



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 001**

51 Int. Cl.:
C07K 1/06 (2006.01)
C07K 5/075 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)
C07K 5/062 (2006.01)
C07K 5/065 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08718144 .2**
96 Fecha de presentación : **21.03.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2139910**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.01.2010**

54 Título: **Procedimiento de síntesis de péptidos sin disolvente.**

30 Prioridad: **21.03.2007 FR 07 53970**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.10.2011

73 Titular/es: **Centre National de la Recherche
Scientifique (CNRS)
3,rRue Michel-Ange
75016 Paris, FR
Universite de Montpellier I**

72 Inventor/es: **Martinez, Jean;
Lamaty, Frédéric y
Declerck, Valérie**

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 366 001 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

Procedimiento de síntesis de péptidos sin disolvente.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de péptidos sin disolvente.

Los péptidos están considerados en la actualidad como unos principios activos farmacéuticos, debido a su índice terapéutico elevado y a su baja toxicidad. Debido al desarrollo de nuevos sistemas de administración que incrementan su biodisponibilidad, se espera que el mercado de los péptidos terapéuticos se desarrolle rápidamente durante los próximos años.

10 Sin embargo, existe todavía la necesidad de métodos de síntesis eficaces para estos compuestos. A pesar de los procedimientos de producción bien establecidos (en disolución, en fase sólida, mediante recombinación) subsisten todavía numerosos problemas de desarrollo asociados a la enorme cantidad de disolvente necesaria para la síntesis, en particular sobre soportes sólidos (2.000 a 5.000 kg para un péptido grande).

15 El campo de la "química verde" adquiere una amplitud que aumenta debido a la gravedad de los problemas medioambientales actuales. Han aparecido varios campos de esta disciplina: la utilización de una materia prima alternativa y de un agente reactivo no tóxico, la utilización de procesos naturales, la utilización de disolventes alternativos, la concepción de productos químicos más seguros, el desarrollo de otras condiciones de reacción, la minimización del consumo energético, etc.

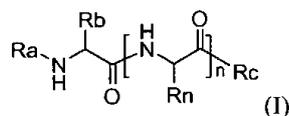
20 Un campo particularmente activo se basa en la utilización de disolventes alternativos tales como unos líquidos acuosos, iónicos, fluorados o supercríticos, para sustituir los disolventes orgánicos o clorados volátiles y con el fin de resolver los problemas de tratamiento o de reciclaje de los desechos a base de disolventes.

25 Un enfoque alternativo consiste en realizar unas reacciones químicas en ausencia de disolvente. Unas técnicas tales como la mezcla o la trituración de sólidos han resultado eficaces. Sin embargo, no se ha empezado ninguna aplicación de estas técnicas a unos campos tales como la síntesis de los péptidos o de aminoácidos, a pesar de la importancia de estas biomoléculas.

30 Los autores de la presente invención han descubierto de manera sorprendente nuevas vías de síntesis de péptidos en unas condiciones sin disolvente. El artículo de Fuller *et al.* (Biopolymers, 40(2), páginas 183-205) describe un procedimiento de síntesis de un péptido que consiste en hacer reaccionar un carboxianhídrido de aminoácido con un aminoácido o péptido en presencia de una base (NMM) y con disolvente.

35 De manera sorprendente, los autores han realizado el acoplamiento de carboxianhídridos de aminoácidos protegidos por un uretano (UNCA) con unos aminoácidos o aminoésteres, mientras que todos estos compuestos han permanecido en sus formas sólidas, en unas condiciones de trituración con bolas y a temperatura ambiente.

40 Más precisamente, la invención se refiere a un procedimiento de síntesis de un compuesto de fórmula (I) siguiente:

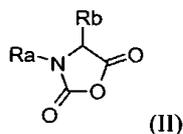


45 en la que:

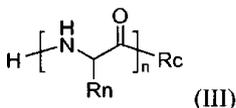
- n es un número entero superior o igual a 1, ventajosamente comprendido entre 1 y 100, más ventajosamente comprendido entre 1 y 50, más ventajosamente aún igual a 1 ó 2;
- 50 - Rb y cada Rn representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo arilo (alquilo de C₁ a C₆) o un grupo alquilo de C₁ a C₆ sustituido o no por un grupo arilo, -COOH, -COO-(alquilo de C₁ a C₆), -CONH₂, -SH, heteroarilo, -NH₂, -NHC(NH)(NH₂), -S-(alquilo de C₁ a C₆), -OH o fenol, cuyos grupos COOH, NH₂, OH, SH y NH están eventualmente protegidos por uno o varios grupos N-protectores u O-protectores idénticos o diferentes, y diferente del grupo Ra, ventajosamente este o estos grupos N-protector y/o O-protector son estables en las
- 55 - Ra representa un grupo N-protector;
- Rc representa un grupo -ORd en el que Rd representa un grupo alquilo de C₁ a C₆ o un grupo -NReRf en el que Re y Rf representan independientemente entre sí un grupo N-protector,

60 caracterizado porque comprende una etapa (a) que consiste en hacer reaccionar en presencia de una base y sin

disolvente el compuesto de fórmula (II) siguiente:



5 en la que Ra y Rb son tal como se han definido anteriormente, con el compuesto de fórmula (III) siguiente:



10 en la que n, Rn y Rc son tal como se han definido anteriormente, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente los cloruros, acetatos y trifluoroacetatos.

15 En el sentido de la presente invención, se entiende por el término "sin disolvente", el hecho de que la reacción se lleva a cabo en ausencia de disolvente. Un disolvente según la invención es un producto que solubiliza los agentes reactivos pero que no participa directamente en la reacción. Así, en el marco de la presente invención, la base no es un disolvente.

20 Por otra parte, en el procedimiento según la invención, todos los agentes reactivos utilizados están en el estado sólido. Es el caso en particular de los compuestos de fórmula II y III y de la base. Así, esta reacción tiene lugar en el estado sólido, y no en disolución. Ventajosamente, estos agentes reactivos están en forma sólida finamente dividida, tal como la obtenida mediante una trituración con bolas. La ventaja de este tipo de reacción es que se suprime la utilización de disolvente (química verde) pero también facilita la realización de la reacción, el tratamiento y permite la obtención de productos muy puros.

25 Mediante la expresión "grupo alquilo de C₁ a C₆" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, en particular los grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo. Ventajosamente, se trata de un grupo metilo o *t*-butilo.

30 Mediante la expresión "grupo arilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, uno o varios ciclos aromáticos que tienen 5 a 8 átomos de carbonos, que pueden estar adosados o fusionados. En particular, los grupos arilo pueden ser unos grupos monocíclicos o bicíclicos, preferentemente fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo o indanilo. Ventajosamente, se trata de un grupo fenilo.

35 Mediante la expresión "grupo heteroarilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier grupo aromático hidrocarbonado de 3 a 9 átomos que contiene uno o dos heteroátomos, tales como por ejemplo unos átomos de azufre, de nitrógeno o de oxígeno. El heteroarilo según la presente invención puede estar constituido por uno o dos ciclos fusionados o enlazados. Unos ejemplos de grupos heteroarilo son los grupos furilo, isoxazilo, piridilo, pirimidilo, bencimidazol, benzoxazol, y benzotiazol.

40 Mediante la expresión "grupo N-protector" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier sustituyente que protege el grupo NH₂ contra las reacciones indeseables tales como los grupos N-protector descritos en Greene, "Protective Groups In Organic Synthesis", (John Wiley & Sons, Nueva York (1981)) y Harrison *et al.* "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vol. 1 a 8 (J. Wiley & sons, 1971 a 1996). Los grupos N-protector comprenden los carbamatos, amidas, derivados N-alquilados, derivados amino-acetal, derivados N-bencilados, derivados imina, derivados enamina, y derivados N-heteroátomo. En particular, el grupo N-protector comprende el formilo, el acetilo, el benzoilo, el pivaloilo, el fenilsulfonilo, el bencilo (Bn), el *t*-butiloxicarbonilo (boc), el benciloxicarbonilo (cbz), el *p*-metoxibenciloxicarbonilo, el *p*-nitrobencil-oxicarbonilo, el tricloroetoxicarbonilo (troc), el alloxicarbonilo (alloc), el 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (fmoc), el trifluoroacetilo o los carbamatos de bencilo (sustituidos o no). Es ventajoso utilizar o bien boc o bien cbz como grupo N-protector, debido a la facilidad relativa de eliminación, por ejemplo mediante unos ácidos moderados en el caso de boc, por ejemplo el ácido trifluoroacético o el ácido clorhídrico en acetato de etilo; o mediante una hidrogenación catalítica en el caso de cbz. Ventajosamente, se trata del grupo boc.

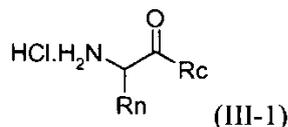
55 Mediante la expresión "grupo O-protector" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier sustituyente que protege el grupo hidroxilo o carboxilo, es decir un átomo de oxígeno reactivo, contra las reacciones indeseables tales como los grupos O-protector descritos en Greene, "Protective Groups In Organic synthesis", (John Wiley & Sons, Nueva York (1981)) y Harrison *et al.* "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vol. 1 a 8 (J. Wiley & sons, 1971 a 1996). Los grupos O-protector comprenden los éteres de metilo o de alquilo sustituidos o no, por ejemplo, metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, *t*-butilo, bencilo y trifenilmetilo, los éteres

de bencilo (sustituidos o no), los tetrahidropirano éteres, los éteres de alilo, los etilo éteres sustituidos, por ejemplo 2,2,2-tricloroetilo, los sililo éteres o los éteres de alquilsililo, por ejemplo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo, los éteres de heterociclo; y los ésteres preparados mediante la reacción del grupo hidroxilo con un ácido carboxílico por ejemplo, los ésteres de *terc*-butilo, de bencilo o de metilo, los carbonatos, en particular el carbonato de bencilo o de halogenoalquilo, el acetato, el propionato o el benzoato.

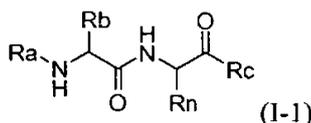
Ventajosamente, se trata del grupo bencilo.

A continuación, los compuestos de fórmula I pueden estar desprotegidos de manera que se obtienen los péptidos cuyas funciones -OH, -NH₂, -SH, -NH y -COOH no están protegidas.

En un modo de realización ventajoso de la invención, n es igual a 1 y la etapa (a) consiste en hacer reaccionar en presencia de una base y sin disolvente el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III-1) siguiente:



en la que R₁ y R_c son tal como se han definido anteriormente, de manera que se obtiene el compuesto de fórmula (I-1) siguiente:



en la que Ra, R_b, R_c y R_n son tal como se han definido anteriormente.

La etapa (a) se efectúa ventajosamente por medio de una trituración con bolas.

Es particularmente ventajoso efectuar la etapa (a) a partir de productos de partida de fórmula (II) y (III) recientemente preparados.

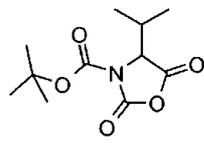
La base es una base sólida y puede ser ventajosamente seleccionada de entre el grupo constituido por los carbonatos, preferentemente los hidrogenocarbonatos de sodio, de potasio y de cesio, y los carbonatos de sodio, de potasio y de cesio. Ventajosamente, se trata del hidrogenocarbonato de sodio.

Los sustituyentes R_b y cada sustituyente R_n pueden ser seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por el hidrógeno, -CH₃, el grupo bencilo, -CH₂CONH₂, -CHCH₃C₂H₅, -(CH₂)₃NHC(NH)(NH₂), -CH(OH)CH₃, -CH₂COOH, -CH₂SH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CONH₂, imidazolilmetilo, propilo, -CH₂CH(CH=)₂, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₂SCH₃, -CH₂OH, indol-2-ilmetilo, p-metilfenol, isopropilo. Tal como se ha indicado anteriormente, las funciones NH₂, NH, COOH, SH y OH de estos grupos están ventajosamente protegidas por uno o varios grupos O-protector y/o N-protector idénticos o diferentes, y diferente de Ra. Ventajosamente, este o estos grupos O-protector y/o N-protector son estables en las condiciones de eliminación del grupo Ra.

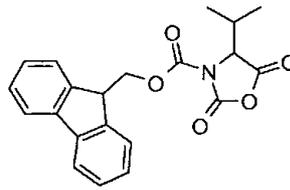
En un modo de realización ventajoso de la invención:

- Ra, Re y Rf se seleccionan independientemente entre sí de entre el grupo constituido por *terc*-butiloxicarbonilo, el 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, el benciloxicarbonilo, el nitroveratriloxicarbonilo y/o
- R_b se selecciona de entre el grupo constituido por el isopropilo, el bencilo, y
- CH₂COO*t*-Bu, y/o
- cada R_n se selecciona independientemente entre sí de entre el grupo constituido por el metilo, el bencilo y -CH₂CH(CH₃)₂, y/o
- R_d se selecciona de entre el grupo constituido por el metilo y el *terc*-butilo.

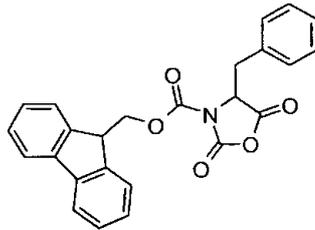
En un modo de realización ventajoso de la invención, el compuesto (II) se selecciona de entre el grupo constituido por los compuestos de fórmulas (II-a), (II-b) y (II-c) siguientes:



(II-a);



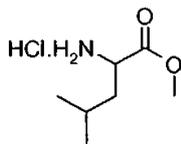
(II-b);



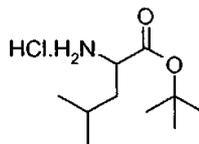
(II-c);

- el compuesto (III) se selecciona de entre el grupo constituido por los compuestos de fórmulas (III-a), (III-b), (III-c), (III-d) y (III-e) siguientes:

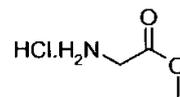
5



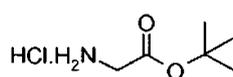
(III-a);



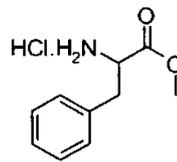
(III-b);



(III-c);



(III-d);

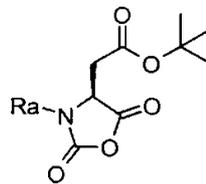


(III-e).

En otro modo de realización ventajoso de la invención,

10

- el compuesto de fórmula (II) tiene la fórmula (II-2) siguiente:

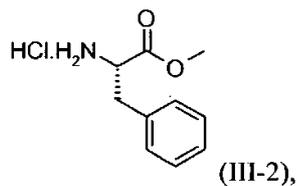


(II-2)

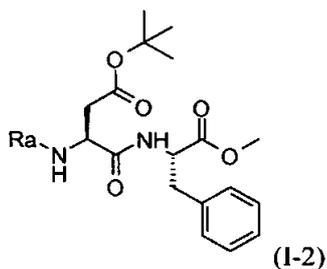
en la que Ra es tal como se ha definido anteriormente,

15

- el compuesto de fórmula (III) tiene la fórmula (III-2) siguiente:



y el compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula (I-2) siguiente:

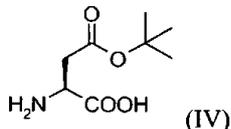


5

en la que Ra es tal como se ha definido anteriormente.

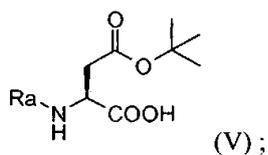
10 El compuesto de fórmula (II-2) se puede preparar mediante un procedimiento que comprende las etapas sucesivas siguientes:

1) protección del grupo amina del compuesto de fórmula (IV) siguiente:



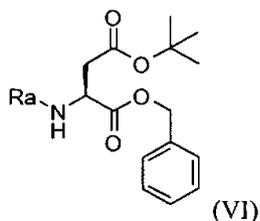
15

por un grupo N-protector Ra para formar el compuesto de fórmula (V) siguiente



20

2) reacción del compuesto de fórmula (V) con un halogenuro de bencilo en presencia de una base, ventajosamente el carbonato de cesio, para obtener el compuesto de fórmula (VI) siguiente:

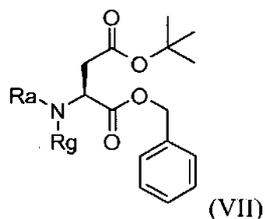


25

en la que Ra es tal como se ha definido anteriormente;

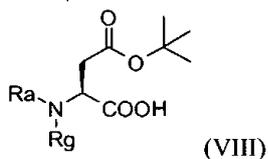
3) protección del grupo amina del compuesto de fórmula (VI) por un grupo N-protector Rg para formar el compuesto de fórmula (VII) siguiente:

30



en la que Ra y Rg son tal como se han definido anteriormente;

- 5 4) reducción del compuesto de fórmula (VII) en compuesto de fórmula (VIII) siguiente:



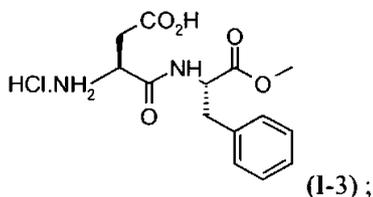
en la que Ra y Rg son tal como se han definido anteriormente;

- 10 5) ciclización del compuesto de fórmula (VIII) en compuesto de fórmula (I-2) mediante reacción con DMF y cloruro de oxalilo.

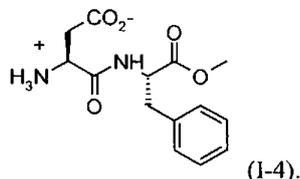
Los sustituyentes Ra y Rg representan ventajosamente el *tert*-butiloxicarbonilo.

- 15 En un modo de realización ventajoso, el procedimiento comprende las etapas sucesivas suplementarias siguientes:

- (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I-2) obtenido en la etapa (a) con un ácido, ventajosamente el ácido clorhídrico gaseoso, para formar el compuesto de fórmula (I-3) siguiente:



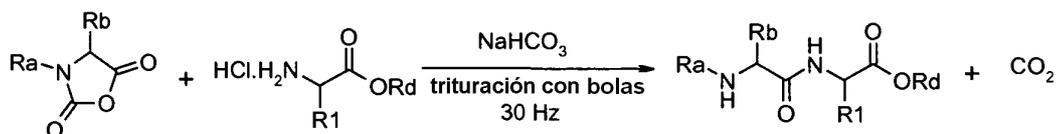
- (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I-3) con una base, ventajosamente el bicarbonato de sodio, para formar el compuesto de fórmula (I-4) siguiente:



La invención se ilustrará ahora mediante los ejemplos siguientes.

30 Ejemplo 1: Síntesis de dipéptidos

Los inventores han realizado la reacción sin disolvente entre un UNCA y un derivado de aminoácido para formar un dipéptido según la ecuación siguiente



5 Esta reacción ha sido ensayada en el acoplamiento de Boc-Val-NCA, Fmoc-Val-NCA y Boc-Phe-NCA (1 eq.) con diversos aminoácidos (1 eq.) en presencia de NaHCO₃ (1,5 eq.) en una cuba de acero templado que contiene unas bolas de acero. La cuba ha sido agitada durante 1 hora a una frecuencia de 30 Hz. El análisis de la mezcla de reacción ha detectado la existencia exclusiva del dipéptido. Los resultados se muestran en la tabla 1 con diversos UNCA y derivados de aminoácidos.

Tabla 1

UNCA	Aminoácidos	Dipéptidos	Conversión (%)	Rendimiento (%)
Boc-Val-NCA	HCLH-Leu-OMe	Boc-Val-Leu-OMe	100	87
	HCLH-Leu-OBu	Boc-Val-Leu-OBu	97	85
	HCl.H-Ala-OMe	Boc-Val-Ala-OMe	100	100
	HCl.H-Ala-OBu	Boc-Val-Ala-OBu	100	100
	HCl.H-Phe-OMe	Boc-Val-Phe-OMe	100	88
Fmoc-Val-NCA	HCl.H-Leu-OMe	Fmoc-Val-Leu-OMe	90	-
	HCl.H-Leu-O-But	Fmoc-Val-Leu-OBu	92	-
	HCl.H-Ala-OMe	Fmoc-Val-Ala-OMe	100	76
	HCl.H-Ala-OBu	Fmoc-Val-Ala-OBu	78	-
	HCl.H-Phe-OMe	Fmoc-Val-Phe-OMe	93	-
Boc-Phe-NCA	HCl.H-Leu-O-Me	Boc-Phe-Leu-OMe	85	-
	HCl.H-Leu-OBu	Boc-Phe-Leu-OBu	100	70
	HCl.H-Ala-OMe	Boc-Phe-Ala-OMe	99	79
	HCl.H-Ala-OBu	Boc-Phe-Ala-OBu	100	73
	HCl.H-Phe-OMe	Boc-Phe-Phe-OMe	58	-

10 Los diversos derivados de UNCA no presentan el mismo perfil de reactividad. En todos los casos, Boc-Val-NCA ha sido transformado cuantitativamente con vistas a la formación del dipéptido mientras que Fmoc-Val-NCA en los dos casos ha dado una conversión ligeramente inferior.

15 Conviene observar que los mejores resultados han sido obtenidos con una sustancia de partida recientemente preparada, o bien el UNCA o bien el aminoéster. Si no, la reacción era incompleta y se ha observado la hidrólisis de UNCA.

Ejemplo 2: Síntesis del aspartamo

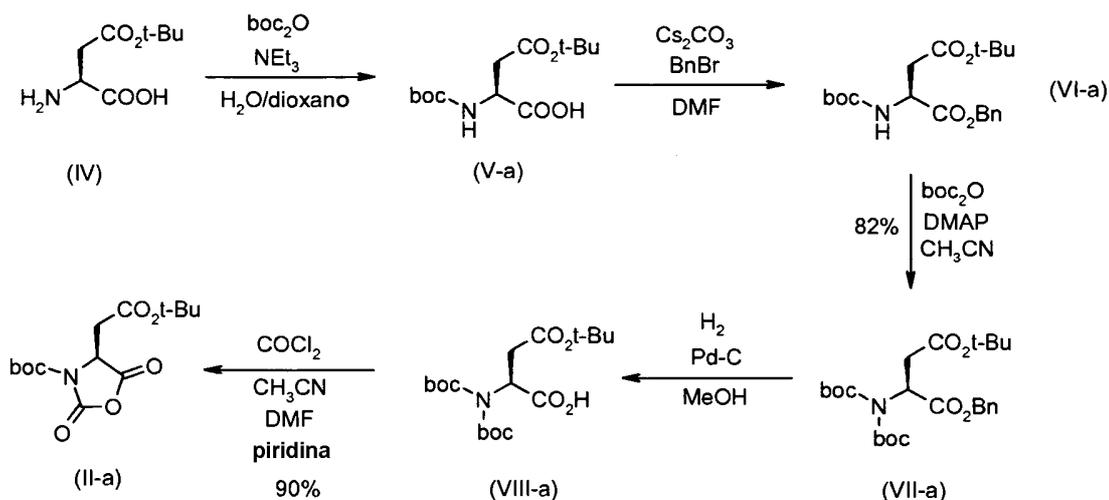
20 El aspartamo, o α -L-aspartil-L-fenilalanina-metil-éster, es un edulcorante nutritivo aproximadamente 150 veces más intenso que la sacarosa. Es un dipéptido comercial atractivo que sin embargo no ha sido todavía preparado por medio de los UNCA, ni en presencia, ni en ausencia de disolvente.

25 Los inventores han obtenido aspartamo protegido en una etapa a partir de H-Phe-OMe.HCl (III-e) y de Boc-Asp(O-*t*-Bu)-NCA (II-a) mediante trituration con bolas sin disolvente.

30 Se han seleccionado los grupos protectores Boc y *t*-Bu puesto que pueden ser escindidos al mismo tiempo en unas condiciones ácidas. Con el fin de evitar más la utilización de disolvente, se ha utilizado HCl gaseoso para eliminar los grupos protectores.

2.1. Preparación de Boc-Asp(O-*t*Bu)-NCA (II-a)

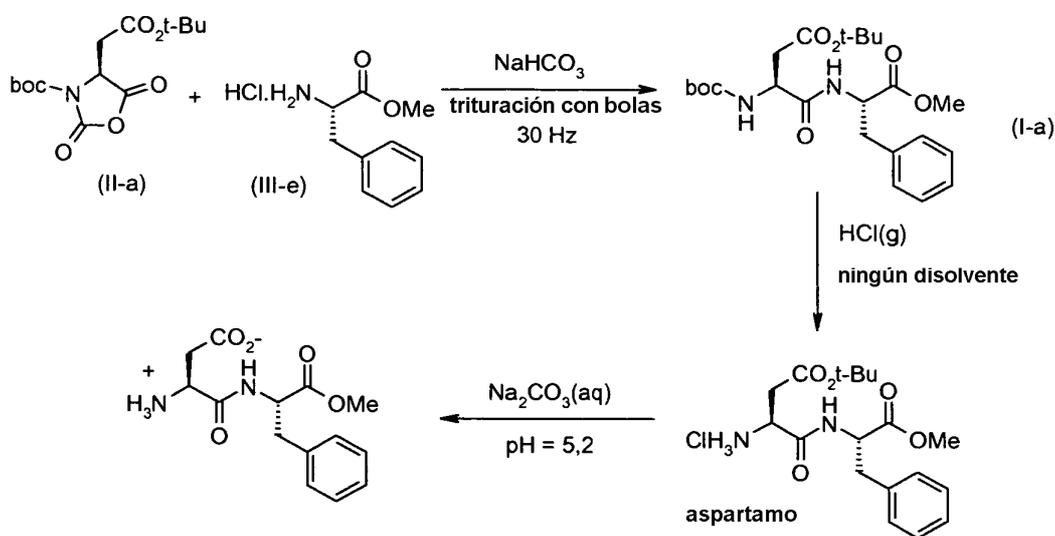
35 Este método ha consistido en la ciclización del ácido carboxílico libre de cadena principal con uno de los Boc que protegen la función amina, que necesita de esta forma en primer lugar la preparación de de (Boc)₂-Asp(O-*t*-Bu)-OH (VII-a). Esto se ha realizado mediante la esterificación del ácido α -carboxílico de Boc-Asp(O-*t*-Bu)-OH (V-a) en éster bencílico (VI-a), seguida de una reacción con Boc₂O en presencia de DMAP para dar el compuesto aminado protegido por dos grupos boc (VII-a), y después, de una desprotección del grupo bencílico mediante hidrogenación para dar (VIII-a).



La etapa siguiente ha consistido en la ciclización del aminoácido (VIII-a) protegido con la sal de Vilsmeier. Los mejores resultados han sido obtenidos formando la sal con DMF y cloruro de oxalilo en acetonitrilo. El compuesto (II-a) ha sido obtenido con un rendimiento de 90%.

2.2. Preparación del aspartamo

El procedimiento descrito anteriormente para la preparación de dipéptidos ha sido aplicado a la preparación del aspartamo.



Partiendo de Boc-Asp(O-*t*-Bu)-NCA (II-a) y de H-Phe-OMe.HCl (III-e), se ha obtenido el dipéptido (I-a) después de 1 hora de trituration con bolas.

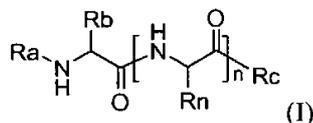
Después, éste ha reaccionado directamente con HCl gaseoso durante 2 horas en ausencia de disolvente para eliminar los grupos protectores Boc y *t*-Bu y para dar la forma de clorhidrato del aspartamo. Se observa que la eliminación de los grupos protectores Boc y *t*-Bu ha dado sólo unos productos secundarios volátiles. Conviene asimismo observar que el rendimiento de las dos etapas era cuantitativo.

El clorhidrato se ha disuelto en agua y se ha ajustado el pH a 5,2 con una disolución acuosa de Na_2CO_3 . El aspartamo obtenido ha precipitado. Se ha filtrado y secado a vacío para dar un sólido con un rendimiento de 40%.

El aspartamo ha sido obtenido por lo tanto en forma pura, sin utilizar ningún disolvente orgánico, y sin ningún producto secundario orgánico. La única etapa de purificación ha consistido en una precipitación en agua para obtener aspartamo sólido.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis de un compuesto de fórmula (I) siguiente:



5

en la que:

10

- n es un número entero superior o igual a 1, preferentemente comprendido entre 1 y 100, más preferentemente comprendido entre 1 y 50, más preferentemente aún igual a 1 ó 2;

15

- Rb y cada Rn representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo arilo (alquilo de C₁ a C₆) o un grupo alquilo de C₁ a C₆ sustituido o no por un grupo arilo, -COOH, -COO-(alquilo de C₁ a C₆), -CONH₂, -SH, heteroarilo, -NH₂, -NHC(NH)(NH₂), -S-(alquilo de C₁ a C₆), -OH o fenol, cuyas funciones NH₂, NH, COOH, SH y OH de estos grupos están eventualmente protegidas por uno o varios grupos O-protector o N-protector idénticos o diferentes, y diferente de Ra;

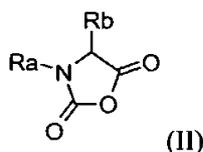
- Ra representa un grupo N-protector;

20

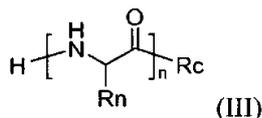
- Rc representa un grupo -ORd en el que Rd representa un grupo alquilo de C₁ a C₆ o un grupo -NReRf en el que Re y Rf representan independientemente entre sí un grupo N-protector,

caracterizado porque comprende una etapa (a) que consiste en hacer reaccionar en presencia de una base y sin disolvente el compuesto de fórmula (II) siguiente:

25



en la que Ra y Rb son tal como se han definido anteriormente, con el compuesto de fórmula (III) siguiente:

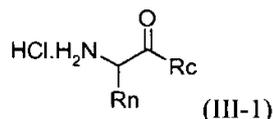


30

en la que n, Rn y Rc son tal como se han definido anteriormente, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente los cloruros, acetatos y trifluoroacetatos.

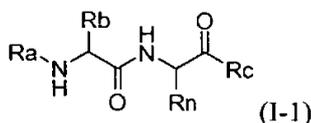
35

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque n es igual a 1 y porque la etapa (a) consiste en hacer reaccionar en presencia de una base y sin disolvente el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III-1) siguiente:



40

en la que R1 y Rc son tal como se han definido anteriormente, de manera que se obtiene el compuesto de fórmula (I-1) siguiente:



en la que Ra, Rb, Rc y Rn son tal como se han definido anteriormente.

5 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la etapa (a) se lleva a cabo por medio de una trituración con bolas.

10 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la base se selecciona de entre el grupo constituido por los carbonatos, preferentemente los hidrogenocarbonatos de sodio, de potasio y de cesio, y los carbonatos de sodio, de potasio y de cesio.

15 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque Rb y cada Rn se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por el hidrógeno, -CH₃, el grupo bencilo, -CH₂CONH₂, -CHCH₃C₂H₅, -(CH₂)₃NHC(NH)(NH₂), -CH(OH)CH₃, -CH₂COOH, -CH₂SH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CONH₂, imidazolilmetilo, propilo, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₂SCH₃, -CH₂OH, indol-2-ilmetilo, *p*-metilfenol, isopropilo, estando las funciones NH₂, NH, COOH, SH y OH de estos grupos ventajosamente protegidas por uno o varios grupos O-protector y/o N-protector idénticos o diferentes, y diferente de Ra.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque:

20 - Ra, Re y Rf se seleccionan independientemente entre sí de entre el grupo constituido por el *terc*-butiloxicarbonilo, el 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, el benciloxicarbonilo, y el nitroveratrilocarbonilo;

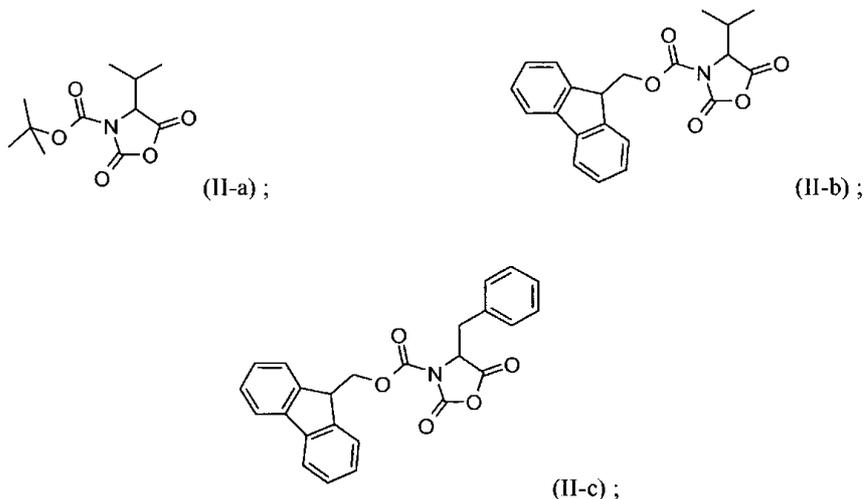
- Rb se selecciona de entre el grupo constituido por el isopropilo, el bencilo y CH₂COOt-Bu;

25 - cada Rn se selecciona independientemente entre sí de entre el grupo constituido por el metilo, el bencilo y -CH₂CH(CH₃)₂;

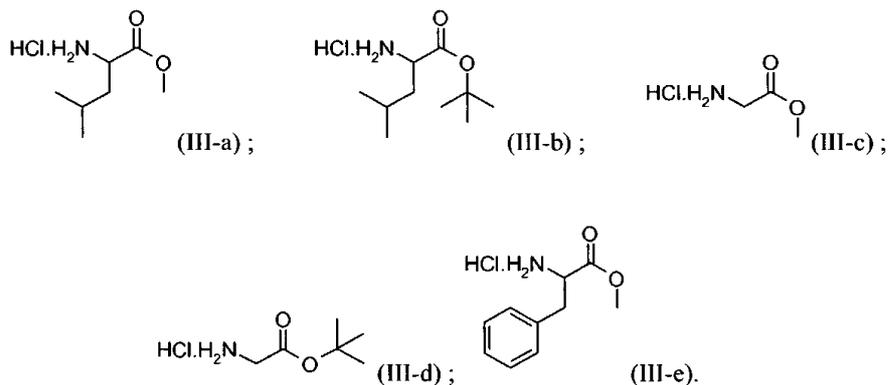
- Rd se selecciona de entre el grupo constituido por el metilo y el *terc*-butilo.

30 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, caracterizado porque:

- el compuesto (II) se selecciona de entre el grupo constituido por los compuestos de fórmulas (II-a), (II-b) y (II-c) siguientes:

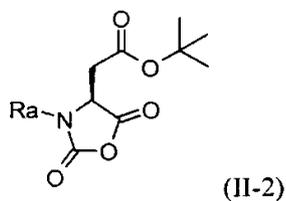


35 - el compuesto (III) se selecciona de entre el grupo constituido por los compuestos de fórmulas (III-a), (III-b), (III-c), (III-d) y (III-e) siguientes:



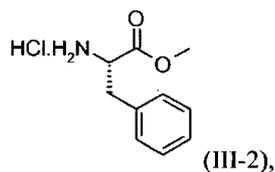
8. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque:

- 5 - el compuesto de fórmula (II) tiene la fórmula (II-2) siguiente:

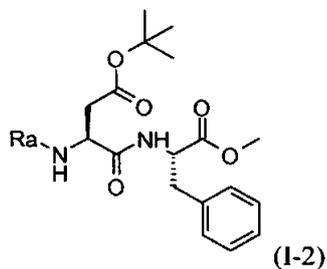


en la que Ra es tal como se ha definido en la reivindicación 1,

- 10 - el compuesto de fórmula (III) tiene la fórmula (III-2) siguiente:



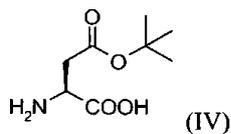
- 15 y el compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula (I-2) siguiente:



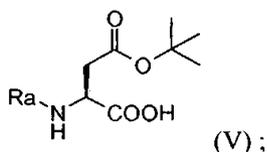
en la que Ra es tal como se ha definido en la reivindicación 1.

- 20 9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II-2) se prepara mediante un procedimiento que comprende las etapas sucesivas siguientes:

- 25 1) protección del grupo amina del compuesto de fórmula (IV) siguiente:

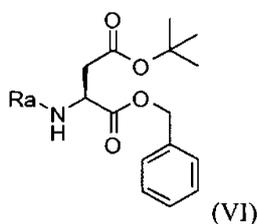


por un grupo N-protector Ra para formar el compuesto de fórmula (V) siguiente



5

- 2) reacción del compuesto de fórmula (V) con un halogenuro de bencilo en presencia de una base para obtener el compuesto de fórmula (VI) siguiente:

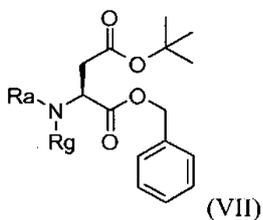


10

en la que Ra es tal como se ha definido anteriormente;

- 3) protección del grupo amina del compuesto de fórmula (VI) por un grupo N-protector Rg para formar el compuesto de fórmula (VII) siguiente:

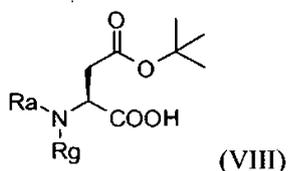
15



en la que Ra y Rg son tal como se han definido anteriormente;

- 4) reducción del compuesto de fórmula (VII) en compuesto de fórmula (VIII) siguiente:

20



en la que Ra y Rg son tal como se han definido anteriormente;

25

- 5) ciclización del compuesto de fórmula (VIII) en compuesto de fórmula (II-2) mediante reacción con DMF y cloruro de oxalilo.

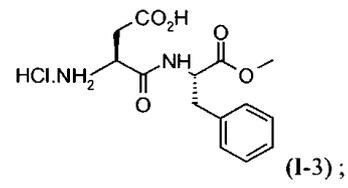
10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque Ra y Rg representan el *tert*-butiloxycarbonilo.

30

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado porque comprende las etapas sucesivas suplementarias siguientes:

- (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I-2) obtenido en la etapa (a) con un ácido para formar el

compuesto de fórmula (I-3) siguiente:



- 5 - (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I-3) con una base para formar el compuesto de fórmula (I-4) siguiente:

