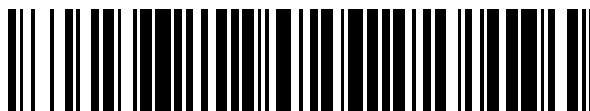


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 135**

51 Int. Cl.:
C07D 239/96 (2006.01)
C07C 233/51 (2006.01)
C07C 237/40 (2006.01)
C07C 265/12 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01)
C07C 271/28 (2006.01)
C07C 275/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07832344 .1**
96 Fecha de presentación: **22.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2103601**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.09.2009**

54 Título: **Método de preparación de derivados de fenilalanina que tienen esqueleto de quinazolinadiona e intermedios para su preparación**

30 Prioridad:
22.11.2006 JP 2006315837

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.05.2012

73 Titular/es:
AJINOMOTO CO., INC.
15-1, KYOBASHI 1-CHOME CHUO-KU
TOKYO 104-8315, JP

72 Inventor/es:
KATAOKA, Noriyasu;
OKADO, Kotaro;
YAMADA, Tatsuhiro;
FUJITA, Koichi;
SUZUKI, Tamotsu;
OKUZUMI, Tatsuya;
SUGIKI, Masayuki y
TATARA, Akinori

74 Agente/Representante:
de Elizaburu Márquez, Alberto

ES 2 380 135 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

Método de preparación de derivados de fenilalanina que tienen esqueleto de quinazolinadiona e intermedios para su preparación

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un método para la preparación de un derivado de fenilalanina que tiene un esqueleto de quinazolinadiona, que es un compuesto muy útil como fármaco que tiene una actividad inhibidora de la α -4-integrina y como intermedio de los derivados.

Antecedentes de la técnica

- 10 Recientemente, ha habido estudios avanzados de enfermedades inflamatorias, en las que tiene lugar en su patología el proceso de adhesión dependiente de α -4-integrina, tales como artritis reumatoide, enteritis inflamatoria, eritematosa sistémica, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, asma, psoriasis, hiperplasia tumorigénica, metástasis tumoral y rechazo de implantes y por consiguiente, se ha esperado que se debe desarrollar y usar un compuesto que tiene una acción inhibidora de la α -4-integrina como agente terapéutico o agente profiláctico.

- 15 El solicitante de esta invención ha desarrollado una invención que se refiere a un nuevo derivado de fenilalanina que tiene una actividad inhibidora de la α -4-integrina y que sería considerado que es muy útil como un agente para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria, en la que tiene lugar en su patología el procedimiento de adhesión dependiente de α -4-integrina y el solicitante ya ha presentado una solicitud de patente (véase documento de patente 1 especificado a continuación). Esta solicitud de patente, se ha publicado, como método para la preparación de tal derivado de fenilalanina que tiene un esqueleto de quinazolinadiona, uno que comprende las etapas de aplicar un derivado de fenilalanina sobre una fase sólida de una resina para construir de este modo un esqueleto de quinazolinadiona con el uso de un intermedio de amida (véase documento de patente 1 especificado a continuación).

- 20 Además, el solicitante de esta invención ha encontrado asimismo un método de producción industrialmente favorable de tal derivado y ya ha presentado una solicitud de patente (véase documento de patente 2 especificado a continuación). En esta solicitud de patente, se ha publicado un método que comprende las etapas de hacer reaccionar un derivado de ácido antranílico cuyo grupo carboxilo está protegido por medio de un enlace éster con un derivado de fenilalanina y finalmente derivar un derivado de fenilalanina que tiene un esqueleto de quinazolinadiona.

- 30 Además, el solicitante de esta invención ha encontrado un derivado de fenilalanina que tiene un nuevo esqueleto de quinazolinadiona, que muestra una acción inhibidora de la α -4-integrina y ya ha presentado una solicitud de patente (Documento de patente 3 especificado a continuación). En esta solicitud de patente, se ha publicado, como método de producción, un método sintético lineal en fase líquido para constituir su esqueleto en serie.

- 35 Sin embargo, aún se desea el desarrollo de un método para la preparación de un derivado de fenilalanina que tenga un esqueleto de quinazolinadiona, que sea industrialmente favorable así como una ruta sintética adicional que aún no se conoce. Más específicamente, se desea el desarrollo de un método para preparar la misma consiguiendo varias ventajas, por ejemplo, que la ruta sintética sea convergente; el método requiera un pequeño número de etapas para la preparación de un compuesto final comenzando desde un material de partida; que el método requiera un corto periodo de tiempo para la formación del producto final; y que el método permita la producción del compuesto final con un rendimiento más alto; y que el compuesto final resultante sea muy puro.

Documento de patente 1: WO 02/16329

- 40 Documento de patente 2: WO 2004/74264

Documento de patente 3: WO 2005/61466

Descripción de la invención

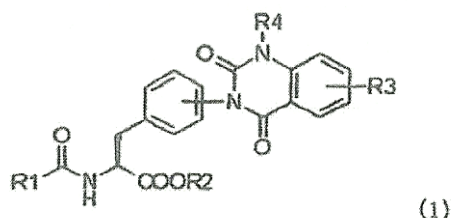
- 45 Por consiguiente, es un objetivo de la presente invención proporcionar un método para la preparación de un derivado de fenilalanina que tiene un esqueleto de quinazolinadiona, que pueda producir industrial y favorablemente el compuesto deseado con un alto rendimiento.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un método para la preparación de un derivado de fenilalanina que tiene un esqueleto de quinazolinadiona, que todavía no se conoce y que se puede industrializar ventajosamente.

Es otro objetivo adicional más de la presente invención proporcionar un intermedio para uso en la preparación de un derivado de fenilalanina que tiene un esqueleto de quinazolinadiona.

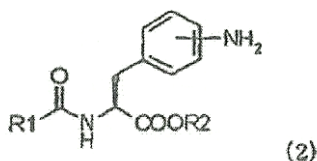
- 50 La presente invención proporciona de este modo un método (un primer método de producción) para preparar un derivado de fenilalanina que tiene un anillo de quinazolinadiona representado por la siguiente fórmula (I) o una de

sus sales farmacéuticamente aceptable, que comprende las siguientes etapas (a), (b) y (c):



5 en la que R1 representa un grupo fenilo que puede tener un sustituyente o un grupo piridilo que puede tener un sustituyente; R2 representa un grupo alquilo que puede tener un sustituyente; R3 representa un grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo monoalquilamino o un grupo alquilo sustituido con un grupo amino; y R4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo bencilo que puede tener un sustituyente;

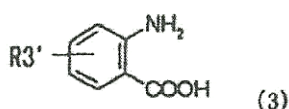
(a) hacer reaccionar un derivado de acil fenilalanina representado por la siguiente fórmula (2) o una de sus sales químicamente aceptable:



10

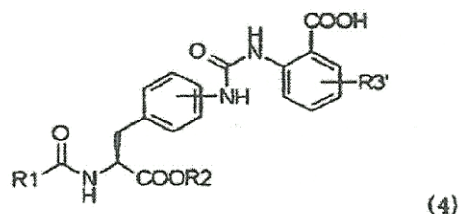
en la que R1 y R2 son iguales que los definidos anteriormente,

con un reactivo que introduce un grupo carbonilo y un derivado de ácido antranílico representado por la siguiente fórmula (3) o una de sus sales químicamente aceptable:



15 en la que R3' representa un grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo monoalquilamino que puede tener un grupo protector o un grupo alquilo sustituido con un grupo amino que puede tener un grupo protector,

para formar de este modo un derivado de carboxi-urea asimétrica representado por la siguiente fórmula (4) o una de sus sales químicamente aceptable:

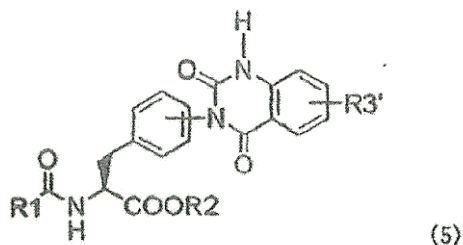


20

en la que R1, R2 y R3' son iguales que los definidos anteriormente;

(b) convertir el derivado de carboxi-urea asimétrica de Fórmula (4) en un derivado de quinazolinadiona representado por la siguiente fórmula (5) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en presencia de un agente que activa el grupo carboxilo:

25



en la que de R1 a R3' son iguales que los definidos anteriormente; y

5 (c) si se desea, substituir un grupo N-alquilo por el átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno presente en el anillo de quinazolinadiona del derivado de quinazolinadiona de Fórmula (5) usando un agente de N-alquilación y a continuación desproteger el producto resultante, cuando el substituyente R3' está protegido.

En la presente invención, el grupo de anillo de quinazolinadiona que aparece en la fórmula (1) puede estar colocado en posición o, m o p del anillo bencénico de la fenilalanina, pero el grupo del anillo está preferentemente en la posición p entre otras.

10 En la presente invención, los substituyentes del grupo fenilo que puede tener un substituyente y los del grupo piridilo que puede tener un substituyente, representado por R1 pueden ser, por ejemplo, átomos de halógeno, grupos alquilo, grupos halogenoalquilo (que incluyen grupos perfluoroalquilo), grupos alcoxi, grupos halogenoalcoxi (que incluyen grupos perfluoroalcoxi), grupos alquilitio, grupo nitro, grupos alquilsulfonilamino,, y grupo tetrazolilo. En este sentido, los grupos alquilo como los componentes de estos substituyentes son preferentemente aquellos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y particular y preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono. Adicionalmente, el número de los substituyentes precedentes varía de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3 y pueden ser iguales o diferentes. Preferentemente usados aquí como substituyentes R1 son los grupos fenilo substituidos con átomos de halógeno y/o grupos alquilo y sus ejemplos específicos incluyen el grupo 2,6-diclorofenilo, grupo 2,6-dimetilfenilo, grupo 2-cloro-6-metil-fenilo, grupo 2-clorofenilo, grupo 2-metilfenilo, grupo 2,4,6-triclorofenilo, grupo 2,4,6-trimetilfenilo y grupo 2,6-dicloro-4-metilfenilo.

20 En la presente invención, los grupos alquilo de los precedentes grupos alquilo substituidos o sin substituir representados por R2 son preferentemente aquellos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y particular y preferentemente aquellos que tienen de 1 a 3 átomos de carbono.

25 En R2 que tiene un substituyente, los substituyentes pueden ser, por ejemplo, grupos alquilo inferior-carboniloxi substituidos o sin substituir, grupos alcoxi inferior-carboniloxi substituidos o sin substituir, grupos amino substituidos o sin substituir, grupos alcoxi inferior, átomos de halógeno, grupos arilo substituido o sin substituir, grupos heteroarilo substituidos o sin substituir o grupos carbamoilo substituidos o sin substituir.

En este sentido, cuando los substituyentes son grupos alquilo inferior-carboniloxi, grupos alcoxi inferior-carboniloxi, y grupos alcoxi inferior, sus grupos alquilo y alcoxi son preferentemente aquellos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono e incluyen los del tipo de cadena, cíclicos, lineales y ramificados.

30 Además, cuando los substituyentes son grupos arilo, el grupo arilo puede ser un grupo hidrocarbonado aromático de monocíclico a dicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Sus ejemplos incluyen grupos fenilo y grupos naftilo. Además, cuando los substituyentes son grupos heteroarilo, pueden ser grupos de heteroanillo aromático de monocíclico a tricíclico de 5 a 8 miembros que incluyen de 1 a 4 heteroátomos, como átomos que forman el anillo, seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno. Sus ejemplos específicos incluyen grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidilo, grupo pirazinilo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo pirrolilo, grupo isoxazolilo, grupo oxazolilo, grupo isotiazolilo, grupo tiazolilo, grupo pirazolilo, grupo imidazolilo, grupo tetrazolilo, grupo indolilo, grupo benzimidazolilo, grupo quinolilo, y grupo isoquinolilo. Con relación a esto, los substituyentes para los grupos arilo y heteroarilo pueden ser, por ejemplo, átomos de halógeno, grupos alcoxi, grupos alquilo, grupo hidroxilo, grupos halogenoalquilo, y grupos halogenoalcoxi. Entre ellos, se usan preferentemente aquí grupo piridilo, grupo furilo y grupo tienilo.

35 40 Mientras tanto, si los substituyentes de R2 son grupos alquilo inferior-carboniloxi o grupos alcoxi inferior-carboniloxi, sus substituyentes pueden ser, por ejemplo, grupos alquilo inferior, grupos alqueno inferior, grupos alcoxi inferior, grupo hidroxilo, grupos amino, y grupos amino substituido cada uno con un grupo alquilo inferior (incluyendo los mono- y di-substituidos). Los preferentemente usados en la presente invención son grupo metilo y grupo etilo entre otros.

45 Además, si los substituyentes de R2 son grupos amino, sus substituyentes pueden ser, por ejemplo, grupos alquilo inferior, grupos alcocarbonilo inferior, y grupos alquilsulfonilo inferior. Entre ellos, los preferidos son grupo metilo y grupo etilo. Alternativamente, dos substituyentes se pueden unir para formar un anillo y estos dos grupos pueden

tener intercalados átomos de oxígeno, nitrógeno y/o azufre cuando forman un anillo. Por ejemplo, el grupo amino sustituido incluye un grupo amino de tipo anillo tal como grupo 1-piperidinilo, o grupo 4-morfolinilo; un grupo amida de tipo anillo tal como grupo 2-oxo-1-pirrolidinilo; y un grupo urea de tipo anillo tal como un grupo 2-oxoimidazolin-1-ilo o grupo 2-oxoimidazolidin-1-ilo.

- 5 Además, si los sustituyentes de R2 son grupos arilo o heteroarilo, sus sustituyentes pueden ser, por ejemplo, átomos de halógeno, grupos alcoxi, grupos alquilo, grupo hidroxilo, grupos halogenoalquilo, y grupos halogenoalcoxi.

Adicionalmente, si los sustituyentes de R2 son grupos carbamoilo, sus sustituyentes pueden ser, por ejemplo, grupos alquilo inferior, y grupo fenilo, e incluyen los mono- y di-sustituidos.

- 10 Además, si R2 tiene sustituyentes, tales sustituyentes preferentemente usados aquí pueden ser, por ejemplo, grupos alquilo inferior-carbonilo, átomo de cloro, grupo piridilo, grupo furilo, grupo tienilo, y grupos di-alquilo inferior-carbamoilo.

- 15 Además, en la presente invención, R3' es igual al grupo representado por R3 o un grupo capaz de ser convertido en el último durante los procedimientos de producción. Los grupos protectores presentes en R3' son preferentemente aquellos usados actualmente para la protección de grupos amino (Protective Groups in Organic Synthesis (3rd edition), T.W. Green, P.G.M. Wuts, JHON WILEY & SONS, INC., 1999), grupos formilo, grupos alquilcarbonilo, y grupos alcoxicarbonilo, en los que los grupos alquilo y grupos alcoxi son preferentemente aquellos que tienen de 1 a 3 átomos de carbono. Los preferentemente usados aquí incluyen aquellos resistentes a las condiciones básicas y capaces de ser fácilmente desprotegidos en condiciones ácidas y más específicamente se usan preferentemente aquí los grupos formilo y el grupo t-butoxicarbonilo.

- 20 El grupo dialquilamino aquí quiere decir un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo que tiene cada uno de 1 a 6 átomos de carbono (inclusive grupos amino cíclico), preferentemente un grupo amino o un grupo amino cíclico que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con dos grupos alquilo que tiene cada uno de 1 a 3 átomos de carbono y sus ejemplos específicos son grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo metiletilamino, grupo pirrolidinilo, grupo piperidinilo, grupo dipropilamino, grupo metilpropilamino, y grupo etilpropilamino.

- 25 El grupo monoalquilamino aquí quiere decir un grupo amino sustituido con un solo grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (inclusive grupos amino que tienen un grupo alquilo cíclico), preferentemente un grupo amino sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y sus ejemplos específicos incluyen el grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, y grupo ciclopropilmetilamino.

- 30 El grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino usado aquí quiere decir un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y sustituido con el mismo grupo dialquilamino descrito anteriormente, preferentemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y sustituido con el mismo grupo dialquilamino descrito anteriormente, y sus ejemplos específicos son grupos metilo, etilo y propilo cada uno sustituido con un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo metiletilamino, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo dipropilamino, un grupo metilpropilamino, o un grupo etilpropilamino. Son particular y preferentemente usados aquí el grupo dimetilaminometilo, grupo dietilaminometilo y grupo metiletilaminometilo.

- 35 El grupo alquilo sustituido con un grupo monoalquilamino usado aquí quiere decir un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y sustituido con el mismo grupo monoalquilamino descrito anteriormente, preferentemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y sustituido con el mismo grupo monoalquilamino descrito anteriormente, y sus ejemplos específicos son grupos metilo, etilo y propilo cada uno sustituido con un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo butilamino, o un grupo ciclopropilmetilamino. Son particular y preferentemente usados aquí el grupo metilaminometilo, grupo etilaminometilo, grupo metilaminoetilo, y grupo etilaminoetilo.

- 40 El grupo alquilo sustituido con un grupo amino usado aquí quiere decir un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y sustituido con un grupo amino, preferentemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y sustituido con un grupo amino, y sus ejemplos específicos son grupo aminometilo, grupo aminoetilo y grupo aminopropilo.

- 45 El grupo alquilo sustituido con un grupo alquenilo usado aquí quiere decir un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y sustituido con un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, preferentemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y sustituido con un grupo alquenilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, y sus ejemplos específicos son $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

- 50 El grupo alquilo sustituido con un grupo alquinilo usado aquí quiere decir un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y sustituido con un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, preferentemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y sustituido con un grupo alquinilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, y sus ejemplos específicos son $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$.

- 55

El grupo alcóxicarbonilo usado aquí quiere decir un grupo alcóxicarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, preferentemente un grupo alcóxicarbonilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, y sus ejemplos específicos incluyen el grupo metóxicarbonilo, grupo etóxicarbonilo, y grupo propióxicarbonilo.

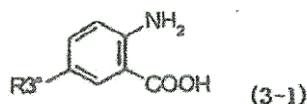
5 El grupo alquiltio usado aquí quiere decir un grupo tio sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente un grupo tio sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y sus ejemplos específicos incluyen el grupo metiltio, grupo etiltio y grupo propiltio.

El grupo ariltio usado aquí incluye, por ejemplo, los grupos feniltio y naftiltio.

10 Más específicamente, R3 preferentemente representa grupos metilaminometilo y etilaminometilo; además, en la presente invención, R3 y R3' están preferentemente situados en la posición p con respecto al átomo de nitrógeno que corresponde al grupo amino del ácido antranílico.

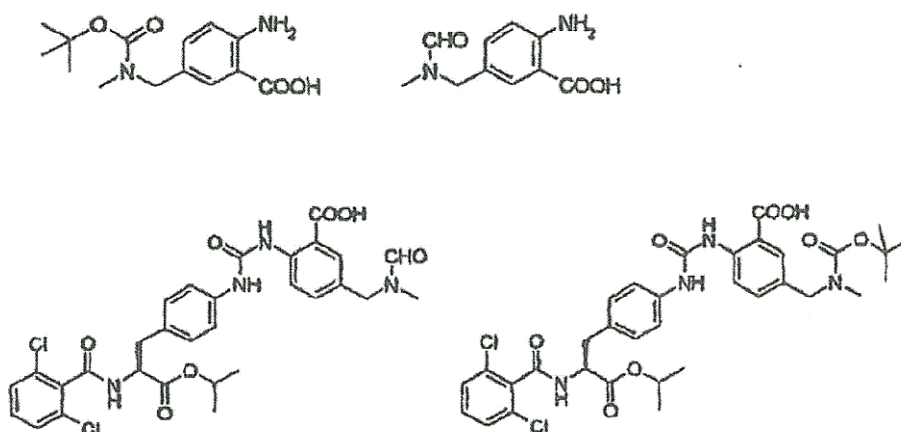
En la presente invención, R4 preferentemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo. En este aspecto, el grupo alquilo es preferentemente uno que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Adicionalmente, los sustituyentes para el grupo bencilo pueden ser, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alcoxi y átomos de halógeno, pero se prefiere un grupo bencilo libre de cualquier sustituyente.

15 Según la presente invención, se proporciona, en el primer método de producción, un compuesto representado por la siguiente fórmula (3-1) como intermedio para uso en la preparación de derivado de fenilalanina que tiene un esqueleto de quinazolinadiona:



20 en la que R3'' representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en grupos dialquilamino, grupos alquilo cada uno sustituido con un grupo monoalquilamino, grupos N-alquil-N-formilaminoalquilo, grupos N-alquil-N-alquilcarbonilaminoalquilo, y grupos N-alquil-N-alcóxicarbonilaminoalquilo).

Además, se proporcionan, en el primer método de producción, los compuestos representados por las siguientes fórmulas o sus sales químicamente aceptables, como intermedios para uso en la preparación de derivados de fenilalanina que tiene cada uno un esqueleto de quinazolinadiona:



25 A continuación, el primer método de producción según la presente invención se describirá aquí a continuación con más detalle.

30 El primer método de producción según la presente invención se ha completado en base al siguiente hallazgo: Si un compuesto que tiene un grupo carboxilo (grupo COOH) libre de cualquier enlace éster se usa como materia prima para la preparación de un derivado de ácido antranílico representado por la fórmula (3) o una de sus sales químicamente aceptable, en la que R3' representa un grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo monoalquilamino que puede tener un grupo protector, o un grupo alquilo sustituido con un grupo amino que puede tener un grupo protector, el rendimiento de la reacción se puede mejorar significativamente comparado con el conseguido cuando se usa un compuesto cuyo grupo carboxilo terminal forma un enlace éster como material de partida.

35

- 5 Según el primer método de producción, se hace reaccionar primero un derivado de acilfenilalanina representado por la Fórmula (2) o una de sus sales químicamente aceptable con un reactivo que introduce un grupo carbonilo y un derivado de ácido antranílico representado por la Fórmula (3) o una de sus sales químicamente aceptable, en la etapa (a). En este aspecto, el derivado de acilfenilalanina representado por la fórmula (2) o una de sus sales químicamente aceptable se puede preparar, por ejemplo, según el método descrito en el documento de patente 2 o 3, mientras que el derivado de ácido antranílico representado por la Fórmula (3) o una de sus sales químicamente aceptables se puede obtener asimismo, por ejemplo, por hidrolización de un derivado de éster descrito en el documento de patente 2.
- 10 Con respecto a esto, la expresión "reactivo que introduce grupo carbonilo" quiere decir uno del que se deriva solo el grupo carbonilo en el grupo atómico del anillo de quinazolinadiona. Sus ejemplos incluyen 1,1'-carbonildiimidazol (uno de cuyos ejemplos sintéticos se describe en Organic Syntheses Collective Volume V, pp. 201-204, Wiley, New York, 1973), y un éster de cloroformiato. Estos compuestos son conocidos y están en el mercado y por consiguiente están comercialmente disponibles.
- 15 Además, también es posible usar aquellos obtenidos cada uno substituyendo otro grupo saliente heteroarilo por el grupo imidazolilo de 1,1'-carbonildiimidazol tal como 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) (en este reactivo, un grupo imidazolilo está substituido con un triazolilo y el reactivo puede estar comercialmente disponible). Los substituyentes no están restringidos a grupos imidazolilo y triazolilo y se puede usar cualquier grupo saliente heteroarilo distinto de los especificados anteriormente.
- 20 Además, también usable en la presente invención incluye carbonato de N,N'-disuccinimidilo (DSC) (este reactivo es un reactivo que introduce un grupo carbonilo en el que el grupo N-hidroxisuccinimida sirve como grupo saliente y que puede estar comercialmente disponible).
- 25 Los ejemplos de tales ésteres de cloroformiato incluyen, pero no están limitados a, aquellos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono tales como cloroformiato de fenilo, cloroformiato de nitrofenilo, cloroformiato de metoxifenilo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, cloroformiato de octilo y cloroformiato de bencilo.
- Además, utilizables aquí como reactivos que introducen grupo carbonilo también incluyen, por ejemplo, fosgeno y análogos de fosgeno (tales como trifosgeno).
- 30 El reactivo que introduce el grupo carbonilo particularmente preferido usado aquí es 1,1'-carbonildiimidazol. En particular, cuando se usa 1,1'-carbonildiimidazol, se producen subproductos durante la reacción solo en una pequeña cantidad y su uso es excelente porque la reacción proporcionaría un derivado de urea asimétrica deseado con alto rendimiento.
- Mientras tanto, el reactivo que introduce grupo carbonilo se usa preferentemente en una cantidad que varía de 0,8 a 1,5 equivalentes molares por mol del compuesto de Fórmula (2).
- 35 La concentración del reactivo en la reacción precedente es apropiadamente una aplicable a un procedimiento industrial, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 10 M y deseablemente alrededor de 1,3 M cuando se usa DMF como disolvente de reacción, teniendo en consideración las propiedades de flujo de la disolución de reacción y de la disolución de recristalización encontradas cuando se agita.
- 40 La reacción del compuesto de Fórmula (2) con un reactivo que introduce grupo carbonilo (tal como 1,1'-carbonildiimidazol) para formar un derivado de imidazocarbonilo se lleva a cabo a una temperatura que varía preferentemente de alrededor de -40°C hasta el punto de ebullición del disolvente de reacción usado y la temperatura de reacción más preferentemente varía de alrededor de 0°C a 20°C, desde el punto de vista industrial. Además, cuando se forma un derivado de alcoxicarbonilo usando un éster de cloroformiato, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que varía de alrededor de -40°C al punto de ebullición del disolvente de reacción usado y la reacción se lleva a cabo más preferentemente a una temperatura que varía de alrededor de 0°C a 40°C, desde el punto de vista industrial. En este caso, la cantidad del reactivo que se va a usar preferentemente varía de 1,0 a 1,1 equivalentes.
- 45 Además, se prefiere usar el compuesto de Fórmula (3) en una cantidad que varía de 0,8 a 1,2 equivalentes molares por mol de compuesto de Fórmula (2).
- 50 Adicionalmente, cuando se usa un éster de cloroformiato como reactivo que introduce grupo carbonilo, la reacción se lleva a cabo preferentemente en coexistencia con una base orgánica. Los ejemplos de tales bases orgánicas preferentemente usadas aquí son trietilamina, diisopropiletilamina y piridina.
- 55 Los disolventes de reacción usados en esta reacción son, por ejemplo, disolventes orgánicos que tienen una capacidad apropiada para solubilizar el compuesto de Fórmula (2) (por ejemplo, éster metílico de N^o-(2,6-diclorobenzoil)-4-amino-L-fenilalanina) y sus ejemplos utilizables aquí incluyen N,N-dimetilformamida (DMF), dimetoxietano (DME), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA), acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF) o sus

mezclas. El uso de N,N-dimetilformamida es particularmente preferido. El tiempo de reacción preferentemente varía de alrededor de 1 a 5 horas.

La reacción de condensación subsecuente del compuesto de Fórmula (2) convertido en un derivado de imidazocarbonilo o un derivado de alcocarbonilo con un ácido 2-aminobenzoico sustituido de Fórmula (3) se lleva a cabo a una temperatura que varía preferentemente de 0 hasta el punto de ebullición del disolvente de reacción usado. En particular, la reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura de cerca de 50°C, dado que la reacción que forma urea se puede completar dentro de un tiempo de reacción que varía de alrededor de 2 a 3 horas para dar de este modo un derivado carboxílico de urea asimétrica de Fórmula (4) con un alto rendimiento.

En este aspecto, sin embargo, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción no están restringidos a estos específicos intervalos especificados anteriormente, el tiempo de reacción se determina en correlación con la temperatura de reacción y se prefiere de este modo dirigir o controlar la disolución de reacción por un medio analítico tal como una técnica de HPLC, desde el punto de vista industrial.

En la reacción precedente, el orden de la introducción del material de partida y el reactivo no está restringido a ninguno específico, pero se prefiere que el compuesto de fórmula (2) se haga reaccionar primero con un reactivo que introduce el grupo carbonilo para convertir de este modo el anterior en el derivado de imidazocarbonilo o su derivado de alcocarbonilo y que el último se haga reaccionar a continuación con un compuesto de Fórmula (3), dado que este método permite la consecución de un más alto rendimiento del producto deseado y la reducción de la cantidad de subproductos, comparado con el método en el que el compuesto de Fórmula (3) se convierte primero en su derivado de imidazocarbonilo o su derivado de alcocarbonilo. En el método de producción según la presente invención, sin embargo, el compuesto de Fórmula (3) se puede convertir primero en su derivado de imidazocarbonilo, o el compuesto de Fórmula (2), un reactivo que introduce grupo carbonilo y el compuesto de Fórmula (3) se pueden hacer reaccionar simultáneamente.

En la etapa subsecuente (b), el derivado de carboxi-urea asimétrica resultante de Fórmula (4) se trata con un agente que activa el grupo carboxilo en un disolvente de reacción apropiado para formar de este modo un anillo de quinazolinadiona y para formar de este modo un derivado de quinazolinadiona de Fórmula (5).

La expresión "agente que activa el grupo carboxilo" usada aquí quiere decir un agente para activar el grupo carboxilo derivado de ácido antranílico hasta un grado tal que o hasta un grado mayor, que el grupo carboxilo puede reaccionar con el átomo de nitrógeno derivado de urea intramolecular para formar de este modo un anillo de quinazolinadiona. Más específicamente, los ejemplos de tales "agentes que activan el grupo carboxilo" incluyen los reactivos listados anteriormente, siendo usado preferentemente aquí 1,1'-carbonildiimidazol.

Adicionalmente, la etapa (b) precedente se lleva a cabo asimismo una vez que se ha aislado el derivado de carboxi-urea asimétrica representado por la Fórmula (4) de la disolución de reacción por la técnica de separación usual tal como cristalización, pero se prefiere desde el punto de vista industrial llevar a cabo continuamente estas etapas (o la etapa (b) se lleva a cabo sin aislar el intermedio de Fórmula (4)).

Después de la finalización de la anterior reacción de formación del anillo de quinazolinadiona, se puede añadir un disolvente alcohólico al sistema de reacción para descomponer de este modo el exceso de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) o éster de cloroformiato o similares. Como tal disolvente alcohólico a añadir, se usa preferentemente metanol y alcohol isopropílico. Además, en el caso de que el producto tenga un resto éster en la molécula, la adición de un disolvente alcohólico puede inducir la aparición de una reacción de transesterificación y por lo tanto, el disolvente alcohólico se debe seleccionar preferentemente en consideración al tipo de éster.

A continuación, en la etapa (c), el átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno presente en el anillo de quinazolinadiona de un derivado de quinazolinadiona de Fórmula (5), si se desea, se reemplaza por un grupo N-alquilo usando un agente de N-alquilación y cuando el R3' está protegido, se retira el grupo protector.

En otras palabras, un derivado de quinazolinadiona en el que R4 en la Fórmula (I) es un grupo alquilo o un grupo bencilo sustituido o sin substituir se puede derivar haciendo actuar un agente de N-alquilación sobre el derivado de quinazolinadiona de Fórmula (5) en presencia de una base.

En esta memoria descriptiva, la expresión "agente de N-alquilación" quiere decir un reactivo que puede introducir un grupo alquilo en un compuesto sobre su átomo de nitrógeno y sus ejemplos incluyen un haloalcano, alquilsulfonato, un haluro de bencilo que puede tener un substituyente.

En este aspecto, tales haloalcanos y alquilsulfonatos son preferentemente aquellos que tienen de 1 a 10 átomos de carbono. Adicionalmente, son más preferibles aquellos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y, en particular, aquellos que tienen de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de haloalcanos son yoduro de metilo, y yoduro de etilo, y los ejemplos de alquilsulfonatos son metanosulfonato de metilo, metanosulfonato de etilo, etanosulfonato de metilo, etanosulfonato de etilo, p-toluenosulfonato de metilo, y p-toluenosulfonato de etilo. Además, los ejemplos de haluros de bencilo son cloruro de bencilo, y bromuro de bencilo y sus substituyentes pueden ser, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alcoxi y átomos de halógeno. Más preferentemente, el agente de N-alquilación es un miembro

seleccionado del grupo que consiste en p-toluenosulfonato de metilo, metanosulfonato de metilo, yoduro de metilo, bromuro de metilo y cloruro de metilo.

- 5 Por ejemplo, cuando se prepara un compuesto de Fórmula (I) en el que R4 representa un grupo metilo, se usa preferentemente p-toluenosulfonato de metilo como agente de N-alquilación desde el punto de vista industrial. En otras palabras, el p-toluenosulfonato de metilo tiene un alto punto de ebullición comparado con el volátil yoduro de metilo y por consiguiente, se puede manejar fácilmente a temperatura ambiente. Además, se prefiere p-toluenosulfonato de metilo desde el punto de vista de las propiedades de flujo de la disolución de reacción resultante comparado con metanosulfonato de metilo y por consiguiente, es favorable en los procedimientos industriales que están acompañados de operaciones de transporte de líquidos.
- 10 Es suficiente que el disolvente de reacción usado en esta etapa pueda disolver al compuesto representado por la fórmula (5) y que sea un disolvente orgánico que es estable durante la reacción. Los ejemplos de tales disolventes incluyen N,N'-dimetilformamida, y sistemas disolventes mixtos que comprenden N,N'-dimetilformamida y alcoholes, siendo usado preferentemente aquí N,N-dimetilformamida.
- 15 La cantidad del agente de N-alquilación que se va a usar apropiadamente varía de 1 a 2 equivalentes molares y preferentemente de 1,0 a 1,2 equivalentes molares en base al compuesto de Fórmula (4) o Fórmula (5), pero la cantidad de reactivo que se va a añadir se puede incrementar o disminuir en consideración al desarrollo de la reacción.
- 20 Los ejemplos de las bases precedentes incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Respecto a esto, tales bases inorgánicas pueden ser, por ejemplo, sales de metal alcalino (tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, metóxido de sodio y etóxido de sodio) y sales de metal alcalinotérreo (tales como carbonato de calcio y carbonato de magnesio). Además, los ejemplos de bases orgánicas incluyen trietilamina, etanolamina, morfolina, piperidina, dicitclohexilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno (DBU), y N,N-diisopropil-N-etilamina (DIPEA). Preferentemente, la base es una base inorgánica, siendo usada preferentemente aquí carbonato de potasio, entre otras.
- 25 La cantidad de base que se va a usar preferentemente varía de 1 a 2 equivalentes molares y más preferentemente alrededor de 1,5 equivalentes molares, pero su cantidad no está restringida a tal intervalo específico y se puede incrementar o disminuir en consideración al desarrollo de la reacción.
- Además, si R3' está protegido, su desprotección se puede llevar a cabo fácilmente según el método usual tal como un método que hace uso de condiciones ácidas o la técnica de reducción catalítica.
- 30 Si el grupo protector es un grupo formilo, un grupo t-butoxicarbonilo, o un grupo acilo (tal como un grupo acetilo o benzoilo), tal grupo protector se puede retirar en condiciones ácidas. El grupo formilo y grupo t-butoxicarbonilo se puede retirar inmediatamente en condiciones ácidas y por consiguiente, se usan preferentemente como grupos protectores. Los ejemplos de tales ácidos utilizables aquí incluyen ácido clorhídrico, cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bromhídrico, y bromuro de hidrógeno. Se puede seleccionar cualquier ácido apropiado dependiendo de la sal del compuesto finalmente preparado. Por ejemplo, si la sal del compuesto final deseado es hidrocloreuro, se prefiere usar ácido clorhídrico o cloruro de hidrógeno como tal ácido. Los disolventes de reacción utilizables aquí incluyen, por ejemplo, dimetilformamida, acetato de isopropilo, acetato de metilo, alcohol isopropílico y metanol, pero se puede inducir una reacción de transesterificación en el resto éster de un fármaco original y por lo tanto, se usa preferentemente el alcohol correspondiente o un disolvente de acetato de alquilo.
- 35 Además, en el caso de tales grupos como el grupo benciloxi, grupo bencilo y grupo benciloxicarbonilo, su desprotección se puede llevar a cabo según, por ejemplo, la técnica de reducción catalítica.
- El derivado de fenilalanina resultante representado por la Fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable se puede aislar por la técnica de separación usual.
- 40
- 45 En el primer método de producción, el sustituyente R3 que aparece en la Fórmula (1) es preferentemente un grupo metilaminometilo, un grupo etilaminometilo, un grupo dimetilaminometilo o un grupo dietilaminometilo y R3' que aparece en las fórmulas (3) a (5) es preferentemente un grupo metilo substituido con un grupo metilamino que lleva un grupo protector, un grupo metilo substituido con un grupo etilamino que lleva un grupo protector, un grupo dimetilaminometilo o un grupo dietilaminometilo.
- 50 Además, se prefiere también que R1 que aparece en las Fórmulas (1) a (5) represente un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2-cloro-6-metilfenilo, un grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, un grupo 2,6-difluorofenilo, o un grupo 2-fluoro-6-metilfenilo; R4 represente un grupo metilo, o un grupo etilo; y el sustituyente sobre el anillo bencénico de fenilalanina esté situado en la posición p.
- 55 Además, se prefiere que un compuesto de Fórmula (2) en la que R1 de la Fórmula (2) es un 1,1'-diclorofenilo y R2 es un grupo isopropilo, se haga reaccionar con 1,1'-carbonildiimidazol como agente que introduce un grupo carbonilo

- y un compuesto de Fórmula (3) en la que R3' es un grupo N-formil-N-metilaminometilo para formar de este modo ácido 2-(3-{4-[2(S)-2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-isopropoxicarboniletil]fenil}ureido)-5-(N-formil-N-metilaminometil)benzoico de Fórmula (4) en la que R1 es un grupo 2,6-diclorofenilo, R2 es un grupo isopropilo, y R3' es un grupo N-formil-N-metilaminometilo; a continuación, el compuesto resultante se hace reaccionar con 1,1'-carbonildiimidazol como agente que activa el grupo carboxilo para convertir de este modo el anterior en éster isopropílico de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metilaminometil)quinazolina-2,4-[1H,3H]dion-3-il)-L-fenilalanina, R2 es un grupo isopropilo y R3' es un grupo N-formil-N-metilaminometilo; subsecuentemente, la N-alquilación del producto resultante se lleva a cabo usando p-toluenosulfonato de metilo para convertir de este modo el producto en éster isopropílico de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-(1-metil-6-(N-formil-N-metilaminometil)quinazolina-2,4[1H,3H]dion-3-il)-L-fenilalanina; y finalmente el producto N-alquilado se trata con cloruro de hidrógeno para desproteger de este modo su grupo formilo para dar de este modo éster isopropílico de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-(1-metil-6-(N-metilaminometil)quinazolina-2,4[1H,3H]dion-3-il)-L-fenilalanina de Fórmula (1) o uno de sus hidroclouros, en el que R1 es un grupo 2,6-diclorofenilo, R2 es un grupo isopropilo, R3' es un grupo N-metilaminometilo y R4 es un grupo metilo.
- En este sentido, la N-alquilación precedente con p-toluenosulfonato de metilo se lleva a cabo preferentemente en condiciones básicas.

La presente invención se describirá aquí a continuación con más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos.

EJEMPLO

- Lo primero de todo, lo siguiente es la explicación de los métodos de análisis adoptados en los siguientes Ejemplos y materiales de partida usados en ellos.

1. Condiciones para el análisis o similares

(1) los análisis espectroscópicos de RMN de ¹H y ¹³C se llevaron a cabo usando el aparato de análisis de RMN de 400 MHz AVANCE disponible de Bruker Company o el aparato de análisis de RMN de 300 MHz disponible de Varian Company, usando como referencia el pico observado para el disolvente utilizado para la medida.

- (2) el análisis por HPLC se llevó a cabo usando el aparato de la serie LC disponible de Shimadzu Corporation y los datos se procesaron usando software para análisis cromatográficos. Las siguientes son las condiciones para el análisis por HPLC:

Disolución de elución: Disolución A: disolución acuosa que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%; Disolución B: disolución de acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%;

- Condiciones de gradiente: (disolución A/disolución B) = Inicialmente (90/10) – después de 25 minutos (10/90) – después de 30 minutos (10/90);

Caudal: 1,0 ml/min;

Columna usada: columna de gel de sílice ODS de fase inversa (ODS-2 disponible de GL Science Company); tamaño de la columna: Φ 4,6 mm (diámetro interno) x 150 mm (longitud);

- Temperatura de la columna: 40°C; Cantidad de muestra inyectada: 10 µl

(3) la cromatografía de intercambio iónico se llevó a cabo usando DIONEX (DX-120) disponible de Dionex Company, y los datos se analizaron usando software para análisis cromatográfico. La disolución eluyente usada era una disolución mixta Na₂CO₃ 1M/ NaHCO₃ 1M = 9/1.

- (4) El punto de fusión de determinó usando un analizador calorimétrico diferencial de barrido (DSC) (DSC6200 disponible de Seiko-Epolead Company). El recipiente usado era un recipiente sellable SUS o un recipiente sellable simplificado de una lámina de aluminio.

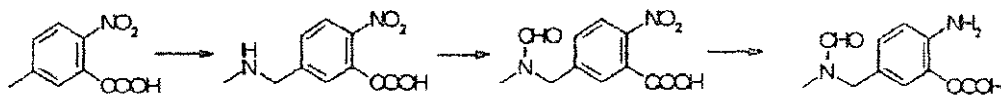
(5) en la medida espectroscópica de masas (MS) se usó Thermo Quest TSQ700 disponible de Seiko-Epolead Company.

- (6) El análisis espectroscópico de masas de alta resolución (HRMS) se llevó a cabo usando MS700V disponible de JEOL Ltd.

2. Materiales de partida o similares:

Los disolventes y materiales de partida usados en los siguientes ejemplos eran los comercialmente disponibles y se usaron sin ningún pretratamiento a menos que se especifique lo contrario. El éster metílico de 4-amino-N^α-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina se sintetizó según el método descrito en el documento de patente 2.

- Ejemplo 1: Síntesis de ácido 2-amino-5-(N-formil-N-metilaminometil)benzoico:



Etapa 1: Síntesis de ácido 5-(N-metilaminometil)-2-nitrobenzoico usando DBH/AIN y aislamiento por cristalización por adición de 2-propanol.

5 A 100 ml de clorobenceno, se añadieron 50 g de ácido 5-metil-2-nitrobenzoico y 36,66 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (DBH) para formar de este modo una suspensión. La suspensión resultante se calentó a 40°C en una atmósfera de argón gaseoso, se añadieron 1,263 g de azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) a la suspensión y a continuación la mezcla se calentó a 80°C. Después del paso de una hora, el líquido de reacción se enfrió una vez a 40°C, se le añadieron de nuevo al líquido de reacción, 18,33 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina y 1,263 g de azobis(2-metilpropionitrilo), y la mezcla resultante se calentó de nuevo a 80°C. Después de 2 horas, el líquido de reacción se enfrió a 10°C, mientras se agita el mismo durante la noche, el sólido insoluble separado de este modo se separó por filtración y el último se lavó con 40 ml de clorobenceno. El filtrado y el líquido de lavado se combinaron y la mezcla resultante se añadió gota a gota a 260 ml de una disolución de metilamina/metanol al 40% previamente enfriada a 10°C durante 80 minutos teniendo cuidado para evitar la aparición de cualquier exceso de generación de calor. Subsecuentemente, la temperatura del líquido de reacción se elevó hasta 25°C, seguido de agitación. 10 Después de la confirmación del desarrollo de la reacción según HPLC, el líquido de reacción resultante se sometió a destilación a presión reducida (temperatura del baño de agua: 50°C) para concentrar de este modo el líquido hasta la mitad y se añadieron 150 ml de 2-propanol y cristales de siembra al líquido concentrado. La mezcla se agitó continuamente a 50°C y se le añadieron 100 ml de 2-propanol después de que el producto deseado fuera separado. La suspensión resultante se sometió de nuevo a destilación a presión reducida para concentrar de este modo la suspensión, la suspensión concentrada se agito a 50°C durante una hora, se enfrió a 9°C y a continuación se maduró durante 4 horas. Los cristales formados de este modo se separaron por filtración de la suspensión y los cristales en su estado húmedo se lavaron con 100 ml de 2-propanol. Los cristales en su estado húmedo se secaron de nuevo a 60°C a presión reducida para dar de este modo 42,18 g del compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco (rendimiento: 52%).

25 ¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ 7.98 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J=8.4, 1.9 Hz), 7.44 (d, 1H, J=1.7 Hz), 4.20 (s, 2H), 2.66 (s, 3H); ¹³C-RMN (100 MHz, D₂O): δ 173,89, 145,56, 137,84, 136,83, 130,64, 129,07, 125,37, 51,56, 32,92; Punto de fusión (DSC): No se observó ningún punto de fusión, sino que el compuesto se descompuso (temperatura de inicio de la descomposición: 239,6°C); MS (ESI+): m/z 210,8 (MH⁺), 421,1 (2 MH⁺); HRMS (FAB): Calculado para C₉H₁₁N₂O₄, m/z 211,0719 (MH⁺), Encontrado m/z: 211,0723 (MH⁺)

30 Método 2: Síntesis de ácido 5-(N-metilaminometil)-2-nitrobenzoico por bromación por el uso de NBS/BPO y separación de cristales por la adición de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo:

Se suspendieron, en 25 ml de benceno, 6,12 g de ácido 5-metil-2-nitrobenzoico y a continuación se añadieron a la suspensión 6,72 g de N-bromosuccinimida (NBS) y 280 mg de peróxido de benzoilo (BPO) que contiene agua al 25%. La atmósfera del sistema de reacción se reemplazó con una atmósfera de argón y a continuación la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. A continuación, el líquido de reacción se enfrió a 10°C, el líquido de reacción se añadió gota a gota a 32 ml de una disolución de metilamina al 40% en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El líquido de reacción se sometió a destilación a presión reducida para reducir el líquido de reacción a alrededor de la mitad, y a continuación se añadieron 23,5 ml de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (3M) al líquido de reacción. El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con 50 ml de acetato de etilo. A continuación, el sólido se secó a presión reducida para dar de este modo 8,08 g del compuesto del título en forma de un sólido cristalino (en forma de una mezcla con hidrocloreto de metilamina). Las propiedades físicas determinadas eran casi idénticas a las observadas para el mismo compuesto preparado en el Ejemplo de síntesis precedente.

Etapa 2: Síntesis de ácido 5-(N-formil-N-metil-aminometil)-2-nitrobenzoico:

45 A un matraz de 100 ml de volumen de forma de berenjena, se añadieron 4,0 ml de ácido fórmico y 2,7 ml de anhídrido acético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Subsecuentemente a esto, se añadieron 0,65 g de formiato de sodio y 5,68 g (contenido: 71,7% en peso) de ácido 5-(N-metilaminometil)-2-nitrobenzoico a la mezcla precedente en dos porciones y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de la confirmación del desarrollo de la reacción por HPLC, se le añadieron 32 ml de agua para separar los cristales y para formar una suspensión y a continuación se enfrió a 9°C y se agitó durante la noche. El sólido separado del líquido de reacción se separó por filtración, se lavó con agua, se secó a presión reducida para obtener de este modo 3,95 g del compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco (rendimiento: 87%).

55 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,32 y 8,19 (dos s, 1H), 8,02 y 7,99 (dos d, 1H, J=8,3 Hz), 7,74 y 7,67 (dos d, 1H, J=1,8 Hz), 7,65 y 7,59 (dos dd, 1H, J=8,3, 1,9 Hz), 4,62 y 4,58 (dos s, 2H), 2,90 y 2,66 (dos s, 3H); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ 166,11, 166,05, 163,39, 163,32, 147,63, 147,33, 143,18, 143,01, 131,37, 131,23, 128,99, 128,85,

128,08, 128,06, 124,50, 124,41, 51,31, 46,26, 34,18, 29,18; Punto de fusión (DSC): 174,8°C; MS (ESI+): m/z 239 (MH+), 477,1 (2 MH+); HRMS (FAB): Calculado para C₁₀H₁₁N₂O₅, m/z 239,0688 (MH+), Encontrado m/z: 239,0667 (MH+).

Etapa 3: Síntesis de ácido 2-amino-5-(N-formil-N-metilaminometil)benzoico:

5 A un matraz de 100 ml de volumen, de dos bocas, en forma de berenjena, se añadieron 6,98 g (contenido 85,9%) de ácido 5-(N-formil-N-metilaminometil)-2-nitrobenzoico y 48 ml de metanol a temperatura ambiente para dar de este modo una suspensión y se añadieron a continuación 3,5 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 6M a la suspensión para formar de este modo una disolución (pH: 5,6). Después de la adición de 1,028 g (0,9% en moles con relación al material de partida) de 5% de paladio sobre carbono (producto húmedo) añadido a la disolución
10 en una atmósfera de argón gaseoso, la fase gaseosa se reemplazó con hidrógeno gaseoso y la mezcla se calentó a 40°C. Después de 5 horas, el desarrollo de la reacción se confirmó por HPLC (la desaparición del material de partida), se separó el catalizador por filtración y el catalizador restante sobre el filtro se lavó con 18 ml de metanol. El filtrado resultante y el líquido de lavado se combinaron, el disolvente se separó por destilación a presión reducida a 40°C hasta que la concentración llegó a 2 l/kg y a continuación se añadieron 48 ml de agua. Al concentrado resultante se añadieron 11,0 ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2M a temperatura ambiente para separar de este modo cristales (pH: 2 a 3). La suspensión resultante se enfrió a 9°C, los cristales se separaron por filtración después de agitar la suspensión durante la noche y a continuación los cristales se lavaron con 24 ml de agua. Los cristales resultantes se secaron a presión reducida a 60°C para dar de este modo 4,84 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino (rendimiento: 92%).

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,49 (bs, 2H), 8,25 y 8,08 (dos s, 1H), 7,60 y 7,59 (dos d, 1H, J=2,1 Hz), 7,14 y 7,10 (dos dd, 1H, J=8,5, 2,3 Hz), 6,76 y 6,72 (dos d, 1H, J=8,4 Hz), 4,27 (s, 2H), 2,77 y 2,58 (dos s, 3H); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ 169,55, 169,52, 162,67, 162,62, 151,24, 151,00, 134,03, 133,65, 131,01, 130,76, 122,60, 122,54, 117,01, 116,88, 109,49, 109,48, 51,75, 46,14, 33,48, 28,60; Punto de fusión (DSC): 174,2°C; MS (ESI+): m/z 231,3 (MH+), 417,2 (2 MH+); HRMS (FAB): Calculado para C₁₀H₁₃N₂O₃, m/z 209,0926 (MH+), Encontrado m/z: 209,0950 (MH+).

Ejemplo 2: Síntesis de ácido 2-amino-5-dimetilaminobenzoico

Método 1: Síntesis del compuesto del título partiendo de ácido 5-dimetilamino-2-nitrobenzoico en condiciones básicas según la reducción catalítica:

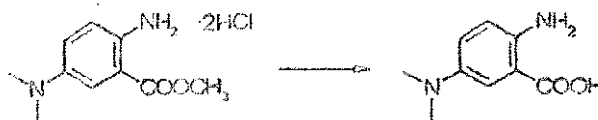


30 A 1,0 de ácido 5-dimetilamino-2-nitrobenzoico se añadieron 16 ml de metanol y 0,79 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 6M, a continuación la mezcla se calentó a 40°C para dar una disolución uniforme. Subsecuentemente, 0,21 g de 5% de paladio sobre carbono (producto húmedo) se añadieron a la disolución en una atmósfera de argón gaseoso, y se introdujo hidrógeno en la mezcla para reaccionar de este modo con ella. Después
35 del paso de 5 horas, el desarrollo de la reacción se confirmó por HPLC, a continuación el catalizador se separó por filtración a presión reducida y se lavó con 10 ml de metanol. El filtrado y el líquido de lavado combinados se neutralizaron por la adición de 0,79 ml de disolución acuosa de ácido clorhídrico 6M (pH: 5,5) y a continuación el disolvente se separó por destilación a presión reducida para precipitar de este modo un sólido. A la suspensión resultante, se añadió 10 ml de agua y la mezcla se agitó a 10°C durante una hora. Los cristales formados de este modo se separaron por filtración a presión reducida, se lavaron con 10 ml de agua, y a continuación se secaron a
40 60°C durante 12 horas a presión reducida para dar de este modo 0,56 g del compuesto del título en forma de un sólido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,21 (bs, 3H), 7,10 (d, 1H, J=2,8 Hz), 6,97 (dd, 1H, J=9,1, 2,8 Hz), 6,70 (d, 1H, J=9,1 Hz), 2,72 (s, 6H); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ 168,89, 144,55, 141,61, 123,29, 117,90, 114,78, 110,11, 41,95; MS (ESI+): m/z 181,3 (MH+), (ESI-): m/z 179,2 (M-H-).

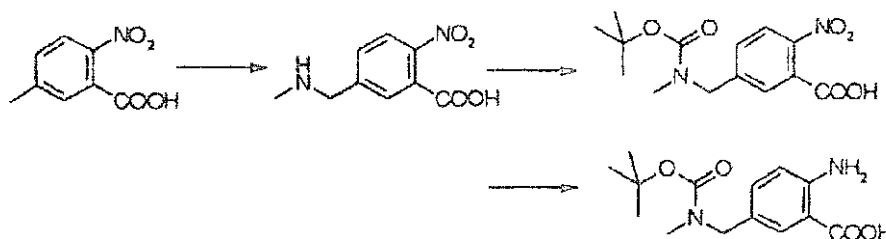
45

Método 2: El compuesto del título se preparó partiendo de dihidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-5-dimetilaminobenzoico por medio de hidrólisis en condiciones básicas:



5 A 5,0 g de dihidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-5-dimetilaminobenzoico se añadieron 15 ml de agua y 15,6 ml de una disolución acuosa 6M de hidróxido de sodio y la mezcla resultante se calentó a 40°C durante 2 horas. Después de la confirmación del desarrollo de la reacción según HPLC, el sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió gota a gota disolución acuosa de ácido clorhídrico 6M al sistema de reacción para neutralizar de este modo la misma y para separar los cristales (pH 4,9) y a continuación el sistema de reacción se agitó a 10°C durante 2 horas. El sólido obtenido de este modo se aisló por medio de filtración a presión reducida, se lavó con 30 ml de agua y se secó a continuación a presión reducida a 60°C durante 14 horas para obtener de este modo 3,14 g del compuesto del título en forma de un sólido de color gris. Las propiedades físicas determinadas eran casi idénticas a las observadas para el mismo compuesto preparado en el precedente Ejemplo de síntesis.

Ejemplo 3: Síntesis de ácido 2-amino-5-(N-terc-butoxicarbonil-N-metilaminometil)benzoico:



15 Etapa 1: Síntesis de hidrocloreuro de ácido 5-metilaminometil-2-nitrobenzoico

A 260 ml de benceno se añadieron 29,52 g de ácido 5-metil-2-nitrobenzoico, 31,10 g de N-bromosuccinimida y 1,00 g de peróxido de benzoilo y la mezcla resultante se calentó con agitación a 70°C durante la noche. Después de la confirmación del desarrollo de la reacción según HPLC, la disolución de reacción se enfrió hasta una temperatura cercana a la temperatura ambiente y a continuación se concentró usando un evaporador. Al residuo restante después de la concentración se añadieron 300 ml de agua y 300 ml de acetato de etilo para extraer de este modo el producto en la fase orgánica. La fase orgánica se lavó tres veces con 200 ml de agua, se añadió una pequeña cantidad de sulfato de magnesio a la fase orgánica para deshidratar la misma y a continuación la fase orgánica se concentró en un evaporador. El producto aceitoso resultante se disolvió en 200 ml de una disolución de acetonitrilo y la disolución se añadió gota a gota a 400 ml de una disolución de metilamina 2M en THF en un baño de hielo. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se concentró en un evaporador, se añadieron 300 ml de acetato de etilo al residuo resultante y a continuación se añadieron 250 ml de una disolución 4M de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. Los cristales resultantes se separaron por filtración y a continuación se secaron a presión reducida para dar de este modo 33,57 g de una mezcla del compuesto del título e hidrocloreuro de metilamina (relación = 1:3). Esta mezcla se añadió a 500 ml de 2-propanol, se calentó a 70°C con agitación, a continuación se enfrió gradualmente desde temperatura ambiente hasta 10°C y se recogieron los precipitados resultantes.

Etapa 2: Síntesis de ácido 5-(N-terc-butoxicarbonil-N-metilaminometil)-2-nitrobenzoico:

A 25 ml de acetonitrilo, se añadieron 2,46 g hidrocloreuro de ácido 5-metilaminometil-2-nitrobenzoico preparado en la precedente Etapa 1 y se añadieron 2,40 g de dicarbonato de di-terc-butilo y a continuación 3,5 ml de trietilamina y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de la confirmación del desarrollo de la reacción, la mezcla se concentró en un evaporador, el residuo resultante se diluyó por adición de 100 ml de acetato de etilo y se añadieron a continuación al residuo diluido 100 ml de agua y 10 ml de una disolución 2M de hidróxido de sodio. El producto deseado se extrajo con agua, la fase acuosa se acidificó débilmente por adición de acetato de etilo y una disolución 2M de ácido clorhídrico para extraer de este modo el producto deseado en la fase orgánica. Después de que se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de sal común, la fase orgánica se sometió a un tratamiento de deshidratación con sulfato de sodio, a continuación se concentró a sequedad usando un evaporador y se secó a presión reducida para dar de este modo 2,214 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (rendimiento: 71%).

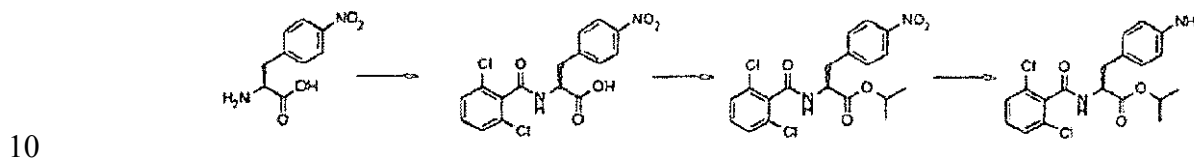
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,76 (bs, 1H), 7,89 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J=7,5 Hz), 4,55 (s, 2H), 2,90 (bs, 3H), 1,48 (s, 9H).

45 Etapa 3: Síntesis de ácido 2-amino-5-(N-terc-butoxicarbonil-N-metilaminometil)benzoico:

5 A 80 ml de metanol se añadieron 8,3 g de ácido 2-amino-5-(N-terc-butoxicarbonil-N-metilaminometil)-2-nitrobenzoico preparado en la precedente Etapa 2 y 500 mg de 10% Pd/C (producto húmedo), a continuación se introdujo hidrógeno gaseoso en la dispersión resultante y la mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, se añadió adicionalmente 500 mg adicionales de 10% Pd/C a la mezcla y la última se agitó durante 7 horas en una atmósfera de hidrógeno gaseoso. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite y la Celite se lavó con metanol. El filtrado se concentró hasta sequedad para dar de este modo el compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,62 (bs, 1H), 7,11 (d, 1H, $J=6,6$ Hz), 6,80 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 4,18 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); MS (ES+): m/z 281,0 (MH $^+$).

Ejemplo 4: Síntesis de éster isopropílico de 4-amino- N^α -(2,6-diclorobencil)-L-fenilalanina



Etapa 1: Síntesis de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-nitro-L-fenilalanina:

15 A 13 ml de acetona se añadieron 10,04 g de p-nitro-L-fenilalanina y 28 ml de agua para formar de este modo una suspensión y la última se enfrió en un baño de hielo. A esta suspensión, se añadieron alternativamente gota a gota 18,4 ml de una disolución 6M de hidróxido de sodio y 10,05 g de cloruro de 2,6-diclorobenzoil de tal manera que el valor del pH de la suspensión se mantuvo a un nivel de no menos de 13 a una temperatura de no más de 15°C. Después de la finalización de la adición gota a gota, las suspensión se agitó adicionalmente durante 2 horas con enfriamiento en un baño de hielo, a continuación se confirmó por HPLC el desarrollo de la reacción y se añadieron gota a gota 36 ml de una disolución 2M de ácido clorhídrico teniendo cuidado de evitar cualquier excesiva generación de calor. La suspensión que contiene la materia sólida separada se agitó a 10°C durante la noche, los precipitados se aislaron por medio de filtración y a continuación se secaron a presión reducida a 60°C para obtener de este modo 17,32 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino (rendimiento: 95%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,13 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 8,16 (m, 2H), 7,59 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,42 (m, 3H), 4,79 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,06 (m, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 172,08, 163,56, 146,50, 146,00, 136,18, 131,33, 131,19, 130,88, 128,19, 123,37, 93,39, 52,98, 36,55; Punto de fusión (DSC): 220,6°C; MS (ESI+, m/z): 383,0 (MH $^+$), 385,1 (MH $^+$).

Etapa 2: Síntesis de éster isopropílico de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-nitro-L-fenilalanina:

Método 1: Reacción de esterificación con ácido metanosulfónico y aislamiento/secado:

30 En 359 ml de 2-propanol se suspendieron 35,90 g de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-nitro-L-fenilalanina preparada en el precedente método y se añadieron a la suspensión 6,0 ml de ácido metanosulfónico. Después de agitar la suspensión a 60°C durante 19 horas, se enfrió a temperatura ambiente y los cristales resultantes se recuperaron por filtración. Los cristales húmedos resultantes se secaron a presión reducida a 60°C para dar de este modo 38,29 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino (rendimiento: 96%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,21 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 8,16 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,60 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,46-7,38 (m, 3H), 4,95 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 1,22 (d, 3H, $J=6,2$ Hz), 1,18 (d, 3H, $J=6,2$ Hz); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 170,05, 163,50, 146,54, 145,63, 136,03, 131,31, 131,28, 130,91, 128,22, 123,38, 68,67, 53,13, 36,38, 21,71, 21,65; Punto de fusión (DSC): 188,2°C; MS (ESI+, m/z): 425,1 (MH $^+$), 427,0 (MH $^+$).

Método 2: Relación de la reacción de esterificación con ácido metanosulfónico con la subsecuente etapa por eliminación de la etapa de secado:

40 A 150 ml de 2-propanol se añadieron 14,92 g de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-nitro-L-fenilalanina a temperatura ambiente para dar de este modo una suspensión. A la suspensión se añadieron 2,5 ml de ácido metanosulfónico, la mezcla resultante se calentó con agitación a 65°C durante 16 horas. Después de la confirmación del desarrollo de la reacción según HPLC, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido precipitado se aisló por medio de precipitación. Los cristales se lavaron con 75 ml de 2-propanol para dar de este modo el compuesto del título en forma de cristales blancos húmedos. Los cristales húmedos se usaron en la etapa subsecuente (una reacción de reducción del grupo nitro) sin secar los mismos.

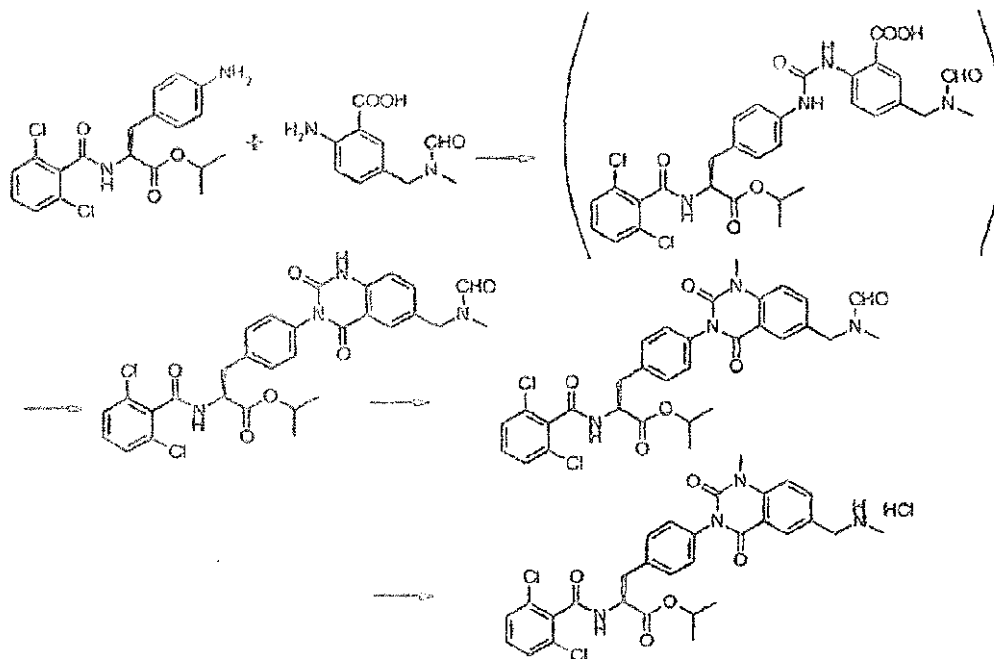
Etapa 3: Síntesis de éster isopropílico de 4-amino- N^α -(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina:

45 A 80 ml de tetrahidrofurano se añadieron 31,3 g (contenido: alrededor de 50% en peso) de los cristales húmedos de éster isopropílico de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-nitro-L-fenilalanina a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno gaseoso y la mezcla se agitó a continuación. A la mezcla se le añadieron 80 ml de 2-propanol y 0,86 g de

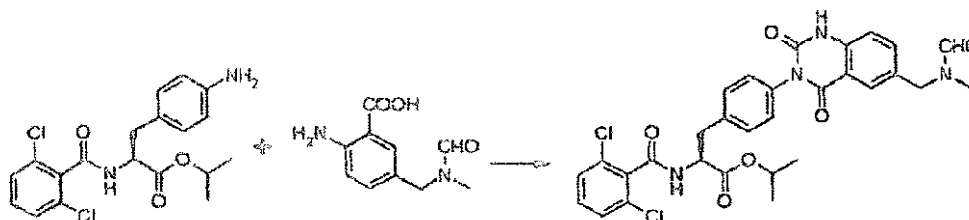
3% de Pt-S/C (producto húmedo obtenido aplicando platino sobre carbono y a continuación envenenando el mismo con azufre), a continuación se introdujo hidrógeno gaseoso en el sistema de reacción y el sistema de reacción se agitó a presión normal. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche tal como estaba, y a continuación se retiró el catalizador de la disolución de reacción por filtración a través de Celite después de la confirmación del desarrollo de la reacción según HPLC. El filtrado resultante (cantidad inicial de 178 g) se concentró destilando el disolvente a presión reducida hasta que la cantidad de filtrado llegó a 91 g y se añadieron 40 ml de 2-propanol al concentrado para ajustar de este modo la concentración del condensado. A este líquido cuya concentración había sido ajustada se le añadió gota a gota 150 ml de agua a temperatura ambiente para separar de este modo un sólido cristalino y la suspensión resultante se mantuvo a una temperatura de no más de 10°C durante la noche. Los cristales resultantes se separaron por filtración, se lavaron con 100 ml de agua y los cristales húmedos resultantes se secaron a 60°C a presión reducida para dar de este modo 13,16 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino (rendimiento total de estas dos etapas: 86%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,10 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,47-7,38 (m, 3H), 6,90 (d, 2H, $J=8,2$ Hz), 6,46 (d, 2H, $J=8,3$ Hz), 4,95-4,80 (m, 3H), 4,52 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 1,19 (d, 3H, $J=6,2$ Hz), 1,12 (d, 3H, $J=6,2$ Hz); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 170,63, 163,54, 147,33, 136,33, 131,47, 131,12, 129,77, 128,15, 123,76, 113,90, 68,09, 54,57, 36,39, 21,75, 21,61; Punto de fusión (DSC): 115,3°C; MS (ESI+, m/z): 395,0 (MH^+), 397,1 (MH^+).

Ejemplo 5: Síntesis de hidrocloreto de éster isopropílico de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-metilaminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]dion-3-il}-L-fenilalanina por medio de un intermedio usando un grupo formilo como grupo protector:



Etapa 1: Síntesis de éster isopropílico de N^α -(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metilaminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]dion-3-il}-L-fenilalanina:



A 7,6 l de N,N -dimetilformamida se añadieron 1,74 kg de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) en una corriente de nitrógeno gaseoso y la mezcla se enfrió a 5°C. Se introdujeron en esta disolución 4,00 kg de éster isopropílico de 4-amino- N^α -(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina en tres porciones teniendo cuidado de evitar cualquier generación en exceso de calor. Subsecuentemente, la mezcla resultante se agitó a una temperatura que variaba de 5 a 10°C durante 1,5 horas, se añadieron a continuación 2,11 kg de ácido 2-amino-5-(N-formil-N-metilaminometil)benzoico a la mezcla,

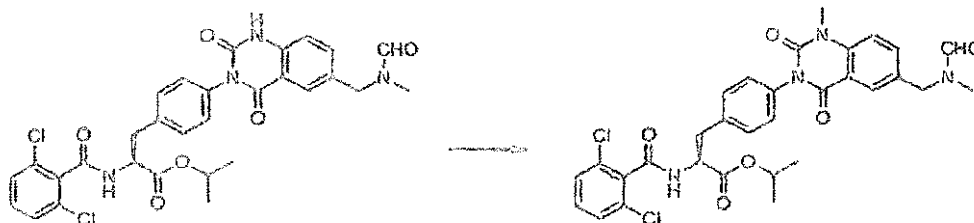
seguido de agitación con calentamiento a 60°C durante una hora. Después de la confirmación del desarrollo de la reacción de formación del enlace de urea por HPLC, el líquido de reacción se enfrió a 15°C, se añadieron 1,99 kg de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) en tres porciones teniendo cuidado de evitar la aparición de cualquier espuma y la mezcla resultante se agitó a 60°C. Después de la confirmación del desarrollo de la reacción de formación del anillo de quinazolinadiona por HPLC, se añadieron 32 l de 2-propanol gota a gota al líquido de reacción a 50°C y a continuación se le añadieron 2 g de cristales de semillas. La suspensión resultante que contiene el producto se enfrió a 25°C y se añadieron gota a gota adicionalmente unos 40,01 l adicionales de 2-propanol.

Después de que la suspensión se maduró a una temperatura que variaba de 10 a 15°C durante la noche, el sólido cristalino formado de este modo se separó por filtración usando una centrífuga y la torta resultante se lavó con 8 l de 2-propanol. La torta se secó a 70°C a presión reducida y de este modo obtener 5,45 kg del compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino (rendimiento: 88%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,53 (bs, 1H), 9,24 (d, 1H, J=7,9 Hz), 8,33 y 8,15 (dos s, 1H), 7,86 y 7,81 (dos d, 1H, J=1,8 Hz), 7,61 y 7,56 (dos dd, 1H, J=8,3, 1,9 Hz), 7,48-7,36 (m, 5H), 7,26-7,18 (m, 3H), 4,95 (septete, 1H, J=6,2 Hz), 4,76 (ddd, 1H, J=9,8, 8,2, 5,4 Hz), 4,50 y 4,48 (dos s, 2H), 3,18 (dd, 1H, J=5,2, 14,0 Hz), 3,01 (dd, 1H, J=14,0, 9,9 Hz), 2,83 y 2,62 (dos s, 3H), 1,23 (d, 3H, J=6,2 Hz), 1,19 (d, 3H, J=6,2 Hz); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ 170,51, 163,67, 162,99, 162,92, 162,21, 150,29, 139,52, 139,25, 137,12, 136,25, 135,14, 134,95, 134,27, 131,61, 131,32, 131,23, 131,14, 129,75, 128,93, 128,13, 126,98, 126,96, 115,92, 115,82, 114,53, 114,48, 68,51, 53,77, 51,52, 46,12, 36,44, 33,71, 28,80, 21,76, 21,68; Punto de fusión (DSC): 185,8°C; MS (ESI+): m/z 611 (MH⁺) y 633,1 (M+Na); (ESI-): m/z 609,1 (M-H⁻); MS (FAB): m/z 611,0 (MH⁺); HRMS (FAB): Calculado para C₃₀H₂₉Cl₂N₄O₆, m/z 611,1464 (MH⁺), Encontrado m/z: 611,1461 (MH⁺).

En este sentido, el derivado de urea asimétrica que no se aísla en esta etapa se puede aislar según el método descrito en otro Ejemplo.

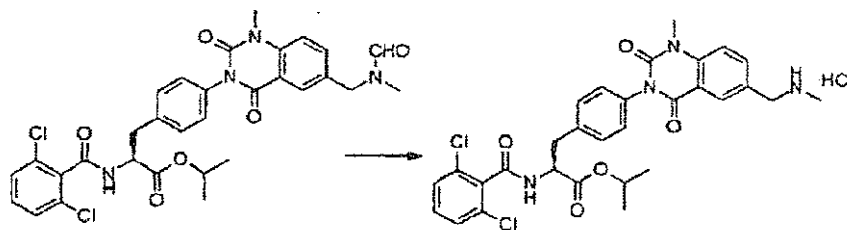
Etapa 2: Síntesis de éster isopropílico de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-formil-N-metilaminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]dion-3-il}-L-fenilalanina:



Se añadieron a 21,26 l de N,N-dimetilformamida (DMF), 5,445 kg de éster isopropílico de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metilaminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]dion-3-il}-L-fenilalanina, la mezcla resultante se agitó a 23°C y en una corriente de nitrógeno gaseoso para disolver el compuesto de éster de isopropilo. A continuación se añadieron 2,46 kg de carbonato de potasio y 2,491 kg de p-toluenosulfonato de metilo a la disolución resultante y la mezcla se agitó con calentamiento a de 55 a 65°C. Después de la confirmación del desarrollo de la reacción de N-metilación por HPLC se añadieron 2,14 kg de ácido acético a la mezcla y subsecuentemente la mezcla se agitó con calentamiento a 50°C durante una hora. A la disolución de reacción se añadió gota a gota 10,9 l de agua, seguido de la adición de 6 g de cristales de semilla y agitación de la mezcla a 50°C durante 2 horas. A la suspensión resultante se añadió adicionalmente 10,9 l de agua, la mezcla se enfrió a 25°C y se agitó durante la noche. Los precipitados obtenidos de este modo se recuperaron por la filtración usando una centrífuga y la torta resultante se lavó con 21,8 kg de agua. Los cristales húmedos resultantes se secaron a presión reducida a 60°C para dar de este modo 5,235 kg del compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino (rendimiento: 94%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,25 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,36 y 8,16 (dos s, 1H), 7,97 y 7,92 (dos d, 1H, J=2,2 Hz), 7,73 y 7,67 (dos dd, 1H, J=8,6, 2,2 Hz), 7,53 y 7,50 (dos d, 1H, J=8,7 Hz), 7,47-7,37 (m, 5H), 7,20 (dd, 2H, J=8,4, 2,4 Hz), 4,95 (septete, 1H, J=6,2 Hz), 4,77 (ddd, 1H, J=9,9, 8,1, 5,2 Hz), 4,55 y 4,53 (dos s, 2H), 3,53 y 3,52 (dos s, 3H), 3,19 (dd, 1H, J=14,1, 5,2 Hz), 3,02 (dd, 1H, J=14,2, 10,0 Hz), 2,84 y 2,63 (dos s, 3H), 1,23 (d, 3H, J=6,2 Hz), 1,19 (d, 3H, J=6,2 Hz); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ 170,54, 163,71, 163,02, 162,94, 161,38, 150,57, 140,47, 140,20, 137,20, 136,27, 135,30, 135,13, 134,82, 131,64, 131,61, 131,54, 131,12, 129,84, 128,75, 128,10, 127,34, 127,30, 115,65, 115,59, 115,40, 115,28, 68,54, 53,75, 51,31, 45,97, 36,47, 33,77, 30,93, 30,90, 28,84, 21,75, 21,68; Punto de fusión (DSC): 118,1°C; MS (ESI): m/z 625,1 (MH⁺); MS (FAB): m/z 625,1 (MH⁺); HRMS (FAB): Calculado para C₃₁H₃₁Cl₂N₄O₆, m/z 625,1635 (MH⁺), Encontrado m/z: 625,1621 (MH⁺).

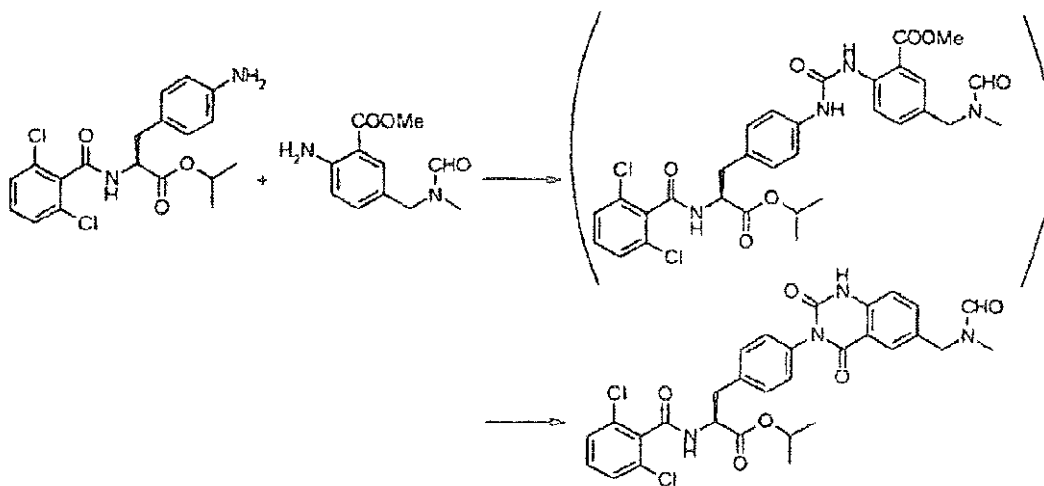
Etapa 3: Síntesis de hidrocloreuro de éster isopropílico de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-metilaminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]dion-3-il}-L-fenilalanina:



5 A 61,67 l de 2-propanol se añadieron 5,226 kg de éster isopropílico de N^α-(2,6-diclorobenzoi)-4-{1-metil-6-(N-formil-N-metilaminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]dion-3-il}-L-fenilalanina para formar de este modo una suspensión y la suspensión resultante se enfrió a 10°C y se agitó en una corriente de nitrógeno gaseoso. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (10,00 kg) a esta suspensión durante una hora teniendo cuidado para evitar cualquier generación en exceso de calor, a continuación se añadieron 37,67 l de acetato de isopropilo a la suspensión y la mezcla resultante se calentó con agitación a 70°C durante 24 horas. Después de la confirmación del desarrollo de la reacción por HPLC, la suspensión se enfrió a 25°C y se agitó durante 19 horas. Los precipitados resultantes se recuperaron por la filtración usando una centrifuga y la torta resultante se lavó con 20,90 l de 2-propanol. Los cristales húmedos resultantes se secaron a presión reducida a 75°C para dar de este modo 5,159 kg del compuesto del título en forma de sólido blanco cristalino (rendimiento: 95%).

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,45 (bs, 2H), 9,26 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,23 (d, 1H, J=2,1 Hz), 8,02 (dd, 1H, J=2,0, 8,7 Hz), 7,58 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,38-7,47 (m, 5H), 7,21 (d, 2H, J=8,3 Hz), 4,95 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,21 (bs, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,19 (dd, 1H, J=5,2, 14,1 Hz), 3,02 (dd, 1H, J=10,0, 14,0 Hz), 2,52 (s, 3H), 1,23 (d, 3H, J=6,2 Hz), 1,19 (d, 3H, J=6,2 Hz); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ 170,54, 163,71, 161,26, 150,59, 141,17, 137,45, 137,25, 136,22, 134,75, 131,60, 131,19, 130,09, 129,88, 128,73, 128,13, 126,68, 115,47, 115,27, 68,55, 53,76, 50,18, 36,44, 31,94, 31,05, 21,77, 21,70; Punto de fusión (DSC): 254-258°C; MS (ESI): m/z 597,2 (MH⁺); MS (FAB): m/z 597,1 (MH⁺); HRMS (FAB): Calculado para C₃₀H₃₁Cl₂N₄O₅, m/z 597,1672 (MH⁺), Encontrado m/z: 597,1691 (MH⁺).

20 Ejemplo comparativo 1: Síntesis de éster isopropílico de N^α-(2,6-diclorobenzoi)-4-{6-(N-formil-N-metilaminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]dion-3-il}-L-fenilalanina (Reacción que usa un éster de ácido antranílico sustituido):

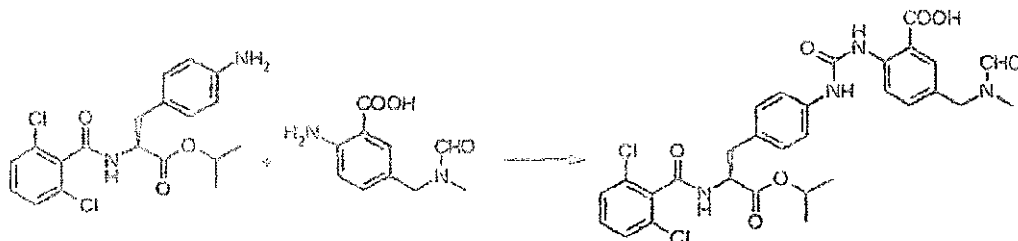


25 A 3,6 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 0,79 g de N,N'-carbonildiimidazol (CDI) en una corriente de nitrógeno gaseoso para formar una suspensión y la última se enfrió a 5°C. A este líquido disuelto se añadieron 1,8 g de éster isopropílico de N^α-(2,6-diclorobenzoi)-4-amino-L-fenilalanina en dos porciones teniendo cuidado para evitar cualquier generación en exceso de calor. A continuación la mezcla resultante se agitó a 10°C durante una hora, se le añadieron 1,01 g de 2-amino-5-(N-formil-N-metilaminometil)benzoato de metilo y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 horas. Después de confirmar la desaparición del material de partida por HPLC el líquido de reacción se enfrió a 50°C, se le añadieron 14,4 ml de 2-propanol, se añadieron también cristales de siembra para precipitar de este modo el producto deseado. A esta suspensión, se añadió gota a gota 18 ml de 2-propanol, la mezcla se enfrió a 10°C y se agitó durante la noche.

30 El sólido formado de este modo se aisló por filtración a presión reducida, se lavó con 3,6 ml de 2-propanol, y a continuación se secó a 60°C a presión reducida para dar de este modo 1,52 g (rendimiento: 55%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. Se encontró que las propiedades físicas del compuesto resultante eran acordes a las observadas para el compuesto preparado en la etapa 1 del Ejemplo 5.

Ejemplo 6: Síntesis de éster isopropílico de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metilaminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]dion-3-il}-L-fenilalanina:

Etapas 1: Síntesis de ácido 2-(3-{4-[2(S)-2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-isopropoxycarboniletill]fenil}ureido)-5-N-formil-N-metilaminometil)benzoico:



5

Se suspendieron, en 3,8 ml de N,N-dimetilformamida, 0,86 g de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y la suspensión resultante se enfrió a 10°C. Se introdujeron en esta suspensión, 1,90 g de éster isopropílico de 4-amino-N^α-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina, la mezcla resultante se agitó a 10°C durante una hora, se añadieron 1,0 g de ácido 2-amino-5-(N-formil-N-metilaminoetil)benzoico a la mezcla, seguido de agitación a 60°C durante 2 horas. A continuación, se añadieron a la mezcla 7,6 ml de agua, 1,0 ml de una disolución acuosa 6M de ácido clorhídrico y 1,0 ml de una disolución acuosa 6M de hidróxido de sodio a temperatura ambiente. Esta disolución se añadió gradualmente gota a gota a otro matraz de forma de berenjena lleno con 3,8 ml de agua y 1,1 ml de disolución acuosa 6M de ácido clorhídrico para separar de este modo la materia sólida y los sólidos formados de este modo se separaron por filtración con succión. Después de que el sólido se lavara con 10 ml de agua, se secó a presión reducida a 70°C durante 2 horas para dar de este modo 3,02 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino.

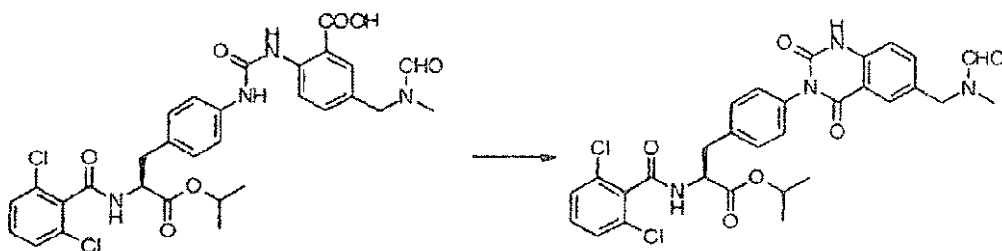
10

15

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,41 y 10,37 (dos s, 1H), 9,76 y 9,74 (dos s, 1H), 9,17 (d, 1H, J=7,9 Hz), 8,46-8,31 (m, 1H), 8,31 y 8,14 (dos s, 1H), 7,84 y 7,82 (dos d, 1H, J=2,1 Hz), 7,48-7,37 (m, 6H), 7,19 (d, 2H, J=8,6 Hz), 4,92 (septete, 1H, J=6,2 Hz), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,43 y 4,41 (dos s, 2H), 3,04 (dd, 1H, J=5,7 y 14,2 Hz), 2,90 (dd, 1H, J=9,2, 14,0 Hz), 2,83 y 2,63 (dos s, 3H), 1,21 (d, 3H, J=6,2 Hz), 1,15 (d, 3H, J=6,2 Hz); MS (ESI⁻): m/z 629,2 (M⁻).

20

Etapas 2: Síntesis de éster isopropílico de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metilaminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]dion-3-il}-L-fenilalanina:

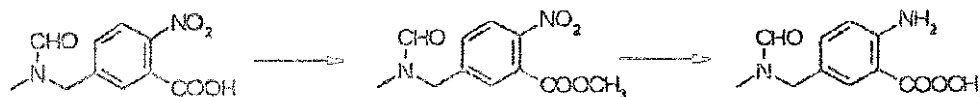


25

30

Se añadieron 0,63 ml de ácido N,N-dimetilformamida a 500 mg de 2-(3-{4-[2(S)-2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-isopropoxycarboniletill]fenil}ureido)-5-(N-formil-N-metilaminometil)benzoico para dar una disolución uniforme, a continuación se añadieron 287 mg de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) a la disolución, la mezcla resultante se calentó a 60°C y se agitó durante 3 horas. Después de que la disolución de reacción se enfriara a 50°C se añadieron 3,15 ml de 2-propanol y a continuación se le añadieron cristales de semilla para separar de este modo el sólido. Además, se añadieron gota a gota 2,52 ml de 2-propanol a la suspensión, seguido del enfriamiento de la misma a 10°C y de su agitación durante la noche. El sólido separado de este modo se retiró por filtración a presión reducida, la torta resultante se lavó con 2 ml de 2-propanol y a continuación se secó a 70°C a presión reducida para dar de este modo 375 mg del producto deseado en forma de un sólido blanco. Se encontró que las propiedades físicas del compuesto resultante eran acordes a las observadas para el compuesto preparado en la etapa 1 del Ejemplo 5.

Ejemplo 7 (referencia): Síntesis de éster metílico de ácido 2-amino-5-(N-formil-N-metilaminometil)benzoico:



35

Etapas 1: Síntesis de éster metílico de ácido 5-(N-formil-N-metilaminometil)-2-nitrobenzoico:

5 Se disolvieron, en 6,8 ml de N,N-dimetilformamida, 3,40 g de ácido 5-(N-formil-N-metilaminometil)-2-nitrobenzoico, a continuación se añadieron a la disolución 3,94 g de carbonato de potasio y 1,77 ml de yoduro de metilo y a continuación la disolución se agitó a una temperatura que varía de 20 a 30°C durante 4 horas. Después de la confirmación de la desaparición del material de partida por HPLC, se añadieron 20,5 ml de agua y 34 ml de acetato de etilo a la disolución de reacción. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, seguido de su concentración para dar 4,47 g del compuesto deseado en forma de un producto en bruto (estado aceitoso)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,31 y 8,19 (dos s, 1H), 8,11 y 8,08 (dos d, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,78-7,61 (m, 2H), 4,63 y 4,58 (dos s, 2H), 3,86 y 3,85 (dos s, 3H), 2,89 y 2,65 (dos s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de éster metílico de ácido 2-amino-5-(N-formil-N-metilaminometil)benzoico:

10 Se disolvieron, en 34 ml de metanol, 4,47 g del producto en bruto de éster metílico de ácido 5-(N-formil-N-metilaminometil)-2-nitrobenzoico preparado en la etapa 1, se añadió a la disolución 5% de Pd/C (producto húmedo) en una atmósfera de argón gaseoso y a continuación se introdujo hidrógeno gaseoso en el recipiente de reacción. El sistema de reacción se agitó a una temperatura de reacción de 40°C durante 8 horas, el hidrógeno gaseoso se reemplazó con argón gaseoso, se añadieron a continuación 14 ml de metanol al sistema de reacción y su temperatura se elevó hasta 55°C. El catalizador de Pd/C se retiró por filtración a presión reducida, el catalizador se lavó con 25 ml de metanol y el filtrado resultante y el líquido de lavado se mantuvieron a una temperatura de 40°C.

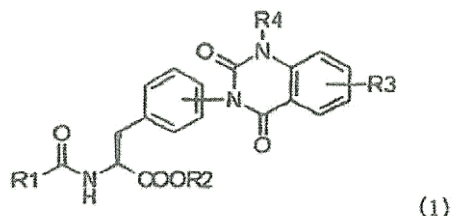
15 Se le añadió agua (31ml) gota a gota para separar de este modo sólido y la suspensión resultante se agitó a 10°C durante la noche. El sólido resultante se separó de la suspensión por filtración a presión reducida, se lavó con 7 ml de agua y se secó a continuación a presión reducida a 70°C durante 5 horas para dar 2,53 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

20

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,26 y 8,10 (dos s, 1H), 7,62 y 7,60 (dos d, 1H, $J=2,2$ Hz), 7,17 y 7,14 (dos dd, 1H, $J=2,2, 8,6$ Hz), 6,80 y 6,77 (dos d, 1H, $J=8,6$ Hz), 6,71 y 6,67 (dos bs, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,80 y 3,79 (dos s, 3H), 2,78 y 2,59 (dos s, 3H); MS (ESI+): m/z 223,3 (MH^+), 245,2 ($\text{M}+\text{Na}$).

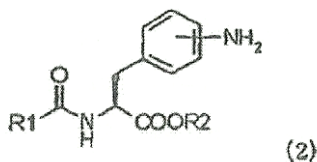
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un derivado de fenilalanina que tiene un anillo de quinazolinadiona representado por la siguiente fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, que comprende las siguientes etapas (a), (b) y (c):



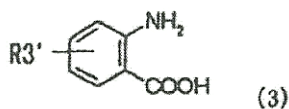
5 en la que R1 representa un grupo fenilo que puede tener un sustituyente o un grupo piridilo que puede tener un sustituyente; R2 representa un grupo alquilo que puede tener un sustituyente; R3 representa un grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo monoalquilamino o un grupo alquilo sustituido con un grupo amino; y R4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo bencilo que puede tener un sustituyente;

10 (a) hacer reaccionar un derivado de acilfenilalanina representado por la siguiente fórmula (2) o una de sus sales químicamente aceptable:



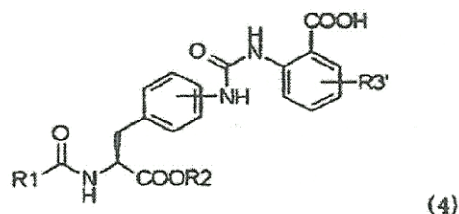
en la que R1 y R2 son iguales que los definidos anteriormente,

15 con un reactivo que introduce un grupo carbonilo y un derivado de ácido antranílico representado por la siguiente fórmula (3) o una de sus sales químicamente aceptable:



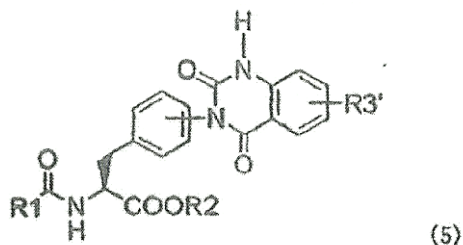
20 en la que R3' representa un grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo monoalquilamino que puede tener un grupo protector o un grupo alquilo sustituido con un grupo amino que puede tener un grupo protector,

para formar de este modo un derivado de carboxi-urea asimétrica representado por la siguiente fórmula (4) o una de sus sales químicamente aceptable:



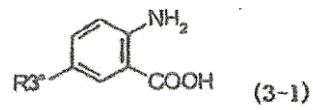
en la que R1, R2 y R3' son iguales que los definidos anteriormente;

25 (b) convertir el derivado de carboxi-urea asimétrica de Fórmula (4) en un derivado de quinazolinadiona representado por la siguiente fórmula (5) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en presencia de un agente que activa el grupo carboxilo:



en la que de R1 a R3' son iguales que los definidos anteriormente; y

- 5 (c) si se desea, substituir un grupo N-alquilo por el átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno presente en el anillo de quinazolinadiona del derivado de quinazolinadiona de Fórmula (5) usando un agente de N-alquilación y a continuación desproteger el producto resultante, cuando el substituyente R3' está protegido.
2. El método como se expone en la reivindicación 1, en el que R3 que aparece en la Fórmula (1) es un grupo metilaminometilo, un grupo etilaminometilo o un grupo dimetilaminometilo; R3' que aparece en las Fórmulas (3) a (5) es un grupo metilo substituido con un grupo metilamino que tiene un grupo protector, un grupo metilo substituido con un grupo etilamino que tiene un grupo protector, un grupo dimetilaminometilo o un grupo dietilaminometilo.
- 10 3. El método como se expone en la reivindicación 1 o 2, en el que, en las Fórmulas (1) a (5), R1 es un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2-cloro-6-metilfenilo, un grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, un grupo 2,6-difluorofenilo o un grupo 2-fluoro-6-metilfenilo; R4 representa un grupo metilo o un grupo etilo; y el substituyente presente en el anillo bencénico de la fenilalanina está presente en la posición p del anillo.
- 15 4. El método como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el reactivo que introduce el grupo carbonilo es 1,1'-carbonildiimidazol, 1,1'-carbonilditriazol o un éster de cloroformiato.
5. El método como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el agente que activa el grupo carboxilo es 1,1'-carbonildiimidazol, un éster de cloroformiato, un cloruro de ácido alquilsulfónico, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.
- 20 6. El método como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente de N-alquilación es p-toluenosulfonato de metilo, metanosulfonato de metilo, yoduro de metilo, bromuro de metilo, o cloruro de metilo.
7. El método como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de Fórmula (2) se hace reaccionar primero con el reactivo que introduce el grupo carbonilo y a continuación el producto resultante se hace reaccionar con el compuesto de Fórmula (3).
- 25 8. El método como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la etapa subsecuente se lleva a cabo sin aislar el compuesto de Fórmula (4).
9. El método como se expone en la reivindicación 1, en el que un compuesto de Fórmula (2) en la que R1 de la fórmula (2) es un grupo 2,6-diclorofenilo y R2 es un grupo isopropilo, se hace reaccionar con 1,1'-carbonildiimidazol como reactivo que introduce el grupo carbonilo y un compuesto de Fórmula (3) en la que R3' es un grupo N-formil-N-metilaminometilo para formar de este modo ácido 2-(3-{4-[2(S)-2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-isopropoxycarboniletíl]-fenil}-ureido)-5-(N-formil-N-metilaminometil)benzoico de Fórmula (4) en la que R1 es un grupo 2,6-diclorofenilo, R2 es un grupo isopropilo, y R3' es un grupo N-formil-N-metilaminometilo; a continuación el compuesto resultante se hace reaccionar con 1,1'-carbonildiimidazol como agente que activa el grupo carboxilo para convertir de este modo el anterior en éster isopropílico de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{6-(N-formil-N-metilaminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina de Fórmula (5) en la que R1 es un grupo 2,6-diclorofenilo, R2 es un grupo isopropilo y R3' es un grupo N-formil-N-metilaminometilo; subsecuentemente se lleva a cabo la N-alquilación del producto resultante usando p-toluenosulfato de metilo para convertir de este modo el producto en éster isopropílico de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-formil-N-metilaminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina; y finalmente el producto N-alquilado se trata con cloruro de hidrógeno para desproteger de este modo su grupo formilo para dar de este modo éster isopropílico de N^α-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-(N-metilaminometil)-quinazolina-2,4[1H,3H]-dion-3-il}-L-fenilalanina de Fórmula (1) o uno de sus hidrocloruros, en la que R1 es un grupo 2,6-diclorofenilo, R2 es un grupo isopropilo, R3' es un grupo N-metil-N-metilaminometilo y R4 es un grupo metilo.
- 30
- 35
- 40
10. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (3-1) o una de sus sales químicamente aceptable:



en la que R3'' representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en grupos N-alquil-N-formilaminoalquilo, grupos N-alquil-N-alquilcarbonilaminoalquilo, y grupos N-alquil-N-alcoxicarbonilaminoalquilo.

11. Un compuesto representado por las siguientes fórmulas o sus sales químicamente aceptables:

