



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 426**

51 Int. Cl.:
C07K 5/12 (2006.01)
C07K 5/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06803140 .0**
96 Fecha de presentación : **08.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1934243**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2008**

54 Título: **Proceso de metátesis con cerrado del anillo para la preparación de péptidos macrocíclicos.**

30 Prioridad: **09.09.2005 US 715534 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.09.2011

73 Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es: **Shu, Chutian**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 364 426 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso de metátesis con cerrado del anillo para la preparación de péptidos macrocíclicos

5 Antecedentes de la invención

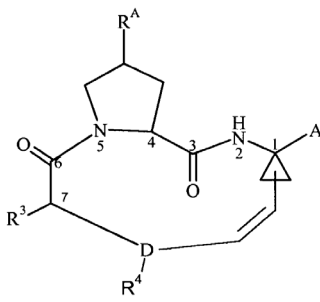
Área técnica

10 La invención está relacionada con un proceso mejorado para la preparación de ciertos compuestos macrocíclicos útiles como agentes para el tratamiento de las infecciones víricas por hepatitis C (VHC), o como intermediarios útiles en la preparación de tales agentes.

Información precedente

15 Los compuestos macrocíclicos de la siguiente fórmula (I) y los métodos para su preparación se han descrito en: Tsantrizos et al., patente estadounidense N° 6.608.027 B1; Llinas Brunet et al., solicitud de publicación US N° 2003/0224977 A1; Llinas Brunet et al., solicitud de publicación US N° 2005/0075279 A1; Llinas Brunet et al., solicitud de publicación US N° 2005/0080005 A1; Brandenburg et al., solicitud de publicación US N° 2005/0049187 y Samstag et al., solicitud de publicación US N° 2004/0248779 A1:

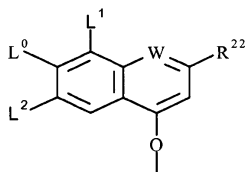
20



(I)

en la que

25 R^A es OH, O-PG, en el que PG es un grupo protector, o $-OSO_2-R^{27}$, en el que R^{27} se selecciona de entre fenilo, p-tolilo, p-bromofenilo, p-nitrofenilo, metilo, trifluorometilo, perfluorobutilo y 2,2,2-trifluoroetilo; o un grupo de fórmula II



(II)

30

W es CH o N;

L^0 es H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , hidroxilo o $N(R^{23})_2$, en el que cada R^{23} es independientemente H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

35 L^1 y L^2 son cada uno de ellos independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , o S-alquilo C_{1-4} (estando el azufre en cualquier estado oxidado); o

L^0 y L^1 o

L^0 y L^2 pueden estar unidos de forma covalente para formar, junto con los dos átomos de C a los que están unidos, un anillo carbocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en el que uno o dos (en el caso de un anillo de 5 o 6 miembros) grupos $-CH_2$ no están unidos directamente entre ellos, pueden reemplazarse cada uno de ellos de forma independiente por

40 $-O-$ o NR^a en el que R^a es H o alquilo C_{1-4} , y en el que dicho anillo está opcionalmente mono- o disustituido con alquilo C_{1-4} ;

R^{22} es H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , alcoxi alquilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_6 o C_{10} o Het, en el que Het es un heterociclo de cinco, seis o siete miembros saturado o insaturado, que contiene entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y dicho

45 cicloalquilo, arilo o Het están sustituidos con R^{24} ,

en el que R^{24} es H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , NO_2 , $N(R^{25})_2$, $NH-C(O)-R^{25}$; o $NH-C(O)-NH-R^{25}$, en el que cada R^{25} es independientemente: H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

o R^{24} es $NH-C(O)-OR^{26}$ en el que R^{26} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 es hidroxilo, NH_2 , o un grupo de fórmula $-N(R^*)-R^9$, en el que R^* es H o un grupo protector, y R^9 es arilo C_{6-10} ,

5 heteroarilo, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-NHR^{20}$ o $-C(O)-OR^{20}$, en el que R^{20} es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

D es una cadena alquilenosaturada de 3 a 7 átomos que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de entre:

O, S o $N-R^{27}$, en el que R^{27} es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $C(O)R^{28}$, en el que R^{28} es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o arilo C_{6-10} ;

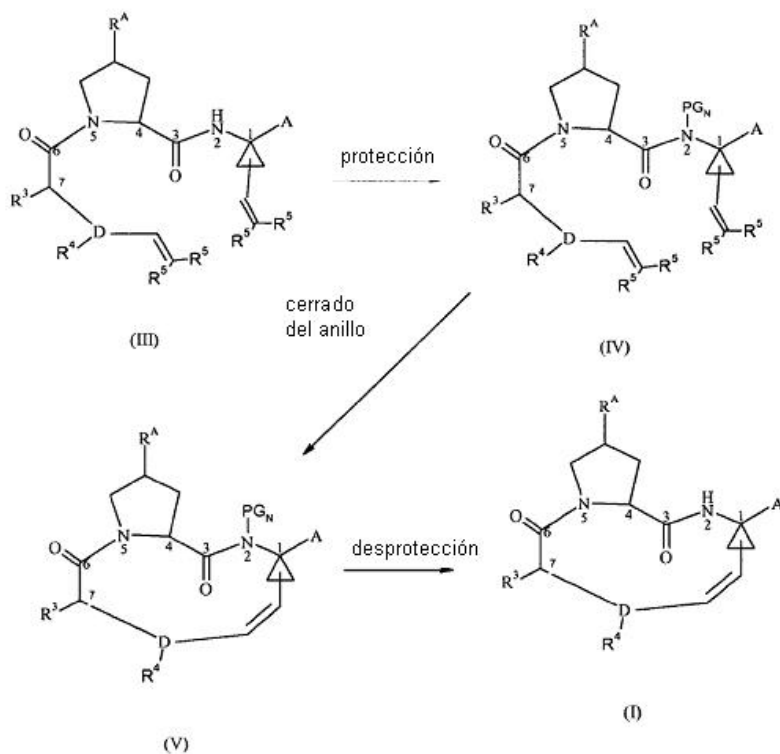
10 R^4 es H, o entre uno y tres sustituyentes en cualquier átomo de carbono de dicha cadena D, seleccionándose dicho sustituyente independientemente de entre el grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halo, amino, oxo, tio o tioalquilo C_{1-6} ; y A es una amida de fórmula $-C(O)-NH-R^{11}$, en el que R^{11} se selecciona de entre el grupo que consiste en: alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-16} , o SO_2R^{5A} en el que R^{5A} es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-7} ;

15 o A es un ácido carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de la misma.

Los compuestos de fórmula (I) se describen en los documentos de patente anteriormente mencionados como agentes activos para el tratamiento de las infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC), o como intermediarios útiles para la preparación de tales agentes anti-VHC como se describe en estos documentos, y se preparan mediante una metátesis con cerrado del anillo de una diolefina acíclica que utiliza catalizadores basados en el rutenio en un solvente orgánico adecuado. Las desventajas de las aproximaciones descritas previamente para el compuesto (I) mediante una metátesis con cerrado del anillo incluyen un elevado tiempo de reacción, una elevada carga de catalizador, rendimientos moderados y la necesidad de utilizar bajas concentraciones del sustrato dieno para obtener resultados óptimos. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad en la materia de desarrollar procesos mejorados de obtención de los compuestos macrocíclicos de fórmula (I).

Breve resumen de la invención

Sorprendentemente, se ha descubierto que el paso de metátesis con cerrado del anillo puede mejorarse sustituyendo en primer lugar el átomo de nitrógeno de la amida secundaria P1 en el sustrato dieno con un grupo protector del nitrógeno adecuado que pueda escindirarse tras el paso de cerrado del anillo. De acuerdo con esto, la presente invención está dirigida a un proceso para la obtención de un compuesto de fórmula I como el que se ha indicado previamente, y dicho proceso comprende la protección del átomo de nitrógeno de la amida secundaria en el compuesto de fórmula III para obtener un IV en el que PG_N es un con un grupo protector del nitrógeno adecuado, el cerrado del anillo del compuesto resultante de fórmula IV mediante su ciclado en presencia de un catalizador adecuado en un solvente orgánico adecuado para obtener un V, y luego desproteger el compuesto resultante de fórmula V para obtener un I, como se ilustra en el siguiente esquema:



en el que

R^A se selecciona de entre: OH, p-nitrobenzoiloxi, t-butildimetilsililoxi, acetiloxi;

R^3 es NH-C(O)-OR^{20} , en el que R^{20} es ciclopentilo;

R^4 es H o alquilo C_{1-3} ;

5 cada R^5 es independientemente seleccionado de entre H;

D es una cadena alquilen saturada de 5 átomos;

A es un ácido carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y

PG_N es terc-butiloxicarbonilo.

10 Las mejoras que pueden conseguirse utilizando este sustrato modificado de fórmula IV para la reacción de cerrado del anillo incluyen un mayor rendimiento, eficacia mejorada y la capacidad de realizar la reacción a concentraciones de sustrato mayores, incrementando así la productividad.

Descripción detallada de la invención

15

Definiciones

A los términos que no se definen específicamente aquí se les debe dar el significado que les daría un experto en la materia teniendo en cuenta la descripción y el contexto. Como se utiliza en la presente especificación, sin embargo, y a no ser que se especifique lo contrario, los siguientes términos poseen el significado indicado y las siguientes convenciones están implícitas.

20

En los grupos, radicales o porciones definidas a continuación, el número de átomos de carbono a menudo se especifica a continuación del grupo, por ejemplo, alquilo C_{1-6} significa un grupo o radical alquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono. En general, para los grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último grupo mencionado es el punto de unión del radical, por ejemplo, "tioalquilo" significa un radical monovalente de fórmula HS-alquilo. A no ser que se especifique de otro modo a continuación, se presumen las definiciones convencionales de los términos control y las valencias de los átomos estables convencionales y se utilizan en todas las fórmulas y grupos.

25

30 El término "alquilo C_{1-x} " como se utiliza aquí, tanto sólo como en combinación con otro sustituyente, significa un sustituyente alquilo de cadena ramificada o sencilla acíclico que contiene el número especificado de 1 a x de átomos de carbono.

35

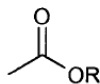
El término "cadena alquilen saturada" como se utiliza aquí significa un sustituyente alquilo divalente derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada extremo de un hidrocarburo alifático de cadena ramificada o sencilla saturada e incluye, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

40

En general, se incluyen todas las formas tautoméricas e isoméricas y sus mezclas, ya sean isómeros geométricos individuales, estereoisómeros, isómeros ópticos o mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, de una estructura o compuesto químico, a no ser que la estereoquímica específica o forma isomérica se indique de forma específica en el nombre o estructura del compuesto.

45

El término "éster farmacéuticamente aceptable" como se utiliza aquí, ya sea sólo o en combinación con otro sustituyente, significa los ésteres del compuesto de fórmula I en los que cualquiera de las funciones ácido carboxílico de la molécula, pero preferiblemente el extremo carboxilo, se reemplaza con una función alcocarbonilo:



50

en la que la porción R del éster se selecciona de entre alquilo (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, t-butilo, n-butilo), alcoxialquilo (por ejemplo metoximetilo), alcoxiacilo (por ejemplo acetoximetilo), aralquilo (por ejemplo bencilo), arioxialquilo (por ejemplo fenoximetilo), arilo (por ejemplo fenilo), alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con un halógeno. Otros ésteres profármaco adecuados se encuentran en Design of Prodrugs, Bundgaard, H. Ed. Elsevier (1985) que se incorporan aquí como referencia. Tales ésteres farmacéuticamente aceptables habitualmente se hidrolizan in vivo cuando se inyectan en un mamífero y se transforman en una forma ácida del compuesto de fórmula I. Respecto a los ésteres descritos anteriormente, a no ser que se especifique de otro modo, cualquier porción alquilo presente contiene de forma ventajosa de 1 a 16 átomos de carbono, en particular de 1 a 6 átomos de carbono. Cualquier porción arilo presente en tales ésteres comprenden de forma ventajosa un grupo fenilo.

55

60 En particular los ésteres pueden ser un éster de alquilo C_{1-16} , un éster de bencilo no sustituido o un éster de bencilo sustituido con al menos un halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , nitro o trifluorometilo.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se utiliza aquí, incluye los derivados de bases farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de las bases adecuadas incluyen la colina, etanolamina y etilendiamina. Las sales Na⁺, K⁺ y Ca⁺⁺ también se contemplan dentro del alcance de la invención (véase también Pharmaceutical Salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19, que se incorpora aquí como referencia).

5

Realizaciones de la invención

En los esquemas sintéticos que se muestran a continuación, a no ser que se especifique de otro modo, todos los grupos sustituyentes de las fórmulas químicas pueden tener los mismos significados que en la fórmula (I). Los reactivos utilizados en los esquemas sintéticos descritos a continuación, lo que incluye los compuestos dieno de fórmula III, pueden obtenerse como se describe aquí, o si no se describen aquí, están disponibles a nivel comercial o pueden prepararse a partir de materiales disponibles a nivel comercial mediante los métodos conocidos en la materia. Ciertos materiales de partida, por ejemplo, pueden obtenerse mediante métodos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 00/09543 y WO 00/09558, la patente U.S. 6.323.180 B1 y US 6.608.027 B1, y las solicitudes de publicación N° US 2003/0224977 A1, US 2005/0080005 A1 y US 2005/0049187 A1.

15

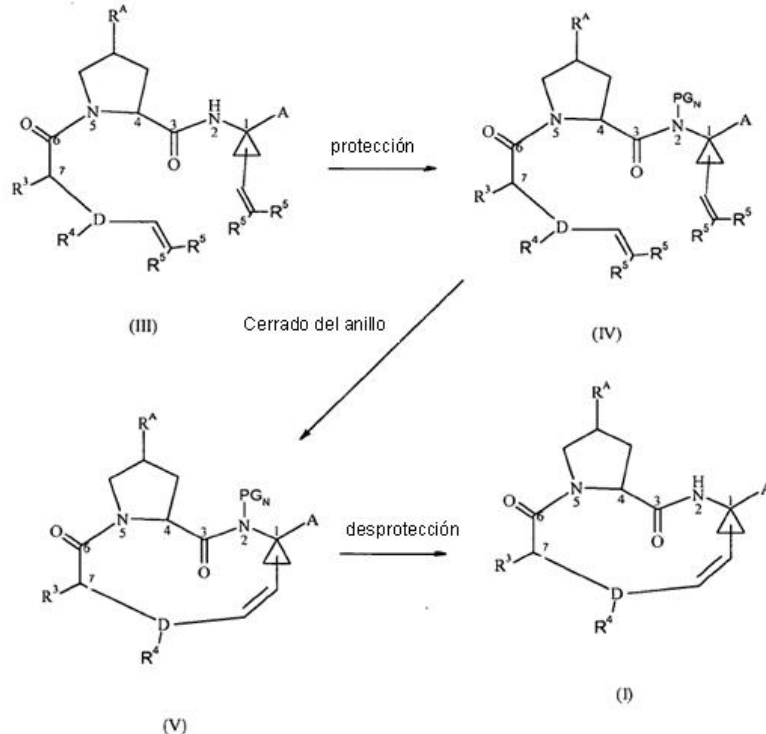
Las condiciones de reacción y tiempos de reacción óptimos pueden variar dependiendo de los reactivos concretos utilizados. A no ser que se especifique de otro modo, los solventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden ser seleccionadas fácilmente por un experto en la materia. Los procedimientos específicos se proporcionan en la sección de Ejemplos sintéticos. Normalmente, el progreso de la reacción puede monitorizarse mediante cromatografía líquida de elevada presión (HPLC), si se desea, y los intermediarios y productos pueden purificarse mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante recristalización.

20

In una realización general, la presente invención está dirigida a un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, y dicho proceso comprende la protección del compuesto de fórmula III para obtener el compuesto de fórmula IV en el que PG_N es un grupo terc-butiloxycarbonilo, se cierra en anillo el compuesto resultante de fórmula IV mediante su ciclado en presencia de un catalizador adecuado en un solvente orgánico adecuado para obtener el compuesto de fórmula V, y luego la desprotección del compuesto de fórmula V resultante para obtener el compuesto de fórmula I, como se indica en el siguiente Esquema I:

25

Esquema I



en el que

R^A se selecciona de entre: OH, p-nitrobenzoiloxi, t-butildimetilsililoxi o acetiloxi;

R³ es NH-C(O)-OR²⁰, en el que R²⁰ es ciclopentilo;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₃;

cada R⁵ se selecciona independientemente de entre H;

D es una cadena alqueno saturada de 5 átomos;

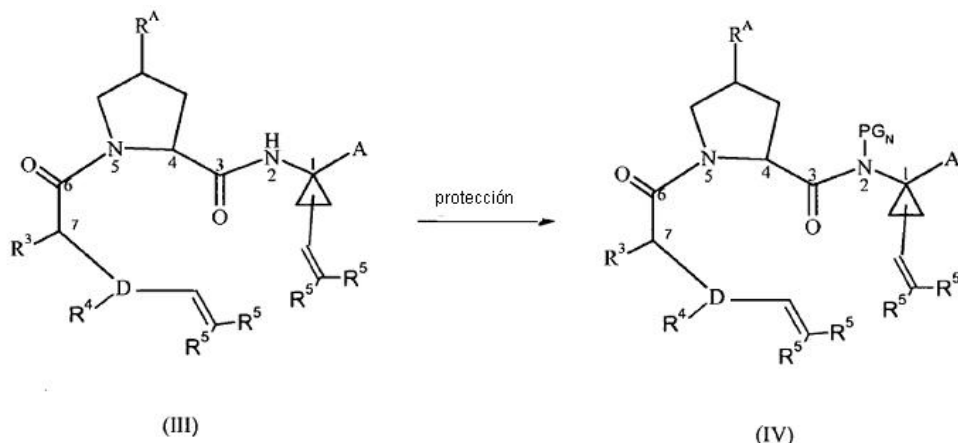
A es un ácido carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable; y

PG_N es terc-butiloxicarbonilo.

La presente invención está dirigida al proceso de varios pasos que se indica en el Esquema I, así como los pasos de reacción individuales y los intermediarios (IV) y (V). Los detalles de los pasos de reacción individuales se describen a continuación.

Paso 1 -Conversión de III a IV

En el Paso 1, el átomo de nitrógeno de la amida secundaria en el compuesto dieno de fórmula III se protege para obtener un compuesto de fórmula IV en el que PG_N es un grupo terc-butiloxicarbonilo:



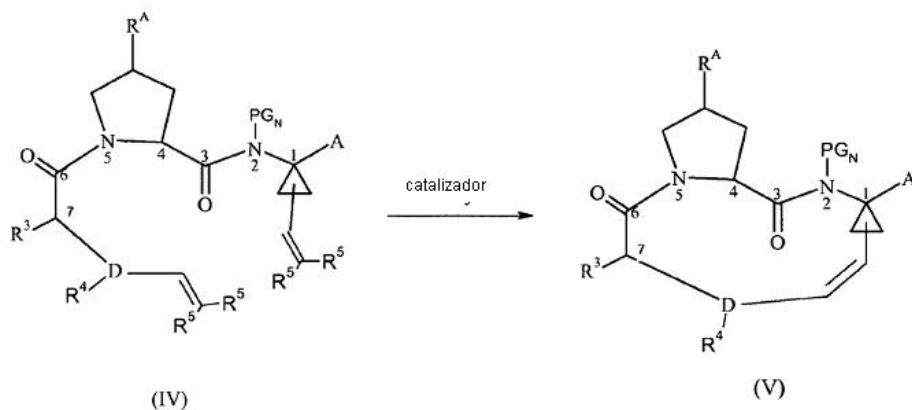
Cada R⁵ en la fórmula (III) se selecciona independientemente de entre H.

El átomo de nitrógeno de la amida secundaria del compuesto de fórmula III se protege con un grupo protector del nitrógeno (PG_N) t-Boc (-COOt-Bu).

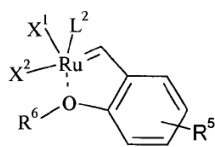
Este paso de protección se consigue mediante el tratamiento del correspondiente compuesto dieno no sustituido (III) con Boc₂O y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP) que da lugar al producto protegido con t-Boc deseado. Los procedimientos de protección adecuados también pueden encontrarse en la sección de Ejemplos sintéticos aquí.

Paso 2 -Conversión de IV a V

En el siguiente paso, el compuesto de fórmula IV se cicla en presencia de un catalizador adecuado en un solvente orgánico adecuado para obtener el compuesto macrocíclico V:



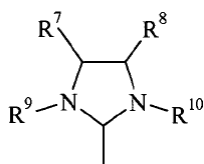
Un catalizador adecuado para el cerrado del anillo en este paso de ciclado es el catalizador de rutenio de fórmula A-1:



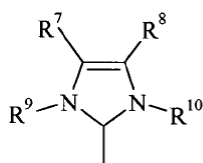
(A-1)

en el que:

- 5 L^2 es un grupo fosfina trisustituido de fórmula PR_3 , en el que R se selecciona de entre alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} , o L_2 es un grupo de fórmula A o B:



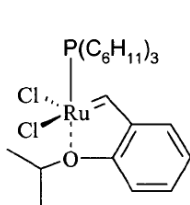
(A)



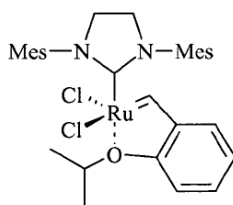
(B)

en el que

- 10 R^7 y R^8 cada uno de ellos independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , arilo C_{6-12} o arilo C_{6-1} -alquilo C_{1-6} ; y R^9 y R^{10} cada uno de ellos independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , arilo C_{6-12} o arilo C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , cada uno de ellos opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados de entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , HS-alquilo C_{1-6} , HO-alquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halógeno, nitro, imino, oxo, tio o arilo;
- 15 X^1 y X^2 cada uno de ellos independientemente representan un átomo de halógeno; R^9 representa hidrógeno o nitro; y R^6 representa un grupo alquilo C_{1-6} .
- 20 En otra realización el catalizador de rutenio se selecciona de entre:

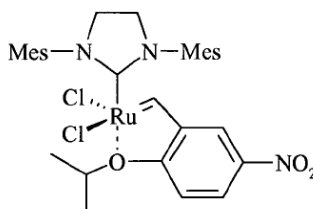


;



;

y



- 25 (catalizador de Grela)

en la que Mes es 2,4,6-trimetilfenilo.

- 30 Los catalizadores basados en rutenio útiles para el paso de metátesis con ciclado, como los indicados anteriormente, son todos ellos catalizadores conocidos que pueden obtenerse mediante técnicas sintéticas conocidas. Por ejemplo, véanse las referencias citadas en la sección de Antecedentes anterior así como las siguientes referencias para ver ejemplos de tales catalizadores basados en rutenio:

Organometallics 2002, 21, 671; 1999, 18, 5416; y 1998, 17, 2758;

J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 6543; 1999, 121, 791; 1999, 121, 2674; 2002, 124, 4954; 1998, 120, 2484; 1997, 119, 3887; 1996, 118, 100; y 1996, 118, 9606
 J. Org. Chem. 1998, 63, 9904; y 1999, 64, 7202;
 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1998, 37, 2685; 1995, 34, 2038; 2000, 39, 3012 y 2002, 41, 4038;
 5 Patentes U.S. 5.811.515; 6.306.987 B1 y 6.608.027 B1.

Los niveles de concentración relativos del sustrato de fórmula IV y el catalizador, así como el resto de condiciones de procesado, las puede ajustar fácilmente un experto en la materia para obtener unos resultados óptimos para cualquier proceso particular.

10 En otra realización específica de la presente invención, la reacción de cerrado del anillo se realiza en un solvente a una temperatura en el rango de entre alrededor de 20 y alrededor de 120°C. Puede utilizarse cualquier solvente que sea adecuado para la reacción de metátesis con cerrado del anillo. Ejemplos de solventes adecuados incluyen los alcanos, como el n-pentano, n-hexano o n-heptano, hidrocarburos aromáticos, como el benceno, tolueno o xileno, 15 hidrocarburos clorados como el diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o dicloroetano, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 3-metil-tetrahidrofurano, éter de ciclopentilo metilo, éter de metil terc-butilo, éter de dimetilo, alcohol metílico, dioxano, acetato de etilo y acetato de terc-butilo.

20 En otra realización específica de la presente invención, la reacción de cerrado del anillo se realiza de forma que la proporción molar de entre el compuesto dieno (IV) y el catalizador oscila entre 1000 : 1 y 100 : 1, preferiblemente entre 1000 : 1 y 250 : 1, en particular entre 700 : 1 y 330 : 1.

25 En otra realización específica de la presente invención, la reacción de cerrado del anillo se realiza a una proporción de entre el compuesto dieno (IV) y el solvente en el rango de entre 1 : 200 en peso y 1 : 4 en peso, preferiblemente entre 1 : 50 en peso y 1 : 7 en peso, en particular de 1 : 14 en peso a 1 : 7 en peso.

30 En otra realización específica de la presente invención, la reacción de cerrado del anillo se realiza mediante la adición continua de solución de catalizador en un solvente apropiado como el tolueno o diclorometano a lo largo de un periodo de tiempo razonable, preferiblemente de 30 min. a 2 h.

35 Un experto en la materia puede optimizar fácilmente el paso de ciclado seleccionando y ajustando las condiciones apropiadas para el catalizador particular seleccionado para el cerrado del anillo. Por ejemplo, dependiendo del catalizador seleccionado puede ser preferible realizar el paso de ciclado a temperatura elevada, por ejemplo, superior a 90°C, aunque temperaturas inferiores también son posibles con la adición de un activador como el haluro de cobre (CuX, en el que X es halógeno) a la mezcla de reacción.

40 En una realización particular de este paso, el compuesto de fórmula (IV) se disuelve en un solvente orgánico desgasificado (como tolueno o diclorometano) a una concentración por debajo de alrededor de 0,02M, luego se trata con un catalizador basado en rutenio como el catalizador de Grela, a una temperatura de entre alrededor de 40°C a alrededor de 110°C hasta que se completa la reacción. Puede eliminarse una parte o la totalidad del metal rutenio de la mezcla de reacción mediante un tratamiento con un secuestrador de metales pesados adecuado, como el THP, imidazol u otros agentes que se conoce secuestran metales pesados. La mezcla de reacción luego se lava con agua y la capa orgánica se separa y se lava. La solución orgánica resultante puede decolorarse, como mediante la adición de carbono activo con su subsiguiente filtración.

45 En una realización, el átomo de oxígeno en el anillo de prolina en la fórmula (IV) se ha protegido con un grupo protector (en el que RA = O-PG) en cualquier momento previamente al paso de ciclado utilizando técnicas convencionales. Los grupos protectores del oxígeno adecuados incluyen acetato, para-nitrobenzoato y t-butildimetil-sililo.

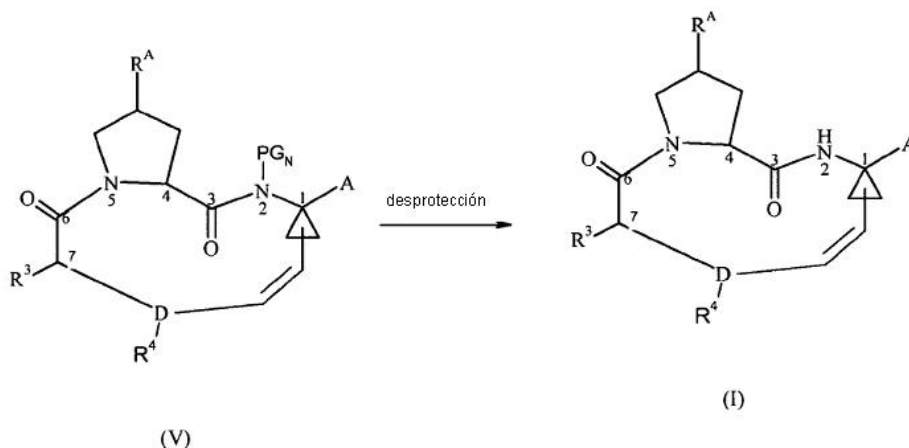
50 Adicionalmente, cualquier otro grupo amina o ácido carboxílico que pueda estar presente en el compuesto dieno de fórmula (IV) puede protegerse con grupos protectores apropiados en cualquier momento previamente al paso de ciclado utilizando grupos protectores convencionales y técnicas bien conocidas en la materia. Las posiciones en las que los grupos protectores adicionales podrían ser deseables incluyen, por ejemplo, la porción R³ (protección de la amina) o la porción A (protección del ácido carboxílico). Los grupos amina pueden protegerse con grupos protectores convencionales de nitrógeno, como t-Boc, y los grupos ácido carboxílico pueden protegerse con grupos protectores convencionales de ácido carboxílico, como los ésteres de alquilo, amidas de alquilo y grupos nitrilo.

60 En otra realización, puede ser deseable purificar la solución del compuesto dieno de fórmula (III) previamente al paso de metátesis con ciclado para eliminar cualquier impureza de la mezcla de reacción que pueda inhibir la reacción de ciclado.

65 Pueden utilizarse procedimientos de purificación convencionales bien conocidos para los expertos en la materia. En una realización, la solución de compuesto dieno puede purificarse mediante un tratamiento con alúmina, por ejemplo, alúmina activada, previamente a su utilización en el paso de ciclado. En otra realización, el compuesto dieno se purificó mediante recristalización a partir de un sistema de solvente apropiado, con un único solvente o con mezclas de solventes que contienen más de un solvente.

Paso 3 -Conversión de V a I

En este paso, el compuesto de fórmula V se somete a condiciones de desprotección para eliminar el grupo protector del nitrógeno PG_N (terc-butiloxicarbonilo) para obtener el compuesto de fórmula I:



Los procedimientos adecuados para eliminar el grupo protector del nitrógeno t-Boc del compuesto (V) incluyen el tratamiento del compuesto (V) con un ácido. Los ácidos adecuados incluyen el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido benzenosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido trifluoroacético.

Dependiendo de los pasos particulares posteriores al cerrado del anillo que pueden planificarse para el producto de fórmula (I), también puede ser deseable eliminar cualquier grupo protector adicional que pueda estar presente en el producto ciclado, por ejemplo, cuando RA es un grupo hidroxilo protegido (O-PG), cuando A es un grupo carboxílico protegido, o cuando R³ contiene un grupo protector amino. La eliminación de estos otros grupos protectores que pueden estar presentes en el compuesto (V) pueden darse en cualquier momento tras el paso de cerrado del anillo, es decir, previamente, durante o subsiguientemente a la eliminación del grupo PG_N (en el paso 3), o incluso después durante el procesado posterior del compuesto (I). La eliminación de estos otros grupos protectores puede realizarse utilizando cualquiera de los protocolos de desprotección convencionales bien conocidos en la materia para eliminar el grupo protector concreto. Por ejemplo, un protocolo para la eliminación simultánea de un grupo protector del nitrógeno t-Boc, un grupo protector del oxígeno acetilo y un grupo protector éster de metilo en el ácido carboxílico puede encontrarse en la sección Ejemplos sintéticos, a continuación.

Ejemplos específicos de los compuestos de fórmula (I) que pueden prepararse mediante el proceso de la presente invención pueden encontrarse en la sección Ejemplos sintéticos, a continuación y también en la patente U.S. N° 6.608.027 B1 y en la solicitud de publicación US N° 2003/0224977 A1, 2005/0080005 A1 y 2005/0049187 A1.

Las realizaciones específicas de los compuestos intermediarios de las fórmulas (IV) y (V) que pueden obtenerse y utilizarse en el proceso de la presente invención, incluyen las correspondientes a las diferentes realizaciones específicas de la fórmula (I) indicadas anteriormente, pero con el grupo protector del nitrógeno PG_N = terc-butiloxicarbonilo (t-Boc) en el átomo de nitrógeno de la amida secundaria.

Preparación de los materiales de partida

Los compuestos dieno de fórmula (III) utilizados como material de partida pueden obtenerse a partir de materiales disponibles a nivel comercial utilizando técnicas convencionales descritas en la materia. Véase, por ejemplo, la patente U.S. N° 6.608.027 B1 y la solicitud de publicación US N° 2003/0224977 A1, 2005/0080005 A1 y 2005/0049187 A1.

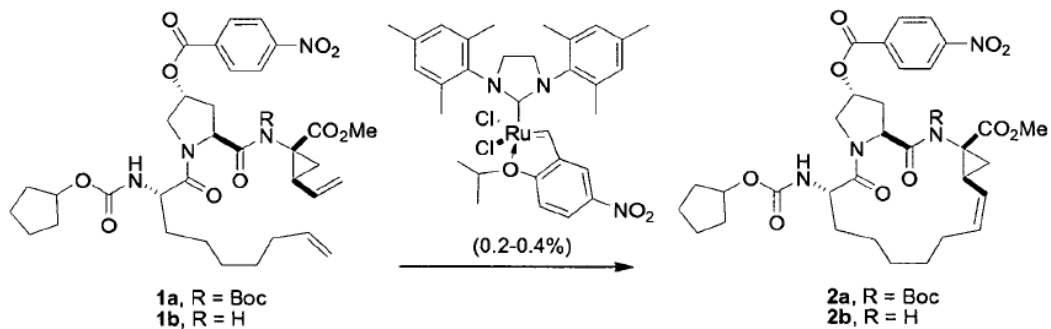
40 Ejemplos sintéticos

Ejemplos de 1 a 7: Comparativa del paso de cerrado del anillo utilizando sustratos sustituidos y no sustituidos

Los siguientes ejemplos se presentan para demostrar los resultados mejorados que pueden obtenerse en el paso de cerrado del anillo utilizando un sustrato sustituido en el nitrógeno de acuerdo con la presente invención frente a la utilización de un sustrato no sustituido. Se demuestran rendimientos superiores en todos los ejemplos, incluso con una concentración mayor de sustrato.

Ejemplo 1: Sustratos p-nitrobenzoilo 1a y 1b

50

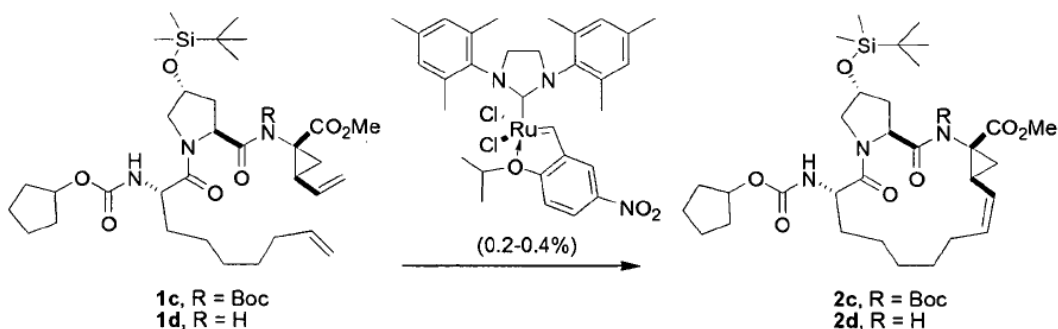


2b, rendimiento 80% (0,01 M);
2b, rendimiento 45% (0,10 M);

2a, rendimiento 94% (0,01 M);
2a, rendimiento 94% (0,02 M);
2a, rendimiento 82% (0,10 M);

5

Ejemplo 2: Sustratos de t-butildimetilsililo 1c y 1d

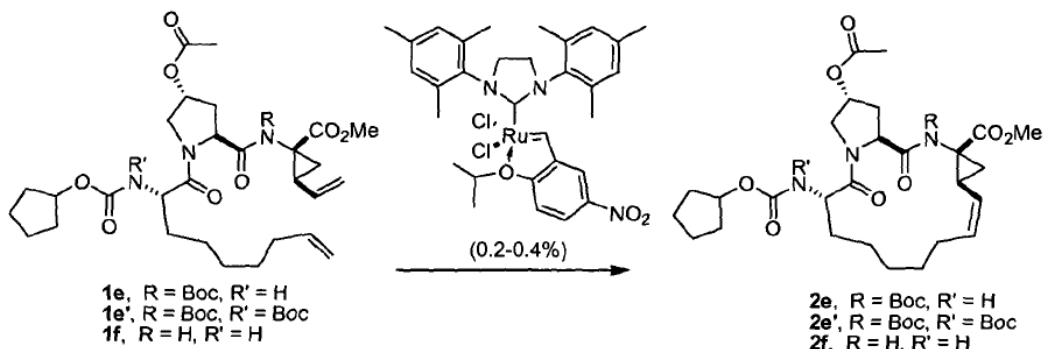


2d, rendimiento 76% (0,01 M);
2b, rendimiento 40% (0,10 M);

2c, rendimiento 97% (0,01 M);
2c, rendimiento 86% (0,06 M);
2c, rendimiento 82% (0,12 M);

10

15 Ejemplo 3: Sustratos acetilo 1e y 1f



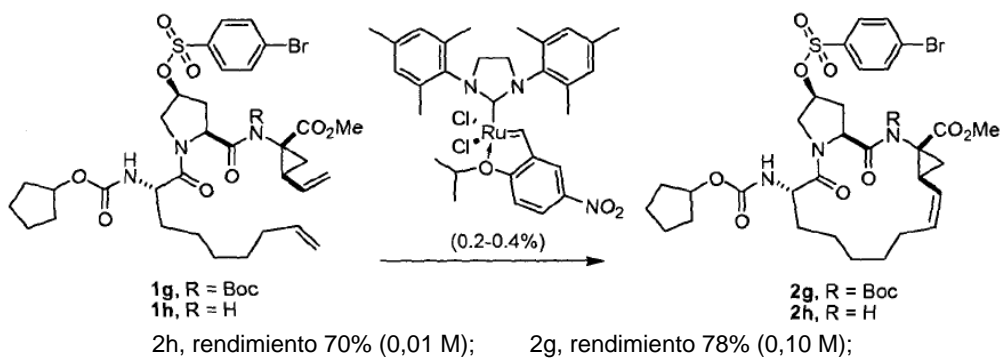
2f, rendimiento 85% (0,01 M);

2e', rendimiento 95% (0,01 M);
2e', rendimiento 88% (0,10 M);

2e, rendimiento 97% (0,01 M);
2e, rendimiento 93% (0,10 M);
2e, rendimiento 86% (0,20 M);

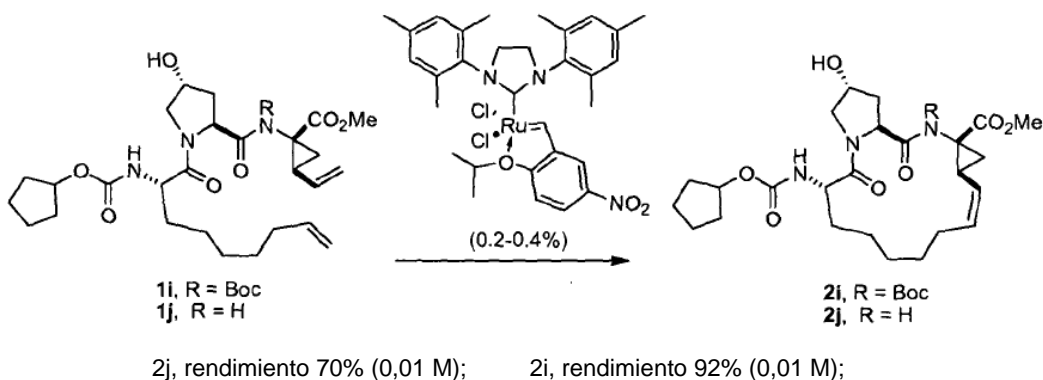
20

Ejemplo 4: Sustratos bromofenilsulfonilo 1g y 1h

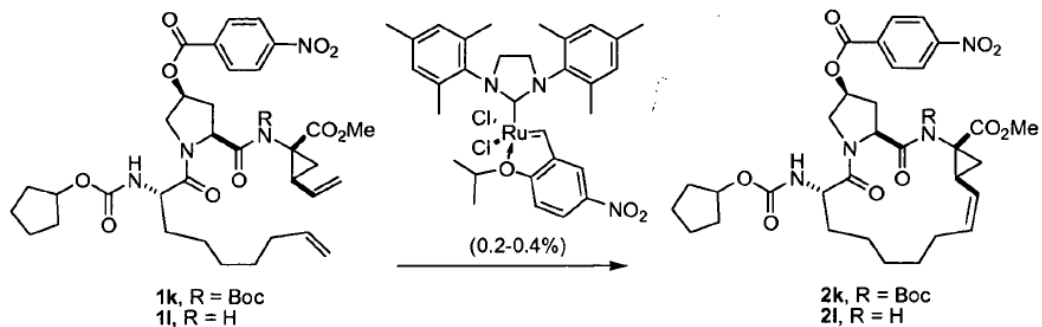


Ejemplo 5: Sustratos hidroxilo 1i y 1j

5



10 Ejemplo 6: Sustratos cis p-nitronitrobenzoilo 1k y 1l

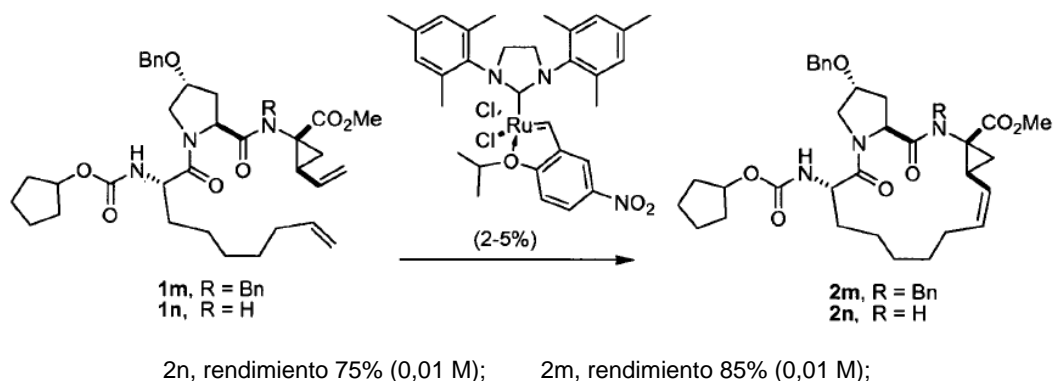


15

2l, rendimiento 85% (0,01 M);
2l, rendimiento 40% (0,10 M);

2k, rendimiento 97% (0,01 M);
2k, rendimiento 97% (0,05 M);
2k, rendimiento 95% (0,10 M);
2k, rendimiento 93% (0,20 M);

20 Ejemplo 7: Sustratos bencilo 1m y 1n

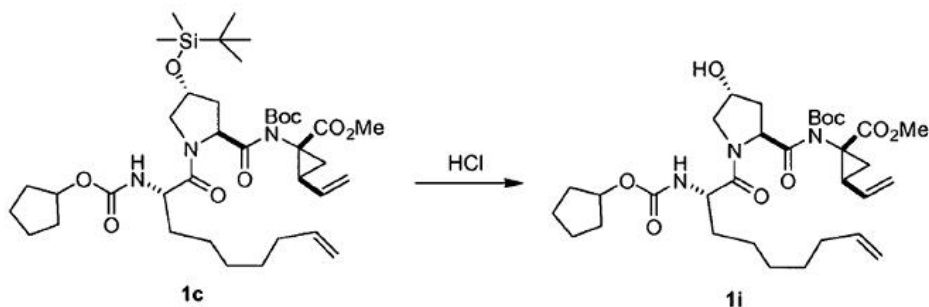
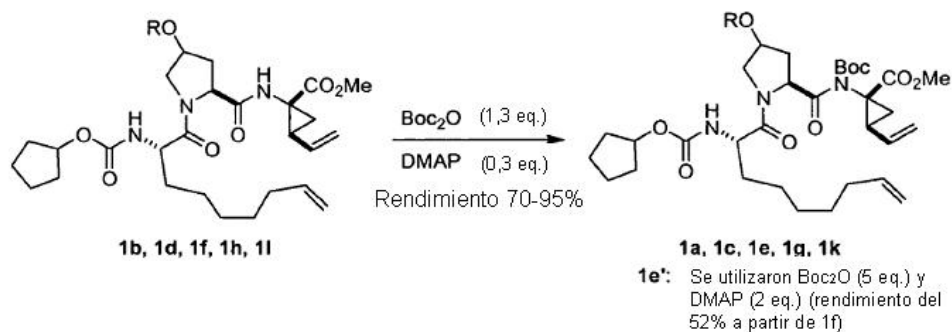


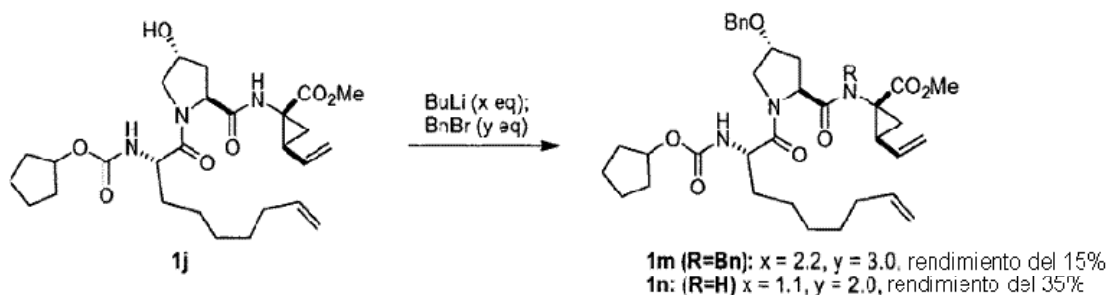
5 Procedimiento general de la MCA. Ejemplos 1-7:

Se combinaron dieno (10 mmol, 1.0 eq.) y una cantidad apropiada de tolueno (correspondiente a la concentración de dieno deseada) en un recipiente de reacción y se desgasificó con N₂ durante 30 min. La reacción se calentó hasta 110 °C y se añadió el catalizador de Ru (14 mg en 3 mL de tolueno anhidro, 0,2%) a lo largo de 15 min. Tras 15 min., se tomó una muestra y se analizó mediante HPLC. Si la conversión era inferior al 95%, se añadió catalizador de Ru adicional (14 mg en 3 mL de tolueno anhidro por porción) hasta que la conversión alcanzó el 95%. Para los sustratos 1m-1n, se añadió catalizador en porciones de 1 mol% hasta alcanzar la conversión completa. Se añadió imidazol (0,28 g o 0,56 g si se ha añadido una 2ª porción de catalizador de Ru) y la reacción se agitó a 80 °C durante 2 h y se extrajo con HCl (1 M en 30 mL de H₂O o 60 mL si se ha añadido una 2ª porción de catalizador de Ru) y H₂O (2 x 30 mL o 60 mL si la 2ª porción de catalizador Ru). La fase orgánica se destiló hasta ~20 mL y se hizo circular tres veces a través de un embudo (2 pulgadas de diámetro) de carbono (4 g) y tierra de diatomeas (1 g). Luego se concentró la solución y se purificó mediante una columna de cromatografía para dar lugar al macrociclo deseado con el rendimiento indicado.

20 Ejemplo 8: Preparación de los sustratos utilizados en los Ejemplos de 1 a 7

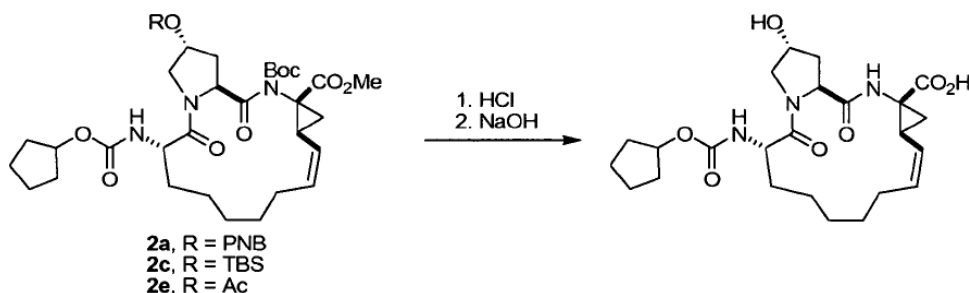
Preparación de sustratos 1a, 1c, 1e, 1g, 1i, 1k, 1m y 1n





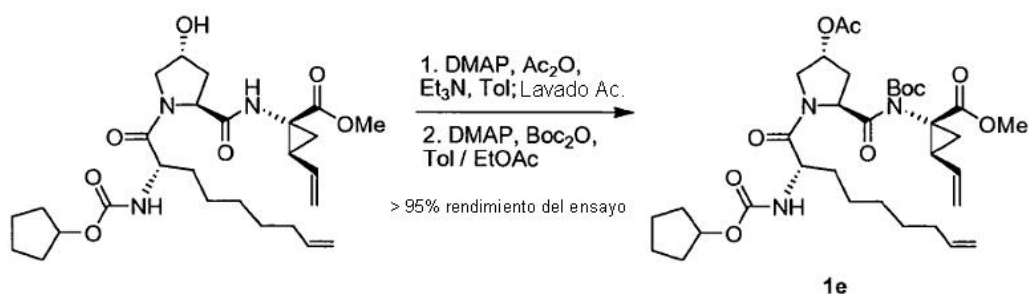
El tratamiento del tripéptido no sustituido 1b, 1d, 1f, 1h o 1i con Boc_2O y una cantidad catalítica de DMAP dio lugar al producto deseado con un rendimiento de bueno a excelente. Se preparó el dieno di-boc 1e' mediante el tratamiento de 1f con un exceso de Boc_2O y DMAP. Para el dieno 1i, como no era posible prepararlo directamente a partir de la protección Boc, se utilizó la hidrólisis ácida del compuesto 1c. El sustrato dibencilo 1m se preparó mediante la desprotonación de 1j con 2,2 eq. de BuLi seguido de la reacción con 3,0 eq. de BnBr (rendimiento del 15% tras la cromatografía). El sustrato Bn 1n se preparó mediante el tratamiento de 1j con 1,1 eq. de BuLi seguido por 2,0 eq. de BnBr (rendimiento del 35% tras la cromatografía).

Ejemplo 9: Desprotección de los macrociclos 2a, 2c y 2e preparados en los Ejemplos de 1 a 3



15 Macrociclos 2a, 2c y 2e se desprotegeron mediante el tratamiento con un ácido seguido de una base.

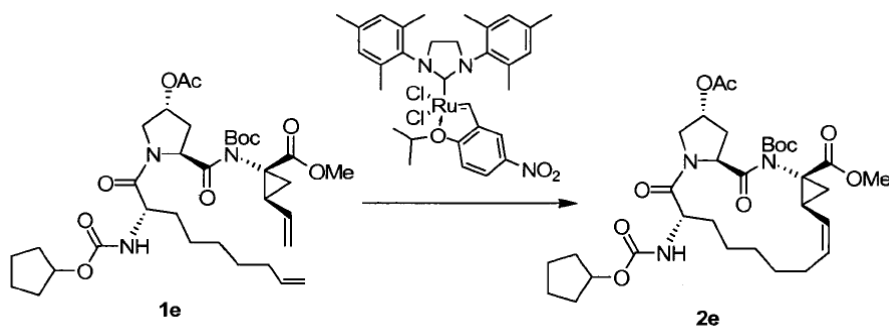
Ejemplo 10: Ejemplo de preparación - Compuesto 3



20 1. El sustrato dieno OH (115 g, 1,0 eq.), DMAP (2,7 g, 0,1 eq.), Et_3N (34 g, 1,2 eq.) y tolueno (450 mL) se añadieron al recipiente de reacción. La reacción se enfrió hasta 5 °C y se añadió Ac_2O (27 g, 1,1 eq.) a lo largo de 10 min. Tras 1 h a 5-10 °C, se añadió H_2O (5 g) seguido de una solución de NaOH (16 g en 200 g de H_2O a 0 °C a lo largo de 20 min. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO_3 (10 g en 200 g de H_2O). La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se destiló hasta ~300 mL a lo largo de 30 min. Se añadió DMAP (8,1 g, 0,3 eq.) seguido de EtOAc (200 mL). A 10 °C, se añadió Boc_2O (65 g, 1,3 eq.) en EtOAc (100 mL) a lo largo de 30 min.

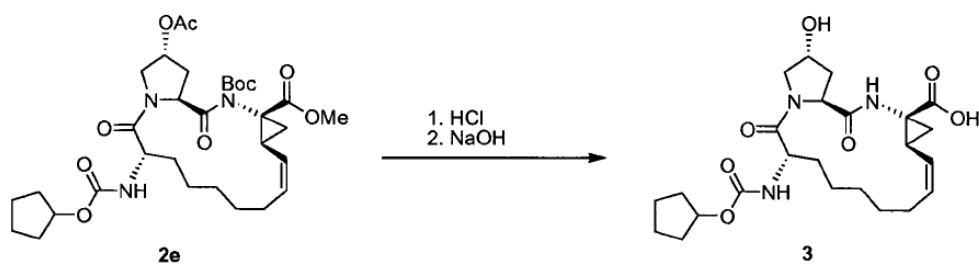
25 La reacción se calentó hasta temperatura ambiente a lo largo de 1,5 h. Luego se enfrió hasta 0 °C y se añadió la solución de HCl (20 mL de HCl al 37% en 230 mL de H_2O a lo largo de 5 min. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se lavó con H_2O (2 x 200 mL). La fase orgánica se destiló y la solución restante (~230 g) se calentó hasta los 90 °C. Se añadieron tolueno (100 mL) y heptano (1 L) y la solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 h, se dejó reposar a 40 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con heptano (200 mL). Rendimiento 134 g (90%).

30



2. Se combinaron el compuesto 1e del último paso (45 g, 1,0 eq.) y tolueno (800 mL) en un recipiente de reacción y se desgasificaron durante 30 min. La reacción se calentó hasta 110 °C y se añadió el catalizador de Ru (55 mg en 11 mL de tolueno anhidro, 0,1%) a lo largo de 15 min. Tras 15 min., un HPLC indicó que la reacción se había completado (> 99% de conversión, rendimiento del ensayo del 93%). Se añadió imidazol (1,1 g) y la reacción se agitó a 80 °C durante 2 h y se extrajo con HCl (1 M en 100 mL de H₂O) y H₂O (2 x 100 mL). La fase orgánica se destiló hasta ~200 mL y se hizo circular tres veces a través de un embudo (5 pulgadas de diámetro) de carbono (18 g) y tierra de diatomeas (5 g).

10

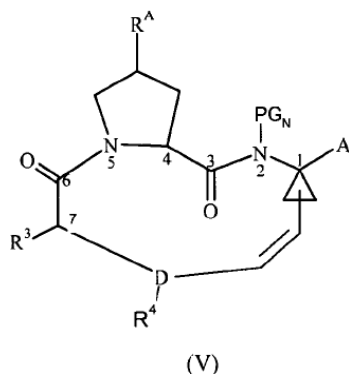


3. La solución tolueno (~ 200 mL) de 2e del paso anterior se destiló hasta ~50 mL. Se añadió metanol (100 mL) y la solución resultante se destiló. El intercambio de solvente se repitió tres veces. Se añadieron metanol (200 mL) y HCl (12 M, 40 mL) y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 6 h y luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió lentamente NaOH (50 g en 100 mL H₂O) a lo largo de 30 min., y la reacción se agitó a 30 °C durante 2 h. La solución se enfrió hasta 0°C, y se añadió HCl (12 M, 80 mL) a lo largo de 30 min. Se añadió EtOAc (200 mL), y la fase acuosa se eliminó. La fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 100 mL) y se concentró hasta ~80 mL. Se añadió CHCl₃ (15 mL) en agitación. Tras 2 min., se filtró un precipitado (solvato de 3 con CHCl₃), (32,5 g, correspondientes a 26 g de 3, 80% en total de MCA + hidrólisis).

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula V:



5 en la que:

R^A se selecciona de entre: OH, p-nitrobenzoiloxi, t-butildimetilsililoxi y acetiloxi;

R^3 es $NH-C(O)-OR^{20}$, en el que R^{20} es ciclopentilo;

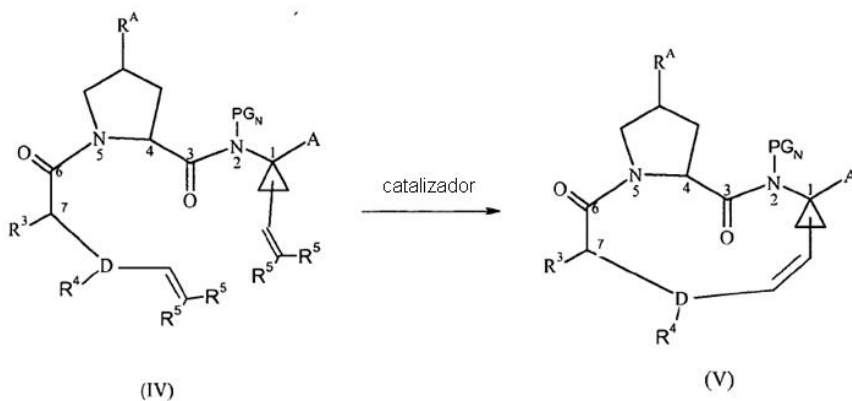
R^4 es H o alquilo C_{1-3} ;

10 D es una cadena alquilen saturada de 5 átomos;

A es un ácido carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable; y

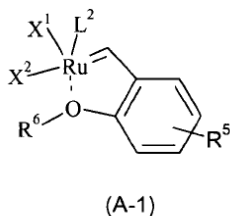
PG_N es terc-butiloxicarbonilo.

2. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula V como el que se indica en la reivindicación 1, cuyo proceso comprende el ciclado de un compuesto de fórmula IV en presencia de un catalizador adecuado en un solvente orgánico adecuado para obtener el compuesto macrocíclico V, en el que R^A , R^3 , R^4 , D, A, y PG_N son como se han definido en la reivindicación 4 y cada R^5 en la fórmula IV es independientemente seleccionado de entre H, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} :



20

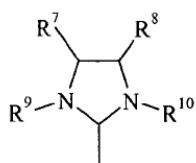
y en el que el catalizador es un compuesto de fórmula A-1:



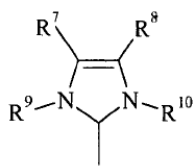
25

en el que:

L^2 es un grupo fosfina trisustituido de fórmula PR_3 , en el que R se selecciona de entre alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-8} , o L^2 es un grupo de fórmula A o B:



(A)

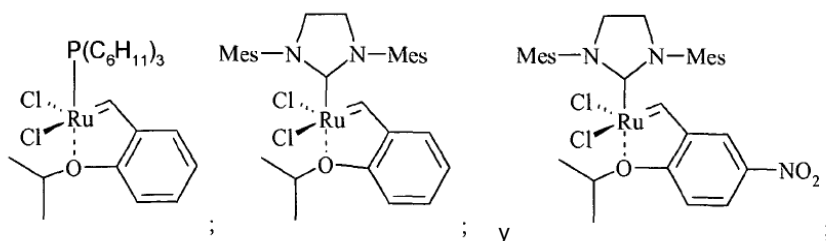


(B)

en los que:

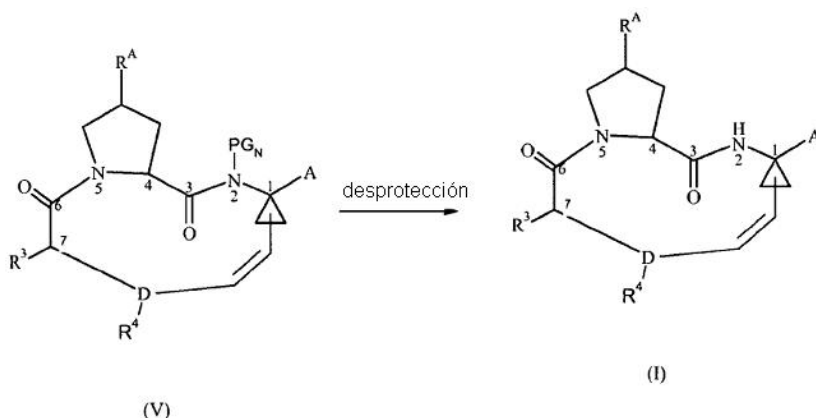
- 5 R^7 y R^8 representan cada uno de ellos de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , arilo C_{6-12} o arilo C_{6-12} -alquilo C_{1-6} ; y
- 10 R^9 y R^{10} representan cada uno de ellos de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , arilo C_{6-12} o arilo C_{6-12} -alquilo C_{1-6} , cada uno de ellos opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados de entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , HS-alquilo C_{1-6} , HO-alquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, halógeno, nitro, imino, oxo, tio o arilo;
- 15 X^1 y X^2 representan cada uno de ellos de forma independiente un átomo de un halógeno; R^5 representa hidrógeno o nitro; y R^6 representa un grupo alquilo C_{1-6} .

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el catalizador se selecciona de entre los siguientes compuestos:



en los que Mes es 2,4,6-trimetilfenilo.

- 20 4. Un proceso para utilizar un compuesto de fórmula V como se indica en la reivindicación 1 para preparar un compuesto de la siguiente fórmula I, comprendiendo dicho proceso el someter el compuesto V a condiciones de desprotección para obtener un compuesto de fórmula I:

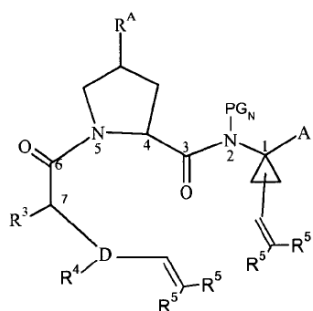


(V)

(I)

- 25 en el que R^A , R^3 , R^4 , D, A, y PG_N son como se han definido en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de la siguiente fórmula (IV):

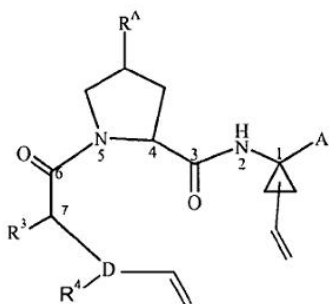


(IV)

en el que:

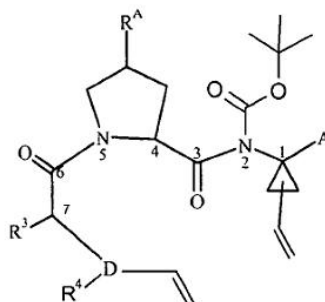
- 5 R^A se selecciona de entre: OH, p-nitrobenzoiloxi, t-butildimetilsililoxi, acetiloxi;
 R^3 es NH-C(O)-OR^{20} , en el que R^{20} es ciclopentilo;
 R^4 es H o alquilo C_{1-3} ;
 cada R^5 se selecciona independientemente de H;
 D es una cadena alquileno saturada de 5 átomos;
 A es un ácido carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable; y
 10 PG_N es terc-butiloxicarbonilo.

6. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, y dicho proceso comprende tratar el compuesto III con Boc_2O y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP)



(III)

protección



(IV)

15

en el que R^A , R^3 , R^4 , D y A son como se han definido en la reivindicación 5.