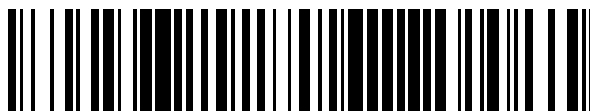


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 410 267**

51 Int. Cl.:

C07K 1/02 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

C07K 5/062 (2006.01)

C07D 263/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2009 E 09783513 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 2344516**

54 Título: **Dipéptidos de pseudoprolina**

30 Prioridad:

07.10.2008 EP 08165968

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.07.2013

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

HILDBRAND, STEFAN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

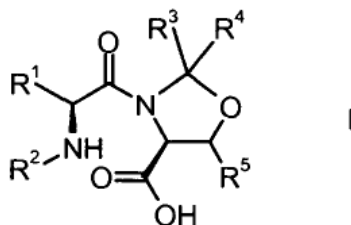
ES 2 410 267 T3

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

Dipéptidos de pseudoprolina

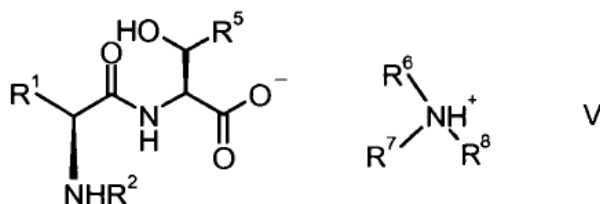
5 La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la fabricación de un compuesto con la fórmula



I

10 Los dipéptidos de pseudoprolina de fórmula I pueden utilizarse como grupos protectores reversibles para Ser, Thr, y Cys y han demostrado ser herramientas versátiles para superar algunos problemas intrínsecos en el campo de la química de los péptidos [JACS 1996, 118, 9218-9227]. La presencia de Ψ Pro dentro de una secuencia peptídica da como resultado la interrupción de las estructuras de lámina β considerados como una fuente de agregación intermolecular. El aumento de la solvatación resultante y la cinética de acoplamiento en el montaje de péptidos tales como la síntesis de péptidos en fase sólida con Fmoc facilita la elongación de la cadena especialmente para los péptidos que contienen "secuencias difíciles".

15 Una aproximación de síntesis de dipéptidos de pseudoprolina se publica en la publicación PCT WO 2008/000641. El acceso al compuesto de fórmula I se lleva a cabo a través de un intermediario de la sal de amonio de fórmula



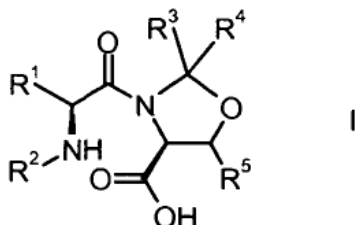
V

20 en el que R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se definen en la publicación PCT mencionada anteriormente.

25 Una desventaja importante de la aproximación conocida en la técnica es la necesidad de purificar el dipéptido mediante el aislamiento de su intermediario de la sal de amonio, que debe ser liberado al dipéptido antes del cierre del anillo. En consecuencia, esta síntesis resultó no ser adecuada para la aplicación en una escala técnica.

30 El objeto de la presente invención es proporcionar una síntesis corta y técnicamente viable de los dipéptidos de pseudoprolina de fórmula I que permita la obtención del producto con un alto rendimiento.

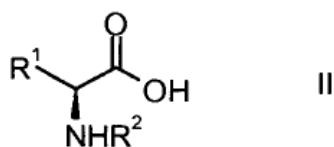
El objeto se ha conseguido con el proceso como se describe a continuación. El proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula



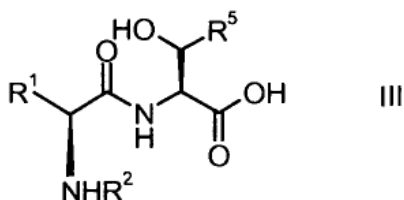
I

35 en el que R^1 es una cadena lateral de un alfa aminoácido, R^2 es un grupo protector de amino y R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} con la condición de que ninguno de R^3 y R^4 sean hidrógeno, R^5 sea hidrógeno o metilo que comprende

40 a) convertir un derivado de aminoácido de fórmula



en el que R^1 y R^2 son como anteriormente, con serina o treonina en el dipéptido de fórmula

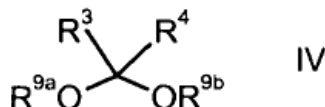


5

Usando así una carbodiimida soluble en agua como agente de activación y

b) efectuar el cierre del anillo del dipéptido de fórmula III con un compuesto de fórmula

10



En el que R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , con la condición de que ninguno de R^3 y R^4 sean hidrógeno y R^{9a} y R^{9b} sea independientemente alquilo C_{1-4} , en presencia de un catalizador ácido, en el que el compuesto diana de la fórmula I se obtiene mediante un procedimiento de tratamiento que comprende

15

a) extraer la mezcla de reacción con agua, mientras se mantiene un pH en el rango de 7,0 a 9,0;

b) extraer la fase de agua con un disolvente orgánico inmiscible en agua, mientras se mantiene un pH en el rango de 5,5 a 6,0;

20

c) obtener el producto diana de la fórmula I a partir de la fase orgánica y, opcionalmente, mediante

d) cristalización del producto diana de fórmula I en un disolvente orgánico.

Se entiende además que la serina o treonina pueden utilizarse ya sea en su configuración L o D, como racemato o en diversas mezclas de sus isómeros. Preferiblemente se utiliza la configuración L.

25

El término "alquilo C_{1-4} " se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada o recta de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica además por radicales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo y t-butilo.

30

El término "cadena lateral de un aminoácido" utilizado para el sustituyente R^1 se refiere particularmente a las cadenas laterales de los alfa aminoácidos seleccionados de entre valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, asparagina, glutamina, ácido glutámico, histidina, lisina, arginina, ácido aspártico, alanina, serina, treonina, tirosina, triptófano, cisteína, glicina, ácido aminoisobutírico y prolina.

35

Se entiende que en las cadenas laterales de los aminoácidos que llevan un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo está opcionalmente protegido por un grupo protector de hidroxilo tal como se define a continuación. En las cadenas laterales que llevan grupos amino adicionales el grupo amino está opcionalmente protegido por un grupo protector de amino como se define a continuación.

40

R^1 representa preferiblemente una cadena lateral de valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, glutamina, ácido glutámico, lisina, ácido aspártico, alanina, serina, treonina, tirosina y triptófano. En una realización más preferida R^1 representa una cadena lateral de serina o treonina.

45

El término "grupo protector de amino" se refiere a cualquiera de los sustituyentes utilizados convencionalmente para impedir la reactividad del grupo amino. Grupos protectores de amino adecuados se describen en Green T., "Protective Groups in Organic Synthesis", Capítulo 7, John Wiley and Sons, Inc., 1991, 309-385. Los grupos protectores de amino adecuados que se definen en R^2 deben soportar condiciones ácidas. Preferiblemente Fmoc, Z, Moz, Troc, Teoc o Voc, más preferiblemente se utiliza Fmoc.

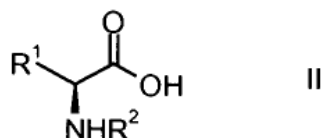
El término "grupo protector de hidroxilo" se refiere a cualquiera de los sustituyentes utilizados convencionalmente para impedir la reactividad del grupo hidroxilo. Grupos protectores de hidroxilo adecuados se describen en Green T., "Protective Groups in Organic Synthesis", Capítulo 1, John Wiley and Sons, Inc., 1991, 10-142. Grupos protectores de hidroxilo adecuados son t-butilo, bencilo, TBDMS o TBDPS. Es un grupo protector de hidroxilo preferido el t-butilo.

5 El significado de las abreviaturas utilizadas en la descripción y en las reivindicaciones es tal como se indica en la siguiente tabla:

Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
Z	benciloxicarbonilo
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
tBu	t-butilo
Moz	p-metoxibenciloxicarbonilo
Troc	2,2,2-tricloro etoxicarbonilo
Teoc	2-(trimetilsilil) etoxicarbonilo
Voc	viniloxicarbonilo
TBDMS	éter de t-butildimetilsililo
TBDPS	éter de t-butildifenilsililo
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HOSu	N-hidroxisuccinimida
EAC	1-etil-3-(4-azonia-4,4-dimetilpentil)-carbodiimida (yoduro)
EDC	(3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida (clorhidrato)

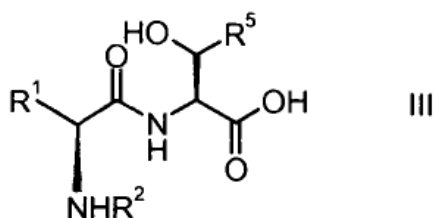
10 Paso a)

En el primer paso a) el derivado de aminoácido de fórmula



15

En el que R¹ y R² son como anteriormente se convierte con serina o treonina en el dipéptido de fórmula



20 usando así una carbodiimida soluble en agua como agente de activación.

Los derivados de aminoácidos de fórmula II son como regla, compuestos disponibles comercialmente. Los derivados de aminoácidos adecuados de fórmula II de acuerdo con las preferencias dadas para R¹ y R² son Fmoc-L-Ser (tBu)-OH, Fmoc-o L-Thr (tBu)-OH.

25 Agentes de activación de carbodiimida solubles en agua adecuados son EDC o EAC o sales de los mismos, preferiblemente la sal de clorhidrato de EDC.

30 Por regla general se aplica el agente de activación de carbodiimida soluble en agua junto con un agente de activación adicional seleccionado de HOSu o HOBt.

El agente de activación preferible es EDC.HCl/HOSu.

35 El EDC se aplica por lo general en una cantidad de 1,0 a 1,5 equivalentes y el HOSu se aplica por lo general en una cantidad de 1,0 a 1,5 equivalentes relacionados con un equivalente del derivado de aminoácido de fórmula II.

Como regla general, la reacción de activación se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, N, N-dimetilformamida, acetona o tetrahydrofurano, preferiblemente tetrahydrofurano y / o N, N-

dimetilformamida a una temperatura de -10°C a 25°C.

El acoplamiento con serina o treonina, preferiblemente con L-serina o L-treonina, se puede realizar entonces a una temperatura de -10°C a 25°C en presencia de una base inorgánica.

5 Por lo general, el acoplamiento se lleva a cabo mediante la adición de una solución del éster activado obtenido a partir de la reacción de activación a una suspensión acuosa de serina o treonina y la base inorgánica.

10 Las bases inorgánicas adecuadas son carbonatos alcalinos, tales como carbonatos o hidróxidos de litio, sodio o potasio o mezclas de los mismos.

Es preferible el carbonato de litio y / o hidróxido de litio, las mezclas más preferibles son las de carbonato de litio e hidróxido de litio.

15 La base inorgánica como regla general se aplica estequiométricamente en relación con la serina o treonina.

La proporción de serina o treonina con el derivado de aminoácido de fórmula II se selecciona normalmente en el intervalo de 1,5 a 4,0 a 1, preferiblemente de 2,0 a 3,0 a 1.

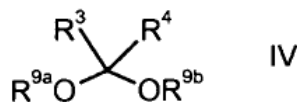
20 El pH de la mezcla de reacción se mantiene convenientemente en un intervalo de 7,5 a 9,5.

Después de la terminación de la conversión de la mezcla de reacción se acidifica con un ácido mineral. Los ácidos minerales adecuados son ácido sulfúrico acuoso o HCl acuoso, preferiblemente ácido sulfúrico acuoso.

25 El dipéptido de la fórmula III se puede aislar siguiendo los métodos conocidos por el experto en la materia. En una forma de realización preferida de la invención, el dipéptido de la fórmula III se utiliza directamente, sin su aislamiento, en el paso b) del procedimiento.

Paso b)

30 Paso b) requiere efectuar el cierre del anillo del dipéptido de fórmula III con un compuesto de fórmula



35 En el que R³, R⁴, R^{9a} y R^{9b} son como anteriormente, en presencia de un catalizador ácido.

Preferiblemente, el cierre del anillo se efectúa con 2,2-dimetoxipropano. Lo ideal sería que los compuestos de fórmula IV se utilizaran en una cantidad de 6,0 a 16,0 equivalentes, preferiblemente de 7,0 a 12,0 equivalentes en relación con el dipéptido obtenido en el paso b).

40 En una forma de realización preferida, el 2,2-dimetoxipropano se añade continuamente a la mezcla de reacción mientras que en paralelo el metanol generado se destila continuamente.

45 La temperatura de reacción generalmente se mantiene en el intervalo de 15°C a 35°C, preferiblemente entre 20°C y 30°C.

50 Los catalizadores ácidos adecuados se seleccionan entre ácido metanosulfónico, ácido (+) canfor-10-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico o p-toluenosulfonato de piridinio, mientras que es preferible el ácido metanosulfónico. El catalizador ácido se aplica por lo general en una cantidad desde 0,05 hasta 0,30 equivalentes, preferiblemente desde 0,08 hasta 0,15 equivalentes en relación con el dipéptido de fórmula III obtenido en el paso b).

El disolvente orgánico aplicado de forma ideal para la conversión en el paso b) se libera sustancialmente de agua. Los disolventes adecuados son tolueno o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

55 El trabajo de la mezcla de reacción y el aislamiento del producto deseado de fórmula I se puede llevar a cabo aplicando un procedimiento que comprende

a) extraer la mezcla de reacción con agua, mientras se mantiene un pH en el intervalo de 7,0 a 9,0, preferiblemente en el intervalo de 7,5 a 8,5.

60 b) extraer la fase de agua con un disolvente orgánico inmiscible en agua, mientras se mantiene a un pH en el intervalo de 5,5 a 6,0, preferiblemente en el intervalo de 5,5 a 5,7.

c) aislar el producto diana deseado de fórmula I de la fase orgánica y opcionalmente mediante

d) cristalización del producto diana de fórmula I en un disolvente orgánico.

El ajuste del pH en el paso a) del procedimiento de tratamiento puede ocurrir por ejemplo, con un tampón acuoso común, por ejemplo, con una solución acuosa de bicarbonato sódico, mientras que el pH en el paso b) se puede ajustar mediante el uso de una solución acuosa de un ácido mineral, por ejemplo, con ácido sulfúrico acuoso.

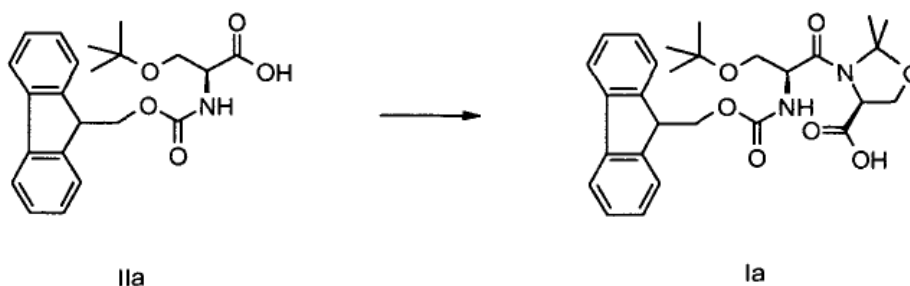
El disolvente orgánico, inmiscible en agua es preferiblemente tolueno.

El aislamiento en el paso c) por lo general ocurre en parte por la evaporación del disolvente orgánico, en el que después de que el producto diana pueda purificarse adicionalmente mediante cristalización en un disolvente orgánico adecuado tal como en una mezcla de tolueno, isopropanol y heptano.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

15 Ejemplos

Síntesis de ácido (S,S)-3-[3-terc-butoxi-2-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-propionil]-2,2-dimetil-oxazolidina-4-carboxílico



Ejemplo 1:

Se añadió una solución de 16,1 g de N-hidroxisuccinimida y 40,0 g de Fmoc-L-Ser (tBu)-OH en 200 ml de THF a 20°C durante 30 y 60 minutos a una suspensión de 26,0 g de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 80 ml de DMF y 80 ml de THF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se añadió entre 30 y 45 minutos a una suspensión preenfriada (-5°C) de 8,75 g de monohidrato de hidróxido de litio, 6,1 g de carbonato de litio y 33,2 g de L-serina en 240 g de agua. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente 30 minutos y después se agitó a esta temperatura durante otra hora. Después, la mezcla se enfrió a -5°C y el pH se ajustó de 8,5 a 2,0-2,5 con aprox. 150 g de ácido sulfúrico (20% en agua). La mezcla bifásica se dejó calentar a temperatura ambiente y la capa acuosa inferior se separó a continuación. La capa acuosa se extrajo con 200 ml de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se diluyeron con 150 ml de tolueno y después se lavaron con 5x150 ml de agua. Se quitó el agua de la capa orgánica por destilación azeotrópica con tolueno y THF. La solución de tolueno /THF libre de agua (<0,05%) (aprox. 500 ml) se trató con 1,00 g de ácido metanosulfónico. A la mezcla se le añadió durante 6 a 10 horas una solución de 100 g de 2,2-dimetoxipropano en 660 ml de tolueno. Durante la dosificación la totalidad de los componentes volátiles se separaron por destilación a presión reducida (80-30 mbar) y a una temperatura de 20 a 28°C, manteniendo el volumen de reacción constante (aproximadamente 600 ml). Después de la adición completa, la mezcla se concentró a un volumen final de aprox. 500 ml y después se trataron con 1,35 g de trietilamina. Se añadió agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se trató con 250 g de bicarbonato de sodio (5% en agua). La mezcla bifásica (pH ~ 7,5) se calentó a 35-40 ° C y se agitó a esta temperatura durante 30 a 45 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con 3x70 g de bicarbonato de sodio (5% en agua). El producto combinado que contiene capas acuosas se trataron a 35-40°C con 360 ml de tolueno y el pH se ajustó a 5,5 por la adición gota a gota de aproximadamente 50 g de ácido sulfúrico (20% en agua). La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con 2x50 g de agua. La capa orgánica resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 100 ml de agua. El pH se ajustó a 4 mediante la adición de unas pocas gotas de ácido sulfúrico (20% en agua). La capa acuosa inferior se retiró y la capa orgánica se lavó con 2x80 g de agua. La capa orgánica se concentró hasta la sequedad. El residuo se trató con 400 ml de isopropanol y la solución resultante se concentró hasta la sequedad. El residuo se diluyó con 90 ml de isopropanol y 90 ml de heptano y la mezcla se calentó a 50°C para conseguir una solución clara. Se añadieron 400 ml de heptano durante 3 a 4 horas. Después, la mezcla se enfrió a -10°C durante 13-16 horas y la suspensión resultante se agitó a esta temperatura durante al menos 4 horas. Los cristales se separaron por filtración, se lavaron con 80 ml de heptano pre-enfriado y se secaron a 40-50°C / <30 mbar para proporcionar 31,6 g (60%) de ácido (S,S)-3-[3-terc-butoxi-2-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-propionil]-2,2-dimetil-oxazolidina-4-carboxílico en forma de cristales incoloros con un ensayo de HPLC del 99,0% (m / m).

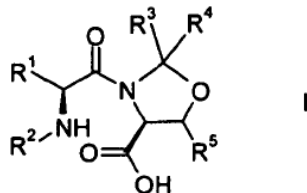
Ejemplo 2:

Se añadió una solución de 16,1 g de N-hidroxisuccinimida y 40,0 g de Fmoc-L-Ser (tBu)-OH en 200 ml de THF a 20°C durante 30 a 60 minutos a una suspensión de 26,0 g de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 80 ml de DMF y 80 ml de THF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se agregó durante 30 a 60 minutos a una solución preenfriada (-5°C) de 8,75 g de monohidrato de hidróxido de litio, 6,1 g de carbonato de litio y 33,2 g de L-serina en 270 g de agua. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se agitó a esta temperatura durante otra hora. Después, la mezcla se enfrió a -5°C y el pH se ajustó a 2,5 con 137 g de ácido sulfúrico (20% en agua). La mezcla bifásica se dejó calentar a temperatura ambiente y la capa acuosa inferior se separó a continuación. La capa acuosa se extrajo con 210 ml de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se diluyeron con 100 ml de tolueno y después se lavaron con 5x130 ml de agua. Se quitó el agua de la capa orgánica por destilación azeotrópica con tolueno y THF. La solución de tolueno / THF resultante (aprox. 550 ml) se trató con 1,00 g de ácido metanosulfónico. A la mezcla se añadió entonces durante 8 a 10 horas una solución de 134 g de 2,2-dimetoxipropano en 1040 ml de tolueno. Durante la dosificación la totalidad de los componentes volátiles se separaron por destilación a presión reducida (80-30 mbar) y a una temperatura de 25 a 32 ° C, manteniendo constante el volumen de reacción (aproximadamente 600 ml). Después de la adición completa, la mezcla se concentró a un volumen final de aprox. 500 ml. La mezcla de reacción se trató con 250 g de bicarbonato de sodio (5% en agua). La mezcla bifásica se calentó a 35-40°C y se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con 100 g de bicarbonato de sodio (5% en agua). El producto combinado que contiene las capas acuosas se lavó con tolueno (150 ml). La capa acuosa se trató a 35-40°C con 300 ml de tolueno y el pH se ajustó a 5,7 por la adición gota a gota de aproximadamente 45 g de ácido sulfúrico (20% en agua). La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con 3x80 g de agua. El producto resultante que contiene la capa orgánica se trató con 80 ml de agua. El pH se ajustó a 4 mediante la adición de unas pocas gotas de ácido sulfúrico (20% en agua). La capa acuosa inferior se retiró y la capa orgánica se lavó con 2x80 g de agua. La capa orgánica se concentró hasta un volumen residual de aproximadamente 170 ml. La mezcla se calentó a 55-60°C y se añadió isopropanol (15 ml). La solución clara resultante se trató a 55-60°C durante 2-4 horas con 300 ml de heptano. La suspensión resultante se enfrió a 0°C durante 10 horas y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. Los cristales se filtraron, se lavaron con 100 ml de heptano pre-enfriado y se secaron a 50°C / <30 mbar para proporcionar 33,6 g (63%) de ácido (S,S)-3-[3-terc-butoxi-2-(9H-fluoren-9-il-metoxicarbonilamino)-propionil]-2,2-dimetil-oxazolidina-4-carboxílico en forma de cristales incoloros con un ensayo de HPLC del 99,4% (m / m).

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula

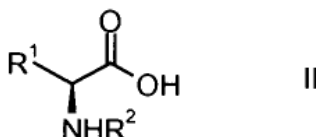
5



En el que R^1 es una cadena lateral de un aminoácido alfa, R^2 es un grupo protector amino y R^3 y R^4 están independientemente seleccionados de hidrogeno o alquilo-C₁₋₄, con la condición que ninguno de R^3 y R^4 sean hidrógeno, R^5 es hidrógeno o metilo que comprende

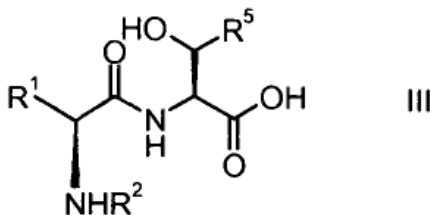
10

a) convertir un derivado de aminoácido de fórmula



15

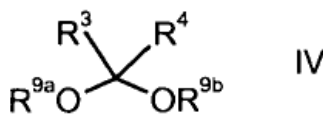
En el que R^1 y R^2 son como anteriormente se convierten con serina o treonina en un dipéptido de fórmula



20

Utilizando así una carbodiimida soluble en agua como agente activador y

b) efectuar el cierre del anillo del dipéptido de fórmula III con un compuesto de fórmula



25

En el que R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C1-4, con la condición de que ninguno de R^3 y R^4 sean hidrógeno y R^{9a} y R^{9b} es independientemente alquilo C1-4, en presencia de un catalizador ácido, en el que el compuesto diana de la fórmula I se obtiene mediante un procedimiento de tratamiento que comprende

30

a) extraer la mezcla de reacción con agua, mientras se mantiene un pH en el intervalo de 7,0 a 9,0;

b) extraer la fase de agua con un disolvente orgánico inmiscible en agua, mientras se mantiene un pH en el intervalo de 5,5 a 6,0;

c) obtener el producto diana de la fórmula I a partir de la fase orgánica y, opcionalmente, mediante

d) cristalización del producto diana de fórmula I en un disolvente orgánico.

35

2. El proceso de la reivindicación 1, que se caracteriza en que R^1 es una cadena lateral seleccionada entre valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, asparagina, glutamina, ácido glutámico, histidina, lisina, arginina, ácido aspártico, alanina, serina, treonina, tirosina, triptófano, cisteína, glicina y ácido aminoisobutírico.

40

3. El proceso de la reivindicación 1 o 2, que se caracteriza en que R^2 se selecciona entre Fmoc, Z, Moz, Troc, Teoc y Voc.

4. El proceso de las reivindicaciones 1 a 3, que se caracteriza en que la carbodiimida soluble en agua es EDC o una

sal de la misma.

5. El proceso de la reivindicación 4, que se caracteriza en que EDC o una sal de la misma se aplica junto con HOSu.
- 5 6. El proceso de las reivindicaciones 1 a 5, que se caracteriza en que la proporción de serina o treonina respecto a un derivado de aminoácido de fórmula II se selecciona en el rango de 1,5 a 4,0 a 1.
7. El proceso de las reivindicaciones 1 a 6, que se caracteriza en que la conversión en el paso a) se realiza en presencia de una base inorgánica.
- 10 8. El proceso de la reivindicación 7, que se caracteriza en que la base inorgánica se selecciona entre un carbonato alcalino o un hidróxido alcalino y de mezclas de los mismos.
- 15 9. El proceso de las reivindicaciones 1 a 8, que se caracteriza en que la conversión en el paso a) se realiza a un pH en el rango de 7,5 a 9,5.
10. El proceso de las reivindicaciones 1 a 9 que se caracteriza en que la conversión en el paso a) se realiza a una temperatura en el rango de -10°C a 25°C.
- 20 11. El proceso de las reivindicaciones 1 a 10, que se caracteriza en que la mezcla de reacción, tras la conversión en el paso a) se acidifica con un ácido mineral.
12. El proceso de las reivindicaciones 1 a 11, que se caracteriza en que el dipéptido de fórmula III se utiliza directamente, sin ser aislado, en el proceso del paso b).
- 25 13. El proceso de las reivindicaciones 1 a 12, que se caracteriza en que el compuesto de fórmula IV utilizado para el cierre del anillo en el paso b) es 2, 2-dimetoxipropano.
14. El proceso de la reivindicación 13, que se caracteriza en que 2,2-dimetoxipropano se añade de forma continua a la mezcla de reacción mientras en paralelo el metanol generado se elimina continuamente mediante destilación.
- 30 15. El proceso de las reivindicaciones 1 a 14, que se caracteriza en que el catalizador ácido para el cierre del anillo en el paso b) se selecciona entre ácido metanosulfónico, (+) ácido camfor-10-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio.
- 35 16. El proceso de las reivindicaciones 1 a 15, que se caracteriza en que el cierre del anillo en el paso b) se efectúa en presencia de tolueno o tetrahidrofurano o de mezclas de los mismos.
17. El proceso de las reivindicaciones 1 a 16, que se caracteriza en que el cierre del anillo en el paso b) se realiza a una temperatura en el rango de 15°C a 35°C.
- 40 18. El proceso de la reivindicación 1, que se caracteriza en que el disolvente orgánico, inmiscible en agua es tolueno.
- 45 19. El proceso de la reivindicación 18, que se caracteriza en que el producto diana está cristalizado a partir de una mezcla de tolueno, isopropanol y heptano.