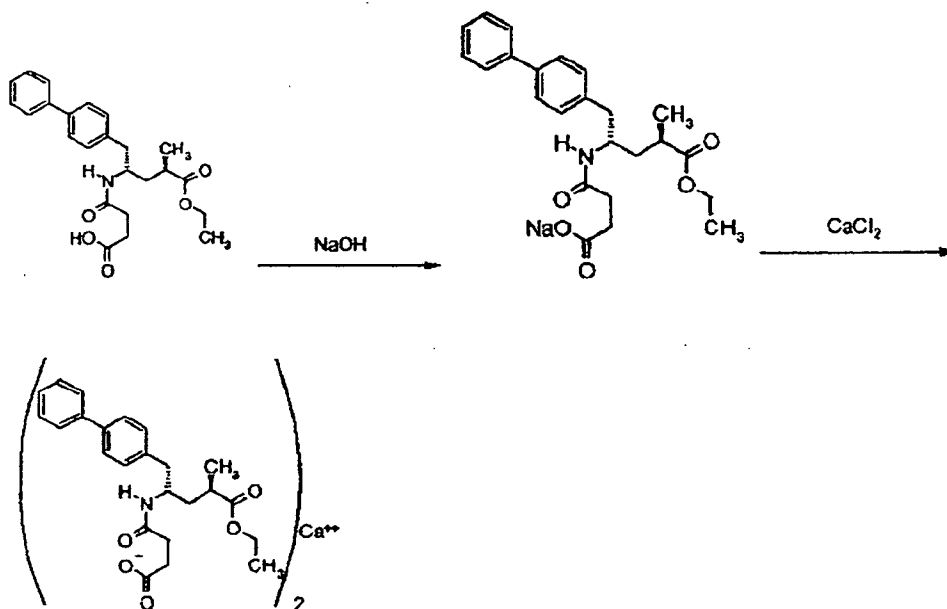
Generally, the present invention comprises any pharmaceutically acceptable salt of N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, wherein the calcium salt is preferred.

The NEP inhibitor prodrug N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester optionally is further reacted to obtain the active NEP inhibitor N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid.

In a preferred embodiment of the present invention the synthesis of N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester starts from a compound according to formula (i-a), or salt thereof, preferably, the synthesis starts from the compound of formula (i-a) wherein R1 is preferably BOC, R1' is preferably hydrogen and R2 is preferably COOH. Preferably, said reaction comprises the following steps:



and optionally the following additional steps:



As described above, the inventive process can be used in the synthesis of NEP inhibitors or prodrugs thereof, in particular NEP-inhibitors, or prodrugs thereof, comprising a  $\gamma$ -amino- $\delta$ -biphenyl- $\alpha$ -methylalkanoic acid, or acid ester, backbone. Thus, a further subject of the present invention is the use of a transition metal catalyst and a chiral ligand in the synthesis of a NEP inhibitor or a prodrug thereof, in particular a NEP-inhibitor comprising a  $\gamma$ -amino- $\delta$ -biphenyl- $\alpha$ -methylalkanoic acid, or acid ester, backbone, wherein the transition metal is selected from group 7, 8 or 9 of the periodic table.

Generally, the same preferred embodiments as discussed above for the inventive process apply to the inventive use. This applies in particular to the disclosure regarding preferred transition metal catalysts, chiral ligands and combinations thereof.

Preferably, the transition metal catalyst and the chiral ligand are used in a hydrogenation step in the synthesis of a NEP inhibitor, in particular a NEP-inhibitor, or prodrug thereof, comprising a  $\gamma$ -amino- $\delta$ -biphenyl- $\alpha$ -methylalkanoic

acid, or acid ester, backbone. In a preferred embodiment, the hydrogenation step gives two diastereomers having a diastereomeric ratio of at least 88 : 12, more preferably from 90 : 10 to 99.9 : 0.1. In a preferred embodiment the hydrogenation step yields two diastereomers according to formulae (i-a) and (i-b) having a diastereomeric ratio of at least 88 : 12, more preferably from 90 : 10 to 99.9 : 0.1. In another preferred embodiment, the hydrogenation step yields two diastereomers of compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, wherein R1 and R1' are as defined above, having a diastereomeric ratio of at least 88 : 12, preferably at least 90 : 10, more preferably at least 99 : 1.

In another preferred embodiment, the transition metal catalyst and the chiral ligand, as defined above, are used in the synthesis of the NEP inhibitor prodrug N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl)-4-amino-2R-methylbutanoic acid ethyl ester or a salt thereof.

The general definitions used above and below, unless defined differently, have the following meanings:

Alkyl being a radical or part of a radical is a straight or branch (one or, if desired and possible, more times) carbon chain, and is especially C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl.

The term "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-" defines a moiety with up to and including maximally 7, especially up to and including maximally 4, carbon atoms, said moiety being branched (one or more times) or straight-chained and bound via a terminal or a non-terminal carbon

Aryl is, for example C<sub>6-10</sub>aryl, and is, preferably a mono- or polycyclic, especially monocyclic, bicyclic or tricyclic aryl moiety with 6 to 10 carbon atoms.

Unsubstituted or substituted heterocyclyl is a mono- or polycyclic, preferably a mono-, bi- or tricyclic-, most preferably mono-, unsaturated, partially saturated,

52

saturated or aromatic ring system with preferably 3 to 22 (more preferably 3 to 14) ring atoms and with one or more, preferably one to four, heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, sulfur, S(=O)- or S-(=O)<sub>2</sub>, and is unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents preferably independently selected from the substituents mentioned above for cycloalkyl. When the heterocyclyl is an aromatic ring system, it is also referred to as heteroaryl.

Halo or halogen is preferably fluoro, chloro, bromo or iodo, most preferably fluoro, chloro or bromo.

Halo-alkyl is, for example, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>alkyl and is in particular halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, such as trifluoromethyl, 1,1,2-trifluoro-2-chloroethyl or chloromethyl. Preferred halo-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>alkyl is trifluoromethyl.

Alkoxy is, for example, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy and is, for example, methoxy, ethoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy, sec-butyloxy, tert-butyloxy and also includes corresponding pentyloxy, hexyloxy and heptyloxy radicals. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy is preferred.

Alkanoyl is, for example, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkanoyl and is, for example, acetyl [-C(=O)Me], propionyl, butyryl, isobutyryl or pivaloyl. C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoyl is preferred, especially acetyl.

Acetyl is -C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>alkyl, preferably -C(=O)Me.

Alkoxyalkyl may be linear or branched. The alkoxy group preferably comprises 1 to 4 and especially 1 or 2 C atoms, and the alkyl group preferably comprises 1 to 4 C atoms. Examples are methoxymethyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 4-methoxybutyl, 5-methoxypentyl, 6-methoxyhexyl, ethoxymethyl, 2-ethoxyethyl, 3-ethoxypropyl, 4-ethoxybutyl, 5-ethoxypentyl, 6-ethoxyhexyl, propyloxymethyl, butyloxymethyl, 2-propyloxyethyl and 2-butyloxyethyl.

Silyl is  $-\text{SiRR}'\text{R}''$ , wherein R, R' and R'' are independently of each other C<sub>1-7</sub>alkyl, aryl or phenyl-C<sub>1-4</sub>alkyl.

Sulfonyl is C<sub>1-7</sub>-alkylsulfonyl, such as methylsulfonyl, (phenyl- or naphthyl)-C<sub>1-7</sub>-alkylsulfonyl, such as phenylmethanesulfonyl, [C<sub>1-7</sub>-alkyl-, phenyl-, halo-C<sub>1-7</sub>-alkyl-, halo, oxo-C<sub>1-7</sub>-alkyl-, C<sub>1-7</sub>-alkyloxy-, phenyl-C<sub>1-7</sub>-alkoxy-, halo-C<sub>1-7</sub>-alkyloxy-, phenoxy-, C<sub>1-7</sub>-alkanoylamino-, C<sub>1-7</sub>-alkylsulfonyl, cyano and/or C<sub>1-7</sub>-alkylsulfonyl-](mono-, di- or tri-)substituted) (phenyl- or naphthyl)-C<sub>1-7</sub>-alkylsulfonyl or (unsubstituted or [C<sub>1-7</sub>-alkyl-, phenyl-, halo-lower alkyl-, halo, oxo-C<sub>1-7</sub>-alkyl-, C<sub>1-7</sub>-alkyloxy-, phenyl-C<sub>1-7</sub>-alkoxy-, halo-C<sub>1-7</sub>-alkyloxy-, phenoxy-, C<sub>1-7</sub>-alkanoylamino-, C<sub>1-7</sub>-alkylsulfonyl, cyano and/or C<sub>1-7</sub>-alkylsulfonyl-](mono-, di- or tri-)substituted) (phenyl- or naphthyl)-sulfonyl wherein if more than one substituent is present the substituents are selected independently from those mentioned. Especially preferred is C<sub>1-7</sub>-alkylsulfonyl, such as methylsulfonyl, and (phenyl- or naphthyl)-C<sub>1-7</sub>-alkylsulfonyl, such as phenylmethanesulfonyl.

Sulfenyl is (unsubstituted or substituted) C<sub>6-10</sub>aryl-C<sub>1-7</sub>-alkylsulfenyl or (unsubstituted or substituted) C<sub>6-10</sub>arylsulfenyl, wherein if more than one substituent is present, e.g. one to four substituents, the substituents are selected independently from nitro, halo, halo-C<sub>1-7</sub>alkyl and C<sub>1-7</sub>-alkyloxy.

Alkenyl may be linear or branched alkyl containing a double bond and comprising preferably 2 to 12 C atoms, 2 to 8 C atoms being especially preferred. Particularly preferred is a linear C<sub>2-4</sub>alkenyl. Some examples of alkyl groups are ethyl and the isomers of propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, tetradecyl, hexadecyl, octacyl and eicosyl, each of which containing a double bond. Especially preferred is allyl.

Salts are especially pharmaceutically acceptable salts or generally salts of any of the intermediates mentioned herein, where salts are not excluded for chemical

Pa

reasons the skilled person will readily understand. They can be formed where salt forming groups, such as basic or acidic groups, are present that can exist in dissociated form at least partially, e.g. in a pH range from 4 to 10 in aqueous solutions, or can be isolated especially in solid, especially crystalline, form.

Such salts are formed, for example, as acid addition salts, preferably with organic or inorganic acids, from compounds or any of the intermediates mentioned herein with a basic nitrogen atom (e.g. imino or amino), especially the pharmaceutically acceptable salts. Suitable inorganic acids are, for example, halogen acids, such as hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid. Suitable organic acids are, for example, carboxylic, phosphonic, sulfonic or sulfamic acids, for example acetic acid, propionic acid, lactic acid, fumaric acid, succinic acid, citric acid, amino acids, such as glutamic acid or aspartic acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, methylmaleic acid, benzoic acid, methane- or ethane-sulfonic acid, ethane-1,2-disulfonic acid, benzenesulfonic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, 1,5-naphthalenedisulfonic acid, N-cyclohexylsulfamic acid, N-methyl-, N-ethyl- or N-propyl-sulfamic acid, or other organic protonic acids, such as ascorbic acid.

In the presence of negatively charged radicals, such as carboxy or sulfo, salts may also be formed with bases, e.g. metal or ammonium salts, such as alkali metal or alkaline earth metal salts, for example sodium, potassium, magnesium or calcium salts, or ammonium salts with ammonia or suitable organic amines, such as tertiary monoamines, for example triethylamine or tri(2-hydroxyethyl)amine, or heterocyclic bases, for example N-ethyl-piperidine or N,N'-dimethylpiperazine.

When a basic group and an acid group are present in the same molecule, any of the intermediates mentioned herein may also form internal salts.

For isolation or purification purposes of any of the intermediates mentioned herein it is also possible to use pharmaceutically unacceptable salts, for example picrates or perchlorates.

In view of the close relationship between the compounds and intermediates in free form and in the form of their salts, including those salts that can be used as intermediates, for example in the purification or identification of the compounds or salts thereof, any reference to "compounds", "starting materials" and "intermediates" hereinbefore and hereinafter is to be understood as referring also to one or more salts thereof or a mixture of a corresponding free compound, intermediate or starting material and one or more salts thereof, each of which is intended to include also any solvate or salt of any one or more of these, as appropriate and expedient and if not explicitly mentioned otherwise. Different crystal forms may be obtainable and then are also included.

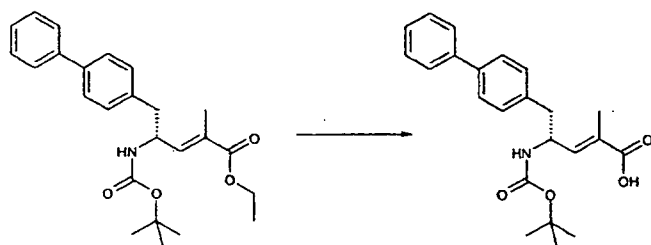
Where the plural form is used for compounds, starting materials, intermediates, salts, pharmaceutical preparations, diseases, disorders and the like, this is intended to mean one (preferred) or more single compound(s), salt(s), pharmaceutical preparation(s), disease(s), disorder(s) or the like, where the singular or the indefinite article ("a", "an") is used, this is not intended to exclude the plural, but only preferably means "one".

The present invention is illustrated by the following examples.

#### Examples:

##### Example 1:

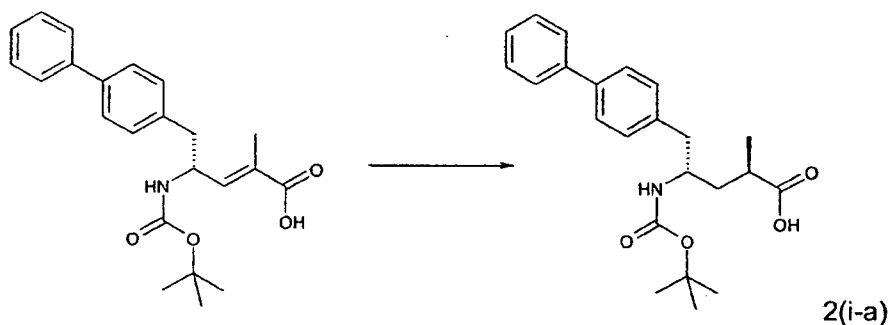
**(E)-(R)-5-biphenyl-4-yl-4-tert-butoxycarbonylamino-2-methylpent-2-enoic acid**



(*E*)-(*R*)-5-Biphenyl-4-yl-4-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methylpent-2-enoic acid ethyl ester (CAS# 149709-59-1) is hydrolysed using lithium hydroxide in ethanol to yield (*E*)-(*R*)-5-biphenyl-4-yl-4-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methylpent-2-enoic acid as a white solid.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz; DMSO) 1.31 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.59 (3H, s, 1-CH<sub>3</sub>), 2.68 (1H, dd, *J* 6.8, 13.2, 5-H<sub>A</sub>), 2.86 (1H, m, 5-H<sub>B</sub>), 4.44 (1H, m, 4-H), 6.51 (1H, d, *J* 9.2, 3-H), 7.16 (1H, d, *J* 8.0, NH), 7.26 (2H, d, *J* 8.0, Ar-*ortho*-H(Ph)), 7.31 (1H, t, *J* 7.6, Ar-(Ph)-*para*-H), 7.40 (2H, t, *J* 8.0, Ar-(Ph)-*meta*-H), 7.54 (2H, d, *J* 8.0, Ar-*meta*-H(Ph)), 7.60 (2H, d, *J* 7.6, Ar-(Ph)-*ortho*-H), 12.26 (1H, s, CO<sub>2</sub>H); *m/z* (+ESI) 404 ([MNa]<sup>+</sup>, 17%), 382 ([MH]<sup>+</sup>, 2), 326 (10), 264 (100), 167 (13).

#### Example 2:

**(2*R*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-4-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methylpentanoic acid in crystalline form [2(i-a)]**



To a suspension of (*E*)-(*R*)-5-biphenyl-4-yl-4-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methylpent-2-enoic acid [2(ii-a)] (200 g, 524.3 mmol) in degassed ethanol (900 ml) at 40 °C a solution of diiodo(*p*-cymene)ruthenium(II) dimer (0.052 g, 0.0524 mmol) and ( $\alpha R, \alpha R$ )-2,2'-bis( $\alpha$ -*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)-(*S,S*)-1,1'-bis[di(3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphine]ferrocene (= Mandyphos SL-M004-1) (0.116 g, 0.110 mmol) is added in degassed ethanol (100 ml). The solution is degassed using vacuum and a pressure of 20 bar hydrogen applied. The mixture is stirred at 40 °C for 6 h. Vessel is then purged with nitrogen. Ethanol (700 ml) is removed by distillation. Isopropyl acetate (600 ml) is added. Solvent (600 ml) is removed by distillation. Isopropyl acetate (600 ml) is added. Solvent (600 ml) is removed by distillation. Isopropyl acetate (300 ml) is added and the solution is heated to reflux. Heptane fraction (1200 ml) is added and the mixture is cooled to room temperature. The solid is collected by filtration and washed with heptane fraction-isopropyl acetate 2 : 1 mixture (360 ml). The solid is dried overnight at 50 °C under 1-50 mbar vacuum to afford the title compound as a white/off-white solid [Ratio 2(i-a) : 2(i-b) 99 : 1, as determined by HPLC analysis]. Mpt 146-147 °C;  $\delta_H$  (500 MHz; DMSO) 1.07 (3H, d, *J* 7.0, 1-CH<sub>3</sub>), 1.34 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 (1H, m, 3-H<sub>A</sub>), 1.77 (1H, m, 3-H<sub>B</sub>), 2.43 (1H, m, 2-H), 2.70 (2H, d, *J* 7.0, 5-H), 3.69 (1H, m, 4-H), 6.74 (1H, d, *J* 9.0, NH), 7.27 (2H, d, *J* 8.0, Ar-*ortho*-H(Ph)), 7.36 (1H, t, *J* 7.0, Ar-(Ph)-*para*-H), 7.46 (2H, t, *J* 7.5, Ar-(Ph)-*meta*-H), 7.57 (2H, d, *J* 8.0, Ar-*meta*-H(Ph)), 7.64 (2H, d, *J* 7.5, Ar-(Ph)-*ortho*-H), 12.01 (1H, s, CO<sub>2</sub>H);  $\delta_C$  (500 MHz, DMSO) 18.1 (1-CH<sub>3</sub>), 28.3 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 35.9 (2-C), 37.9 (3-C), 40.7 (5-C), 50.0 (4-C), 77.4 [(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)], 126.3, 126.5, 127.2, 128.9, 129.8 (Ar-CH), 137.7 (Ar-*ipso*-C(Ph)), 138.3 (Ar-*para*-C(Ph)), 140.1 (Ar-(Ph)-*ipso*-C), 155.2 (NCO), 177.2 (CO<sub>2</sub>H); *m/z* (+ESI) 406 ([MNa]<sup>+</sup>, 6%), 384 ([MH]<sup>+</sup>, 31), 328 (100), 284 (19); Found: [MH]<sup>+</sup>, 384.21691. C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub> requires *MH* 384.21693.

Figure 1 shows the structure of crystalline (2*R*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-4-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methylpentanoic acid measured by x-ray diffraction. The crystals comprise the following unit cell dimensions, measured by 100 K:

58

48

|                             |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|
| $a = 6.876(2) \text{ \AA}$  | $\alpha = 90^\circ$         |
| $b = 14.399(3) \text{ \AA}$ | $\beta = 105.458(10)^\circ$ |
| $c = 11.383(3) \text{ \AA}$ | $\gamma = 90^\circ$         |

**Alternative procedures (methods 1 to 5) for the preparation of 2(i-a):****General protocol for methods 1 to 5**

To a suspension of (*E*)-(*R*)-5-biphenyl-4-yl-4-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methylpent-2-enoic acid [2(ii-a)] (300 mg, 0.79 mmol) in degassed ethanol or methanol (6 ml) at room temperature a solution of transition metal catalyst (S/C ratio 100) and chiral ligand (S/C Ratio 100; 1.05 eq per metal) is added in degassed ethanol or methanol (4 ml). The solution is degassed using vacuum and a pressure of 10 or 15 bar hydrogen is applied for 24 h. The solvent is then removed *in vacuo* to provide the corresponding product

*Method 1:* Chiral ligand {(*R*)-1-[(*R*)-2-(2'-Dicyclohexylphosphinophenyl)-ferrocenyl]ethyl}di(bis-(3,5-trifluoromethyl)phenyl)phosphine = SL-W008-1; Transition metal catalyst {Bis(norbornadiene)rhodium(I) tetrafluoroborate}; MeOH; 15 bar; Ratio 2(i-a) : 2(i-b) 89:11 (as determined by HPLC analysis).

*Method 2:* Chiral ligand {(*R*)-1-[(*R*)-2-(2'-Dicyclohexylphosphinophenyl)-ferrocenyl]ethyl}di(bis-(3,5-trifluoromethyl)phenyl)phosphine = SL-W008-1; Transition metal catalyst {Bis(norbornadiene)rhodium(I) tetrafluoroborate}; MeOH; 10 bar; Ratio 2(i-a) : 2(i-b) 89:11 (as determined by HPLC analysis).

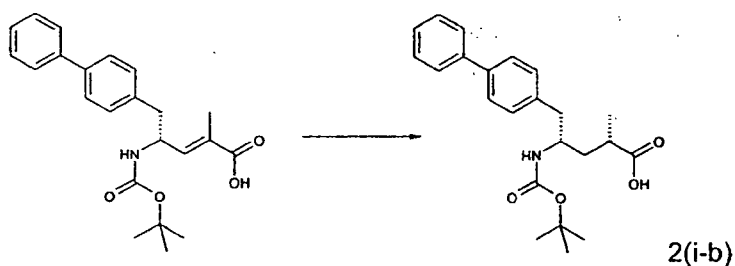
*Method 3:* Chiral ligand {(*R*)-1-[(*S*)-2-Diphenylphosphino]ferrocenyl}ethyl-di-*tert*-butylphosphine = SL-J002-1; Transition metal catalyst {diiodo(*p*-cymene)ruthenium(II) dimer}; EtOH; 15 bar; Ratio 2(i-a) : 2(i-b) 90:10 (as determined by HPLC analysis).

ja

**Method 4:** Chiral ligand  $\{(\alpha R, \alpha R)\text{-}2,2'\text{-bis}(\alpha\text{-}N,N\text{-dimethylaminophenylmethyl})\text{-}(S,S)\text{-}1,1'\text{-bis}[\text{di}(3,5\text{-dimethyl-4-methoxyphenyl})\text{phosphine}]\text{ferrocene} = \text{SL-M004-1}\}$ ; Transition metal catalyst  $\{\text{diiodo}(p\text{-cymene})\text{ruthenium(II) dimer}\}$ ; EtOH; 15 bar; Ratio 2(i-a) : 2(i-b) 99:1 (as determined by HPLC analysis).

**Method 5:** Chiral ligand  $\{(\alpha R, \alpha R)\text{-}2,2'\text{-bis}(\alpha\text{-}N,N\text{-dimethylaminophenylmethyl})\text{-}(S,S)\text{-}1,1'\text{-bis}[\text{di}(3,5\text{-dimethyl-4-methoxyphenyl})\text{phosphino}]\text{ferrocene} = \text{SL-M001-1}\}$ ; Transition metal catalyst  $\{\text{diiodo}(p\text{-cymene})\text{ruthenium(II) dimer}\}$ ; EtOH; 15 bar; Ratio 2(i-a) : 2(i-b) 98:2 (as determined by HPLC analysis).

**(2*S*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-4-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methylpentanoic acid [2(i-b)]**

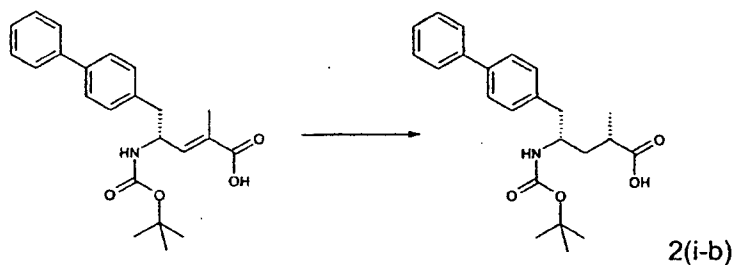


To a suspension of  $(E)\text{-}(R)\text{-}5\text{-biphenyl-4-yl-4-}t\text{-butoxycarbonylamino-2-methylpent-2-enoic acid [2(ii-a)]$  (10 g, 26.1 mmol) in degassed ethanol (90 ml) is added a solution of diiodo(*p*-cymene)ruthenium(II) dimer (0.156 g, 0.16 mmol) and  $(\alpha S, \alpha S)\text{-}2,2'\text{-bis}(\alpha\text{-}N,N\text{-dimethylaminophenylmethyl})\text{-}(R,R)\text{-}1,1'\text{-bis}[\text{di}(3,5\text{-dimethyl-4-methoxyphenyl})\text{phosphine}]\text{ferrocene}$  (= Mandyphos SL-M004-2) (0.348 g, 0.33 mmol) in degassed ethanol (30 ml) portion wise over the entire reaction time of 5 days. The solution is degassed using vacuum and a pressure of 5.5 bar hydrogen is applied. The mixture is heated to 60 °C and stirred at this temperature for 5 days. The vessel is then purged with nitrogen. The solvent is removed *in vacuo*. The resulting solid is dissolved in isopropyl acetate (34 ml) and heated to reflux. An heptane fraction (68 ml) is added and the mixture is cooled to room temperature. The solid is collected by filtration and washed with

60

an heptane-isopropyl acetate 2 : 1 mixture (20 ml). The solid is dried overnight at 50 °C under 1-50 mbar vacuum to afford the title compound [Ratio 2(i-a) : 2(i-b) 6 : 94, as determined by HPLC analysis] as a grey solid.  $\delta_H$  (500 MHz; DMSO) 1.06 (3H, d,  $J$  7.0, 1-CH<sub>3</sub>), 1.32 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.42 (1H, m, 3-H<sub>A</sub>), 1.78 (1H, m, 3-H<sub>B</sub>), 2.39 (1H, m, 2-H), 2.73 (2H, d,  $J$  7.0, 5-H), 3.73 (1H, m, 4-H), 6.75 (1H, d,  $J$  9.5, NH), 7.29 (2H, d,  $J$  8.0, Ar-ortho-H(Ph)), 7.35 (1H, t,  $J$  7.0, Ar-(Ph)-para-H), 7.46 (2H, t,  $J$  7.5, Ar-(Ph)-meta-H), 7.57 (2H, d,  $J$  8.0, Ar-meta-H(Ph)), 7.64 (2H, d,  $J$  7.5, Ar-(Ph)-ortho-H), 12.01 (1H, s, CO<sub>2</sub>H);  $\delta_C$  (500 MHz, DMSO) 16.2 (1-CH<sub>3</sub>), 28.2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 35.7 (2-C), 37.9 (3-C), 40.7 (5-C), 49.2 (4-C), 77.4 [(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)], 126.3, 126.5, 127.2, 128.9, 129.7 (Ar-CH), 137.8 (Ar-ipso-C(Ph)), 138.4 (Ar-para-C(Ph)), 140.1 (Ar-(Ph)-ipso-C), 155.3 (NCO), 177.6 (CO<sub>2</sub>H);  $m/z$  (+ESI) 406 ([MNa]<sup>+</sup>, 4%), 384 ([MH]<sup>+</sup>, 44), 328 (100), 284 (22); Found: [MH]<sup>+</sup>, 384.21696. C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub> requires  $MH$  384.21693.

**(2*S*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-4-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methylpentanoic acid [2(i-b)] (method 2)**



To a suspension of (*E*)-(*R*)-5-biphenyl-4-yl-4-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methylpent-2-enoic acid [2(ii-a)] (20 g, 52 mmol) in degassed ethanol (100 ml) is added a solution of diiodo(*p*-cymene)ruthenium(II) dimer (0.215 g, 0.22 mmol) and ( $\alpha$ *S*, $\alpha$ *S*)-2,2'-bis( $\alpha$ -*N,N*-dimethylaminophenylmethyl)-(*R,R*)-1,1'-bis[di(3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphine]ferrocene (= Mandyphos SL-M004-2) (0.50 g, 0.47 mmol) in degassed ethanol (15 ml). The solution is degassed using vacuum and a pressure of 20 bar hydrogen is applied. The mixture is stirred at

61

25 °C for 15 h. The vessel is then purged with nitrogen. The solvent is removed *in vacuo*. The resulting solid is dried overnight at 50 °C under 1-50 mbar vacuum to afford the title compound [Ratio 2(i-a) : 2(i-b) 7 : 93, as determined by HPLC analysis].

**Alternative procedures (methods 1' to 8') for the preparation of 2(i-b):**

**General protocol for methods 1' to 8'**

To a suspension of (*E*)-(*R*)-5-biphenyl-4-yl-4-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methylpent-2-enoic acid [2(ii-a)] (300 mg, 0.79 mmol) in degassed ethanol or methanol (6 ml) at room temperature a solution of transition metal catalyst (S/C ratio 100) and chiral ligand (S/C Ratio 100; 1.05 eq per metal) is added in degassed ethanol or methanol (4 ml). The solution is degassed using vacuum and a pressure of 15 bar hydrogen is applied for 24 h. The solvent is then removed *in vacuo* to provide the corresponding product.

*Method 1'*: Chiral ligand {(*R*)-*N,N'*-Dimethyl-7,7'-bis(diphenylphosphino)-3,3',4,4'-tetrahydro-8,8'-bi-2*H*-1,4-benzoxazine} = Solphos SL-A001-1; Transition metal catalyst {Bis(norbornadiene)rhodium(I) tetrafluoroborate}; MeOH; 15 bar; Ratio 2(i-a) : 2(i-b) 26:74 (as determined by HPLC analysis).

*Method 2'*: Chiral ligand {(*R*)-1-[(*S*)-2-Dicyclohexylphosphino]ferrocenyl]ethyldicyclohexylphosphine} = SL-J003-1; Transition metal catalyst {Bis(norbornadiene)rhodium(I) tetrafluoroborate}; EtOH; 15 bar; Ratio 2(i-a) : 2(i-b) 34:66 (as determined by HPLC analysis).

*Method 3'*: Chiral ligand {(*R*)-1-[(*S*)-2-Dicyclohexylphosphino]ferrocenyl]ethyldi-*tert*-butylphosphine} = SL-J009-1; Transition metal catalyst {Bis(norbornadiene)rhodium(I) tetrafluoroborate}; MeOH; 15 bar; Ratio 2(i-a) : 2(i-b) 35:65 (as determined by HPLC analysis).

SC

*Method 4'*: Chiral ligand  $\{(\alpha R, \alpha R)\text{-}2,2'\text{-bis}(\alpha\text{-}N,N\text{-dimethylaminophenylmethyl})\text{-}(S,S)\text{-}1,1'\text{-bis}[\text{di}(3,5\text{-dimethyl-4-methoxyphenyl})\text{phosphine}]\text{ferrocene} = \text{SL-M004-1}\}$ ; Transition metal catalyst  $\{\text{Bis}(\text{norbornadiene})\text{rhodium(II) tetrafluoroborate}\}$ ; MeOH; 15 bar; Ratio 2(i-a) : 2(i-b) 27:73 (as determined by HPLC analysis).

*Method 5'*: Chiral ligand  $\{((S)\text{-}1\text{-}[(S)\text{-}2\text{-}(2'\text{-Diphenylphosphinophenyl})\text{ferrocenyl}]\text{ethyl}\text{di}(\text{bis-3,5-trifluoromethylphenyl})\text{phosphine} = \text{SL-W001-2})\}$ ; Transition metal catalyst  $\{\text{Bis}(\text{norbornadiene})\text{rhodium(II) tetrafluoroborate}\}$ ; MeOH; 15 bar; Ratio 2(i-a) : 2(i-b) 27:73 (as determined by HPLC analysis).

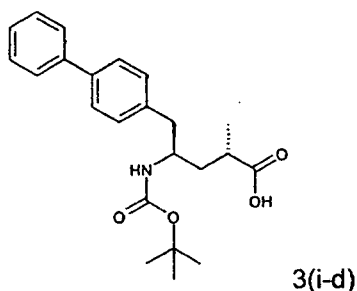
*Method 6'*: Chiral ligand  $\{(R)\text{-}1\text{-}[(R)\text{-}2\text{-}(2'\text{-Diphenylphosphinophenyl})\text{ferrocenyl}]\text{ethyl}\text{dicyclohexylphosphine} = \text{SL-W003-1})\}$ ; Transition metal catalyst  $\{\text{Bis}(\text{norbornadiene})\text{rhodium(II) tetrafluoroborate}\}$ ; MeOH; 15 bar; Ratio 2(i-a) : 2(i-b) 33:67 (as determined by HPLC analysis).

*Method 7'*: Chiral ligand  $\{(\alpha R, \alpha R)\text{-}2,2'\text{-bis}(\alpha\text{-}N,N\text{-dimethylaminophenylmethyl})\text{-}(S,S)\text{-}1,1'\text{-bis}(\text{dicyclohexylphosphino})\text{ferrocene} = \text{SL-M002-1})\}$ ; Transition metal catalyst  $\{\text{diiodo}(p\text{-cymene})\text{ruthenium(II) dimer}\}$ ; EtOH; 15 bar; Ratio 2(i-a) : 2(i-b) 25:75 (as determined by HPLC analysis).

*Method 8'*: Chiral ligand  $\{(\alpha S, \alpha S)\text{-}2,2'\text{-bis}(\alpha\text{-}N,N\text{-dimethylaminophenylmethyl})\text{-}(R,R)\text{-}1,1'\text{-bis}[\text{di}(3,5\text{-dimethyl-4-methoxyphenyl})\text{phosphine}]\text{ferrocene} = \text{SL-M004-2})\}$ ; Transition metal catalyst  $\{\text{diiodo}(p\text{-cymene})\text{ruthenium(II) dimer}\}$ ; EtOH; 15 bar; Ratio 2(i-a) : 2(i-b) 6:94 (as determined by HPLC analysis).

### Example 3

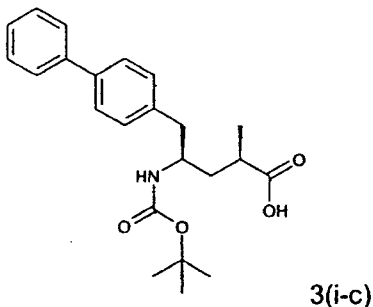
**(2S,4R)-5-biphenyl-4-yl-4-tert-butoxycarbonylamino-2-methylpentanoic acid [3(i-d)]**



To a suspension of (*E*)-(*S*)-5-biphenyl-4-yl-4-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methylpent-2-enoic acid 3(ii-b) (10 g, 26.2 mmol) and triethylamine (3.6 ml, 26.2 mmol) in isopropyl acetate is added palladium on carbon (1 g, 10 % loading). Hydrogen atmosphere is then applied for 5 h. Upon filtering off the catalyst, the solvent is removed *in vacuo* to give the title compound {3(i-d) : 3(i-c) 80:20 ratio; 3(i-d) : 3(i-c) 99.9 : 0.1 ratio upon recrystallization; as determined by HPLC analysis}.

Recrystallization: 94.5 g of a 80 : 20 mixture of 3(i-d) : 3(i-c) is suspended in isopropyl acetate (190 ml) and heated to reflux to give a solution. Heptane fraction (378 ml) is added and the mixture is cooled to room temperature. The material is collected by filtration and washed with 180 ml Heptane/Isopropyl acetate (2:1) to give a 91.7 : 8.3 mixture of 3(i-d) : 3(i-c). This mixture is suspended again in isopropyl acetate (280 ml) and heated to reflux. Heptane fraction (560 ml) is added and the mixture cooled to room temperature. The material is collected by filtration and washed with 180 ml Heptane/Isopropyl acetate (2:1) to give a 99.9 : 0.1 mixture of 3(i-d) : 3(i-c).  $\delta_H$  (400 MHz; DMSO) 1.07 (3H, d, *J* 7.1, 1-CH<sub>3</sub>), 1.34 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.37 (1H, m, 3-H<sub>A</sub>), 1.76 (1H, m, 3-H<sub>B</sub>), 2.43 (1H, m, 2-H), 2.69 (2H, d, *J* 6.8, 5-H), 3.68 (1H, m, 4-H), 6.72 (1H, d, *J* 8.8, NH), 7.25 (2H, d, *J* 8.2, Ar-*ortho*-H(Ph)), 7.34 (1H, m, Ar-(Ph)-*para*-H), 7.45 (2H, m, Ar-(Ph)-*meta*-H), 7.57 (2H, d, *J* 8.2, Ar-*meta*-H(Ph)), 7.64 (2H, d, *J* 7.9, Ar-(Ph)-*ortho*-H), 11.97 (1H, s, CO<sub>2</sub>H); *m/z* (+ESI) 384 ([MH]<sup>+</sup>, 66 %), 328 (100), 284 (12).

**(2R,4R)-5-biphenyl-4-yl-4-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methylpentanoic acid [3(i-c)]**



To a suspension of (*E*)-(*S*)-5-biphenyl-4-yl-4-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methylpent-2-enoic acid 3(ii-b) (10 g, 26.2 mmol) in degassed ethanol (80 ml) at 40 °C is added a solution of diiodo(*p*-cymene)ruthenium(II) dimer (125 mg) and (*αR,αR*)-2,2'-bis(*α-N,N*-dimethylaminophenylmethyl)-(*S,S*)-1,1'-bis[di(3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphine]-ferrocene (290 mg) in degassed ethanol (20 ml). The solution is degassed using vacuum and a pressure of 5.5 bar hydrogen is applied. The mixture is stirred at 40 °C for 24 h. The vessel is then purged with nitrogen. The solution concentrated *in vacuo* to afford the title compound {3(i-d) : 3(i-c) 8:92 ratio; as determined by HPLC analysis}.

$\delta_H$  (400 MHz; DMSO) 1.04 (3H, d, *J* 8.0), 1.32 (9H, s), 1.41 (1H, m), 1.76 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.70 (1H, m), 6.69 (1H, d, *J* 8.0), 7.23 (2H, d, *J* 8.0), 7.32 (1H, m), 7.43 (2H, t, *J* 8.0), 7.54 (2H, d, *J* 8.0), 7.60 (2H, d, *J* 8.0), 12.01 (1H, s); *m/z* (-ESI) 382 ([*M-H*]<sup>-</sup>, 100), 308 (8).

**HPLC Conditions:**

Column: HP Hypersil, BDS-C 18, 5  $\mu$ m, 125 x 4.6 mm. Mobile Phase A (H<sub>2</sub>O + 0.1 % trifluoroacetic acid); Mobile Phase B (acetonitrile + 0.1 % trifluoroacetic acid). Gradient: 0 min (99 % A; 1 % B); 10 min (100 % B); 12 min (100 % B). Flow rate: 1 ml min<sup>-1</sup>. Wavelength: 254 nm.

65

## Retention times:

|                  |          |
|------------------|----------|
| 2R,4S = 2(i-a):  | 11.6 min |
| 2S,4R = 3(i-d):  | 11.6 min |
| 2S,4S = 2(i-b) : | 13.2 min |
| 2R,4R = 3(i-c):  | 13.2 min |
| R = 2(ii-a):     | 13.6 min |
| S = 3(ii-b):     | 13.6 min |

## Claims

1. A process for producing a compound according to formula (i),

(i)

or salt thereof,

wherein R1 and R1' independently are hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group,

comprising reacting a compound according to formula (ii)

(ii)

or salt thereof,

wherein R1, R1' and R2 are defined as above,

with hydrogen in the presence of a transition metal catalyst and a chiral ligand, wherein the transition metal is selected from group 7, 8 or 9 of the periodic table.

67

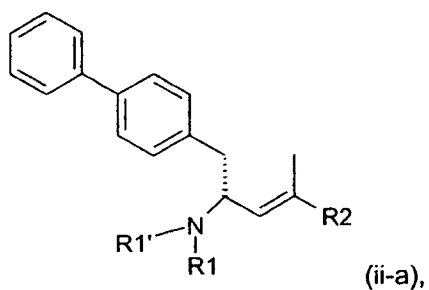
2. A process according to claim 1, wherein the reaction is carried out as a homogenous catalysis.
3. A process according to claim 1 or 2, wherein the transition metal catalyst comprises rhodium or ruthenium.
4. A process according to any of the preceding claims, wherein the transition metal catalyst comprises a dimer complex, preferably a dimer ruthenium complex.
5. A process according to any of the preceding claims, wherein the transition metal catalyst comprises  $[RuI_2(p\text{-cymene})]_2$ .
6. A process according to any of claims 1 to 3, wherein the transition metal catalyst comprises  $Rh(nbd)_2BF_4$ .
7. A process according to any of the preceding claims, wherein the chiral ligand is a chiral phosphine.
8. A process according to any of the preceding claims, wherein the chiral ligand is a chiral ferrocene.
9. A process according to any of the preceding claims, wherein the chiral ligand is a Mandyphos ligand, a Walphos ligand, a Josiphos ligand or a Solphos ligand.
10. A process according to any of the preceding claims, wherein the chiral ligand is selected from Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M002-1, Mandyphos SL-M004-1, Mandyphos SL-M004-2, Josiphos SL-J002-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, Walphos SL-W008-1 or Solphos SL-A001-1.

11. A process according to claim to 3, wherein the transition metal catalyst comprises rhodium and wherein the chiral ligand is selected from Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, Walphos SL-W008-1 or Solphos SL-A001-1.
12. A process according to claim 11 wherein the transition metal catalyst comprises  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$ .
13. A process according to claims 11 or 12, wherein the chiral ligand is Walphos SL-W008-1.
14. A process according to claim 3, wherein the transition metal catalyst comprises ruthenium and wherein the chiral ligand is selected from Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M002-1, Mandyphos SL-M004-1 Mandyphos SL-M004-2 or Josiphos SL-J002-1.
15. A process according to claim 14 wherein the transition metal catalyst comprises  $[\text{Ru}_2(\text{p-cymene})]_2$ .
16. A process according to claims 14 or 15, wherein the chiral ligand is selected from Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M004-1 or Josiphos SL-J002-1.
17. A process according to claims 14 or 15, wherein the chiral ligand is Mandyphos SL-M004-2.
18. A process according to claims 14 or 15, wherein the chiral ligand is Mandyphos SL-M004-1.

19. A process according to any of the preceding claims, wherein the molar ratio of the compound of formula (ii), or salt thereof, to "active catalyst" (S/C) is 100 or higher, preferably from 1 000 to 30 000.
20. A process according to any of the preceding claims, wherein a hydrogen pressure of from 5 bar to 25 bar is applied.
21. A process according to any of the preceding claims, wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protective group selected from the group consisting of C<sub>1-6</sub>alkyl which is mono-, di- or trisubstituted by C<sub>6-10</sub>aryl, wherein the aryl ring is unsubstituted or substituted by one, two or three, residues selected from the group consisting of C<sub>1-7</sub>alkyl, hydroxy, C<sub>1-7</sub>alkoxy, halogen, nitro, cyano and CF<sub>3</sub>; C<sub>6-10</sub>aryl-C<sub>1-6</sub>alkyl, cumyl, phenyl-C1-C2-alkoxycarbonyl, allyl, cinnamyl, 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), benzyloxymethyl (BOM), pivaloyloxymethyl (POM), trichloroethoxycarbonyl (Troc), 1-adamantyloxycarbonyl (Adoc), C<sub>1-10</sub>alkenyloxycarbonyl, silyl, sulfonyl, sulfenyl, succinimidyl, C<sub>2-6</sub>alkanoyl, C<sub>6-10</sub>aryl-carbonyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy-carbonyl and C<sub>6-10</sub>aryl-C<sub>1-6</sub>alkoxycarbonyl.
22. A process according to any of the preceding claims, wherein R1 is a t-butoxycarbonyl group.
23. A process according to any of the preceding claims, wherein R2 is -COOH or -COOR<sub>3</sub>, wherein R<sub>3</sub> is C<sub>1-6</sub>alkyl.
24. A process according to any of the preceding claims, wherein a compound according to formula (ii-a), or salt thereof, is reacted:

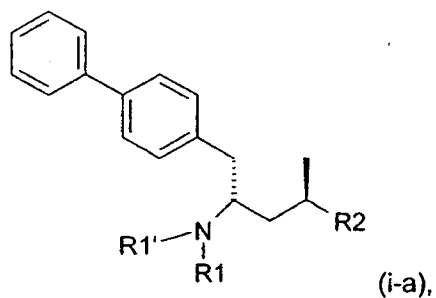
20

60



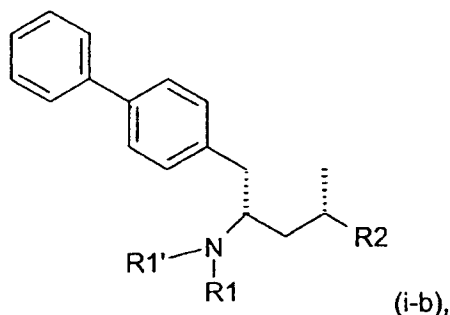
wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group.

25. A process according to claim 24, wherein a compound according to formula (i-a), or salt thereof, is produced:



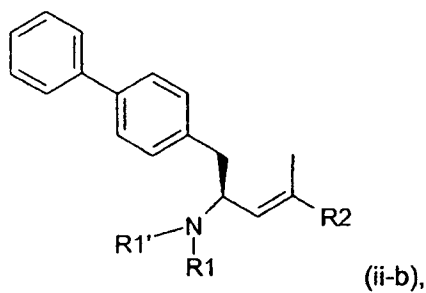
wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group.

26. A process according to claim 24, wherein a compound according to formula (i-b), or salt thereof, is produced:



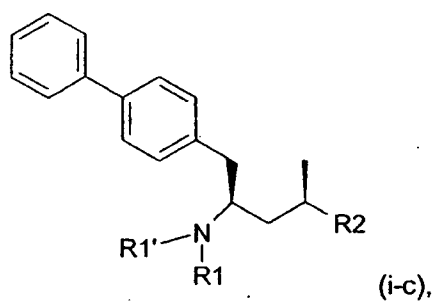
wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group.

27. A process according to claim 24, wherein a composition comprising compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, is produced and wherein the molar ratio of compounds according to formula (i-a) to compounds according to formula (i-b) is at least 88 : 12.
28. A process according to claim 24, wherein a composition comprising compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, is produced and wherein the molar ratio of compounds according to formula (i-b), or salts thereof, to compounds according to formula (i-a), or salts thereof, is at least 65 : 35.
29. A process according to claim 27, wherein the compounds according to formula (i-a), or salts thereof, are separated from the composition by means of crystallisation.
30. A process according to claim 29, wherein isopropylacetate and heptane are used as solvents.
31. A process according to any of the preceding claims, wherein a compound according to formula (ii-b), or salt thereof, is reacted:



wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or ester group.

32. A process according to claim 31, wherein a compound according to formula (i-c), or salt thereof, is produced:

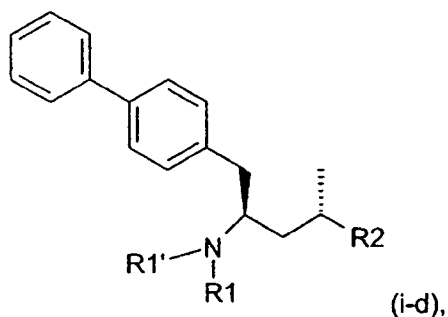


wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group.

33. A process according to claim 31, wherein a compound according to formula (i-d), or salt thereof, is produced:

73

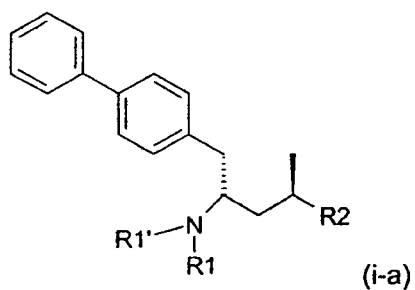
63



wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group.

34. A process according to claim 31, wherein a composition comprising compounds according to formulae (i-c) and (i-d), or salts thereof, is produced and wherein the molar ratio of compounds according to formula (i-c), or salts thereof, to compounds according to formula (i-d), or salts thereof, is at least 88 : 12.

35. A compound according to formula (i-a)

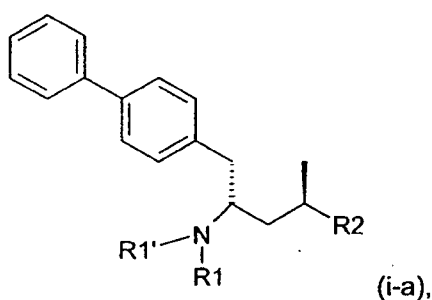


or salt thereof,  
in crystalline form,

wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group.

24

36. A compound according to claim 35, wherein the crystal system is monoclinic.
37. A compound according to claim 36, wherein the space group is P21.
38. A compound according to formula (i-a),

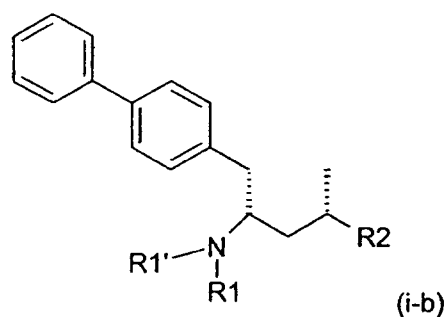
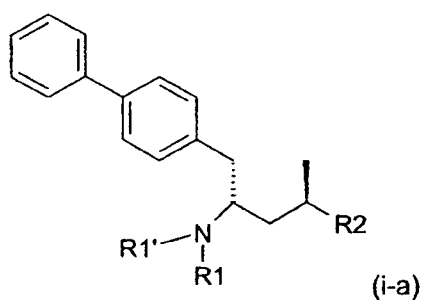


or salt thereof,

wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group, provided that it is not the ethyl ester if R1 is BOC and R1' is hydrogen.

39. A compound according to claims 36 to 39, wherein R2 is COOH.
40. A process according to claims 1 to 35, wherein the compound according to formula (i), or salt thereof, is further reacted to obtain an NEP-inhibitor or a prodrug thereof.
41. A process according to claims 1 to 35, wherein the compound according to formula (i), or salt thereof, is further reacted to obtain an NEP-inhibitor or a prodrug thereof, comprising a  $\gamma$ -amino- $\delta$ -biphenyl- $\alpha$ -methylalkanoic acid, or acid ester, backbone.

42. A process according to claims 40 or 41, wherein the NEP-inhibitor is N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl)-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid or a salt or a prodrug thereof.
43. A process according to claims 40 or 41, wherein the NEP-inhibitor prodrug is N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl)-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester or a salt thereof.
44. A composition comprising compounds according to formula (i-a) and (i-b),



or salts thereof,

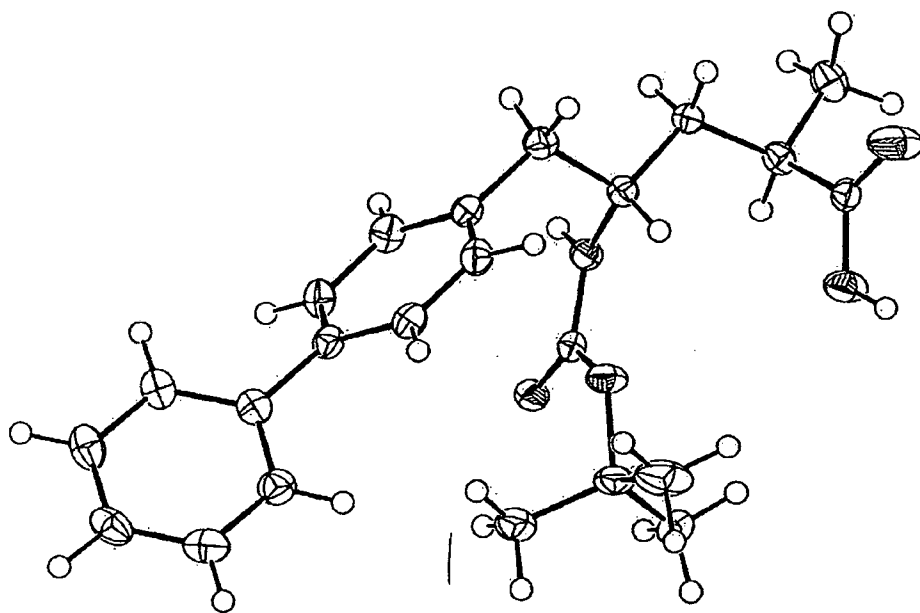
wherein the molar ratio (i-a) to (i-b) is at least 88 : 12 and wherein R1 and R1' independently are hydrogen or an amine protecting group. and R2 is a carboxyl group or an ester group.

45. The composition according to claim 44 wherein R<sub>2</sub> is COOH.

76

46. Use of a transition metal catalyst and a chiral ligand in the synthesis of a NEP inhibitor, or a prodrug thereof, wherein the transition metal is selected from group 7, 8 or 9 of the periodic table.
47. Use according to claim 46, wherein the NEP inhibitor, or a prodrug thereof, comprises a  $\gamma$ -amino- $\delta$ -biphenyl- $\alpha$ -methylalkanoic acid, or acid ester, backbone.
48. Use according to claim 47, wherein the transition metal catalyst and the chiral ligand are used in a hydrogenation step.
49. Use according to claim 48 wherein the reaction gives two diastereomers having a diastereomeric ratio of at least 88 : 12.
50. Use according to any of claims 47 to 49, wherein the NEP-inhibitor prodrug is N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl)-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, or a salt thereof.

Figure 1



88

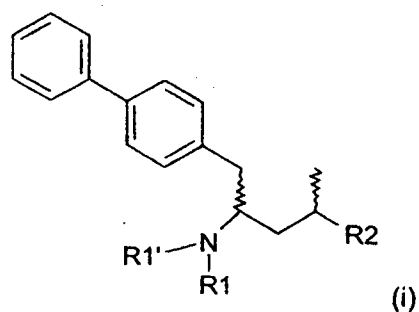
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDO 4-AMINO-BUTIRICO  
BIARIL-SUBSTITUIDO O DERIVADOS DEL MISMO Y SU USO EN LA  
PRODUCCION DE INHIBIDORES DE ENDOPEPTIDASA NEUTRA  
(NEP)

5

DESCRIPCION DE LA INVENCION

La invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (i),

10



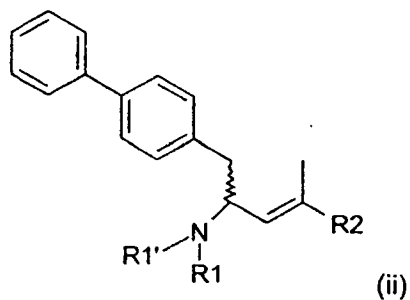
15

o una sal del mismo,

en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina, y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster, que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula

20

(ii),



25

o una sal del mismo,  
en donde R1 y R1' son como se definieron anteriormente, con  
hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición y un  
ligando quiral, en donde el metal de transición se selecciona del  
5 grupo 7, 8 ó 9 de la tabla periódica.

Además, la invención se refiere a productos que se obtienen a  
través de dicho procedimiento y a su uso en la producción de  
inhibidores de NEP. Más aún, la invención se refiere al uso de un  
catalizador de metal de transición en la preparación de inhibidores  
10 de NEP o profármacos de los mismos, en particular inhibidores de  
NEP que comprenden una estructura de base de ácido  $\gamma$ -amino- $\delta$ -  
bifenil- $\alpha$ -metilalcanoico, o éster ácido.

Los péptidos natriuréticos atriales endógenos (ANP), también  
denominados factores natriuréticos atriales (ANF) tienen funciones  
15 diuréticas, natriuréticas y vasorelajantes en mamíferos. Los péptidos  
ANP naturales son metabólicamente inactivados, en particular, a  
través de una enzima de degradación, la cual ha sido reconocida por  
corresponder al enzima, endopeptidasa neutra (NEP, EC 3.4.24.11),  
también responsable de, por ejemplo, la inactivación metabólica de  
20 encefalinas.

En la técnica se conocen derivados de ácido fosfónico biaril-  
substituido por ser útiles como inhibidores de endopeptidasa neutra  
(NEP), por ejemplo, como inhibidores de la enzima de degradación  
ANF en mamíferos, con el fin de prolongar y potenciar las  
25 propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras de ANF en

mamíferos inhibiendo su degradación a metabolitos menos activos. Los inhibidores de NEP de esta manera son particularmente útiles para el tratamiento de condiciones y trastornos responsivos de la inhibición de endopeptidasa neutra (EC 3.3.24.11), particularmente

5 trastornos cardiovasculares tales como hipertensión, insuficiencia renal incluyendo edema y retención de sal, edema pulmonar y falla cardíaca congestiva.

Son conocidos los procedimientos para preparar inhibidores de NEP. Estos procedimientos usualmente comprenden un paso de

10 hidrogenación con un catalizador de paladio sobre carbón:

US 5 217 996 describe derivados amida de ácido 4-amino-butírico biaril-substituido, los cuales son útiles como inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), por ejemplo, como inhibidores de la enzima de degradación ANF en mamíferos. US 5 217 996 describe

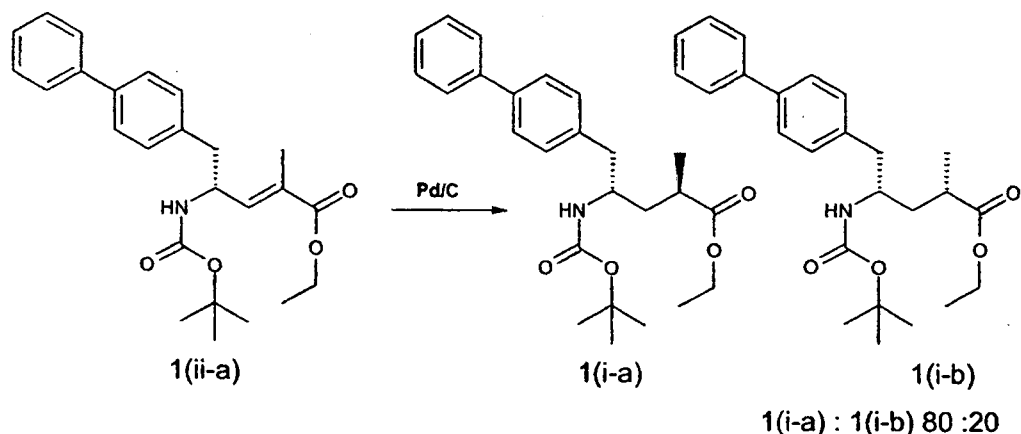
15 éster etílico del ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico como una modalidad preferida. En la preparación de dicho compuesto, se hidrogena éster etílico del ácido N-t-butoxicarbonil-(4R)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metil-2-butanoico 1(ii-a) (4.2 g) en presencia de paladio sobre

20 carbón para dar éster etílico del ácido N-t-butoxicarbonil-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2-metil-butanoico como una mezcla de 80:20 de diaestereómeros 1(i-a):1(i-b),

21

4

5



US 5 250 522 describe derivados de aminoácido fosfonometil-  
 10 biaril-substituido, los cuales muestran actividad inhibidora de NEP. Una modalidad preferida es éster etílico del ácido (S)-5-(bifenil-4-il)-4-[(dimetilfosfonometil)-amino]-2-pentenoico. En un paso intermediario de la preparación de dicho inhibidor de NEP, se hidrogena éste etílico del ácido (S)-4-(t-butoxicarbonilamino)-5-  
 15 (bifenil-4-il)-pentenoico con un catalizador de paladio sobre carbón para producir éste etílico del ácido (S)-4-(t-butoxicarbonilamino)-5-(bifenil-4-il)-pentenoico.

Varios inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP) de dipéptido de ácido dicarboxílico se describen en G.M. Kasander et al., J. Med.  
 20 Chem. 1995, 38, 1689-1700, "Dicarboxylic Acid Dipeptide Neutral Endopeptidase Inhibitors" (Inhibidores de Endopeptidasa Neutra de Dipéptido de Acido Dicarboxílico). En la preparación de dichos inhibidores ocurre una hidrogenación catalizada por paladio.

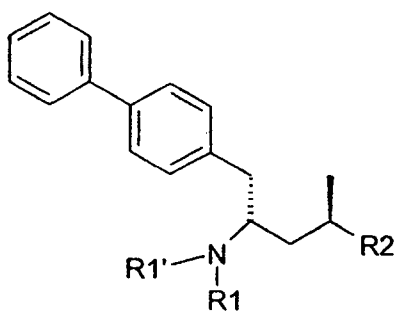
Es un objeto de la presente invención proporcionar un paso de  
 25 hidrogenación alternativo en un procedimiento para producir

inhibidores de NEP o sus profármacos, en particular es un objeto proporcionar un procedimiento alternativo para producir compuestos de acuerdo con la fórmula (i), o sus sales, los cuales pueden ser utilizados como intermediarios en la preparación de inhibidores de NEP, o sus profármacos, en particular inhibidores de NEP que comprenden una estructura de base de ácido  $\gamma$ -amino- $\delta$ -bifenil- $\alpha$ -metilalcanoico, o éster ácido.

Es un objeto más proporcionar un procedimiento en donde se puedan evitar vehículos heterogéneos.

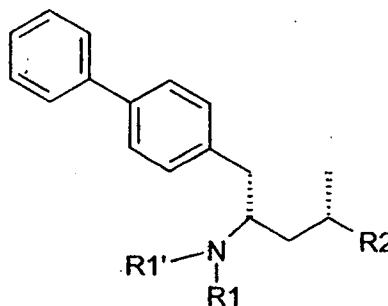
Es un objeto adicional proporcionar un procedimiento para producir compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sus sales, en donde R1, R1' y R2 son como se definió anteriormente, teniendo una alta relación diaestereomérica, de preferencia más de 88:12,

15



(i-a)

20



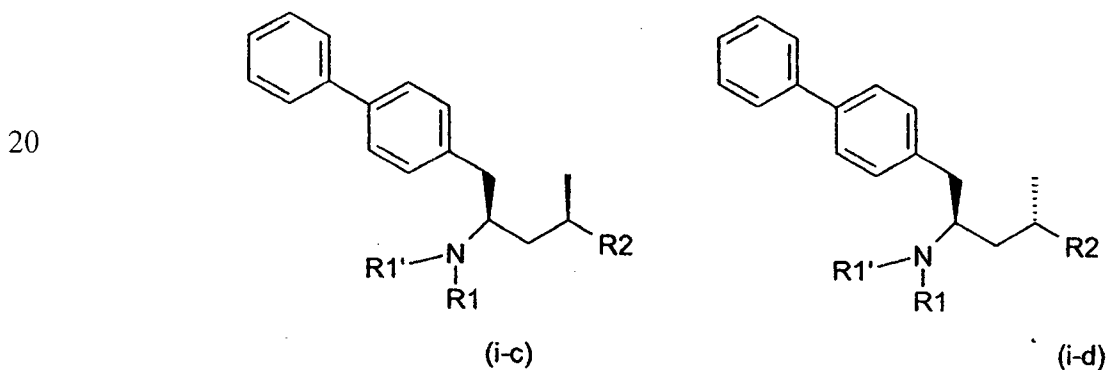
(i-b)

Es otro objeto más proporcionar un procedimiento para obtener una alta relación diaestereomérica de los compuestos de la acuerdo con la fórmula (i-a), o sus sales, a compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sus sales, preferiblemente mayor que 88:12; muy preferiblemente mayor que 90:10. También es otro objeto

proporcionar un procedimiento en donde los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sus sales, puedan ser completamente removidos y los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sus sales, puedan ser provistos en forma pura.

5 Otro objeto más es proporcionar un procedimiento para obtener una relación diaestereomérica de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sus sales, a los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sus sales, mayor que 88:12, de preferencia más de 90:10. También otro objeto adicional es proporcionar un  
10 procedimiento en donde los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sus sales, puedan ser completamente removidos y los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sus sales, puedan ser provistos en forma pura.

Otro objeto es proporcionar un procedimiento para producir  
15 compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-c) y (i-d), o sus sales, en donde R1, R1' y R2 son como se definió anteriormente, teniendo una alta relación diaestereomérica, preferiblemente más de 88:12,

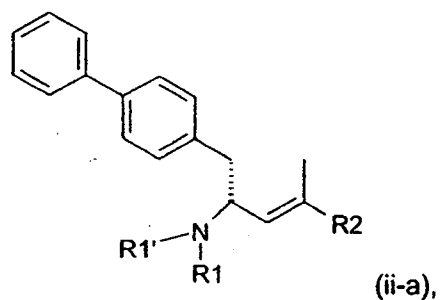


25 Un objeto más es proporcionar un procedimiento para obtener

una relación diaestereomérica de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-c), o sus sales, a compuesto de acuerdo con la fórmula (i-d), o sus sales, mayor que 88:12, preferiblemente más de 90:10. También es otro objeto más proporcionar un procedimiento en donde  
 5 los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-c), o sus sales, puedan ser completamente removidos y los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-d), o sus sales, puedan ser provistos en forma pura.

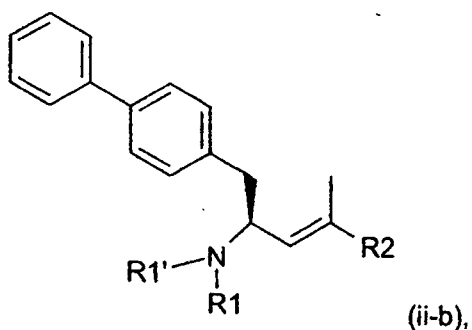
Otro objeto más es proporciona un paso de hidrogenación en un procedimiento para producir inhibidores de NEP o sus profármacos,  
 10 en particular inhibidores de NEP, que comprende una estructura de base de ácido  $\gamma$ -amino- $\delta$ -bifenil- $\alpha$ -metilalcanoico, o éster ácido, en donde el paso de hidrogenación de preferencia tiene un alto rendimiento y de preferencia conduce productos que tienen un alto grado de pureza, de preferencia productos en una relación  
 15 diaestereomérica mayor que 88:12.

Los objetos de la presente invención pueden ser obtenidos utilizando un catalizador específico y un ligando quiral específico en un paso de hidrogenación en la producción de un inhibidor de NEP, en particular un inhibidor de NEP que comprenda una estructura de  
 20 base de ácido  $\gamma$ -amino- $\delta$ -bifenil- $\alpha$ -metilalcanoico, o éster ácido. Preferiblemente, se utilizan un catalizador específico y un ligando quiral específico en una reacción de hidrogenación de compuestos de acuerdo con la fórmula (ii), o sus sales, particularmente, en una reacción de hidrogenación de compuestos de acuerdo con la fórmula  
 25 (ii-a), o sus sales,



en donde R1, R1' y R2 son como se definieron anteriormente.

En una modalidad más, se utilizan un catalizador específico y un ligando quiral específico en una reacción de hidrogenación de los compuestos de acuerdo con la fórmula (ii-b),

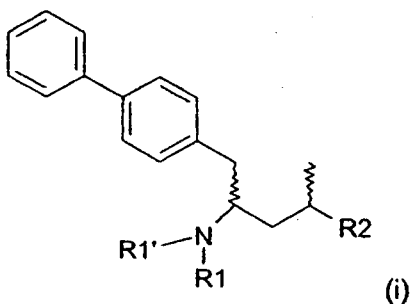


o sus sales,

en donde R1, R1' y R2 son como se definieron anteriormente.

Por lo tanto, la materia objeto de la presente invención es un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula

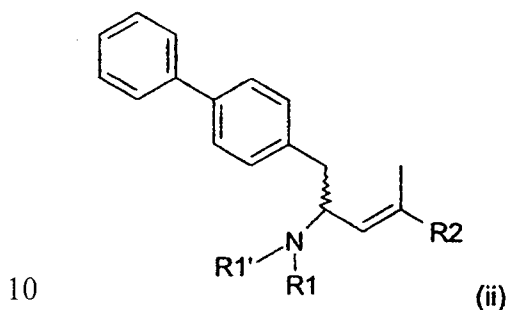
(i),



o sus sales,

en donde R1 y R1' independientemente son hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster, que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula

5 (ii),



o sus sales,

en donde R1, R1' y R2 son como se definieron anteriormente, con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición y un  
15 ligando quiral, en donde el metal de transición se selecciona del grupo 7, 8 ó 9 de la tabla periódica.

En las fórmulas (i) y (ii), el término "  " representa un enlace covalente, en donde la estereoquímica del enlace se determina ya sea como configuración (S) o como configuración R de  
20 dicho centro quiral.

Consecuentemente, los compuestos de acuerdo con la fórmula (ii), o sus sales, son compuestos quirales y se refieren a compuestos de acuerdo con la fórmula (ii-a), o sus sales, o compuestos de acuerdo con la fórmula (ii-b), o sus sales.

25 Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la fórmula (i),

o sus sales, y son compuestos quirales y se refieren a compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a), (i-b), (i-c) y (i-d), o sus sales.

La presente invención se refiere a un procedimiento para hidrogenar, de manera diaestereoselectiva, un compuesto de la fórmula (ii) en presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando quiral. El material de partida de la fórmula (ii) es quiral, por lo tanto, la capacidad quiral tanto del sustrato como del ligando afecta la diaestereoselectividad en un fenómeno denominado "doble diaestereodiferenciación", (inducción asimétrica doble "coincidente" y "desigual").

El grado de selectividad facial observada en la hidrogenación de un compuesto quiral de la fórmula (ii) en ausencia de cualquier otro elemento quiral es el grado de control de sustrato.

Si la selectividad facial del sustrato coincide con la selectividad facial del ligando (inducción asimétrica doble "coincidente"), la diaestereoselectividad de la hidrogenación con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando quiral puede aumentar. Pero, si la selectividad facial del sustrato no coincide con la selectividad facial del ligando (inducción asimétrica doble "desigual"), no se puede esperar una alta diaestereoselectividad.

Se ha descubierto que al emplear un procedimiento de acuerdo con la presente invención, la hidrogenación de un compuesto de la fórmula (ii) puede ser obtenida en una alta diaestereoselectividad sin considerar el grado de control de sustrato. Por lo tanto, aún cuando

el grado de control de substrato sea alto (por ejemplo, una relación diaestereomérica de hasta 80 a 20), el procedimiento de la presente invención proporciona medios para obtener cualquiera de los productos diaestereoméricos posibles con una alta diaestereoselectividad. De esta manera, ventajosamente, la presente invención permite la hidrogenación estereocontrolada de los compuestos de la fórmula (ii) sin considerar la estereoquímica del compuesto de partida de la fórmula (ii). El procedimiento descrito aquí de esta forma puede proporcionar cualquiera de (i-a), (i-b), (i-c) y (i-d) con un alto exceso diaestereomérico. Por consiguiente, al emplear el procedimiento de la presente invención, la hidrogenación de un compuesto de la fórmula (ii-a) puede conducir tanto a (i-a) como a (i-b) con un alto exceso diaestereomérico. Similarmente, la hidrogenación de un compuesto de la fórmula (ii-b) puede conducir tanto a (i-c) como a (i-d) con un alto exceso diaestereomérico.

Los compuestos de la fórmula (i) tienen una estructura de base de ácido  $\gamma$ -amino- $\delta$ -bifenil- $\alpha$ -metilalcanoico, o éster ácido. Son inhibidores de NEP conocidos, los cuales tienen una estructura de base de ácido  $\gamma$ -amino- $\delta$ -bifenil- $\alpha$ -metilalcanoico, o éster ácido, tal como ácido N-(3-carboxil-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metil-butanoico. Por lo tanto, la presente invención proporciona un aspecto asimétrico novedoso hacia la preparación de inhibidores de NEP. De manera importante, el aspecto procede con alto estereocontrol.

En las fórmula (i) y (ii) R1 y R1' son independientemente

hidrógeno o un grupo protector amina.

Se prefiere que R1 sea un grupo protector amina. Además se prefiere que R1' sea hidrógeno. Esto quiere decir que, en una modalidad preferida R1 es uno de los grupos protectores amina preferidos explicados más adelante, y R1' es hidrógeno. Alternativamente, R1 y R1' juntos pueden formar una estructura de anillo cíclico (y de esta manera forman un grupo protector amina cíclico bifuncional).

El término "grupo protector amina" comprende cualquier grupo que sea capaz de proteger reversiblemente la funcionalidad amino. Los grupos protectores amina adecuados son convencionalmente utilizados en la química de péptido y se describen en, por ejemplo, trabajos de referencia estándares tales como J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Cuarta Edición, Wiley, Nueva York 2007, en "The Peptides"; volumen 3 (editores: E. Gross y J. Mainhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, y en "*Methoden der organischen Chemie*" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4º edición, volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Los grupos protectores preferidos comprenden, por ejemplo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, el cual está mono-, di- o trisustituido por fenilo, tal como bencilo, (o) benzhidrilo o tritilo, en donde el anillo fenilo está no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, dos o

tres, residuos, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste de alquilo de  $C_1-C_7$ , hidroxilo, alcoxi de  $C_1-C_7$ , alcanoil-oxi de  $C_2-C_8$ , halógeno, nitro, ciano, y  $CF_3$ ; fenil- $C_1-C_2$ -alcoxicarbonilo; y alilo o cinamilo. Especialmente preferidos son benciloxycarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), benciloximetilo (BOM), pivaloil-oximetilo (POM), tricloroetoxycarbonilo (Troc), 1-adamantiloxycarbonilo (Adoc), pero también pueden ser bencilo, cumilo, benzhidrilo, tritilo, alilo, alqueniloxi de  $C_{1-10}$ , tal como aloc (aliloxycarbonilo). El grupo protector también puede ser sililo, como trialquilsililo, en especial trimetilsililo, ter-butil-dimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, trimetilsiletoximetilo (SEM), y también puede ser sulfonilo, tal como metansulfonilo, trifluorometansulfonilo y bencilsulfonilo, o sulfenilo, tal como bencensulfenilo.

R1 y/o R1' también pueden ser un grupo succinimidilo o un grupo acetal.

Ejemplos de R1 y/o R1' además incluyen alqueniloxi carbonilo de  $C_{1-10}$ , arilo de  $C_{6-10}$ -alquilo de  $C_{1-6}$ , y alquil-carbonilo de  $C_{1-6}$ , aril-carbonilo de  $C_{6-10}$ , alcoxi-carbonilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi-carbonilo de  $C_{1-6}$ , y arilo de  $C_{6-10}$ -alcoxicarbonilo de  $C_{1-6}$ . En una modalidad preferida, R1 es arilo de  $C_{6-10}$ -alcoxicarbonilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi-carbonilo de  $C_{1-6}$ , aliloxycarbonilo o arilo de  $C_{6-10}$ -alquilo de  $C_{1-6}$ , tal como bencilo, t-butoxicarbonilo (BOC).

En una modalidad particularmente preferida, R1 es t-butoxicarbonilo (BOC). Más preferido es que R1 sea t-butoxicarbonilo (BOC) y R1' es hidrógeno.

En otra modalidad particularmente preferida R1 y/o R1' es independientemente hidrógeno o se seleccionan de un grupo bencilo, un grupo succinimidilo, un grupo acetal, un grupo sililo o un grupo oxycarbonilo.

5 En otra modalidad más particularmente preferida R1 y/o R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C<sub>1-6</sub>, el cual está mono-, di- o trisustituido por arilo de C<sub>6-10</sub>, en donde el anillo arilo está no sustituido o sustituido por uno, dos o tres residuos  
 10 seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-7</sub>, halógeno, nitro, ciano y CF<sub>3</sub>; arilo de C<sub>6-10</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, cumilo, fenil-alcoxicarbonilo de C<sub>1-2</sub>, alilo, cinamilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), benciloximetilo (BOM), pivaloiloximetilo (POM), tricloroetoxycarbonilo (Troc), 1-  
 15 adamantiloxycarbonilo (Adoc), alqueniloxycarbonilo de C<sub>1-10</sub>, sililo, sulfonilo, sulfenilo, succinimidilo, alcanilo de C<sub>2-6</sub>, aril-carbonilo de C<sub>1-6-10</sub>, alcoxi-carbonilo de C<sub>1-6</sub> y arilo de C<sub>6-10</sub>-alcoxicarbonilo de C<sub>1-7</sub>.

En las fórmulas (i) y (ii), el término "grupo éster" comprende  
 20 cualquier éster de un grupo carboxilo generalmente conocido en la técnica; por ejemplo, grupos -COR<sub>3</sub>, en donde R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste de: alquilo de C<sub>1-6</sub>, tal como metilo, etilo o t-butilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, heterociclilo, tal como tetrahydrofurano, ariloxi de C<sub>6-10</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, tal como  
 25 benciloximetilo (BOM), sililo tal como trimetilsililo, t-butildimetilsililo

y t-butildifenilsililo, cinamilo, alilo, alquilo de  $C_{1-6}$ , el cual está mono-, di- o trisustituido por halógeno, sililo, ciano o arilo de  $C_{1-6}$ , en donde el anillo arilo está no sustituido o sustituido por uno, dos o tres residuos seleccionados del grupo que consiste de alquilo de  $C_{1-7}$ , alcoxi de  $C_{1-7}$ , halógeno, nitro, ciano y  $CF_3$ ; o alquilo de  $C_{1-2}$  sustituido por 9-fluorenilo.

En una modalidad preferida,  $R_2$  es  $-COOR_3$ , en donde  $R_3$  es un residuo alquilo de  $C_{1-6}$ . En particular,  $R_3$  es un grupo etilo.

En una modalidad particularmente preferida,  $R_2$  es  $COOH$ .

Además, en una modalidad preferida  $R_1$  es t-butoxicarbonilo. En otra modalidad preferida  $R_1$  es t-butoxicarbonilo. En ambas modalidades preferidas  $R_1'$  es de preferencia hidrógeno.

Las definiciones dadas anteriormente para  $R_1$ ,  $R_1'$  y  $R_2$  también se aplican a las fórmulas (i-a), (i-b), (i-c), (i-d), (ii-a) y (ii-b).

La reacción del compuesto de acuerdo con la fórmula (ii), o su sal, con hidrógeno se realiza en presencia de un catalizador de metal de transición, en donde el metal de transición se selecciona del grupo 7, 8 ó 9 de la tabla periódica. Por lo tanto, el catalizador de metal de transición comprende, por ejemplo, Manganese (Mn), Renio (Re), Fierro (Fe), Rutenio (Ru), Osmio (Os), Cobalto (Co), Rodio (Rh) y/o Iridio (Ir).

En una modalidad preferida, el catalizador de metal de transición comprende rodio, iridio o rutenio. En una modalidad muy preferida, el catalizador de metal de transición comprende rodio o

rutenio. En una modalidad particularmente preferida, el catalizador de metal de transición comprende rutenio.

Generalmente, el catalizador de metal de transición es un complejo organometálico, que comprende uno o más de los átomos de metal antes mencionados y ligando adecuados.

Los ligandos adecuados para el complejo organometálico generalmente son ligandos  $\sigma$ -donadores, ligandos  $\sigma$ -donadores/ $\Pi$ -aceptores o ligandos  $\sigma, \Pi$ -donadores/aceptores. Ejemplos para un tipo adecuado de ligandos son entre otros monóxido de carbono, haluros, fosfinas, alquénilos, alquínilos, arilos y mezclas de los mismos.

Ejemplos de ligandos preferidos para el complejo organometálico son: norbornadieno (nbd), ciclooctadieno (cod), cimeno, en particular, p-cimeno y yoduro.

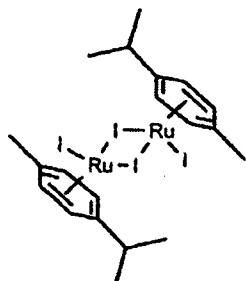
Los complejos pueden comprender un metal de transición individual. En modalidades preferidas, los complejos pueden comprender dos o más metales de transición, opcionalmente comprendiendo un enlace de metal-metal. En una modalidad preferida, dos átomos de metal se unen mediante puente a través de dos halogenuros.

Ejemplos de catalizadores de metal de transición preferidos son  $[\text{Ru}_2(\text{p-cimeno})]_2$ ,  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4]$  y  $[\text{Ir}(\text{cod}_2\text{Cl})_2]$ . Muy preferidos son  $[\text{Ru}_2(\text{p-cimeno})]_2$  y  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4]$ .

Un catalizador de metal de transición particularmente preferido es  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4]$  {=tetrafluoroborato de Bis(norbornadieno)rodio(I)}.

Otro catalizador de metal de transición particularmente preferido es  $[\text{RuI}_2(\text{p-cimeno})]_2$  (=dímero de diyodo(p-cimeno)rutenio(II)):

5



Generalmente, el término “ligando quiral” comprende cualquier  
10 ligando que sea adecuado para construir complejos organometálicos y que comprendan un centro quiral.

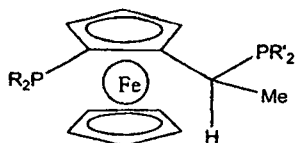
En una modalidad preferida, el ligando quiral comprende una fosfina quiral.

Además se prefiere que el ligando quiral comprenda un  
15 ferroceno quiral. También se prefiere que el ligando quiral comprenda una estructura de ferroceno, en donde el ligando Cp del ferroceno está substituido con un grupo quiral.

En una modalidad preferida, el ligando quiral se selecciona del  
ligando Josiphos, ligando Walphos, ligando Taniaphos, ligando  
20 Solphos, ligando Mandyphos, ligando Butiphane o mezclas de los mismos. Los ligandos Josiphos, ligandos Walphos, ligandos Taniaphos y ligandos Mandyphos son de las fórmulas:

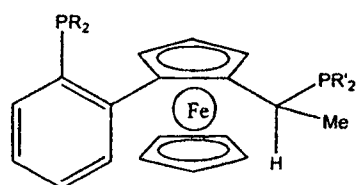
Josiphos

25



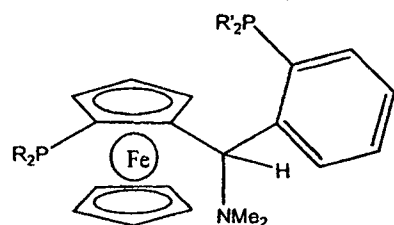
95

Walphos



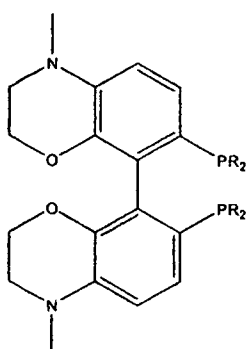
5

Taniaphos



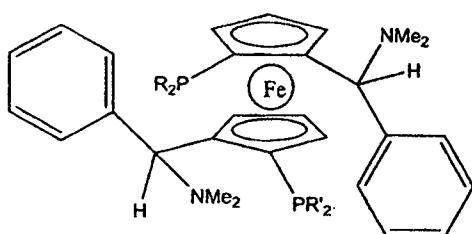
10

Solphos



15

Mandyphos



20

en donde R y R' son como se describe en WO2006/003196, EP-B1-612758, WO2006/017045, WO2006/117369 y en particular como se muestra en los ejemplo de la presente.

25

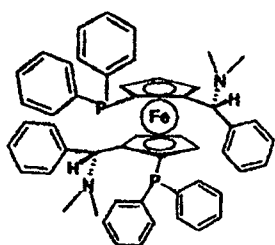
Ejemplos de ligando quirales adecuados son:

Ligandos quirales que tienen una estructura Mandypfos:

SL-M001-1:

( $\alpha R, \alpha R$ )-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimetilaminofenilmetil)-( $S, S$ )-1,1'-

5 bis(difenilfosfino)ferroceno (tambi3n conocido como (R)-(S)-NMe2-PPh2-Mandypfos)

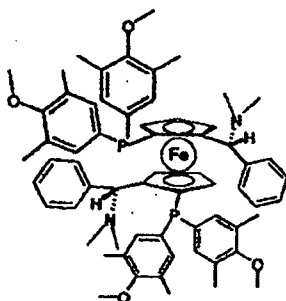


10

SL-M004-1:

$\alpha R, \alpha R$ )-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimetilaminofenilmetil)-( $S, S$ )-1,1'-bis[di(3,5-

15 dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (tambi3n conocido como (R)-(S)-NMe2-P(3,5-Me-4-MeOPh)2-Mandypfos)



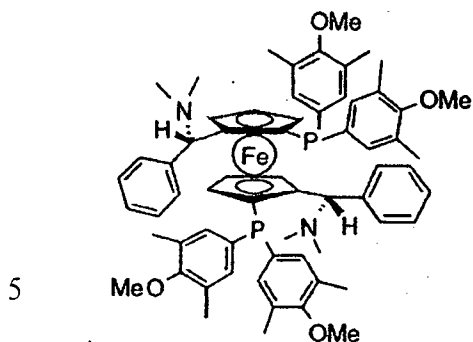
20

SL-M004-2:

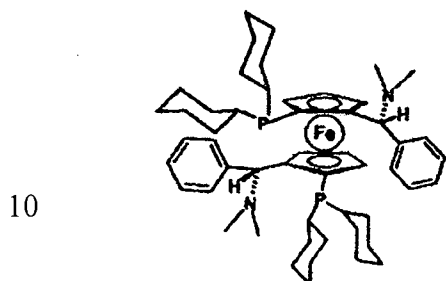
$\alpha S, \alpha S$ )-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimetilaminofenilmetil)-( $R, R$ )-1,1'-bis[di(3,5-

dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (tambi3n conocido como (S)-

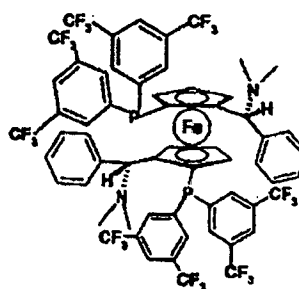
25 (R)-NMe2-P(3,5-Me-4-MeOPh)2-Mandypfos)



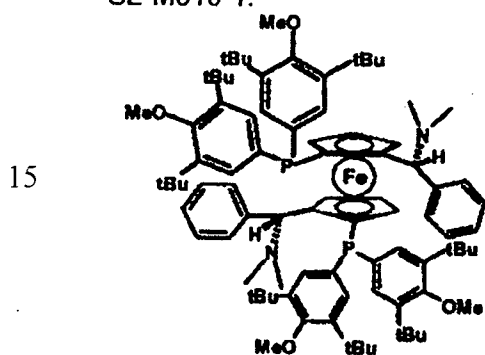
SL-M002-1:



SL-M003-1:



SL-M010-1:



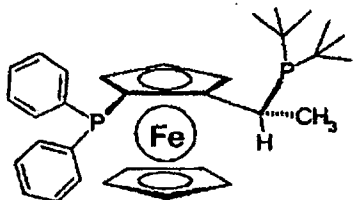
Los ligandos quirales que tienen una estructura Josiphos:

20

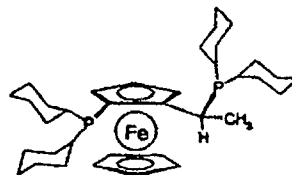
SL-J002-1:

(R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]-ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina

25



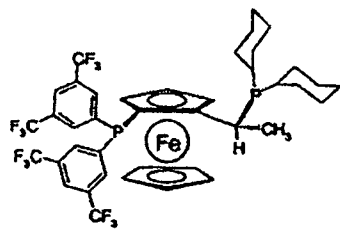
SL-J003-1:



UP

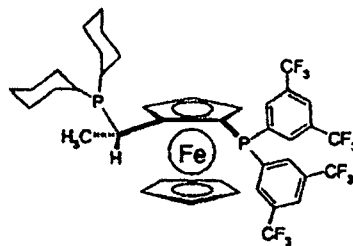
21

SL-J006-1:

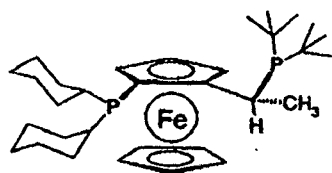


5

SL-J006-2:

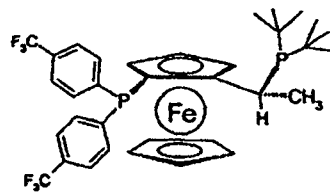


SL-J009-1:

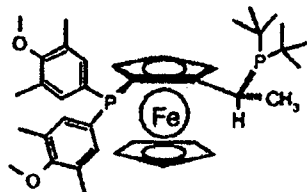


10

SL-J011-1:

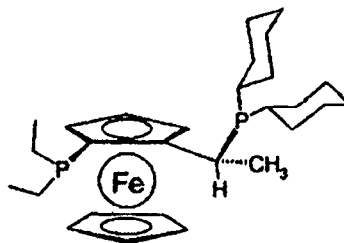


SL-J013-1:

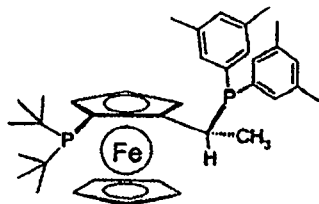


15

SL-J302-1

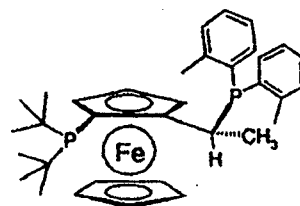


SL-J501-1:



20

SL-J505-1:



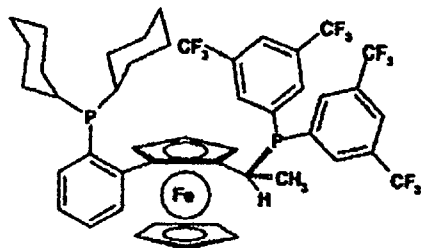
Los ligandos quirales que tienen una estructura Walphos:

25

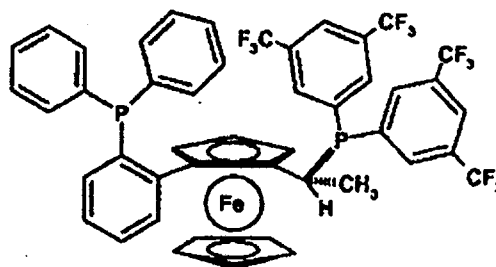
SL-W008-1:

(R)-1-[(R)-2-(2-Diclohexil-  
fosfinofenil)ferrocenil]etil-  
di)bis-(3,5-trifluorometil)fenil)-  
fosfina

5

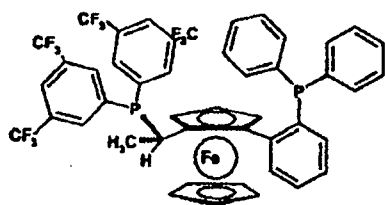


SL-W001-1:

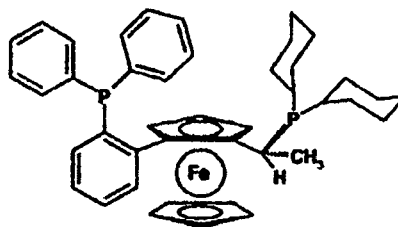


10

SL-W001-2:

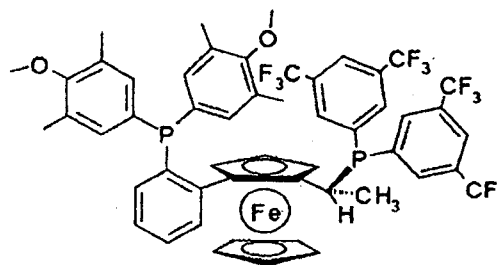


SL-W003-1:

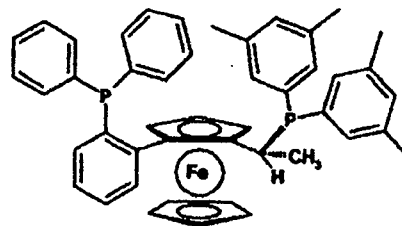


15

SL-W005-1:



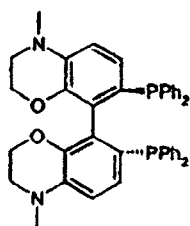
SL-W006-1:



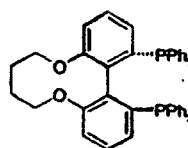
20

Ejemplos de ligandos quirales más adecuados son:

SL-A001-1 (Solphos)



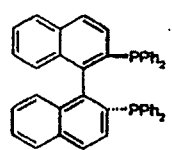
(S)-C4-TunaPhos



25

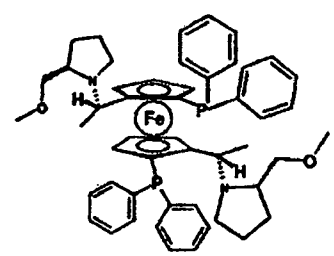
100

(R)-(+)-BINAP

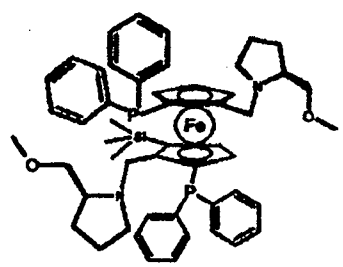


5

SL-M036-2

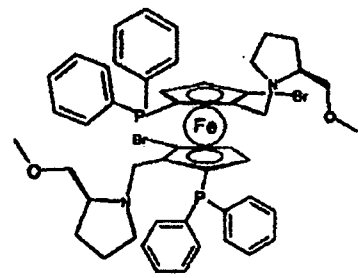


SL-M040-2

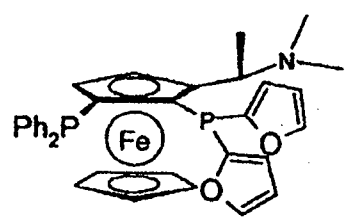


10

SL-M041-2

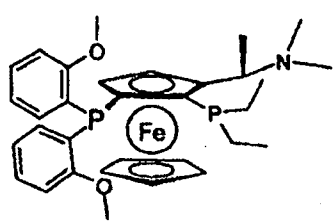


SL-F055-1

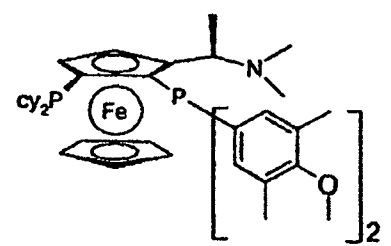


15

SL-F056-1

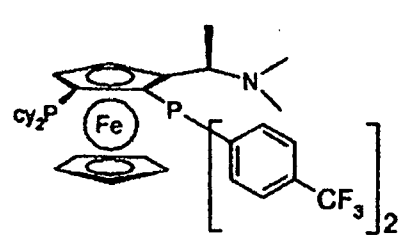


SL-F061-1



20

SL-F062-1



La preparación del ligando (S)-C4-TunaPhos se describe en J. Org. Chem., 2000, 65, 6223 (Ejemplo 4). El ligando (R)-(+)-BINAP puede comprarse en fuentes comerciales tales como Aldrich. Todos

los otros ligandos mencionados anteriormente (Mandyphos, Josiphos, Walphos, Solphos, etc.) están comercialmente disponibles de Solvias AG (Basel, Suiza).

Los ligandos quirales preferidos son:

- 5 (αR,αR)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (= Mandyphos SL-M001-1),  
(αR,αR)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-1),  
(αS,αS)-2,2'-Bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-2),  
10 (αR,αR)-2,2'-bis(α-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno (= SL-M002-1),  
(R)-N,N'-Dimetil-7,7'-bis(difenilfosfino)-3,3',4,4'-tetrahidro-8,8'-bi-2H-1,4-benzoxazina (= Solphos SL-A001-1),  
15 (R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]ferrocenil]-etildiciclohexilfosfina (= SL-J003-1),  
(R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]ferrocenil]etildi-ter-butilfosfina (= SL-J009-1),  
(S)-1-[(S)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]etildi(bis-3,5-  
20 trifluorometilfenil)fosfina (= SL-W001-2),  
(R)-1-[(R)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]-etildiciclohexilfosfina (= SL-W003-1),  
(R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]ferrocenil]etildiciclohexilfosfina (= Josiphos SL-J002-1 ) y/o  
25 (R)-1-[(R)-2-(2'-Diciclohexilfosfinofenil)ferrocenil]etildi(bis-(3,5-

trifluorometil)fenil)-fosfina (= Walphos SL-W008-1).

Los ligandos quirales muy preferidos son:

( $\alpha$ R, $\alpha$ R)-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (= Mandyphos SL-M001-1),

5 ( $\alpha$ R, $\alpha$ R)-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-1),

( $\alpha$ S, $\alpha$ S)-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-2),

(R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]ferrocenil]etildiciclohexilfosfina (= Josiphos SL-J002-1) y/o

(R)-1-[(R)-2-(2'-Diciclohexilfosfinofenil)ferrocenil]etildi(bis-(3,5-trifluorometil)fenil)-fosfina (= Walphos SL-W008-1 ).

Los ligandos aún muy preferidos son:

( $\alpha$ R, $\alpha$ R)-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (= Mandyphos SL-M001-1),

( $\alpha$ R, $\alpha$ R)-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-1 ) y/o

( $\alpha$ S, $\alpha$ S)-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-2).

20 Los ligandos muy preferidos son:

( $\alpha$ R, $\alpha$ R)-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (= Mandyphos SL-M001-1) y/o

( $\alpha$ R, $\alpha$ R)-2,2'-Bis( $\alpha$ -N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-1 ).

25 Especialmente preferido como ligando quiral es ( $\alpha$ R, $\alpha$ R)-2,2'-Bis( $\alpha$ -

N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferroceno (=Mandyphos SL-M004-1 ).

En una modalidad, se prefieren las siguientes combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral: catalizador de rodio y un ligando Mandyphos, un Walphos, un Josiphos o Solphos; muy preferiblemente,  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$  y un ligando Mandyphos, un Walphos, un Josiphos o un Solphos; aún muy preferido el catalizador de rodio y Mandyphos SL-M004-1 , Josiphos SL-J003-1 , Josiphos SL-J009-1 , Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, Walphos SL-W008-1 o Solphos SL-A001-1; aún muy preferiblemente  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$  y Mandyphos SL-M004-1 , Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1 , Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, Walphos SL-W008-1 o Solphos SL-A001-1.

En otra modalidad, se prefieren las siguientes combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral: catalizador de rodio y Walphos SL-W008-1; aún muy preferiblemente  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$  y Walphos SL-W008-1. Cuando se utilizan estas combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral, al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (ii-a), o sal del mismo, se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, en donde la relación molar de (i-a) a (i-b) es de por lo menos 88:12.

En otra modalidad, se prefieren las siguientes combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral: catalizador de rodio y Mandyphos SL-M004-1 , Josiphos SL-J003-1 , Josiphos SL-

J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1 o Solphos SL-A001-1; aún muy preferiblemente  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$  y Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1 o Solphos SL-A001-1. Cuando se  
5 utilizan estas combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral, al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (ii-a), o una sal del mismo, se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, en donde la relación molar de (i-b) a (i-a) es de por lo  
10 menos 65:35, muy preferiblemente por lo menos 73:27.

En otra modalidad, se prefieren las siguientes combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral: catalizador de rodio y un ligando Mandyphos o un ligando Walphos; muy preferiblemente  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$  y un ligando Mandyphos o Walphos, así  
15 como catalizador de rodio y SL-M004-2 o SL-W008-1; muy preferiblemente  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$  y SL-M004-2 o  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4]$  y SL-W008-1.

En otra modalidad más, se prefieren las siguientes combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral:  
20 catalizador de rodio y un ligando Mandyphos o Josiphos; muy preferiblemente  $\text{RuI}_2(\text{p-cimeno})_2$  y un ligando Mandyphos o Josiphos; aún muy preferiblemente catalizador de rutenio y SL-M001-1, SL-M002-1, SL-M004-1, SL-M004-2 o SL-J002-1; de preferencia  $[\text{RuI}_2(\text{P-cimeno})]_2$  y SL-M001-1, SL-M002-1, SL-M004-1, SL-M004-2 o SL-  
25 J002-1.

En otra modalidad se prefieren las siguientes combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quirál: catalizador de rutenio y Mandyphos SL-M004-2 o SL-M002-1; preferiblemente  $[Ru_2(p\text{-cimeno})]_2$  y Mandyphos SL-M004-2 o SL-M002-1. Cuando se  
5 utilizan estas combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quirál, al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (ii-a), o una sal del mismo, se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, en donde la relación molar de (i-b) a (i-a) es de por lo  
10 menos 65:35, muy preferiblemente de por lo menos 73:27, de preferencia especial por lo menos 94:6.

En otra modalidad más preferida, la combinación de catalizador de metal de transición y ligando quirál es: catalizador de rutenio y Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M004-1 o Josiphos SL-J002-1;  
15 preferiblemente  $[Ru_2(p\text{-cimeno})]_2$  y Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M004-1 o Josiphos SL-J002-1. Cuando se utilizan estas combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quirál, al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (ii-a), o una sal del mismo, se produce una composición que comprende  
20 compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, en donde la relación molar de (i-a) a (i-b) es de por lo menos 88:12, muy preferiblemente de por lo menos 98:2.

En otra modalidad adicional preferida, la combinación de catalizador de metal de transición y ligando quirál es: catalizador de  
25 rutenio y Mandyphos SL-M004-1; preferiblemente  $Ru_2(p\text{-cimeno})]_2$  y

Mandyphos SL-M004-1. Cuando se utilizan estas combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral, al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (ii-b), o una sal del mismo, se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-c) y (i-d), o sales de los mismos, en donde la relación molar de (i-c) a (i-d) es de por lo menos 88:12, muy preferiblemente de por lo menos 92:8.

En otra modalidad más, se prefieren las siguientes combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral: catalizador de rutenio y ligando Mandyphos o Josiphos; muy preferiblemente  $[Ru_2(p\text{-cimeno})]_2$  y un ligando Mandyphos o Josiphos así como un catalizador de rutenio y SL-M001-1, SL-M004-1 o SL-J002-1; muy preferiblemente  $[Ru_2(p\text{-cimeno})]_2$  y SL-M001-1, SL-M004-1 o SL-J002-1.

En particular, la combinación  $[Ru_2(p\text{-cimeno})]_2$  y Mandyphos SL-M004-1.

Las condiciones de reacción del procedimiento de la presente invención de preferencia se seleccionan de manera que la reacción se realice como una catálisis homogénea. En general, el término "catálisis homogénea" describe una catálisis en donde el catalizador esté en la misma fase (por ejemplo, sólido, líquido y gas) como los reactivos.

El procedimiento de la presente invención de preferencia no se lleva a cabo como una catálisis heterogénea. En general, el término "catálisis heterogénea" describe una catálisis en donde el catalizador

está en una fase diferente a los reactivos. Los catalizadores heterogéneos usualmente proporcionan una superficie para que la reacción química tome lugar.

En la presente invención se pueden utilizar solventes  
5 generalmente conocidos en la técnica. De preferencia, se utiliza un solvente que sea capaz de disolver el catalizador de metal de transición y el ligando quiral. Preferiblemente, se utiliza un solvente polar, por ejemplo, un alcohol monovalente. Muy preferiblemente, el solvente es metanol o etanol. De preferencia se utiliza etanol. La  
10 cantidad de solvente empleado puede ser tal que la concentración del reactivo está en la escala de 1 a 30% p/v (peso/volumen), de preferencia de 3 a 25% p/v, muy preferiblemente de 10 a 25% p/v, preferiblemente de 20 a 25% p/v.

En una modalidad, la hidrogenación se realiza a una  
15 temperatura de entre 0°C y 80°C, de preferencia de entre temperatura ambiente y 80°C, preferiblemente de entre temperatura ambiente y 60°C, muy preferiblemente de entre temperatura ambiente y 45°C, aún muy preferiblemente de entre temperatura ambiente y 35°C.

20 La hidrogenación usualmente se realiza a una temperatura de entre 0°C y 60°C, de preferencia de entre 30°C y 50°C, muy preferiblemente de entre 35°C y 45°C.

La presión de hidrógeno aplicada usualmente varía de entre 5 barías y 30 barías, de preferencia de entre 10 barías y 25 barías,  
25 muy preferiblemente de entre 12 barías y 20 barías. El tiempo de

reacción usualmente caría de entre 1 hora y 25 horas, de preferencia de entre 6 horas y 24 horas, muy preferiblemente de entre 5 horas y 20 horas. Muy preferiblemente, el tiempo de reacción por lo regular varía de 1 hora a 25 horas, de preferencia de 5 horas a 20 horas.

5        En una modalidad preferida, la presión de hidrógeno varía de 5 barías a 25 barías, de preferencia de 5 barías a 20 barías, preferiblemente de 10 barías a 20 barías, muy preferiblemente de 15 a 20 barías, aún muy preferiblemente la presión de hidrógeno es de 20 barías.

10        La cantidad de catalizador de metal de transición a substrato (ii), típicamente empleada en el procedimiento, puede estar en la escala de 0.001 a 5% molar, de preferencia de 0.001 a 1% molar, preferiblemente de 0.003 a 0.3% molar, muy preferiblemente de 0.005 a 0.1% molar, aún muy preferiblemente de 0.01 a 0.05% molar.

15        Usualmente, en el procedimiento de la invención, la relación de substrato a catalizador (= relación S/C) es 100 o más alta, de preferencia 500 o más alta, muy preferiblemente 1000 o más alta. En una modalidad preferida, el límite superior de la relación de S/C es 25,000, muy preferiblemente 30,000.

20        En la presente invención, el término "relación de substrato a catalizador" se refiere a la relación molar de compuestos de partida de acuerdo con la fórmula (ii), o sales de los mismos, a "catalizador activo" (formado mezclando el catalizador de metal de transición y el ligando quiral).

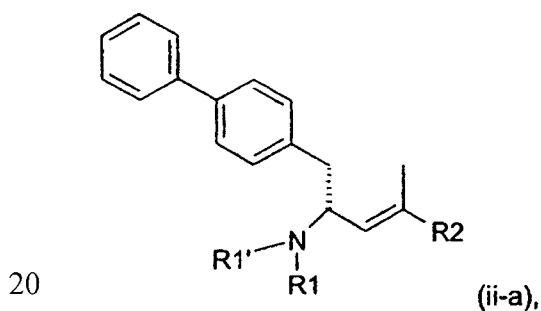
25        Usualmente, el catalizador activo se forma mezclando 0.9 a

119

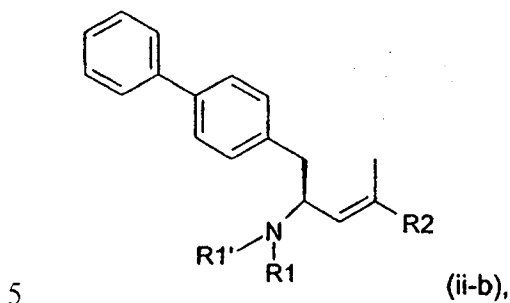
1.2, de preferencia de 1.0 a 1.1, muy preferiblemente de 1.0 a 1.05 moles de ligando quiral con 1.0 moles de átomos de metal de transición comprendidos en el catalizador de metal de transición. Por ejemplo, si se emplea un catalizador de metal de transición de dímero, de preferencia se hacen reaccionar dos moles de ligando quiral con un mol de catalizador de metal de transición con el fin de formar el "catalizador activo".

El ligando quiral típicamente se agrega a la mezcla de reacción en una solución preparada con el mismo solvente utilizado para la reacción.

En el procedimiento de la presente invención preferiblemente se hace reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (ii), o una sal del mismo, en una forma ópticamente activa. Esto significa que en el procedimiento de la presente invención, un compuesto de acuerdo con la fórmula (ii-a), o sal del mismo,



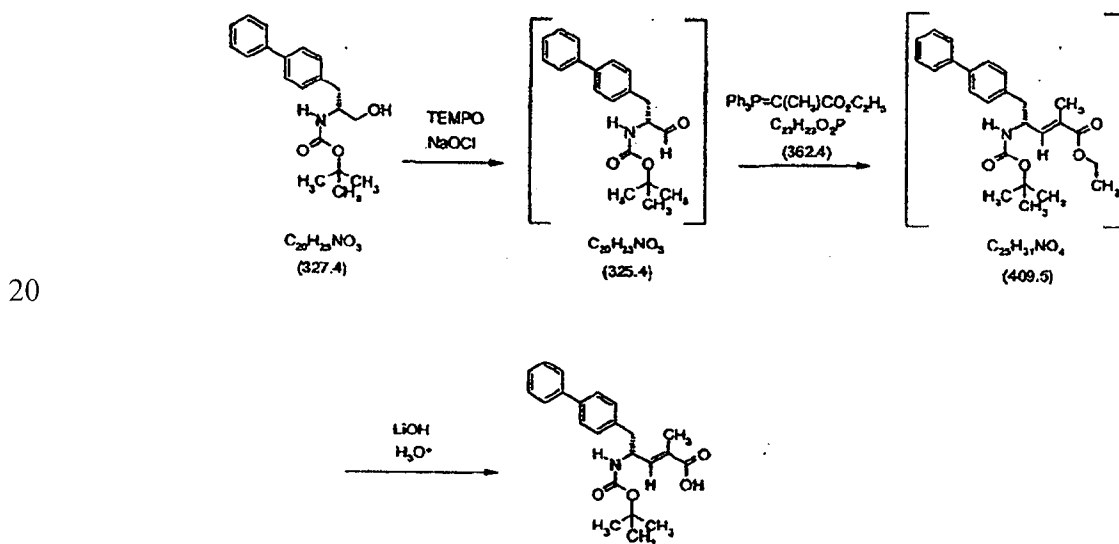
en donde R1, R1' y R2 son como se definieron anteriormente, o de acuerdo con la fórmula (ii-b), o una sal del mismo,



en donde R1, R1' y R2 son como se definieron anteriormente, puede ser utilizado como el compuesto de partida.

De preferencia, el compuesto (ii-a), o una sal del mismo, se utiliza como el compuesto de partida. La síntesis del compuesto de partida (ii), o una sal del mismo, en donde R1 es BOC, R1' es hidrógeno y R2 es COOEt es conocido en la técnica.

Un ejemplo para una posible síntesis del compuesto de partida (ii-a), o una sal del mismo, en donde R1 es BOC, R1' es hidrógeno y R2 es COOH, se da en el siguiente esquema de reacción:



5



10



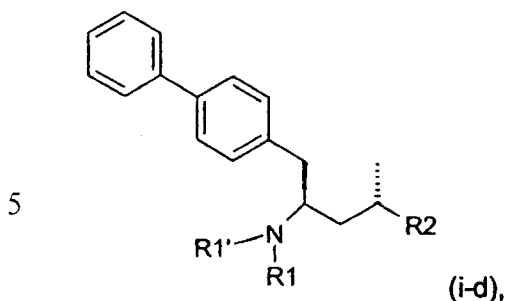
15

20



25

y la fórmula (i-d), o sales de los mismos,



en donde R1, R1' y R2 son como se definieron anteriormente.

La relación de compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a) a (i-  
10 b) y (i-c) a (i-d), respectivamente, o sales de los mismos, usualmente depende de las condiciones de reacción elegidas, por ejemplo, el catalizador de metal de transición, el ligando quiral, la relación de S/C o el solvente.

De preferencia, en el procedimiento de la presente invención,  
15 se producen compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos.

En una modalidad preferida del procedimiento de la presente invención, se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, en  
20 donde la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, a los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sales de los mismos, es de por lo menos 88:12, de preferencia de 90:10, preferiblemente de 99 a 1. Muy preferiblemente, la relación molar de los compuestos de acuerdo con  
25 la fórmula (i-a), o sales de los mismos, a los compuestos de acuerdo

con la fórmula (i-b), o sales de los mismos, es de por lo menos 88:12, de preferencia de 90:10 a 99.9:0.1. En una modalidad preferida, el procedimiento de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es COOH.

Consecuentemente, un objeto más de la presente invención es una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, en donde la relación molar de (i-a) a (i-b) es de por lo menos 88:12, de preferencia de 90:10, preferiblemente de 99:1. Muy preferiblemente, la composición comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, en donde la relación molar de (i-a) a (i-b) es de por lo menos 88:12, de preferencia de 90:10 a 99.9:0.1. En una modalidad preferida, la composición comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es COOH.

En una modalidad preferida del procedimiento de la presente invención, se produce una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, en donde:

- la relación molar de los compuestos de la fórmula (i-a), o sales de los mismos, a los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sales de los mismos, es de por lo menos 88:12, de

124

preferencia por lo menos 90:10, muy preferiblemente de por lo menos 99:1,

- las combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral son como se describen anteriormente, preferiblemente: catalizador de rodio y un ligando Mandyphos, Walphos, Josiphos o Solphos; muy preferiblemente  $Rh(nbd)_2BF_4$  y un ligando Mandyphos, Walphos, Josiphos o Solphos; aún muy preferiblemente catalizador de rodio y un ligando Walphos; aún muy preferiblemente catalizador de rodio y Walphos SL-W008-1; de preferencia  $Rh(nbd)_2BF_4$  y Walphos SL-W008-1.

En otra modalidad preferida del procedimiento de la presente invención, se produce una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, en donde:

- la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, a los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sales de los mismos, es de por lo menos 88:12, de preferencia por lo menos 90:10, muy preferiblemente de por lo menos 99:1,
- las combinaciones de catalizador de metal de transición y ligando quiral son como se describieron anteriormente, de preferencia: catalizador de rutenio y un ligando Mandyphos o Josiphos; de preferencia  $[RuI_2(p-cimeno)]_2$  y un ligando Mandyphos o Josiphos; aún muy preferiblemente el catalizador de rutenio y SL-M001-1, SL-M004-1 ó SL-J002-1; aún muy

preferiblemente  $[RuI_2(p\text{-cimeno})]_2$  y SL-M001-1, SL-M004-1 ó SL-J002-1, muy preferiblemente  $[RuI_2(p\text{-cimeno})]_2$  y SL-M001-1 ó SL-M004-1.

En una modalidad del procedimiento de la presente invención,  
5 se produce una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, en donde:

- la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sales de los mismos, a los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, es de por lo menos 65:35, de preferencia de por lo menos 73:27, muy preferiblemente de por lo menos 94:6.

En una modalidad preferida del procedimiento de la presente invención, se produce una composición que comprende los  
15 compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, en donde:

- la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b), o sales de los mismos, a los compuestos de la fórmula (i-a), o sales de los mismos, es de por lo menos 65:35, de preferencia de por lo menos 73:27, muy preferiblemente de por lo menos 94:6
- las combinaciones del catalizador de metal de transición y ligando quiral son como se describió anteriormente, de preferencia: catalizador de rodio y un ligando Mandyphos, Walphos, Josiphos o Solphos; de preferencia  $Rh(nbd)_2BF_4$  y un  
25

ligando Mandyphos, Walphos, Josiphos o Solphos; preferiblemente rodio y Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos S-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, o Solphos SL-A001-1; aún preferiblemente Rh(nbd)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> y Mandyphos, SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos S-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, o Solphos SL-A001-1; muy preferiblemente Rh(nbd)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> y Mandyphos, SL-M004-1, Walphos SL-W001-2, o Solphos SL-A001-1.

En una modalidad preferida del procedimiento de la presente invención, se produce una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, en donde:

- la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, es de por lo menos 65:35, de preferencia de por lo menos 73:27, muy preferiblemente de por lo menos 94:6,
- las combinaciones del catalizador de metal de transición y ligando quiral son como se describieron anteriormente, de preferencia: catalizador de rutenio o un ligando Mandyphos o Josiphos; de preferencia [RuL<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> y un ligando Mandyphos o Josiphos; muy preferiblemente el catalizador de rutenio y un ligando Mandyphos; aún muy preferiblemente el catalizador de rutenio y SL-M002-1 o SL-M004-2; aún muy preferiblemente [RuL<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub> y SL-M002-1 o SL-M004-2; de

na

preferencia  $[RuI_2(p\text{-cimeno})]_2$  y SL-M004-2.

En una modalidad del procedimiento de la presente invención, se produce una composición que comprende los compuestos de las fórmulas (i-c) y (i-d), o sales de los mismos, en donde:

- 5 - la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-c), o sales de los mismos, a los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-d), o sales de los mismos, es de por lo menos 88:12, de preferencia de por lo menos 90:10, muy preferiblemente de por lo menos 92:8.

10 En una modalidad preferida del procedimiento de la presente invención, se produce una composición que comprende los compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-d) y (i-c), o sales de los mismos, en donde:

- 15 - la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-c), o sales de los mismos, es de por lo menos 88:12, de preferencia de por lo menos 90:10, muy preferiblemente de por lo menos 92:8,

- 20 - las combinaciones del catalizador de metal de transición y ligando quirál como se describió anteriormente, de preferencia: catalizador de rutenio y un ligando Mandyphos o Josiphos; de preferencia  $[RuI_2(p\text{-cimeno})]_2$  y un ligando Mandyphos o Josiphos; muy preferiblemente el catalizador de rutenio y un ligando Mandyphos; aún muy preferiblemente el catalizador de rutenio y SL-M004-1; preferiblemente  $[RuI_2(p\text{-cimeno})]_2$  y SL-M004-1.
- 25

El procedimiento de la presente invención puede comprender un paso adicional, en donde los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, se separan de la composición antes descrita a través de cristalización.

5 En una modalidad preferida del paso de cristalización, una composición que comprende los compuestos de las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, [preferiblemente teniendo una relación molar de (i-a) a (i-b) de por lo menos 88:12] se disolvió en un primer solvente polar adecuado, por ejemplo, un alcohol monovalente, de preferencia etanol o un éster, preferiblemente isopropilacetato. En 10 una modalidad más, subsecuentemente se puede agregar un segundo solvente menos polar adecuado. De preferencia, se utilizan hidrocarburos, por ejemplo, heptano, como un segundo solvente. De esta manera, un sistema preferido que comprende un primer y un 15 segundo solventes es isopropilacetato/heptano.

El paso de cristalización produce compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, en forma cristalina. Por lo tanto, la materia objeto de la presente invención son compuestos, o sales de los mismos, de acuerdo con la fórmula (i-a) en forma 20 cristalina. Además, también los compuestos, o sales de los mismos, de acuerdo con las fórmulas (i-b), (i-c) y (i-d) en forma cristalina son el tema de presente invención.

En una modalidad preferida, los productos cristalinos de la invención comprenden un sistema de cristal monoclinico. Más 25 preferido, los productos cristalinos de la invención comprenden el

grupo de espacio P21. En una modalidad preferida, los productos cristalinos de la invención comprenden las siguientes dimensiones de celda unitaria, medidas a un temperatura de 100 K:

$a = 6 - 7 \text{ \AA}$ , de preferencia  $6.8 - 6.9 \text{ \AA}$   $\alpha=90^\circ$

5  $b = 14 - 15 \text{ \AA}$ , de preferencia  $14.3 - 14.5 \text{ \AA}$   $\beta=105-106^\circ$ , de preferencia  $105.4 - 105.5^\circ$

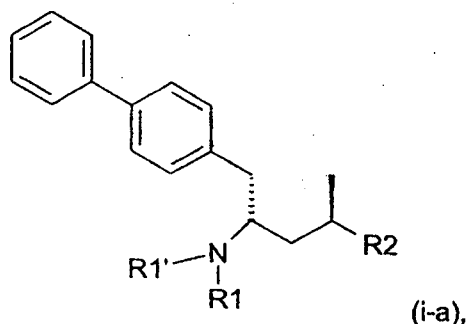
$c = 11 - 12 \text{ \AA}$ , de preferencia  $11.3 - 11.5 \text{ \AA}$   $\gamma=90^\circ$ .

En general, las mismas modalidades preferidas discutidas anteriormente para el procedimiento de la invención. Se aplican a  
10 todos los compuestos y composiciones de la presente invención. Esto se aplica en particular a los residuos R1, R1' y R2 de las fórmulas (i) y (ii) del procedimiento de la presente invención.

Por lo tanto, se prefieren los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, en forma cristalina, en donde  
15 R2 es COOH o RCOOEt, en particular en donde R2 es COOH. Además, R1 preferiblemente es BOC y R1' es preferiblemente hidrógeno.

Además, la materia objeto de la presente invención es los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a),

20



25

130

o sales de los mismos,

en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster, siempre que R2 no sea COOEt si R1 es BOC y R1' es hidrógeno.

5 Preferiblemente, R2 es COOH.

Además, la materia objeto de la presente invención es compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-b), (i-c) y/o (i-d), o sales de los mismos, en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo  
10 éster. De preferencia, R2 es COOH o COOEt; muy preferiblemente R2 es COOH.

Los productos del procedimiento de la presente invención pueden ser utilizados en la síntesis de inhibidores de NEO o sus profármacos, en particular, pueden ser utilizados en la síntesis de  
15 inhibidores de NEP comprendiendo una estructura de base de ácido  $\gamma$ -amino- $\delta$ -bifenil- $\alpha$ -metilalcanoico, o éster ácido.

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

El término "profármaco" describe una sustancia farmacológica  
20 que es administrada en una forma inactiva (o menos activa). Una vez administrado, el profármaco es metabolizado en el cuerpo *in vivo* en el compuesto activo.

Por lo tanto, una modalidad del procedimiento de la presente invención comprende uno o más pasos adicionales en donde el  
25 compuesto de acuerdo con la fórmula (i), o sales del mismo, además

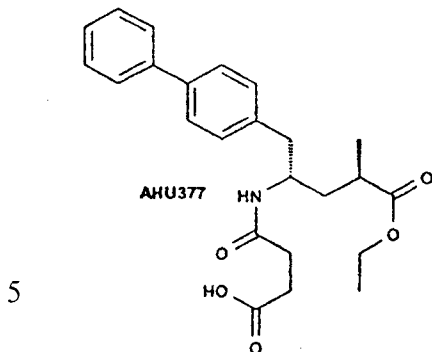
1311

se hace reaccionar para obtener un inhibidor de NEP o un profármaco del mismo, en particular un inhibidor de NEP o un profármaco del mismo que comprende una estructura de base de ácido  $\gamma$ -amino- $\delta$ -bifenil- $\alpha$ -metilalcanoico, o éster ácido.

5           En la presente invención, los términos "inhibidor de NEP" o "profármaco de inhibidores de NEP" se refieren a las sustancias como tales o sus sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Ejemplos de sale son sodio, potasio, magnesio, calcio o amonio. Se prefieren las sales de calcio.

10           Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sus sales, además se hacen reaccionar para obtener un inhibidor de NEP o un profármaco del mismo, en particular un inhibidor de NEP o un profármaco del mismo que comprende una estructura de base de ácido  $\gamma$ -amino- $\delta$ -bifenil- $\alpha$ -metilalcanoico, o  
15   éster ácido. Particularmente preferido es un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-a), o una sal del mismo, en donde R1 es BOC, R1' es hidrógeno y R2 es COOH.

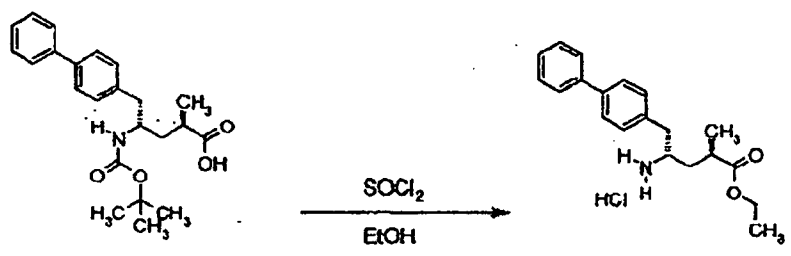
          En una modalidad preferida, un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-a), o una sal del mismo, además se hace reaccionar para  
20   obtener el profármaco del inhibidor de NEP, éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico (conocido en la técnica como AHU 377) o una sal del mismo.



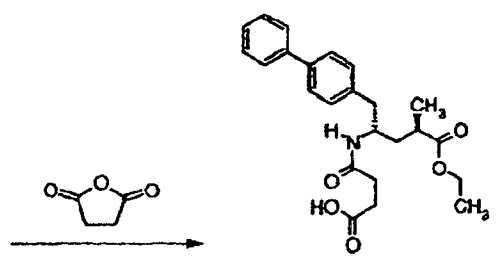
En general, la presente invención comprende cualquier sal farmacéuticamente aceptable de éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico, en donde la sal de calcio es preferida.

El profármaco del inhibidor de NEP, éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico, opcionalmente además se hace reaccionar para obtener el inhibidor de NEP activo, ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico.

En una modalidad preferida de la presente invención, la síntesis de éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico a partir de un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-a), o sal del mismo, de preferencia, la síntesis comienza a partir del compuesto de la fórmula (i-a), en donde R1 de preferencia es BOS, R1' de preferencia es hidrógeno y R2 de preferencia es COOH. Preferiblemente, dicha reacción comprende los siguientes pasos:

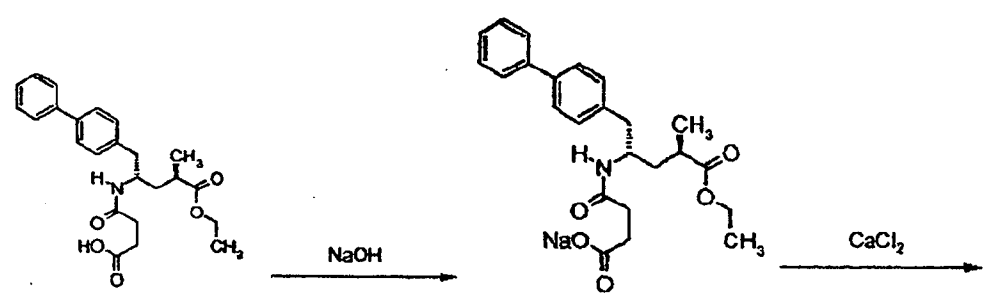


5

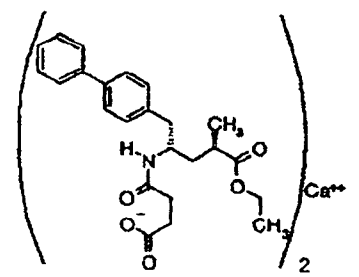


10

y opcionalmente los siguientes pasos adicionales:



15



20

Como se describió anteriormente, el procedimiento de la invención puede ser utilizado en la síntesis de inhibidores de NEP p sus profármacos, en particular inhibidores de NEP, o sus profármacos, que comprende una estructura de base de ácido  $\gamma$ -

25

amino- $\delta$ -bifenil- $\alpha$ -metilalcanoico, o éster ácido. De esta manera, un tema adicional de la presente invención es el uso de un catalizador de metal de transición y un ligando quiral en la síntesis de un inhibidor de NEP o un profármaco del mismo, en particular un  
5 inhibidor de NEP que comprende una estructura de base de ácido  $\gamma$ -amino- $\delta$ -bifenil- $\alpha$ -metilalcanoico, o éster ácido, en donde el metal de transición se selecciona del grupo 7, 8 ó 9 de la tabal periódica.

En general, las mismas modalidades preferidas a las discutidas anteriormente para el procedimiento de la invención se aplican al uso  
10 de la invención. Esto se aplica en particular a la descripción con respecto a catalizadores de metal de transición, ligandos quirales y sus combinaciones.

De preferencia, el catalizador de metal de transición y el ligando quiral se utilizan en un paso de hidrogenación en la síntesis  
15 de un inhibidor de NEP, en particular un inhibidor de NEP, o profármaco del mismo, que comprende una estructura de base de ácido  $\gamma$ -amino- $\delta$ -bifenil- $\alpha$ -metilalcanoico, o éster ácido. En una modalidad preferida, el paso de hidrogenación proporciona dos diaestereómeros teniendo una relación diaestereomérica de por lo  
20 menos 88:12, muy preferiblemente de 90:10. En una modalidad preferida, el paso de hidrogenación produce dos diaestereómeros de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b) teniendo una relación diaestereomérica de por lo menos 88:12, de preferencia de 90:10 a 99.9:0.1. En otra modalidad preferida, el paso de hidrogenación  
25 produce dos diaestereómeros de los compuestos de acuerdo con las

fórmulas (i-a) y (i-b), o sus sales, en donde R1 y R1' son como se definieron anteriormente, teniendo una relación diaestereomérica de por lo menos 88:12, de preferencia por lo menos 90:10, muy preferiblemente 99:1.

5        En otra modalidad preferida, el catalizador de metal de transición y el ligando quirál, como se definió anteriormente, se utilizan en la síntesis del profármaco del inhibidor de NEP, éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico, o una sal del mismo.

10       Las definiciones generales usadas anteriormente y más adelante, a menos que se defina otra cosa, tienen los siguientes significados:

Alquilo siendo un radial o parte de un radical, es una cadena de carbono recta o ramificada (una o, si se desea y es posible, más  
15 veces), y en especial es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, preferiblemente alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

El término "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>" define una porción con hasta e incluyendo en forma máxima 7, en especial hasta e incluir en forma máxima 4 átomos de carbono, dicha porción siendo de cadena ramificada (una  
20 o más veces) o recta y unida a través de un carbono terminal o no terminal.

Arilo es, por ejemplo, arilo de C<sub>6-10</sub>, y de preferencia es una porción arilo mono- o policíclica, especialmente monocíclica, bíciclica o tríciclica, con 6 a 10 átomos de carbono.

25       Heterociclilo no sustituido o sustituido es un sistema de

anillo mono- o policíclico, de preferencia mono-, bi- o tricíclico, muy preferiblemente mono-, insaturado, parcialmente saturado, saturado o aromático, de preferencia con 3 a 22 (muy preferiblemente de 3 a 14) átomos de anillo y con uno o más, preferiblemente uno a cuatro, átomos heterogéneos, independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre,  $S(=O)-$  o  $S_2(=O)_2$ , y está no substituido o substituido por uno o más, por ejemplo hasta tres substituyentes de preferencia es independientemente seleccionados de los substituyentes mencionados anteriormente para cicloalquilo. Cuando el heterociclilo es un sistema de anillo aromático, también se denomina como heteroarilo.

Halo o halógeno de preferencia es fluoro, cloro, bromo o yodo, muy preferiblemente fluoro, cloro o bromo.

Halo-alquilo es, por ejemplo, halo-alquilo de  $C_1-C_7$  y en particular es halo-alquilo de  $C_1-C_4$ , tal como trifluorometilo, 1,1,2-trifluoro-2-cloroetilo o clorometilo. El halo-alquilo de  $C_1-C_7$  preferido es trifluorometilo.

Alcoxi, por ejemplo, es alcoxi de  $C_1-C_7$  y es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, ter-butiloxi y también incluye los radicales correspondientes pentiloxi, hexiloxi y heptiloxi. Se prefiere alcoxi de  $C_1-C_4$ .

Alcanoilo es, por ejemplo, alcanoilo de  $C_2-C_7$  y es, por ejemplo acetilo  $[-C(=O)Me]$ , propionilo, butirilo, isobutirilo o pivaloilo. Se prefiere el alcanoilo de  $C_2-C_5$ , en especial acetilo.

Acetilo es  $-C(=O)alquilo$  de  $C_1-C_7$ , de preferencia  $-C(=O)Me$ .

Alcoxialquilo puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxi de preferencia comprende de 1 a 4 y en especial 1 ó 2 átomos de carbono, el grupo alquilo de preferencia comprende de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son metoximetilo, 2-metoxietilo, 3-  
 5 metoxipropilo, 4-metoxibutilo, 5-metoxipentilo, 6-metoxihexilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 5-etoxipentilo, 6-etoxihexilo, propiloximetilo, butiloximetilo, 2-propiloxietilo y 2-butiloxietilo.

Sililo es  $-\text{SiRR}'\text{R}''$ , en donde R, R' y R'' son  
 10 independientemente uno del otro alquilo de  $\text{C}_{1-7}$ , arilo o fenil-alquilo de  $\text{C}_{1-4}$ .

Sulfonilo es alquilsulfonilo de  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , tal como metilsulfonilo, (fenil- o naftil)- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alquilsulfonilo, tal como fenilmetansulfonilo, [ $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alquil-, fenil-, halo- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alquilo-, halo, oxo- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alquilo-,  
 15  $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alquiloxi-, fenil- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alcoxi-, halo- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alquiloxi-, fenoxi-,  $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alcanoilamino-,  $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alquilsulfonilo, ciano y/o  $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alquilsulfonilo-](mono-, di- o tri-)substituido) (fenil- o naftil)- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alquilsulfonilo o (no substituido o [ $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alquil-, fenil-, halo-alquilo inferior-, halo, oxo- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alquilo-,  $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alquiloxi-, fenil- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -  
 20 alcoxi-, halo- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alquiloxi-, fenoxi- ,  $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alcanoilamino-,  $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alquilsulfonilo, ciano y/o  $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alquilsulfonilo-] (mono-, di- o tri-) substituido) (fenil- o naftil)-sulfonilo, en donde si más de un substituyente está presente, los substituyentes se seleccionan independientemente de aquellos mencionados. Especialmente  
 25 preferido es alquilsulfonilo de  $\text{C}_1\text{-C}_7$ , tal como metilsulfonilo, y (fenil-

o naftil)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilsulfonilo, tal como fenilmetansulfonilo.

Sulfenilo es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>aril-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilsulfenilo (no sustituido o sustituido) o arilsulfenilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> (no sustituido o sustituido), en donde si más de un sustituyente está presente, por ejemplo, de  
5 una a cuatro sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente de nitro, halógeno, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>alquilo y ariloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>.

Alquenilo puede ser alquilo lineal o ramificado conteniendo un doble enlace y comprendiendo de preferencia de 2 a 12 átomos de  
10 carbono, siendo especialmente preferido de 2 a 8 átomos de carbono. Particularmente preferido es un alquenilo de C<sub>2-4</sub> lineal. Algunos ejemplos de grupos alquilo son etilo y los isómeros de propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octacilo y eicosilo, cada  
15 uno de los cuales contiene un doble enlace. Especialmente preferido es alilo.

Las sales son especialmente sales farmacéuticamente aceptables o en general sales de cualquier de los intermediarios antes mencionados, en donde las sales no están excluidas por  
20 razones químicas y el experto en la técnica fácilmente lo entenderá. Se pueden formar cuando están presentes grupos formadores de sal, tales como grupos básicos o ácidos, que pueden existir en forma disociada por lo menos parcialmente, por ejemplo, en una escala de pH de 4 a 10 en soluciones acuosas, o se puede aislar especialmente  
25 en forma sólida, en especial, cristalina.

Dichas sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, de compuestos o cualquiera de los intermediarios mencionados aquí con un átomo de nitrógeno básico (por ejemplo, imino o amino), en especial las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónico o sulfámico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido benzoico, ácido metan- o etansulfónico, ácido etan-1,2-di-sulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 1,5-naftalendisulfónico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil-, o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

En presencia de radicales negativamente cargados, tales como carboxi o sulfo, también se pueden formar sales con bases, por ejemplo, sales de metal o de amonio, tales como sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio con amoniaco o aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo, trietilamina o tri(2-hidroxietil)amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo, N-etil-piperidina o N,N'-dimetilpiperazina.

Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la

misma molécula, cualquiera de los intermediarios mencionados aquí también puede formar sales internas.

Para propósitos de aislamiento o purificación de cualquiera de los intermediarios mencionados aquí, también es posible utilizar sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo, picratos o percloratos.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos e intermediarios en forma libre y en la forma de otras sales, incluyendo aquellas sales que pueden ser utilizadas como intermediarios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos o sus sales, cualquier referencia a "compuestos", "materiales de partida" e "intermediarios", antes y después, se debe entender que se refiere también a una o más sales de los mismos o una mezcla de un compuesto libre correspondiente, intermediario o material de partida y una o más de sus sales, cada uno de los cuales pretende incluir también cualquier solvato o sal de alguno o más de éstos, según sea apropiado y expediente y si no se menciona explícitamente de otra manera. Se pueden obtener diferentes formas de cristal y entonces también pueden ser incluidas.

Cuando se utilice la forma plural para compuestos, materiales de partida, intermediarios, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos y similares, se debe entender que uno o más compuesto(s) individual (preferido), sale(es), preparación(es) farmacéutica(s), enfermedad(es), trastorno(s) o similares, cuando se utilice el artículo singular o indefinido ("un", "una(o)"), no se

pretende excluir el plural, pero solo de preferencia significa "uno".

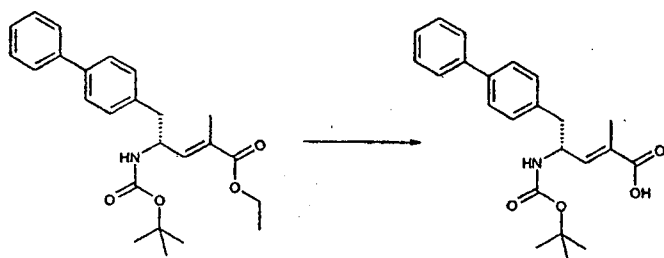
La presente invención se ilustra a través de los siguientes ejemplos.

## 5 Ejemplos

### Ejemplo 1:

#### Ácido (E)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico

10



15

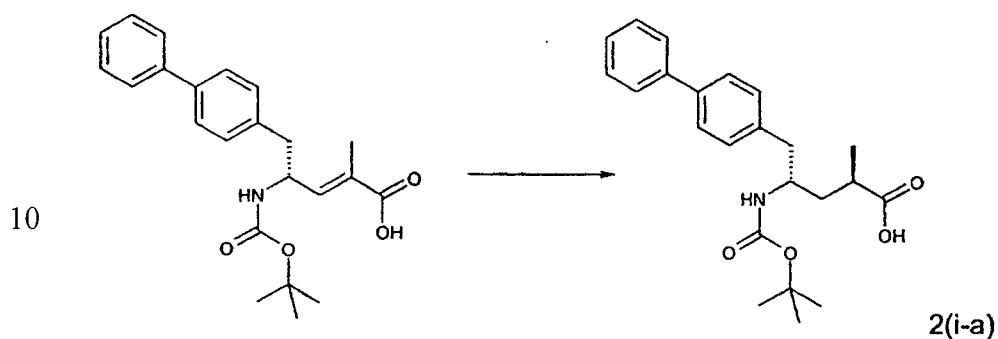
Se hidrolizó éster etílico del ácido (E)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico (CAS# 149709-59-1) utilizando hidróxido de litio en etanol para producir ácido (E)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico como un sólido blanco.  $\delta_H$  (400 MHz; DMSO) 1.31 (9H, s,  $(CH_3)_3$ ), 1.59 (3H, s, 1- $CH_3$ ), 2.68 (1H, dd, J 6.8, 13.2, 5-HA), 2.86 (1H, m, 5-H6), 4.44 (1H, m, 4-H), 6.51 (1H, d, J 9.2, 3-H), 7.16 (1H, d, J 8.0, NH), 7.26 (2H, d, J 8.0, Ar-orto-H(Ph)), 7.31 (1 H, t, J 7.6, Ar-(Ph)-para-H), 7.40 (2H, t, J 8.0, Ar-(Ph)-meta-H), 7.54 (2H, d, J 8.0, Ar-meta-H(Ph)), 7.60 (2H, d, J 7.6, Ar-(Ph)-orto-H), 12.26 (1H, s,  $CO_2H$ ); m/z

20

(+ESI) 404 ( $[MNa]^+$ , 17%), 382 ( $[MH]^+$ , 2), 326 (10), 264 (100), 167 (13).

### Ejemplo 2:

5 **Ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metil pentanoico en forma cristalina [2(i-a)]**



A una suspensión de ácido (E)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico [2(ii-a)] (200 g, 524.3

15 mmoles) en etanol desgasificado (900 ml) a 40°C se agregó una solución de un dímero diyodo(p-cimeno)rutenio(II) (0.052 g, 0.0524 mmoles) y ( $\alpha R, \alpha R$ )-2,2'-bis(a-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-1) (0.116 g, 0.110 mmoles) en etanol desgasificado (100 ml).

20 La solución se desgasificó utilizando vacío y a una presión de 20 barías hidrógeno aplicado. La mezcla se agitó a 40°C durante 6 horas. El recipiente después se purgó con nitrógeno. Se removió etanol (700 ml) a través de destilación. Se agregó acetato de isopropilo (600 ml). El solvente (600 ml) se removió a través de

25 destilación. Se agregó acetato de isopropilo (600 ml). El solvente

(600 ml) se removi6 a trav6s de destilaci6n. Se agreg6 acetato de isopropilo (300 ml) y la soluci6n se calent6 a reflujo. Se agreg6 fracci6n de heptano (1200 ml) y la mezcla se enfri6 a temperatura ambiente. El s6lido se recogió a trav6s de filtraci6n y se lav6 con una mezcla de fracci6n de heptano-acetato de isopropilo 2 : 1 (360 ml). El s6lido se sec6 durante la noche a 50°C bajo un vaci6 de 1-50 mbarias para producir el compuesto del título como un s6lido blanco/blanquecino [Relaci6n 2(i-a) : 2(i-b) 99 : 1, segun determinado a trav6s de an6lisis HPLC]. Mpt 146-147°C;  $\delta_H$  (500 MHz; DMSO) 1.07 (3H, d, J 7.0, 1-CH<sub>3</sub>), 1.34 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 (1H, m, 3-HA), 1.77 (1H, m, 3-H6), 2.43 (1H, m, 2-H), 2.70 (2H, d, J 7.0, 5-H), 3.69 (1 H, m, 4-H), 6.74 (1 H, d, J 9.0, NH), 7.27 (2H, d, J 8.0, Ar-orto-H(Ph)), 7.36 (1H, t, J 7.0, Ar-(Ph)-para-H), 7.46 (2H, t, J 7.5, Ar-(Ph)meta-H), 7.57 (2H, d, J 8.0, Ar-meta-H(Ph)), 7.64 (2H, d, J 7.5, Ar-(Ph)-orto-H), 12.01 (1H, s, CO<sub>2</sub>H);  $\delta_C$  (500 MHz, DMSO) 18.1 (1-CH<sub>3</sub>), 28.3 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 35.9 (2C), 37.9 (3-C), 40.7 (5-C), 50.0 (4-C), 77.4 [(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 126.3, 126.5, 127.2, 128.9, 129.8 (Ar-CH), 137.7 (Ar-ipso-C(Ph)), 138.3 (Ar-para-C(Ph)), 140.1 (Ar(Ph)-ipso-C), 155.2 (NCO), 177.2 (CO<sub>2</sub>H); m/z (+ESI) 406 ([MNa]<sup>+</sup>, 6%), 384 ([M<sup>+</sup>Hr, 31), 328 (100), 284 (19); Se encontr6: [MH]<sup>+</sup>, 384.21691. C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub> requiere MH 384.21693.

La Figura 1 muestra la estructura cristalina de 6cido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpentanoico medida a trav6s de difracci6n de rayos X. Los cristales comprenden las

siguientes dimensiones de celda unitarias, medidas a través de 100 K:

$$\begin{array}{ll} a = 6.876(2) \text{ \AA} & \alpha = 90^\circ \\ 5 \quad b = 14.399(3) \text{ \AA} & \beta = 105.458(10)^\circ \\ c = 11.383(3) \text{ \AA} & \gamma = 90^\circ \end{array}$$

**Procedimientos alternativos (métodos 1 a 5) para la preparación de 2(i-a):**

10

**Protocolo general para los métodos 1 a 5**

A una suspensión de ácido (E)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico [2(ii-a)] (300 mg, 0.79 mmoles) en etanol desgasificado o metanol (6 ml) a temperatura ambiente, se agregó una solución de catalizador de metal de transición (relación S/C 100) y ligando quiral (Relación S/C 100; 1.05 eq por metal) en etanol desgasificado o metanol (4 ml). La solución se desgasificó utilizando vacío y a una presión de 10 o 15 barías de hidrógeno aplicado durante 24 horas. El solvente después se removió al vacío para proporcionar el producto correspondiente.

20

*Método 1:* Ligando quiral {(R)-1-[(R)-2-(2'-Diciclohexilfosfinofenil)-ferrocenil]etil}di(bis-(3,5-trifluorometil)fenil)fosfina = SL-W008-1}; Catalizador de metal de transición {tetrafluoroborato de

Bis(norbornadien)rodio(I) }; MeOH; 15 barías; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 89:11 (según determinado a través de análisis HPLC).

*Método 2:* Ligando quiral {(R)-1-[(R)-2-(2'-Diciclohexilfosfinofenil)-ferrocenil]etil}di(bis-(3,5-trifluorometil)fenil)fosfina = SL-W008-1}; Catalizador de metal de transición {tetrafluoroborato de Bis(norbornadien)rodio(I) }; MeOH; 10 barías; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 89:11 (según determinado a través de análisis HPLC).

10 *Método 3:* Ligando quiral {(R)-1-[(S)-2-Difenilfosfino]ferrocenil}etil}di-ter-butilfosfina = SL-J002-1}; Catalizador de metal de transición {dímero de diyodo(p-cimeno)rutenio(II)}; EtOH; 15 barías; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 90:10 (según determinado a través de análisis HPLC).

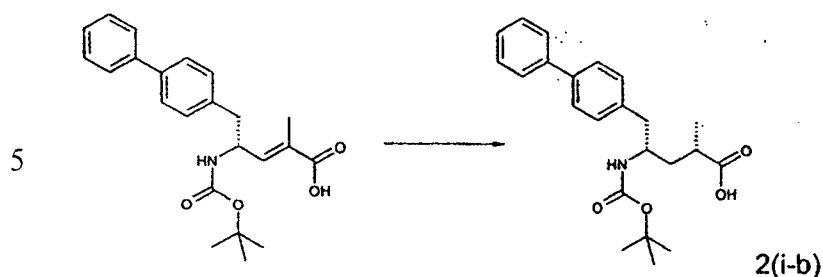
15 *Método 4:* Ligando quiral {(αR,αR)-2,2'-bis(a-N,N-dimetilaminofenilmetil)(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-fosfina]ferroceno = SL-M0041}; Catalizador de metal de transición {dímero de diyodo(p-cimeno)rutenio(II)}; EtOH; 15 barías; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 99:1 (según determinado a través de análisis HPLC).

20

*Método 5:* Ligando quiral {(αR,αR)-2,2'-bis(a-N,N-dimetilaminofenilmetil)(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-fosfino]ferroceno = SL-M0011}; Catalizador de metal de transición {dímero de diyodo(p-cimeno)rutenio(II)}; EtOH; 15 barías; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 98:2 (según determinado a través de análisis HPLC).

25

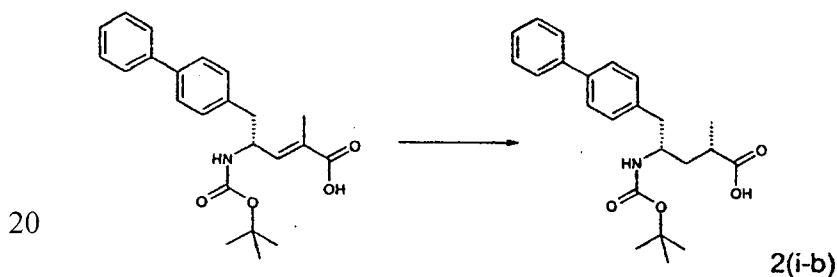
**Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpentanoico [2(i-b)]**



A una suspensión de ácido (E)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico [2(ii-a)] (10 g, 26.1  
10 mmoles) en etanol desgasificado (90 ml) se agregó una solución de dímero de diyodo(p-cimeno)rutenio(II) (0.156 g, 0.16 mmoles) y  
( $\alpha$ S, $\alpha$ S)-2,2'-bis(a-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-2)  
(0.348 g, 0.33 mmoles) en etanol desgasificado (30 ml) en porciones  
15 durante todo el tiempo de reacción de 5 días. La solución se desgasificó utilizando vacío y a una presión de 5.5 barías hidrógeno  
aplicado. La mezcla se calentó a 60°C y se agitó a esta temperatura durante 5 días. El recipiente después se purgó con nitrógeno. El  
solvente se removió al vacío. El sólido resultante se disolvió en  
20 acetato de isopropilo (34 ml) y se calentó a reflujo. Una fracción de heptano (68 ml) se agregó y la mezcla se enfrió a temperatura  
ambiente. El sólido se recogió a través de filtración y se lavó con una mezcla de heptano-acetato de isopropilo 2 : 1 (20 ml). El sólido  
se secó durante la noche a 50°C bajo 1-50 mbar vacío para producir  
25 el compuesto del título [Relación 2(i-a) : 2(i-b) 6 : 94, según

determinado a través de análisis HPLC] como un sólido gris.  $\delta_H$  (500 MHz; DMSO) 1.06 (3H, d, J 7.0, 1-CH<sub>3</sub>), 1.32 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.42 (1H, m, 3-HA), 1.78 (1H, m, 3-HB), 2.39 (1H, m, 2-H), 2.73 (2H, d, J 7.0, 5-H), 3.73 (1H, m, 4-H), 6.75 (1 H, d, J 9.5, NH), 7.29 (2H, d, J 8.0, Ar-orto-H(Ph)), 7.35 (1H, t, J 7.0, Ar(Ph)-para-H), 7.46 (2H, t, J 7.5, Ar-(Ph)-meta-H), 7.57 (2H, d, J 8.0, Ar-metaH(Ph), 7.64 (2H, d, J 7.5, Ar-(Ph)-orto-H), 12.01 (1H, s, CO<sub>2</sub>H); Sc (500 MHz, DMSO) 16.2 (1-CH<sub>3</sub>), 28.2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 35.7 (2-C), 37.9 (3-C), 40.7 (5-C), 49.2 (4C), 77.4 [(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 126.3, 126.5, 127.2, 128.9, 129.7 (Ar-CH), 137.8 (Ar-ipsoC(Ph)), 138.4 (Ar-para-C(Ph)), 140.1 (Ar-(Ph)-ipso-C), 155.3 (NCO), 177.6 (CO<sub>2</sub>H); miz (+ESI) 406 ([MNa]<sup>+</sup>, 4%), 384 ([MH]<sup>+</sup>, 44), 328 (100), 284 (22); Se encontró: [MH]<sup>+</sup>, 384.21696. C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub> requiere MH 384.21693.

15 **Ácido (2S,4S)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpentanoico [2(i-b)] (método 2)**



A una suspensión de ácido (E)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico [2(ii-a)] (20 g, 52 mmoles) en etanol desgasificado (100 ml) se agregó una solución de dímero de diyodo(p-cimeno)rutenio(II) (0.215 g, 0.22 mmoles) y ( $\alpha$ R, $\alpha$ R)-

25

2,2'-bis(a-N,N-dimetilaminofenilmetil)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5dimetil-4-metoxifenil)fosfina]ferroceno (= Mandyphos SL-M004-2) (0.50 g, 0.47 mmoles) en etanol desgasificado (15 ml). La solución se desgasificó utilizando vacío y a una presión de 20 barías hidrógeno aplicado. La  
5 mezcla se agitó a 25°C durante 15 horas. El recipiente después se purgó con nitrógeno. El solvente se removió al vacío. El sólido resultante se secó durante la noche a 50°C bajo 1-50 mbarías vacío para producir el compuesto del título [Relación 2(i-a) : 2(i-b) 7 : 93, según determinado a través de análisis HPLC].

10

**Procedimientos alternativos (métodos 1' a 8') para la preparación de 2(i-b):**

**Protocolo General para los métodos 1' a 8'**

15 A una suspensión de ácido (E)-(R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico [2(ii-a)] (300 mg, 0.79 mmoles) en etanol desgasificado o metanol (6 ml) a temperatura ambiente, se agregó una solución de catalizador de metal de transición (S/C relación 100) y ligando quiral (S/C Relación 100; 1.05  
20 eq por metal) en etanol desgasificado o metanol (4 ml). La solución se desgasificó utilizando vacío y a una presión de 15 barías hidrógeno aplicada durante 24 horas. El solvente después se removió al vacío para proporcionar el producto correspondiente.

149

*Método 1'*: Ligando quiral {(R)-N,N'-Dimetil-7,7'-bis(Difenilfosfino)-3,3',4,4'-tetrahidro-8,8'-bi-2H-1,4-benzoxazina = Solphos SL-A001-1}; Catalizador de metal de transición {tetrafluoroborato de Bis(norbornadien)rodio(I) }; MeOH; 15 barías, Relación 2(i-a) : 2(i-b) 26:74 (según determinado a través de análisis HPLC).

*Método 2'*: Ligando quiral {(R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]ferrocenil]-etiladiciclohexilfosfina = SL-J003-1}; Catalizador de metal de transición {tetrafluoroborato de Bis(norbornadien)rodio(I) }; EtOH; 15 barías; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 34:66 (según determinado a través de análisis HPLC).

*Método 3'*: Ligando quiral {(R)-1-[(S)-2-Diciclohexilfosfino]ferrocenil]etilditer-butilfosfina = SL-J009-1}; Catalizador de metal de transición {tetrafluoroborato de Bis(norbornadien)rodio(1) }; MeOH; 15 barías; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 35:65 (según determinado a través de análisis HPLC).

*Método 4'*: Ligando quiral {(αR,αR)-2,2'-bis(a-N,N-dimetilaminofenilmetil)(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-fosfina]ferroceno = SL-M0041}; Catalizador de metal de transición {tetrafluoroborato de Bis(norbornadien)rodio(I) }; MeOH; 15 barías; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 27:73 (según determinado a través de análisis HPLC).

*Método 5'*: Ligando quiral {(S)-1-[(S)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]etil-di(bis-3,5-trifluorometilfenil)fosfina = SL-W001-2}; Catalizador de metal de transición {tetrafluoroborato de Bis(norbornadien)rodio(I)}; MeOH; 15 barías; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 27:73 (según determinado a través de análisis HPLC).

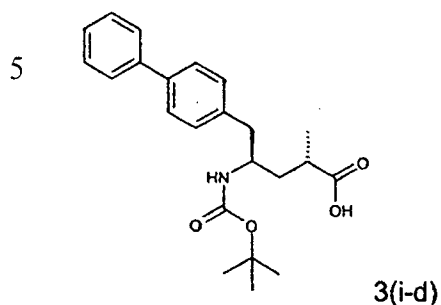
*Método 6'*: Ligando quiral {(R)-1-[(R)-2-(2'-Difenilfosfinofenil)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina = SL-W003-1}; Catalizador de metal de transición {tetrafluoroborato de Bis(norbornadien)rodio(I)}; MeOH; 15 barías; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 33:67 (según determinado a través de análisis HPLC).

*Método 7'*: Ligando quiral {(αR,αR)-2,2'-bis(a-N,N-dimetilaminofenilmetil)(S,S)-1,1'-bis(Diciclohexilfosfino)ferroceno = SL-M002-1}; Catalizador de metal de transición {dímero de diyodo(p-cimeno)rutenio(II)}; EtOH; 15 barías; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 25:75 (según determinado a través de análisis HPLC).

*Método 8'*: Ligando quiral {(aS,aS)-2,2'-bis(a-N,N-dimetilaminofenilmetil)(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-fosfina]ferroceno = SL-M004-2}; Catalizador de metal de transición {dímero diyodo(p-cimeno)rutenio(II)}; EtOH; 15 barías; Relación 2(i-a) : 2(i-b) 6:94 (según determinado a través de análisis HPLC).

**Ejemplo 3**

**Ácido (2S,4R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpentanoico [3(i-d)]**



10 A una suspensión de ácido (E)-(S)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico 3(ii-b) (10 g, 26.2 mmoles) y trietilamina (3.6 ml, 26.2 mmoles) en acetato de isopropilo se agregó paladio sobre carbón (1 g, 10 % carga). Después se aplicó una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. Después de filtrar el

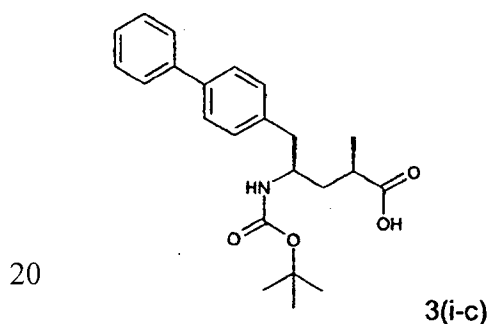
15 catalizador, el solvente se removió al vacío para dar el compuesto del título {relación 3(i-d) : 3(i-c) 80:20; relación 3(i-d) : 3(i-c) 99.9 : 0.1 después de recristalización; según determinado a través de análisis HPLC}.

20 Recristalización: 94.5 g de una mezcla 80 : 20 de 3(i-d) : 3(i-c) se suspendió en acetato de isopropilo (190 ml) y se calentó a reflujo para dar una solución. Se agregó una fracción de heptano (378 ml) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El material se recogió a través de filtración y se lavó con 180 ml Heptano/Acetato de

25 isopropilo (2:1) para dar una mezcla 91.7 : 8.3 de 3(i-d) : 3(i-c). Esta

mezcla se suspendió otra vez en acetato de isopropilo (280 ml) y se calentó a reflujo. Se agregó una fracción de heptano (560 ml) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El material se recogió a través de filtración y se lavó con 180 ml Heptano/acetato de isopropilo (2:1) para dar una mezcla 99.9 : 0.1 de 3(i-d) : 3(i-c).  $\delta_H$  (400 MHz; DMSO) 1.07 (3H, d, J 7.1, 1-CH<sub>3</sub>), 1.34 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.37 (1H, m, 3-HA), 1.76 (1H, m, 3-HB), 2.43 (1H, m, 2-H), 2.69 (2H, d, J 6.8, 5-H), 3.68 (1H, m, 4-H), 6.72 (1H, d, J 8.8, NH), 7.25 (2H, d, J 8.2, Ar-orto-H(Ph)), 7.34 (1H, m, Ar-(Ph)-para-H), 7.45 (2H, m, Ar-(Ph)-meta-H), 7.57 (2H, d, J 8.2, Ar-meta-H(Ph)), 7.64 (2H, d, J 7.9, Ar-(Ph)-orto-H), 11.97 (1 H, s, CO<sub>2</sub>H); m/z (+ESI) 384 ([MH]<sup>+</sup>, 66 %), 328 (100), 284 (12).

**Ácido (2R,4R)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpentanoico [3(i-c)]**



A una suspensión de ácido (E)-(S)-5-bifenil-4-il-4-ter-butoxicarbonilamino-2-metilpent-2-enoico 3(ii-b) (10 g, 26.2 mmoles) en etanol desgasificado (80 ml) a 40°C se agregó una solución de dímero de diyodo(p-cimeno)rutenio(II) (125 mg) y (αR,αR)-2,2'-bis(a-

25

B3

N,N-dimetilaminofenilmetil)-(S,S)-1,1'-bis[di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina]-ferroceno (290 mg) en etanol desgasificado (20 ml). La solución se desgasificó utilizando vacío y a una presión de 5.5 barías hidrógeno aplicado. La mezcla se agitó a 40°C durante 24 horas. El recipiente después se purgó con nitrógeno. La solución se concentró al vacío para dar el compuesto del título {relación 3(i-d) : 3(i-c) 8:92; según determinado a través de análisis HPLC}.

$\delta_H$  (400 MHz; DMSO) 1.04 (3H, d, J 8.0), 1.32 (9H, s), 1.41 (1H, m), 1.76 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.70 (1H, m), 6.69 (1H, d, J 8.0), 7.23 (2H, d, J 8.0), 7.32 (1 H, m), 7.43 (2H, t, J 8.0), 7.54 (2H, d, J 8.0), 7.60 (2H, d, J 8.0), 12.01 (1H, s); m/z (-ESI) 382 ([M-H]<sup>-</sup>, 100), 308 (8).

#### Condiciones HPLC:

15

Columna: HP Hypersil, BDS-C 18, 5 gm, 125 x 4.6 mm. Fase Móvil A (H<sub>2</sub>O + 0.1% ácido trifluoroacético); Fase Móvil B (acetonitrilo + 0.1% ácido trifluoroacético). Gradiente: 0 min (99 % A; 1 % B); 10 min (100 % B); 12 min (100 % B). Velocidad de flujo: 1 ml min<sup>-1</sup>.

20 Longitud de onda: 254 nm.

184

Tiempos de Retención:

2R,4S = 2(i-a): 11.6 min

2S,4R = 3(i-d): 11.6 min

5 2S,4S = 2(i-b) : 13.2 min

2R,4R = 3(i-c): 13.2 min

R = 2(ii-a): 13.6 min

S = 3(ii-b): 13.6 min

10

15

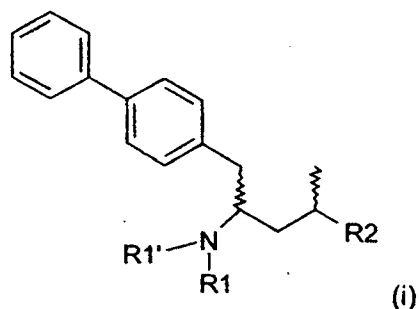
20

25

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (I),

5



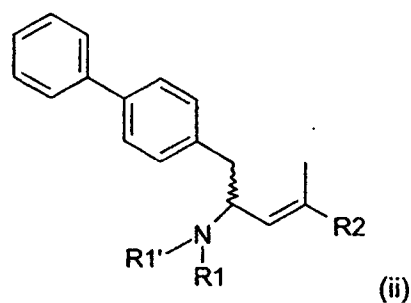
10

o una sal del mismo,

en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina, y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster, que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula

15

(ii),



20

o una sal del mismo,

en donde R1 y R1' son como se definieron anteriormente, con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando quiral, en donde el metal de transición se selecciona del

25 grupo 7, 8 ó 9 de la tabla periódica.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción se realiza como una catálisis homogénea.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el catalizador de metal de transición comprende rodio o  
5 rutenio.

4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el catalizador de metal de transición comprende un complejo de dímero, de preferencia un complejo de dímero de rutenio.

10 5. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el catalizador de metal de transición comprende  $[Ru_2(p\text{-cimeno})]_2$ .

6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el catalizador de metal de transición  
15 comprende  $Rh(nbd)_2BF_4$ .

7. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ligando quirál es una fosfina quirál.

8. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las  
20 reivindicaciones precedentes, en donde el ligando quirál es un ferroceno quirál.

9. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ligando quirál es un ligando Mandyphos, un ligando Walphos, un ligando Josiphos o un  
25 ligando Solphos.

10. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ligando quiral se selecciona de Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M002-1, Mandyphos SL-M004-1, Mandyphos SL-M004-2, Josiphos SL-J002-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, Walphos SL-W008-1 o Solphos SL-A001-1.

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el catalizador de metal de transición comprende rodio, en donde el ligando quiral se selecciona de Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, Walphos SL-W008-1 o Solphos SL-A001-1.

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el catalizador de metal de transición comprende  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$ .

13. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, en donde el ligando quiral es Walphos S-W008-1.

14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el catalizador de metal de transición comprende rutenio y en donde el ligando quiral se selecciona de Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M002-1, Mandyphos SL-M004-1 Mandyphos SL-M004-2 o Josiphos SL-J002-1.

15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el catalizador de metal de transición comprende  $[\text{Ru}_2(\text{p-cimeno})]_2$ .

16. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 14 ó 15, en donde el ligando quiral se selecciona de Mandyphos SL-

108

M001-1, Mandyphos SL-M004-1 o Josiphos SL-J002-1.

17. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 14 ó 15, en donde el ligando quirál Mandyphos SL-M004-2.

18. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 14  
5 ó 15, en donde el ligando quirál Mandyphos SL-M004-1.

19. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación molar del compuesto de la fórmula (ii), o sus sales, al "catalizador activo" (S/C) es 100 o más alta, de preferencia de 1000 a 30,000.

10 20. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde se aplica una presión de hidrógeno de 5 barías a 25 barías.

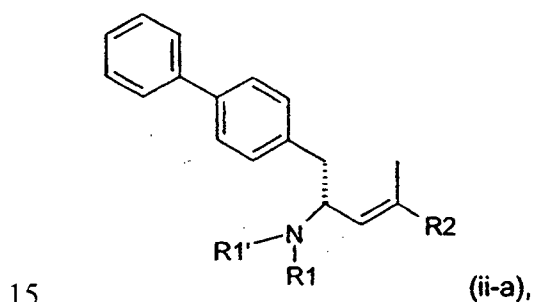
21. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R1 y R1' son  
15 independientemente hidrógeno o un grupo protector amina, seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C<sub>1-6</sub>, el cual está mono-, di- o tri-substituido por arilo de C<sub>6-10</sub>, en donde el anillo arilo está no substituido o substituido por uno, dos o tres residuos seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C<sub>1-C7</sub>, hidroxí,  
20 alcoxi de C<sub>1-C7</sub>, halógeno, nitro, ciano, y CF<sub>3</sub>; C<sub>6-10</sub>arilo-C<sub>1-6</sub>alquilo, cumilo, fenil-C1-C2-alcoxicarbonilo, alilo, cinamilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloximetilo (BOM), pivaloil-oximetilo (POM), tricloroetoxicarbonilo (Troc), 1-adamantiloxicarbonilo (Adoc), alqueniloxicarbonilo de C<sub>1-10</sub>, sililo, sulfonilo, sulfenilo,  
25 succinimidilo, alcanilo de C<sub>2-6</sub>, arilo de C<sub>6-10</sub>-carbonilo, alcoxi de C<sub>1-</sub>

6-carbonilo y arilo de C<sub>6-10</sub>-alcoxicarbonilo de C<sub>1-6</sub>.

22. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R1 es un grupo t-butoxicarbonilo.

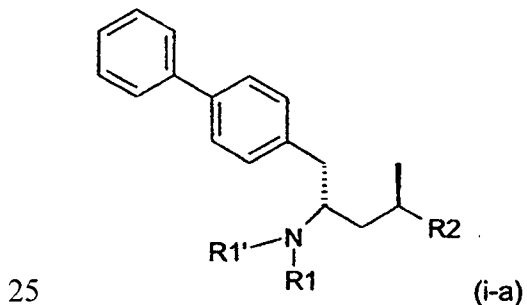
5 23. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R2 es -COOH o -COOR3, en donde R3 s alquilo de C<sub>1-6</sub>.

24. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde un compuesto de acuerdo  
10 con la fórmula (ii-a), o una sal del mismo, se hace reaccionar,



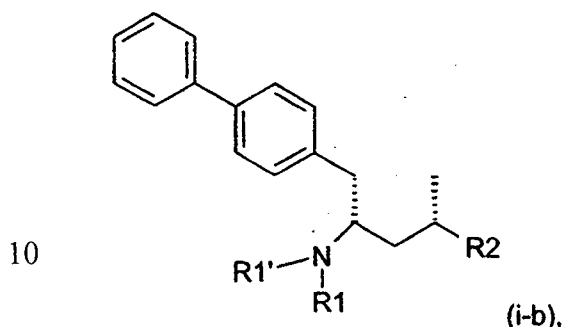
en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

25. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en donde se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-a), o  
20 una sal del mismo,



en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

26. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en donde se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-b), o  
5 una sal del mismo,



en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

15 27. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en donde se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, y en donde la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a) a compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b) es de por lo  
20 menos 88:12.

28. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en donde se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, y en donde la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula  
25 (i-b) a compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a) es de por lo

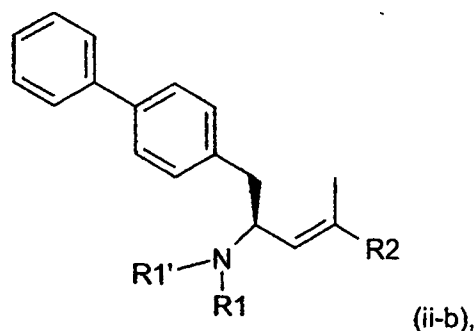
menos 65:35.

29. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, en donde los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, se separan de la composición a través de cristalización.

5 30. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 29, en donde como solventes se utilizan isopropilacetato y heptano.

31. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula (ii-b), o una sal del mismo, se hacer reaccionar:

10

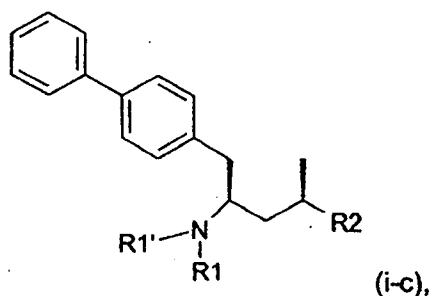


15

en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

32. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, en donde se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-c), o una sal del mismo,

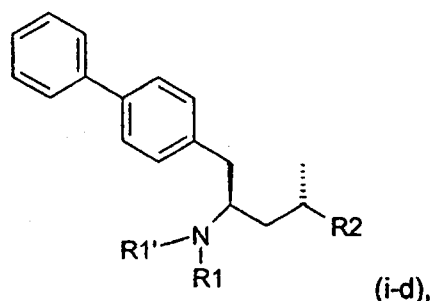
20



25

en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

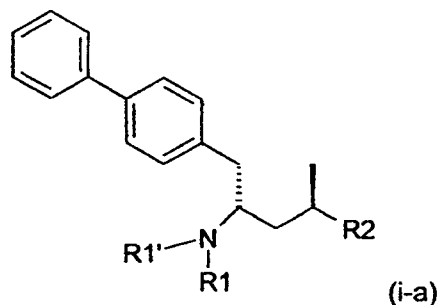
33. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, en donde se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-d), o  
5 una sal del mismo,



en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

34. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, en donde se produce una composición que comprende compuestos de  
10 acuerdo con las fórmulas (i-c) y (i-d), o sales de los mismos, y en donde la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-c), o sales de los mismos, a compuestos de acuerdo con la fórmula (i-d), o sales de los mismos, es de por lo menos 88:12.

15 35. Un compuesto de la fórmula (i-a),



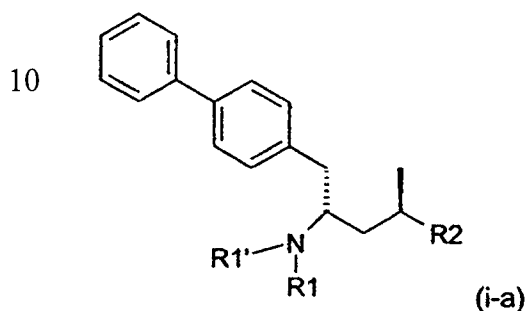
o una sal del mismo, en forma cristalina,

en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, en  
5 donde el sistema de cristal es monoclinico.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36, en donde el grupo de espacio es P21.

38. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-a),



15 o una sal del mismo,

en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster, siempre que no sea el éster etílico si R1 es BOC y R1' es hidrógeno.

39. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 36 a  
20 39, en donde R2 es COOH.

40. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en donde el compuesto de acuerdo con la fórmula (i), o una sal del mismo, además se hace reaccionar para obtener un inhibidor de NEP o un profármaco del mismo.

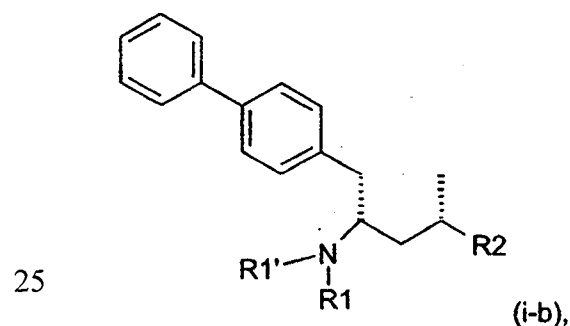
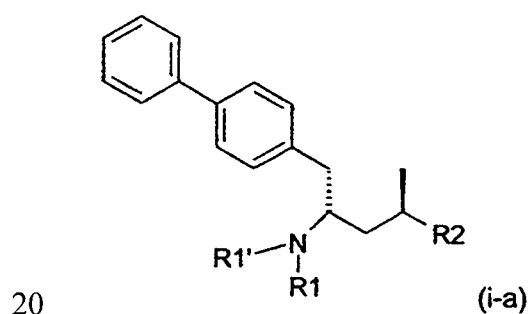
25 41. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 35, en donde el compuesto de acuerdo con la fórmula (i), o una sal del mismo, además se hace reaccionar para obtener un inhibidor de NEP o un profármaco del mismo, que comprende una estructura de base de ácido  $\gamma$ -amino- $\delta$ -bifenil- $\alpha$ -metilalcanoico, o éster ácido.

42. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 40 ó 41, en donde el inhibidor de NEP es ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico o una sal o profármaco del mismo.

43. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 40 ó 41, en donde el profármaco de inhibidor de NEP es éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico o una sal del mismo.

44. Una composición que comprende compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a) y (i-b),



65

o sales de los mismos,

en donde la relación molar de (i-a) a (i-b) es de por lo menos 88:12, y en donde R1 y R1' independientemente son hidrógeno o un grupo protector amina, y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

5           45. La composición de acuerdo con la reivindicación 44, en donde R2 es COOH.

          46. El uso de un catalizador de metal de transición y un ligando quirál en la síntesis de un inhibidor de NEP, o un profármaco del mismo, en donde el metal de transición se selecciona del grupo  
10   7, 8 ó 9 de la tabla periódica.

          47. El uso de acuerdo con la reivindicación 46, en donde el inhibidor de NEP, o un profármaco del mismo, comprende una estructura de base de ácido  $\gamma$ -amino- $\delta$ -bifenil- $\alpha$ -metilalcanoico, o éster ácido.

15           48. El uso de acuerdo con la reivindicación 47, en donde el catalizador de metal de transición y el ligando quirál se utilizan en un paso de hidrogenación.

          49. El uso de acuerdo con la reivindicación 48, en donde la reacción da dos diaestereómeros que tienen una relación  
20   diaestereomérica de por lo menos 88:12.

          50. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 47 a 49, en donde el profármaco de inhibidor de NEP es éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico o una sal del mismo.

**RESUMEN**

La invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (i) o una sal del mismo, en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster, que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (ii) o una sal del mismo, en donde R1, R1' y R2 son como se definió anteriormente, con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando quirál, en donde el metal de transición se selecciona del grupo 7, 8 ó 9 de la tabla periódica. Además, la invención se refiere a productos que se obtienen a través de dicho procedimiento y a su uso en la producción de inhibidores de NEP. Más aún, la invención se refiere al uso del catalizador de metal de transición en la preparación de inhibidores de NEP o profármacos de los mismos.

167

**RESUMEN**

La invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (i) o una sal del mismo, en  
5 donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster, que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (ii) o una sal del mismo, en donde R1, R1' y R2 son como se definió anteriormente, con hidrógeno en presencia de un catalizador de  
10 metal de transición y un ligando quirral, en donde el metal de transición se selecciona del grupo 7, 8 ó 9 de la tabla periódica. Además, la invención se refiere a productos que se obtienen a través de dicho procedimiento y a su uso en la producción de inhibidores de NEP. Más aún, la invención se refiere al uso del catalizador de metal  
15 de transición en la preparación de inhibidores de NEP o profármacos de los mismos.

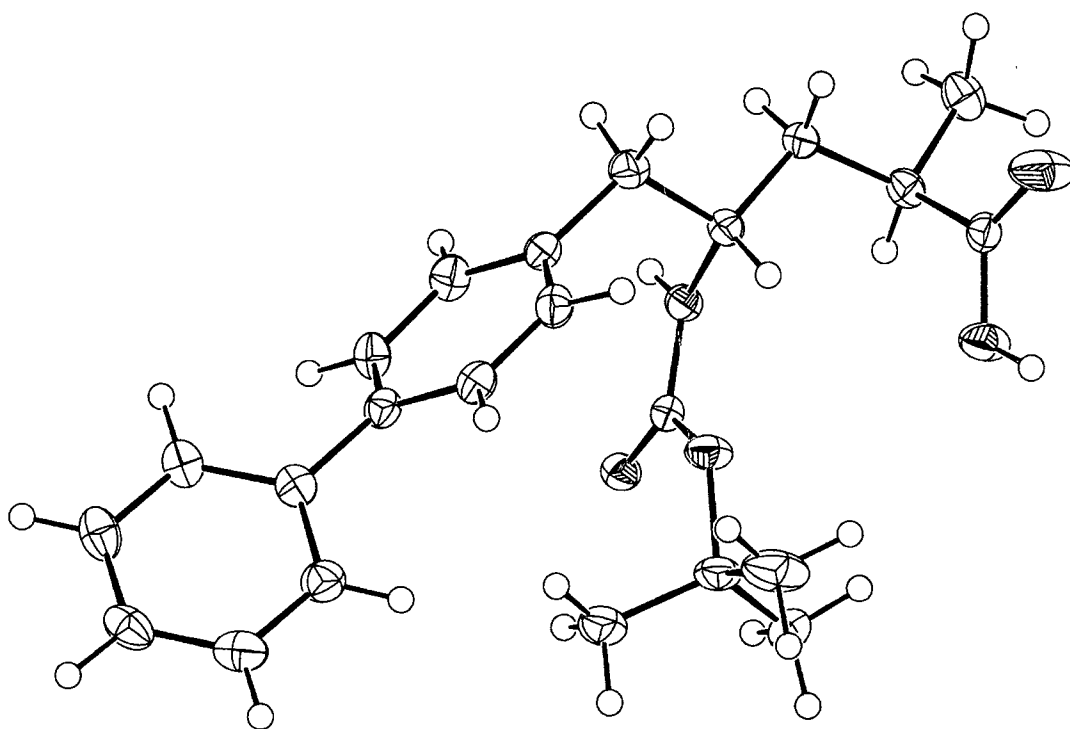
20

25

168

1/1

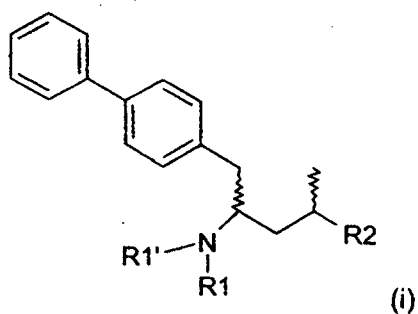
Figura 1



TRADUCCION REIVINDICACIONES PUBLICACION

1. Un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (I),

5



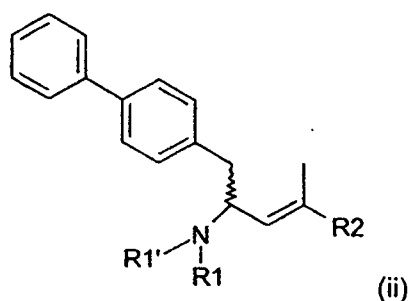
10

o una sal del mismo,

en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina, y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster, que comprende hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula

15

(ii),



20

o una sal del mismo,

en donde R1 y R1' son como se definieron anteriormente, con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando quiral, en donde el metal de transición se selecciona del grupo 7, 8 ó 9 de la tabla periódica.

25

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción se realiza como una catálisis homogénea.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el catalizador de metal de transición comprende rodio o  
5 rutenio.

4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el catalizador de metal de transición comprende un complejo de dímero, de preferencia un complejo de dímero de rutenio.

10 5. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el catalizador de metal de transición comprende  $[RuI_2(p\text{-cimeno})]_2$ .

6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el catalizador de metal de transición  
15 comprende  $Rh(nbd)_2BF_4$ .

7. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ligando quiral es una fosfina quiral.

8. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las  
20 reivindicaciones precedentes, en donde el ligando quiral es un ferroceno quiral.

9. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ligando quiral es un ligando Mandyphos, un ligando Walphos, un ligando Josiphos o un  
25 ligando Solphos.

10. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ligando quiral se selecciona de Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M002-1, Mandyphos SL-M004-1, Mandyphos SL-M004-2, Josiphos SL-J002-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, Walphos SL-W008-1 o Solphos SL-A001-1.

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el catalizador de metal de transición comprende rodio, en donde el ligando quiral se selecciona de Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, Walphos SL-W008-1 o Solphos SL-A001-1.

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el catalizador de metal de transición comprende  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$ .

13. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, en donde el ligando quiral es Walphos S-W008-1.

14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el catalizador de metal de transición comprende rutenio y en donde el ligando quiral se selecciona de Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M002-1, Mandyphos SL-M004-1 Mandyphos SL-M004-2 o Josiphos SL-J002-1.

15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el catalizador de metal de transición comprende  $[\text{Ru}_2(\text{p-cimeno})]_2$ .

16. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 14 ó 15, en donde el ligando quiral se selecciona de Mandyphos SL-

172

M001-1, Mandyphos SL-M004-1 o Josiphos SL-J002-1.

17. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 14 ó 15, en donde el ligando quirál Mandyphos SL-M004-2.

18. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 14  
5 ó 15, en donde el ligando quirál Mandyphos SL-M004-1.

19. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación molar del compuesto de la fórmula (ii), o sus sales, al "catalizador activo" (S/C) es 100 o más alta, de preferencia de 1000 a 30,000.

10 20. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde se aplica una presión de hidrógeno de 5 barías a 25 barías.

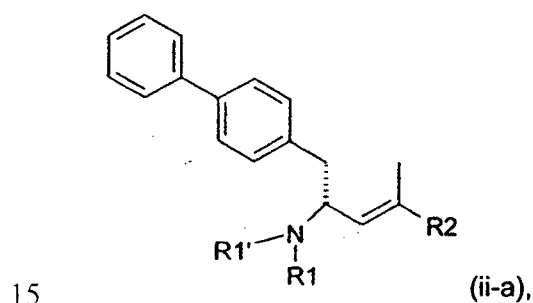
21. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R1 y R1' son  
15 independientemente hidrógeno o un grupo protector amina, seleccionado del grupo que consiste de alquilo de C<sub>1-6</sub>, el cual está mono-, di- o tri-sustituido por arilo de C<sub>6-10</sub>, en donde el anillo arilo está no sustituido o sustituido por uno, dos o tres residuos seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C<sub>1-C7</sub>, hidroxí,  
20 alcoxi de C<sub>1-C7</sub>, halógeno, nitro, ciano, y CF<sub>3</sub>; C<sub>6-10</sub>arilo-C<sub>1-6</sub>alquilo, cumilo, fenil-C1-C2-alcoxicarbonilo, alilo, cinamilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloximetilo (BOM), pivaloil-oximetilo (POM), tricloroetoxicarbonilo (Troc), 1-adamantiloxicarbonilo (Adoc), alqueniloxicarbonilo de C<sub>1-10</sub>, sililo, sulfonilo, sulfenilo,  
25 succinimidilo, alcanoilo de C<sub>2-6</sub>, arilo de C<sub>6-10</sub>-carbonilo, alcoxi de C<sub>1</sub>.

6-carbonilo y arilo de C<sub>6-10</sub>-alcoxicarbonilo de C<sub>1-6</sub>.

22. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R1 es un grupo t-butoxicarbonilo.

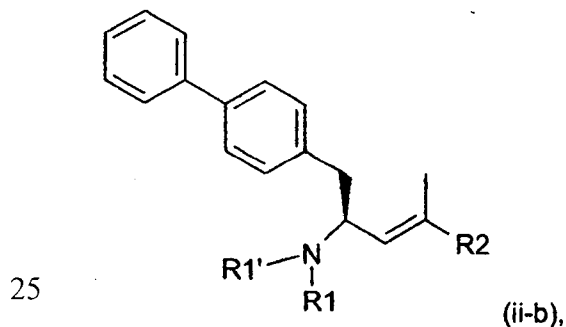
5 23. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R2 es -COOH o -COOR3, en donde R3 es alquilo de C<sub>1-6</sub>.

24. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde un compuesto de acuerdo  
10 con la fórmula (ii-a), o una sal del mismo, se hace reaccionar,



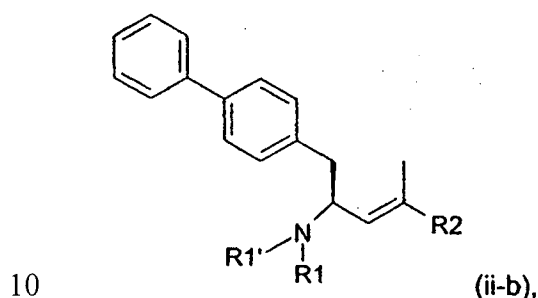
en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

25. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en donde se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-a), o  
20 una sal del mismo,



en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

26. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en donde se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-b), o una sal del mismo,



en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

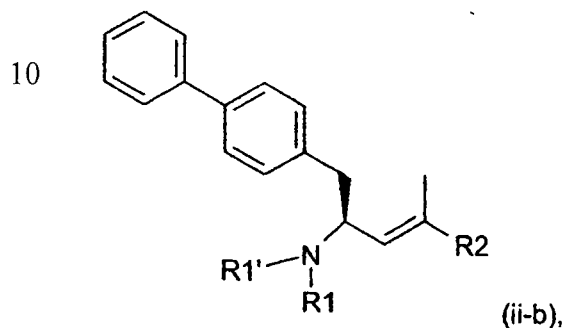
27. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en donde se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, y en donde la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a) a compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b) es de por lo menos 88:12.

28. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en donde se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-a) y (i-b), o sales de los mismos, y en donde la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-b) a compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a) es de por lo menos 65:35.

29. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, en donde los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-a), o sales de los mismos, se separan de la composición a través de cristalización.

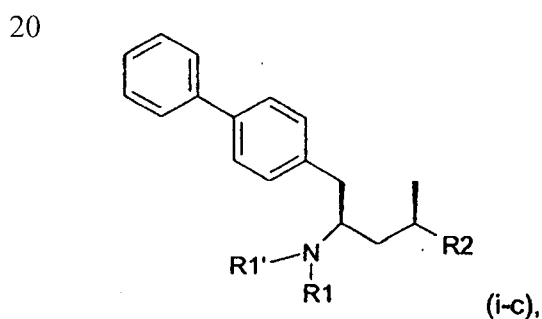
30. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 29, en donde como solventes se utilizan isopropilacetato y heptano.

31. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula (ii-b), o una sal del mismo, se hace reaccionar:



15 en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

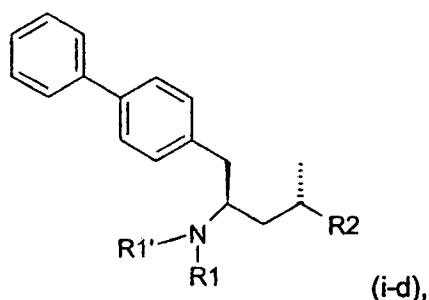
32. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, en donde se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-c), o una sal del mismo,



25

en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

33. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, en donde se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula (i-d), o una sal del mismo,



en donde R1 y R1' son independientemente hidrógeno o un grupo protector amina y R2 es un grupo carboxilo o un grupo éster.

34. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, en donde se produce una composición que comprende compuestos de acuerdo con las fórmulas (i-c) y (i-d), o sales de los mismos, y en donde la relación molar de los compuestos de acuerdo con la fórmula (i-c), o sales de los mismos, a compuestos de acuerdo con la fórmula (i-d), o sales de los mismos, es de por lo menos 88:12.

35. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en donde el compuesto de acuerdo con la fórmula (i), o una sal del mismo, además se hace reaccionar para obtener un inhibidor de NEP o un profármaco del mismo.

36. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en donde el compuesto de acuerdo con la fórmula (i), o una sal del mismo, además se hace reaccionar para

obtener un inhibidor de NEP o un profármaco del mismo, que comprende una estructura de base de ácido  $\gamma$ -amino- $\delta$ -bifenil- $\alpha$ -metilalcanoico, o éster ácido.

37. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 35  
5 ó 36, en donde el inhibidor de NEP es ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico o una sal o profármaco del mismo.

38. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 35  
ó 36, en donde el profármaco de inhibidor de NEP es éster etílico del  
10 ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico o una sal del mismo.

39. El uso de un catalizador de metal de transición y un  
ligando quiral en la síntesis de un inhibidor de NEP, o un profármaco  
del mismo, en donde el metal de transición se selecciona del grupo  
15 7, 8 ó 9 de la tabal periódica.

40. El uso de acuerdo con la reivindicación 39, en donde el  
inhibidor de NEP, o un profármaco del mismo, que comprende una  
estructura de base de ácido  $\gamma$ -amino- $\delta$ -bifenil- $\alpha$ -metilalcanoico, o  
éster ácido.

20 41. El uso de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el  
catalizador de metal de transición y el ligando quiral se utilizan en  
un paso de hidrogenación.

42. El uso de acuerdo con la reivindicación 41, en donde la  
reacción da dos diaestereómeros que tienen una relación  
25 diaestereomérica de por lo menos 88:12.

43. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40 a 42, en donde el profármaco de inhibidor de NEP es éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico o una sal del mismo.

5

10

15

20

25

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
20 March 2008 (20.03.2008)

(10) International Publication Number  
**WO 2008/031567 A1**

- (51) International Patent Classification:  
C07C 227/16 (2006.01) C07C 229/34 (2006.01)  
C07C 227/32 (2006.01)
- (21) International Application Number:  
PCT/EP2007/007913
- (22) International Filing Date:  
11 September 2007 (11.09.2007)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
06120576.1 13 September 2006 (13.09.2006) EP

- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

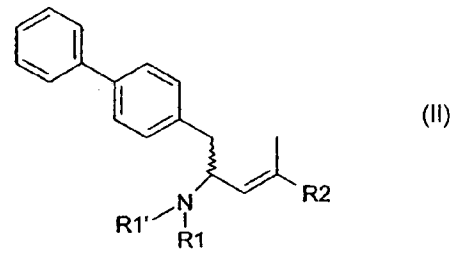
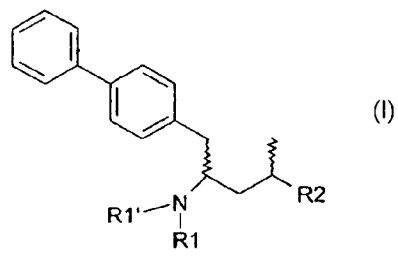
- (71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **HOOK, David** [GB/CH]; Dianastrasse 12, 4310 Rheinfelden (CH). **WIETFELD, Bernhard** [DE/DE]; Dichleweg 27, 79588 Efringen-Kirchen (DE). **LOTZ, Matthias** [DE/DE]; Neubadstrasse 115, 4054 Basel (CH).
- (74) Agent: **DIETEL, Anja**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

**Declaration under Rule 4.17:**  
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

**Published:**  
— with international search report  
— with amended claims

**Date of publication of the amended claims:** 8 May 2008

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING BIARYL SUBSTITUTED 4-AMINO-BUTYRIC ACID OR DERIVATIVES THEREOF AND THEIR USE IN THE PRODUCTION OF NEP INHIBITORS



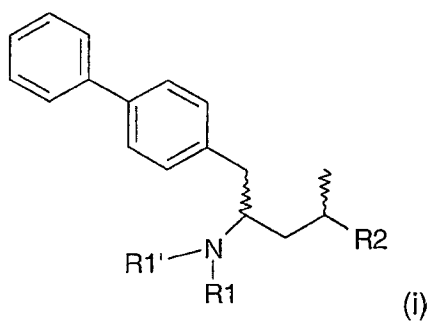
(57) Abstract: The invention relates to a process for producing a compound according to formula (i) or salt thereof, wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group, comprising reacting a compound according to formula (ii) or salt thereof, wherein R1, R1' and R2 are defined as above, with hydrogen in the presence of a transition metal catalyst and a chiral ligand, wherein the transition metal is selected from group 7, 8 or 9 of the periodic table. Furthermore, the invention relates to products obtainable by said process and to their use in the production of NEP inhibitors. Moreover, the invention relates to the use of transition metal catalyst in the preparation of NEP inhibitors or prodrugs thereof.

WO 2008/031567 A1

## AMENDED CLAIMS

received by the International Bureau on 13 March 2008 (13.03.2008)

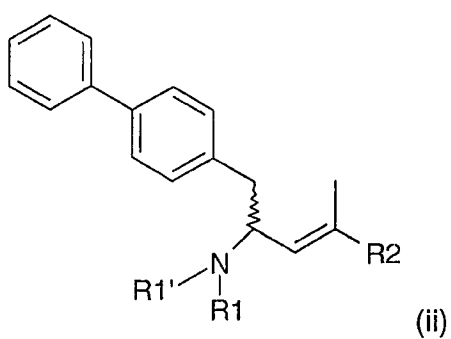
1. A process for producing a compound according to formula (i),



or salt thereof,

wherein R1 and R1' independently are hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group,

comprising reacting a compound according to formula (ii)



or salt thereof,

wherein R1, R1' and R2 are defined as above,

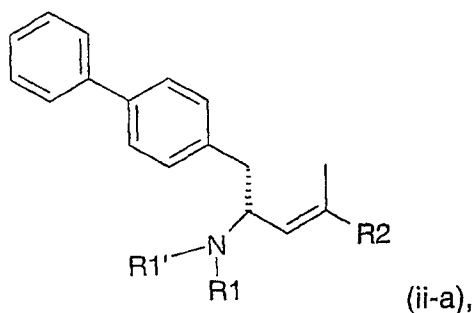
with hydrogen in the presence of a transition metal catalyst and a chiral ligand, wherein the transition metal is selected from group 7, 8 or 9 of the periodic table.

2. A process according to claim 1, wherein the reaction is carried out as a homogenous catalysis.
3. A process according to claim 1 or 2, wherein the transition metal catalyst comprises rhodium or ruthenium.
4. A process according to any of the preceding claims, wherein the transition metal catalyst comprises a dimer complex, preferably a dimer ruthenium complex.
5. A process according to any of the preceding claims, wherein the transition metal catalyst comprises  $[Ru_2(p\text{-cymene})]_2$ .
6. A process according to any of claims 1 to 3, wherein the transition metal catalyst comprises  $Rh(nbd)_2BF_4$ .
7. A process according to any of the preceding claims, wherein the chiral ligand is a chiral phosphine.
8. A process according to any of the preceding claims, wherein the chiral ligand is a chiral ferrocene.
9. A process according to any of the preceding claims, wherein the chiral ligand is a Mandyphos ligand, a Walphos ligand, a Josiphos ligand or a Solphos ligand.

10. A process according to any of the preceding claims, wherein the chiral ligand is selected from Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M002-1, Mandyphos SL-M004-1, Mandyphos SL-M004-2, Josiphos SL-J002-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, Walphos SL-W008-1 or Solphos SL-A001-1.
11. A process according to claim 3, wherein the transition metal catalyst comprises rhodium and wherein the chiral ligand is selected from Mandyphos SL-M004-1, Josiphos SL-J003-1, Josiphos SL-J009-1, Walphos SL-W001-2, Walphos SL-W003-1, Walphos SL-W008-1 or Solphos SL-A001-1.
12. A process according to claim 11 wherein the transition metal catalyst comprises  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$ .
13. A process according to claims 11 or 12, wherein the chiral ligand is Walphos SL-W008-1.
14. A process according to claim 3, wherein the transition metal catalyst comprises ruthenium and wherein the chiral ligand is selected from Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M002-1, Mandyphos SL-M004-1, Mandyphos SL-M004-2 or Josiphos SL-J002-1.
15. A process according to claim 14 wherein the transition metal catalyst comprises  $[\text{RuI}_2(\text{p-cymene})]_2$ .
16. A process according to claims 14 or 15, wherein the chiral ligand is selected from Mandyphos SL-M001-1, Mandyphos SL-M004-1 or Josiphos SL-J002-1.

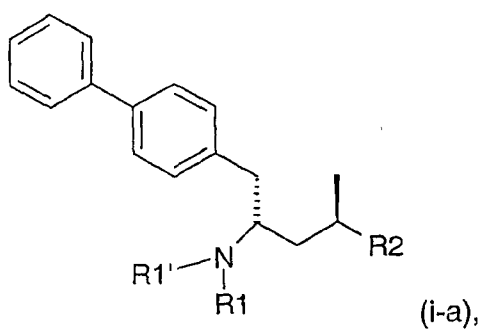
17. A process according to claims 14 or 15, wherein the chiral ligand is Mandyphos SL-M004-2.
18. A process according to claims 14 or 15, wherein the chiral ligand is Mandyphos SL-M004-1.
19. A process according to any of the preceding claims, wherein the molar ratio of the compound of formula (ii), or salt thereof, to "active catalyst" (S/C) is 100 or higher, preferably from 1 000 to 30 000.
20. A process according to any of the preceding claims, wherein a hydrogen pressure of from 5 bar to 25 bar is applied.
21. A process according to any of the preceding claims, wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protective group selected from the group consisting of C<sub>1-6</sub>alkyl which is mono-, di- or trisubstituted by C<sub>6-10</sub>aryl, wherein the aryl ring is unsubstituted or substituted by one, two or three, residues selected from the group consisting of C<sub>1-7</sub>alkyl, hydroxy, C<sub>1-7</sub>alkoxy, halogen, nitro, cyano and CF<sub>3</sub>; C<sub>6-10</sub>aryl-C<sub>1-6</sub>alkyl, cumyl, phenyl-C1-C2-alkoxycarbonyl, allyl, cinnamyl, 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), benzyloxymethyl (BOM), pivaloyloxymethyl (POM), trichloroethoxycarbonyl (Troc), 1-adamantyloxycarbonyl (Adoc), C<sub>1-10</sub>alkenyloxycarbonyl, silyl, sulfonyl, sulfenyl, succinimidyl, C<sub>2-6</sub>alkanoyl, C<sub>6-10</sub>aryl-carbonyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy-carbonyl and C<sub>6-10</sub>aryl-C<sub>1-6</sub>alkoxycarbonyl.
22. A process according to any of the preceding claims, wherein R1 is a t-butoxycarbonyl group.

23. A process according to any of the preceding claims, wherein R2 is –COOH or –COOR3, wherein R3 is C<sub>1-6</sub>alkyl.
24. A process according to any of the preceding claims, wherein a compound according to formula (ii-a), or salt thereof, is reacted:



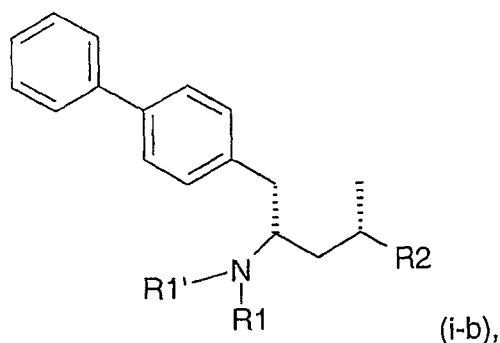
wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group.

25. A process according to claim 24, wherein a compound according to formula (i-a), or salt thereof, is produced:



wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group.

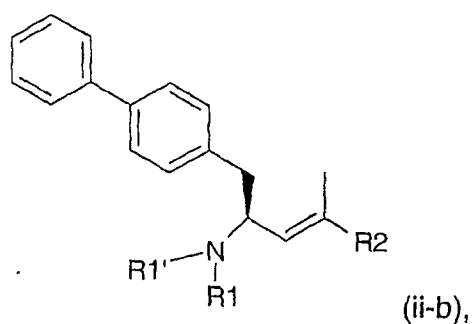
26. A process according to claim 24, wherein a compound according to formula (i-b), or salt thereof, is produced:



wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group.

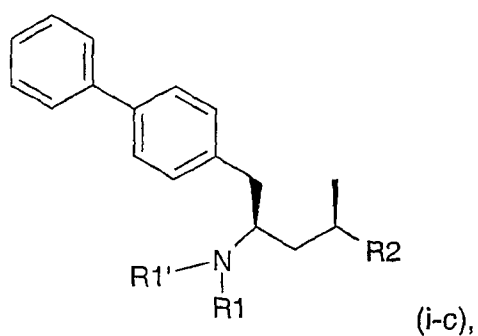
27. A process according to claim 24, wherein a composition comprising compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, is produced and wherein the molar ratio of compounds according to formula (i-a) to compounds according to formula (i-b) is at least 88 : 12.
28. A process according to claim 24, wherein a composition comprising compounds according to formulae (i-a) and (i-b), or salts thereof, is produced and wherein the molar ratio of compounds according to formula (i-b), or salts thereof, to compounds according to formula (i-a), or salts thereof, is at least 65 : 35.
29. A process according to claim 27, wherein the compounds according to formula (i-a), or salts thereof, are separated from the composition by means of crystallisation.
30. A process according to claim 29, wherein isopropylacetate and heptane are used as solvents.

31. A process according to any of the preceding claims, wherein a compound according to formula (ii-b), or salt thereof, is reacted:



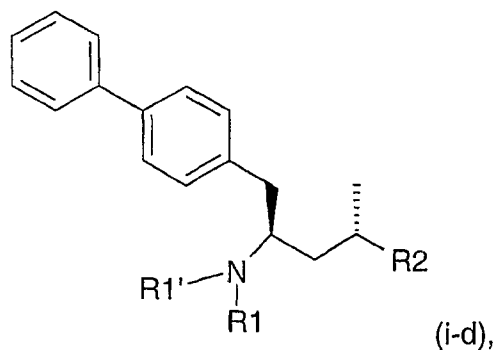
wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or ester group.

32. A process according to claim 31, wherein a compound according to formula (i-c), or salt thereof, is produced:



wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group.

33. A process according to claim 31, wherein a compound according to formula (i-d), or salt thereof, is produced:



wherein R1 and R1' are independently hydrogen or an amine protecting group and R2 is a carboxyl group or an ester group.

34. A process according to claim 31, wherein a composition comprising compounds according to formulae (i-c) and (i-d), or salts thereof, is produced and wherein the molar ratio of compounds according to formula (i-c), or salts thereof, to compounds according to formula (i-d), or salts thereof, is at least 88 : 12.
35. A process according to claims 1 to 34, wherein the compound according to formula (i), or salt thereof, is further reacted to obtain an NEP-inhibitor or a prodrug thereof.
36. A process according to claims 1 to 34, wherein the compound according to formula (i), or salt thereof, is further reacted to obtain an NEP-inhibitor or a prodrug thereof, comprising a  $\gamma$ -amino- $\delta$ -biphenyl- $\alpha$ -methylalkanoic acid, or acid ester, backbone.
37. A process according to claims 35 or 36, wherein the NEP-inhibitor is N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl)-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid or a salt or a prodrug thereof.

38. A process according to claims 35 or 36, wherein the NEP-inhibitor prodrug is N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl)-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester or a salt thereof.
39. Use of a transition metal catalyst and a chiral ligand in the synthesis of a NEP inhibitor, or a prodrug thereof, wherein the transition metal is selected from group 7, 8 or 9 of the periodic table.
40. Use according to claim 39, wherein the NEP inhibitor, or a prodrug thereof, comprises a  $\gamma$ -amino- $\delta$ -biphenyl- $\alpha$ -methylalkanoic acid, or acid ester, backbone.
41. Use according to claim 40, wherein the transition metal catalyst and the chiral ligand are used in a hydrogenation step.
42. Use according to claim 41 wherein the reaction gives two diastereomers having a diastereomeric ratio of at least 88 : 12.
43. Use according to any of claims 40 to 42, wherein the NEP-inhibitor prodrug is N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-p-phenylphenylmethyl)-4-amino-(2R)-methylbutanoic acid ethyl ester, or a salt thereof.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/007913

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C227/16 C07C227/32 C07C229/34

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)

C07C

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, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                              | Relevant to claim No.    |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| X         | KSANDER, GARY M. ET AL: "Dicarboxylic Acid Dipeptide Neutral Endopeptidase Inhibitors"<br>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,<br>vol. 38, no. 10, 1995, pages 1689-1700,<br>XP002340280<br>cited in the application | 35-39,<br>44, 45         |
| A         | scheme 3; page 1697-1698<br>scheme 3; page 1697-1698; Tab. 3,4<br><br>-----<br>-/--                                                                                                                             | 1-34,<br>40-43,<br>46-50 |

☒ 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.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 February 2008

Date of mailing of the international search report

25/02/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

GRAMMENOUDI, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/007913

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                              | Relevant to claim No.    |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| X         | US 5 217 996 A1 (KSANDER GARY [US])<br>8 June 1993 (1993-06-08)<br>cited in the application<br>examples 1-7;                                                                    | 35-39,<br>44, 45         |
| A         | claim 1, 8, 9; example 1                                                                                                                                                        | 1-34,<br>40-43,<br>46-50 |
| A         | -----<br>WO 2006/057904 A (MERCK & CO INC [US];<br>BOICE GENEVIEVE N [US]; MCWILLIAMS J<br>CHRISTOPHER) 1 June 2006 (2006-06-01)<br>claim 1-8; page 6, lines 7-8                | 1-34                     |
| A         | -----<br>WO 2006/069617 A (DSM FINE CHEM AUSTRIA<br>GMBH [AT]; BOOGERS JEROEN [NL]; FELFER<br>ULFRIED []) 6 July 2006 (2006-07-06)<br>claims 1, 10; page 11, lines 19-25        | 1-34                     |
| A         | -----<br>WO 2004/085378 A (MERCK & CO INC [US];<br>XIAO YI [US]; ARMSTRONG JOSEPH D III [US];<br>KRSKA) 7 October 2004 (2004-10-07)<br>claims 1,8; page 7, lines 10-18<br>----- | 1-34                     |

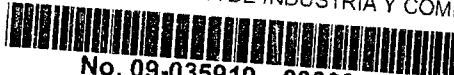
# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

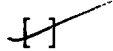
PCT/EP2007/007913

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| US 5217996                                | A1                  | NONE                       |                                                                                                                                                                            |
| WO 2006057904                             | A                   | 01-06-2006                 | NONE                                                                                                                                                                       |
| WO 2006069617                             | A                   | 06-07-2006                 | AT 501193 A1 15-07-2006<br>CA 2586527 A1 06-07-2006<br>CN 101090770 A 19-12-2007<br>EP 1830958 A1 12-09-2007<br>KR 20070094903 A 27-09-2007<br>US 2007293691 A1 20-12-2007 |
| WO 2004085378                             | A                   | 07-10-2004                 | AU 2004223885 A1 07-10-2004<br>CA 2518435 A1 07-10-2004<br>CN 1761642 A 19-04-2006<br>EP 1606243 A1 21-12-2005<br>JP 2006521354 T 21-09-2006                               |



REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE  
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de 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 [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de 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 [ ]

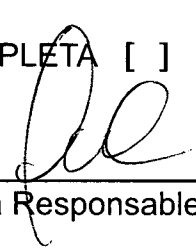
INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

  
Firma Responsable

Fecha \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'  
Conmutador: 3 82 0840  
Fax: 3505220  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá D.C. - Colombia

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
NOVARTIS AG

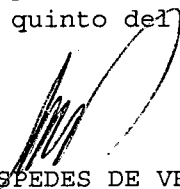
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 9 35919           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2007/007913 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 13/04/2009        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | <b>Nº 4 6 3 7</b> |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **24 ABR. 2009**.  
adpall

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

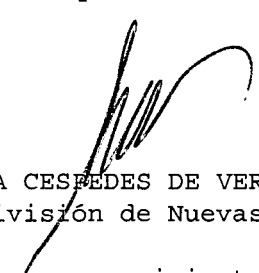
Doctor(a)  
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
NOVARTIS AG

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 9 35919           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2007/007913 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 13/04/2009        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | <b>Nº 4 638</b>   |

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha **24 ABR. 2009**  
adpall