

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 995**

51 Int. Cl.:

C07C 213/00 (2006.01) **C07C 269/06** (2006.01)

C07C 219/10 (2006.01) **C07D 203/18** (2006.01)

C07C 219/18 (2006.01)

C07D 203/06 (2006.01)

C07C 29/36 (2006.01)

C07C 247/10 (2006.01)

C07C 255/44 (2006.01)

C07C 271/22 (2006.01)

C07D 203/08 (2006.01)

C07D 241/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2010 E 10759016 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 2415753**

54 Título: **Método para la preparación de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV y de un intermedio**

30 Prioridad:

30.03.2009 KR 20090027105

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

03.12.2014

73 Titular/es:

**DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
252 Yongdu-dong Dongdaemun-ku
Seoul 130-072, KR**

72 Inventor/es:

**KWAK, WOO YOUNG;
KIM, HEUNG JAE;
MIN, JONG PIL;
YOON, TAE HYUN;
YOO, MOOHI;
LIM, GEUN GHO y
CHANG, SUN KI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 523 995 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 para la preparación de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV y de un intermedio

5 **Antecedentes de la invención**

1. Campo de la invención

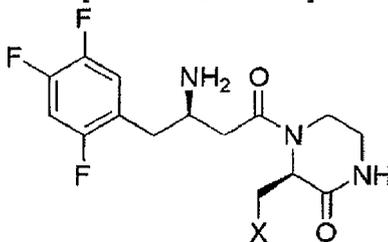
10 La presente invención se refiere a un método mejorado para la fabricación de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV y de un intermedio.

2. Descripción de la técnica relacionada

15 La DPP-IV es una enzima que funciona al escindirse del dipéptido N-terminal del péptido que tiene una secuencia terminal H-Xaa-Pro-Y (o H-Xaa-Ala-Y, donde Xaa es cualquier aminoácido lipófilo, Pro es prolina, y Ala es alanina) (Heins J y col., Biophys Acta 1988; 161), y también denominada DP-IV, DP-4, o DAP-IV. Después de descubrir que la DPP-IV degrada la proteína-1 similar al glucagón (en lo sucesivo, denominada GLP-1) que se sabe que tiene un efecto poderoso sobre la función de control de la insulina para el contenido de glucosa en sangre después de comer (Mentlein R y col., Eur J Biochem 1993: 829-35), se presenta una posibilidad como agente terapéutico muy potente
20 para la diabetes tipo II, y se ha acelerado el estudio para el desarrollo de un inhibidor de la DPP-IV.

La empresa Merck ha desarrollado un compuesto de triazolo piperacina con una estructura de beta-aminoácido, la sitagliptina, durante una investigación acerca del inhibidor de la DPP-IV. El compuesto es el primer inhibidor de la DPP-IV para el tratamiento de la diabetes tipo II y ahora está disponible en el mercado con el nombre comercial Januvia™ en todo el mundo después de obtener la nueva aprobación médica de la FDA de Estados Unidos en 2006.
25 En este aspecto, la publicación de patente coreana nº 2008-0094603 desvela que cuando parte de la triazolo piperacina de la sitagliptina se sustituye con piperacina que contiene un heteroátomo, tiene una excelente actividad de inhibición de la DPP-IV, y también tiene una biodisponibilidad significativamente mejor en comparación con la del inhibidor convencional de la DPP-IV; y proporciona un compuesto heterocíclico que contiene un nuevo
30 grupo beta-amino representado por la siguiente Fórmula Química 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un método de fabricación del mismo, y una composición farmacéutica, que lo contiene como componente efectivo, para prevenir y tratar la diabetes u obesidad.

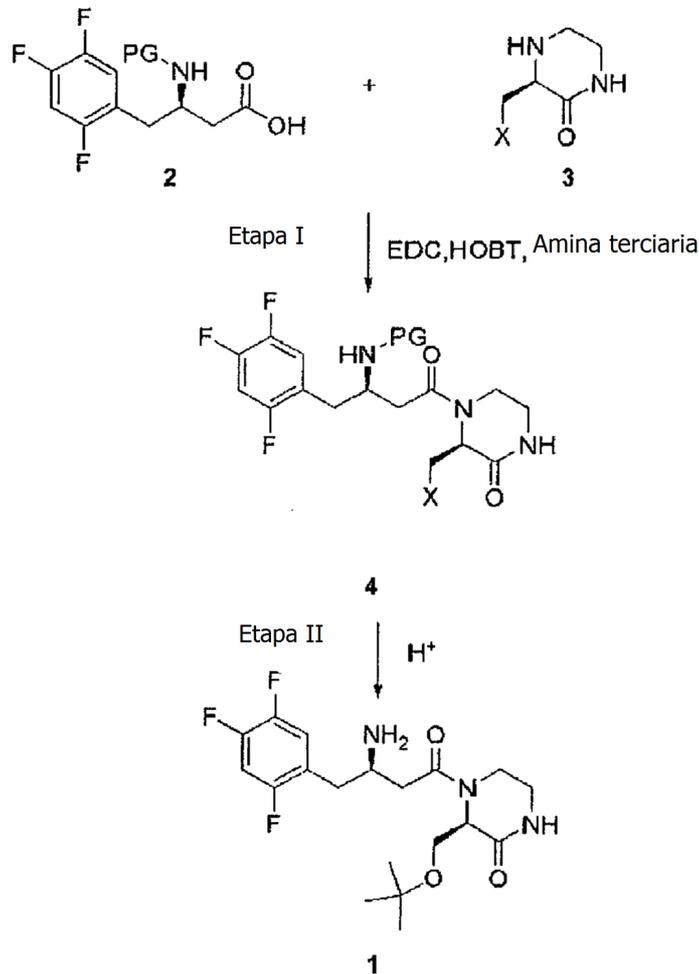
[Fórmula Química 1]



35 Como se muestra en la siguiente Fórmula de Reacción A, la publicación de patente coreana nº 2008-0094604 desvela un método para la fabricación de un compuesto heterocíclico representado por la Fórmula Química 1 con un grupo beta-amino, el método que comprende I) la preparación de un compuesto representado por la Fórmula Química 4 unido con un enlace peptídico mediante la reacción de un compuesto con un grupo beta-amino representado por la Fórmula Química 2 y un compuesto heterocíclico sustituido representado por la Fórmula Química 3 usando 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), y una amina terciaria; y II) la reacción del compuesto representado por la Fórmula Química 4 en condiciones ácidas:

45

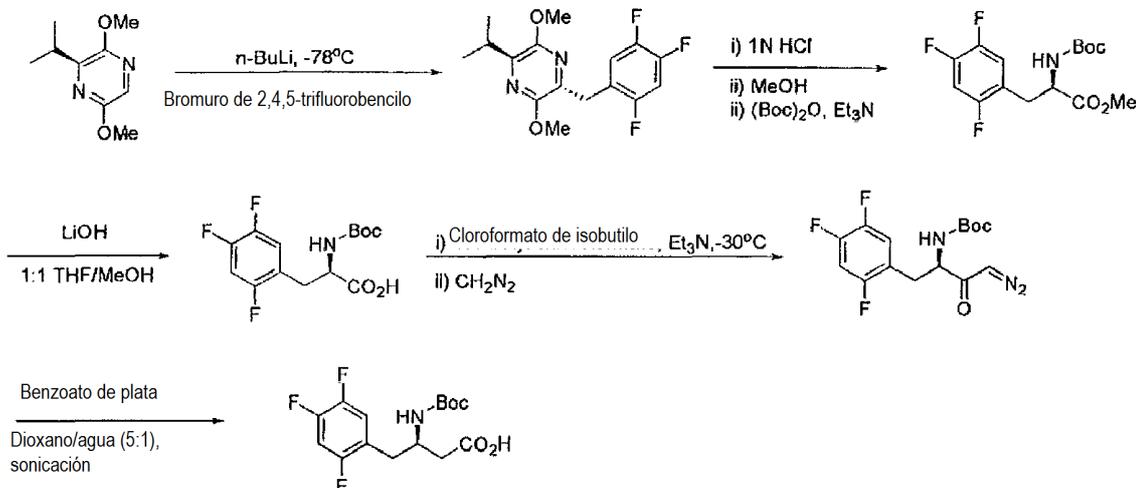
[Fórmula de Reacción A]



(En la Fórmula de Reacción A anterior, PG es un grupo protector).

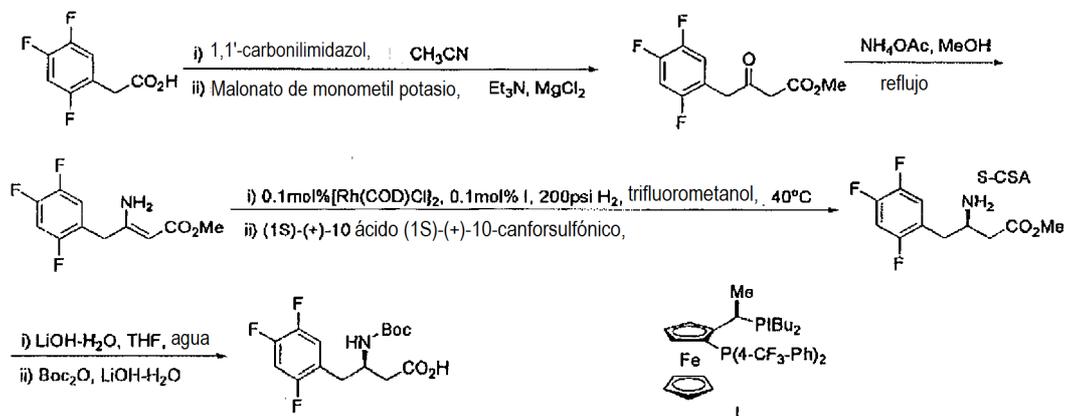
5 En este momento, el compuesto con el grupo beta-amino representado por la Fórmula Química 2 en la Fórmula de Reacción A anterior se puede usar para la fabricación de diversos inhibidores de la DPP-IV como se describe en los boletines internacionales abiertos a consulta WO 03/000181, WO 03/004498, WO 03/082817, WO 04/007468, WO 04/032836, WO 05/011581, WO 06/097175, WO 07/077508, WO 07/063928, WO 08/028662, WO 08/087560, y
 10 similares, además de la producción del inhibidor de la DPP-IV representado por la Fórmula Química 1 anterior, y se puede producir por diversos métodos.

15 Por ejemplo, el compuesto representado por la Fórmula Química 2 anterior se puede producir usando el método desvelado en J. Med. Chem. 2005; 141 y Synthesis 1997; 873 como se muestra en la siguiente Fórmula de Reacción:



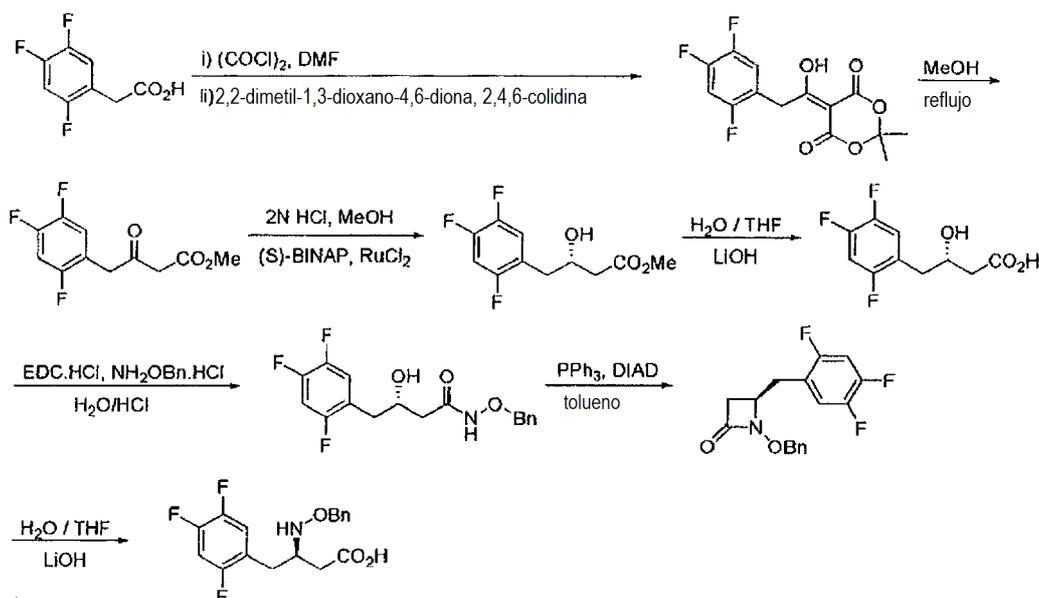
5 Específicamente, el compuesto éster se obtiene mediante una reacción de protección de la amina después de la reacción de (2S)-(+)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropilpirazina con bromuro de 2,4,5-trifluorobencilo y tratamiento
 10 ácido. El compuesto éster se puede volver a hidrolizar para obtener ácido 3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-aminopropiónico; a continuación se puede formar diazocetona mediante el uso de cloroformato de isobutilo, una amina terciaria tal como trietilamina o diisopropilamino, y diazometano; y el compuesto representado por la Fórmula Química 2 se puede producir mediante la reacción de la diazocetona con benzoato de plata. No obstante, una reacción como la que se ha mencionado anteriormente tiene el problema de que se debe llevar a cabo a baja temperatura (-78 °C), o se debe usar un alfa-aminoácido caro y diazometano de alto riesgo.

Otro método para la fabricación del compuesto representado por la Fórmula Química 2 anterior también se conoce por Tetrahedron: Asymmetry 2006; 205 o del mismo modo Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007; 2622,
 15 como se muestra en la siguiente Fórmula de Reacción:



20 Es decir, el ácido 2,4,5-trifluorofenilacético se activa usando 1,1'-carbonylimidazol, y a continuación se hace reaccionar con malonato de monometil potasio para producir un compuesto beta-ceto éster. El compuesto beta-ceto éster se hace reaccionar con acetato de amonio y una solución acuosa de amonio para producir el éster de enamina, y el compuesto éster a continuación se hace reaccionar con el dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno) de rodio (I) y el ligando de ferroceno quiral I mediante una reacción con hidrógeno a alta presión para producir el compuesto que es un beta-aminoéster que tiene únicamente una amina primaria quiral. Y a continuación, el compuesto se puede hidrolizar para producir el compuesto representado por la Fórmula Química 2. No obstante, el método descrito
 25 anteriormente tiene el problema de que la reacción con hidrógeno a alta presión se debe llevar a cabo usando un catalizador metálico caro.

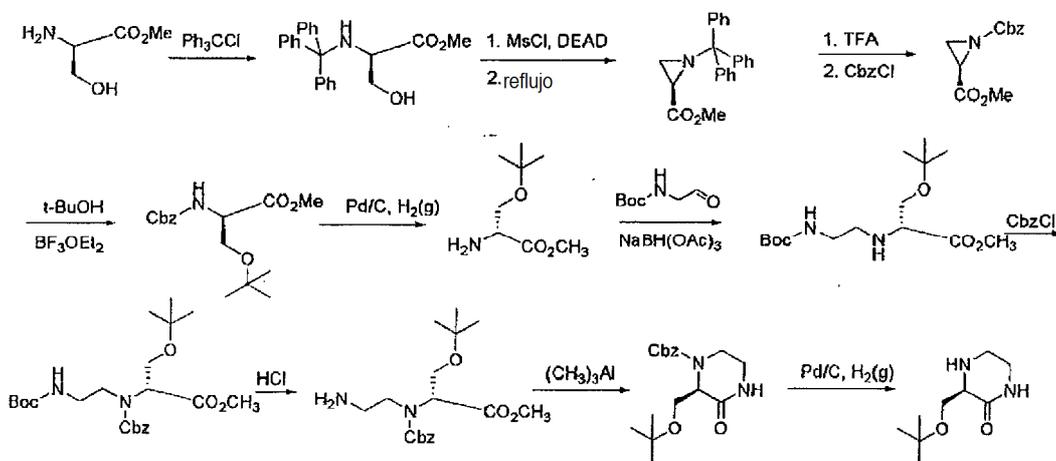
Además, el método para la fabricación del compuesto representado por la Fórmula Química 2 también se desvela en la publicación de patente internacional número WO 04/87650.
 30



5 Específicamente, el ácido 2,4,5-trifluorofenilacético se hace reaccionar con 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona y cloruro de oxalilo que son reactivos de activación ácidos y a continuación el producto resultante se somete a reflujo en metanol para producir un compuesto correspondiente. El compuesto correspondiente se hace reaccionar con (s)-BINAP-RuCl₂ que es un reactivo reductor con enantioselectividad por medio de una reacción con hidrógeno para producir un compuesto con coordinación (S), y a continuación el compuesto resultante se vuelve a hidrolizar y se realiza una reacción de acoplamiento con O-bencilhidroxiamina para producir un intermedio. El intermedio producido como se ha mencionado anteriormente se puede someter a una reacción de condensación del anillo en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo y se puede tratar con una solución acuosa de hidróxido de litio para producir el compuesto representado por la Fórmula Química 2 con coordinación (R) en el que un grupo amina también está protegido con O-bencil. No obstante el método anterior tiene el problema de que el proceso global es largo y tedioso, de forma que el rendimiento de la reacción es bajo y la reacción se debe realizar durante un período prolongado.

15 Como se ha mencionado anteriormente, el método conocido de forma convencional para la fabricación del compuesto representado por la Fórmula Química 2 tiene varios problemas tales como el uso de un reactivo caro, un tiempo de síntesis prolongado, y un rendimiento bajo, y así no es suficiente para una producción comercial en masa.

20 Además, el compuesto representado por la Fórmula Química 3 se puede producir usando la siguiente Fórmula de Reacción como se desvela en la publicación de patente coreana nº 2008-0094604:



25 Específicamente, el compuesto de éster metílico de D-serina, que es un material de partida, se sustituye con cloruro de tritilo; a continuación el grupo hidroxilo se vuelve a sustituir con un grupo mesilo, y se lleva a temperatura de reflujo para convertirlo al compuesto de aziridina.

El grupo tritilo se retira del compuesto de aziridina usando ácido trifluoroacético; a continuación el compuesto de aziridina se protege con benciloxycarbonilo (Cbz), y a continuación se hace reaccionar con terc-butanol; y el Cbz se desprotege para obtener el metilcarbonato 2-amino-3-sustituido. El intermedio se puede producir usando el compuesto producido protegiendo la amina secundaria del compuesto producido mediante la reacción de N-butiloxycarbonil-2-amino acetaldéhidó con un reactivo reductor (cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico, y similares) y el compuesto, en el cual se ha protegido la amina secundaria con benciloxycarbonilo (Cbz), y el compuesto en el cual se ha desprotegido el butiloxycarbonilo (Boc). El compuesto producido como se ha mencionado anteriormente se somete a ciclación con trimetilaluminio (o diisopropiletilamina/etanol, hidrogenocarbonato sódico/metanol, y similares) para desproteger el Cbz de manera que se pueda obtener el compuesto representado por la Fórmula Química 3.

No obstante, el método anterior tiene el problema de que también usa un reactivo caro, el tiempo para su síntesis es prolongado, y el rendimiento es bajo, de forma que no es adecuado para una producción comercial en masa.

Además, puesto que el 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) usados para la producción del compuesto convencional representado por la Fórmula Química 1 son reactivos caros, el coste de la reacción es elevado de modo que no es adecuado para una producción comercial en masa.

Por esta razón, los presentes inventores completaron la presente invención confirmando que el compuesto representado por la Fórmula Química 1 se puede producir económicamente con un alto rendimiento usando el nuevo método para la fabricación de los compuestos representados por la Fórmula Química 2 y la Fórmula Química 3 durante el estudio de un método de fabricación adecuado para una producción comercial en masa, en el que el método usa reactivos más baratos; es un método económico; y mejora el rendimiento.

Sumario de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para la fabricación de un compuesto útil como intermedio para la fabricación de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método mejorado para la fabricación de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV.

Con el fin de conseguir los objetivos, la presente invención proporciona un nuevo método para la fabricación de un intermedio del inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV.

La presente invención también proporciona un método mejorado para la fabricación de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV.

La presente invención puede ser útil para la producción en masa reduciendo los costes de producción al usar reactivos más baratos en la reacción y mejorar el rendimiento.

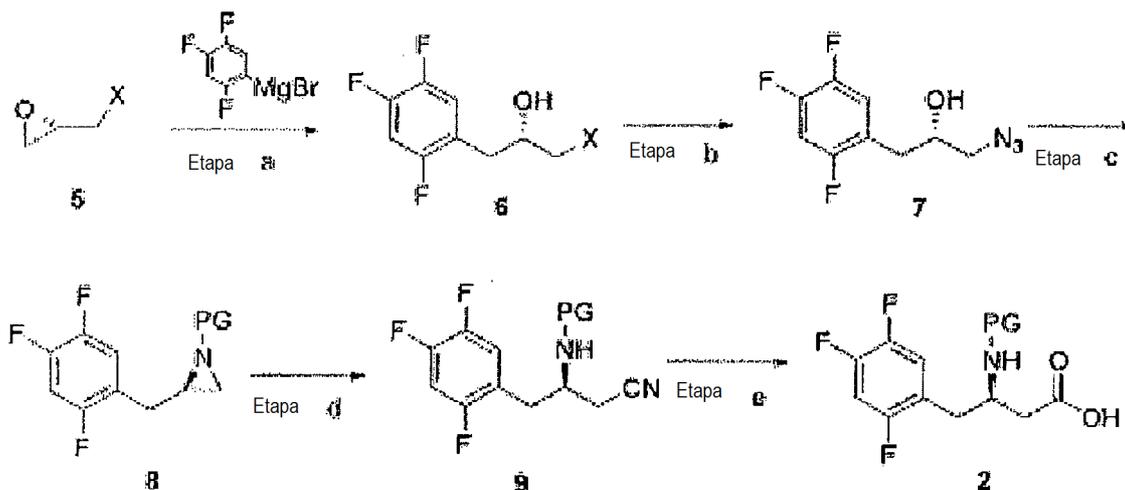
Descripción de las realizaciones preferidas

De aquí en adelante, la presente invención se describirá con detalle.

La presente invención, como se muestra en la siguiente Fórmula de Reacción 1, proporciona un nuevo método para la preparación de un intermedio de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV representado por la Fórmula Química 2, el método que comprende:

(Etapa a) preparación de un compuesto representado por la Fórmula Química 6 mediante la apertura del anillo de un anillo epóxido usando un reactivo de Grignard en un compuesto representado por la Fórmula Química 5; (Etapa b) preparación de un compuesto representado por la Fórmula Química 7 mediante la reacción del compuesto representado por la Fórmula Química 6 con azida sódica; (Etapa c) preparación de un compuesto representado por la Fórmula Química 8 mediante la reacción del compuesto representado por la Fórmula Química 7 con trifenilfosfina; (Etapa d) preparación de un compuesto representado por la Fórmula Química 9 mediante apertura del anillo de un anillo de aziridina usando un reactivo a base de cianógeno en el compuesto representado por la Fórmula Química 8; y (Etapa e) preparación de un compuesto representado por la Fórmula Química 2 mediante la hidrólisis del compuesto representado por la Fórmula Química 9 usando una base.

[Fórmula de Reacción 1]



(En la Fórmula de Reacción 1 anterior, X es un halógeno y PG es un grupo protector).

5

Específicamente, se prepara un compuesto de Fórmula Química 6, que se ha sometido a apertura del anillo del anillo epóxido, mediante la reacción del compuesto representado por la Fórmula Química 5 en la Etapa a con un reactivo de 2,4,5-trifluorofenil magnesio en presencia de un catalizador de yoduro de cobre (I). A continuación, se prepara un compuesto azido representado por la Fórmula Química 7 mediante la reacción del compuesto representado por la Fórmula Química 6 en la Etapa b con azida sódica en presencia de un catalizador de yoduro de cobre (I). A continuación, se usa trifenilfosfina en el compuesto representado por la Fórmula Química 7 en la Etapa c para preparar un compuesto cíclico de aziridina, y a continuación se introduce un grupo protector de amina para preparar un compuesto representado por la Fórmula Química 8. A continuación, como grupo protector de amina se puede usar butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), acetilo, benzoilo, o tosilo. Posteriormente, se prepara un compuesto representado por la Fórmula Química 9 mediante la reacción del compuesto representado por la Fórmula Química 8 con un reactivo a base de cianógeno tal como cianuro sódico, cianuro de potasio, etc., en un 18-corona-6 y cloruro de amonio en la Etapa d. Por último, se prepara un compuesto representado por la Fórmula Química 2 mediante la hidrólisis del compuesto representado por la Fórmula Química 9 con una base, y como base preferida se puede usar hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.

10

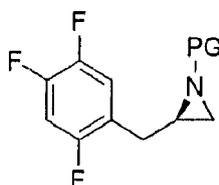
15

20

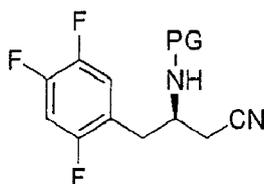
La presente invención también proporciona un compuesto representado por las siguientes Fórmulas Químicas 8 y 9, en las que el compuesto se produce como intermedio cuando se produce el compuesto representado por la Fórmula Química 2.

25

[Fórmula Química 8]



[Fórmula Química 9]



30

(En las Fórmulas Químicas 8 y 9 anteriores, PG es un grupo protector).

En la presente invención, el compuesto representado por la Fórmula Química 2 está disponible en el mercado o se puede preparar usando un método conocido o el método descrito en la Fórmula de Reacción 1.

35

Después de que se preparen los compuestos representados por la Fórmula Química 2 de acuerdo con la presente invención o sus intermedios, sus estructuras se pueden identificar mediante espectrometría infrarroja, espectros magnéticos nucleares, espectrometría de masas, cromatografía líquida, cristalografía estructural con rayos X, polarimetría, y comparación de los valores calculados y los valores reales medidos en el análisis elemental de los compuestos representativos.

De aquí en adelante, la presente invención se describirá con mayor detalle con referencia a los ejemplos. No obstante, los siguientes ejemplos son únicamente ilustrativos, y la presente invención no se limita a ellos.

10 **<Ejemplo 1> Preparación de ácido (R)-3-(t-butoxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (Fórmula Química 2)**

Etapa a: Preparación de (S)-1-cloro-3-(2,4,5-trifluorofenil)propano-2-ol (Fórmula Química 6)

15 Se añadieron 84,4 g de 1-bromo-2,4,5-trifluorobenceno y 42,1 ml de tetrahidrofurano a un matraz de 250 ml, y la solución de reacción resultante se enfrió a -15~20 °C. En atmósfera de nitrógeno, se añadieron por goteo 20 ml de cloruro de isopropilmagnesio [solución de tetrahidrofurano 2,0 M] a la solución de reacción, y se agitó a 0~5 °C durante 2 horas para producir el reactivo de Grinard. Se añadieron 31,6 ml de (S)-epiclorhidrina y 42,1 ml de tetrahidrofurano a otro matraz de 250 ml; la solución de reacción resultante se enfrió de -15 a -20 °C; y a continuación se le añadieron 7,6 g de yoduro de cobre. Se añadieron por goteo 42,1 ml del reactivo de Grinard producido en atmósfera de nitrógeno, y se agitó durante 3 horas mientras la temperatura de reacción se mantenía a -15~20 °C. Se añadieron por goteo 297 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N que se había enfriado a 0~5 °C a la solución de reacción, y a continuación se extrajo con 297 ml de éter isopropílico. La capa orgánica se deshidrató con sulfato sódico, y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 89,8 g de un compuesto del título.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,14 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,72~3,43 (m, 2H), 2,95~2,74 (m, 2H), 2,66 (m, 1H)

Etapa b: Preparación de (S)-1-azido-3-(2,4,5-trifluorofenil)propano-2-ol (Fórmula Química 7)

30 Se añadieron 89,9 g de (S)-1-cloro-3-(2,4,5-trifluorofenil)propano-2-ol producido en la etapa a anterior a un matraz de 2 l; se disolvieron en 898 ml de dimetilformaldehído; se añadieron 6,0 g de yoduro sódico y 52,0 g de azida sódica; la temperatura de la solución de reacción resultante se incrementó a 70 °C; y a continuación se agitó durante 16 horas. Después de completar la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente; se añadieron 898 ml de éter isopropílico y 898 ml de agua; y a continuación se agitó durante 10 minutos. Se aisló una capa orgánica; se lavó en orden con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico; se deshidrató con sulfato sódico; y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 75,4 g del compuesto del título.

40 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,13 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,42~3,23 (m, 2H), 2,86~2,72 (m, 2H), 2,70 (m, 1H)

Etapa c: Preparación del grupo protector de (R)-N-amina 2-(2,4,5-trifluorobencil)aziridina (Fórmula Química 8)

<Etapa c-1> Preparación de 2-(2,4,5-trifluorobencil)aziridin-1-carboxilato de (R)-t-butilo (Fórmula Química 8)

45 Se disolvieron 18,9 g de (S)-1-azido-3-(2,4,5-trifluorofenil)propano-2-ol producidos en la Etapa b anterior en 188 ml de acetonitrilo en un matraz de 1 l, y a continuación se le añadieron 21,4 g de trifenilfosfina. Después de agitar la solución de reacción resultante durante 1,5 horas a temperatura ambiente, la temperatura de la solución de reacción se incrementó a 70 °C y a continuación la solución de reacción se agitó durante 12 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente; se añadió 1,0 g de 4-dimetilaminopiridina y 17,8 g de dicarbonato de di-t-butilo a la solución de reacción enfriada; y a continuación la solución de reacción resultante se agitó durante 2 horas. Después de completar la reacción, se añadieron 0,91 g de peróxido de hidrógeno; y la solución de reacción resultante se agitó y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron 180 ml de n-hexano al residuo concentrado; y el residuo concentrado resultante se agitó durante 1 hora. El sólido resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 20,0 g del compuesto del título.

55 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,38 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,65 (dd, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,01 (d, 1H), 1,42 (s, 9H)

<Etapa c-2> Preparación de 2-(2,4,5-trifluorobencil)aziridin-1-carboxilato de (R)-bencilo (Fórmula Química 8)

60 Se disolvieron 12,83 g de (S)-1-azido-3-(2,4,5-trifluorofenil)propano-2-ol producidos en la Etapa b anterior en 130 ml de acetonitrilo en un matraz de 500 ml, y a continuación se le añadieron 14,56 g de trifenilfosfina. Después de agitar la solución de reacción resultante durante 1,5 horas a temperatura ambiente, la temperatura de la solución de reacción se incrementó a 70 °C y a continuación la solución de reacción se agitó durante 21 horas. La solución de reacción se enfrió a 0~5 °C; se añadieron 6,74 g de trietilamina y 9,47 g de oxicloformato de bencilo a la solución de reacción enfriada; y a continuación la solución de reacción resultante se agitó durante 1 hora. Después de

completar la reacción, se añadieron 0,63 g de peróxido de hidrógeno; y la solución de reacción resultante se agitó durante 1 hora y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron 130 ml de éter isopropílico al residuo concentrado; y el residuo concentrado resultante se agitó durante 1 hora. El sólido resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 15,78 g del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,41~7,15 (m, 6H), 6,90 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,40 (d, 1H), 2,08 (d, 1H)

<Etapa c-3> Preparación de 1-((R)-2-(2,4,5-trifluorobencil)aziridin-1-il)etanona (Fórmula Química 8)

Se disolvieron 7,97 g de (S)-1-azido-3-(2,4,5-trifluorofenil)propano-2-ol producidos en la Etapa b anterior en 80 ml de acetonitrilo en un matraz de 500 ml, y a continuación se le añadieron 9,05 g de trifenilfosfina. Después de agitar la solución de reacción resultante durante 1,5 horas a temperatura ambiente, la temperatura de la solución de reacción se incrementó a 70 °C y a continuación la solución de reacción se agitó durante 20 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente; se añadieron 5,35 g de N,N-diisopropiletilamina, 0,43 g de 4-dimetilaminopiridina, y 3,0 g de cloruro de acetilo a la solución de reacción enfriada; y a continuación la solución de reacción resultante se agitó durante 2 horas. Después de completar la reacción, se añadió 0,4 g de peróxido de hidrógeno; y la solución de reacción resultante se agitó durante 1 hora y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron 40 ml de n-hexano al residuo concentrado; y el residuo concentrado resultante se agitó durante 1 hora. El sólido resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 4,74 g del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,16 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,39 (d, 1H), 2,05 (d, 1H), 2,04 (s, 3H)

<Etapa c-4> Preparación de (R)-2-(2,4,5-trifluorobencil)aziridin-1-il)fenilmetanona (Fórmula Química 8)

Se disolvieron 7,97 g de (S)-1-azido-3-(2,4,5-trifluorofenil)propano-2-ol producidos en la Etapa b anterior en 80 ml de acetonitrilo en un matraz de 500 ml, y a continuación se le añadieron 9,05 g de trifenilfosfina. Después de agitar la solución de reacción resultante durante 1,5 horas a temperatura ambiente, la temperatura de la solución de reacción se incrementó a 70 °C y a continuación la solución de reacción se agitó durante 21 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente; se añadieron 5,35 g de N,N-diisopropiletilamina, 0,43 g de 4-dimetilaminopiridina, y 5,34 g de cloruro de benzoílo a la solución de reacción enfriada; y a continuación la solución de reacción resultante se agitó durante 2 horas. Después de completar la reacción, se añadió 0,4 g de peróxido de hidrógeno; y la solución de reacción resultante se agitó durante 1 hora y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron 40 ml de n-hexano al residuo concentrado; y el residuo concentrado resultante se agitó durante 1 hora. El sólido resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 7,03 g del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,0 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,53 (d, 1H), 2,28 (d, 1H)

<Etapa c-5> Preparación de 2-(2,4,5-trifluorobencil)aziridin-1-carboxilato de (R)-(9H-fluoren-9-il)metilo (Fórmula Química 8)

Se disolvieron 7,97 g de (S)-1-azido-3-(2,4,5-trifluorofenil)propano-2-ol producidos en la Etapa b anterior en 80 ml de acetonitrilo en un matraz de 500 ml, y a continuación se le añadieron 9,05 g de trifenilfosfina. Después de agitar la solución de reacción resultante durante 1,5 horas a temperatura ambiente, la temperatura de la solución de reacción se incrementó a 70 °C y a continuación la solución de reacción se agitó durante 20 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente; se añadieron 5,35 g de N,N-diisopropiletilamina, 0,43 g de 4-dimetilaminopiridina, y 12,81 g de cloruro de 9-fluorenoilmetoxicarbonilo a la solución de reacción enfriada; y a continuación la solución de reacción resultante se agitó durante 2 horas. Después de completar la reacción, se añadió 0,4 g de peróxido de hidrógeno; y la solución de reacción resultante se agitó durante 1 hora y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron 40 ml de n-hexano al residuo concentrado; y el residuo concentrado resultante se agitó durante 1 hora. El sólido resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 10,03 g del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,67 (d, 2H), 7,54 (dd, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,32 (t, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 4,46 (d, 2H), 4,20 (t, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,30 (d, 1H), 2,06 (d, 1H)

<Etapa c-6> Preparación de (R)-2-(2,4,5-trifluorobencil)-1-tosilaziridina (Fórmula Química 8)

Se disolvieron 7,97 g de (S)-1-azido-3-(2,4,5-trifluorofenil)propano-2-ol producidos en la Etapa b anterior en 80 ml de acetonitrilo en un matraz de 500 ml, y a continuación se le añadieron 9,05 g de trifenilfosfina. Después de agitar la solución de reacción resultante durante 1,5 horas a temperatura ambiente, la temperatura de la solución de reacción se incrementó a 70 °C y a continuación la solución de reacción se agitó durante 20 horas. La solución de reacción se enfrió a 0~5 °C; se añadieron 5,35 g de N,N-diisopropiletilamina y 7,24 g de cloruro de tosilo a la solución de reacción enfriada; la solución de reacción resultante se agitó durante 2 horas; y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron 40 ml de éter isopropílico al residuo concentrado y a continuación el residuo

concentrado resultante se agitó durante 1 hora. El sólido resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 7,07 g del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,71~7,58 (m, 2H), 7,25~7,18 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,43 (m, 4H), 2,11 (d, 1H), 1,42 (s, 3H)

5

Etapa d: Preparación del grupo protector de (R)-N-amina 2-(2,4,5-trifluorobencil)aziridina (Fórmula Química 9)

<Etapa d-1> Preparación de 1-ciano-3-(2,4,5-trifluorofenil)propano-2-ilcarbamato de (R)-t-butilo (Fórmula Química 9)

10 Se disolvieron 6,7 g de 2-(2,4,5-trifluorobencil)aziridin-1-carboxilato de (R)-t-butilo en 67 ml de dimetilsulfóxido en un matraz de 250 ml; a continuación se añadieron en orden 3,0 g de cianuro de potasio, 1,4 g de cloruro de amonio, y 6,8 g de 18-corona-6; y a continuación la solución de reacción resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C. Después de completar la reacción, se añadieron 100 ml de tolueno y 100 ml de agua a la solución de reacción y a continuación la solución de reacción resultante se agitó durante 10 minutos. Se aisló una capa orgánica; se lavó en orden con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico; se deshidrató con sulfato sódico; y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 75,4 g del compuesto del título. Se aisló una capa acuosa; se deshidrató con sulfato sódico; y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron 100 ml de n-hexano al residuo concentrado y a continuación el residuo concentrado resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró por descompresión y se secó al vacío para obtener 4,0 g del compuesto del título.

20

<Etapa d-2> Preparación de 1-ciano-3-(2,4,5-trifluorofenil)propano-2-ilcarbamato de (R)-bencilo (Fórmula Química 9)

25 Se disolvieron 15,78 g de 2-(2,4,5-trifluorobencil)aziridin-1-carboxilato de (R)-bencilo en 63,2 ml de dimetilsulfóxido y 15,8 ml de agua en un matraz de 250 ml; a continuación se le añadieron 7,89 g de gel de sílice. Se añadieron lentamente 6,40 g de cianuro de potasio a la solución de reacción, y la solución de reacción resultante se agitó durante 24 horas a 50 °C. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadieron en orden 160 ml de diclorometano y 800 ml de agua a la solución de reacción enfriada. Se aisló una capa orgánica; se lavó con 80 ml de agua en dos veces; se deshidrató con sulfato sódico; y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron 80 ml de éter diisopropílico al residuo concentrado y a continuación el residuo concentrado resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró por descompresión y se secó al vacío para obtener 14,66 g del compuesto del título.

25

30

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,40~7,10 (m, 5H), 7,91 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,72 (dd, 1H), 2,53 (dd, 1H)

35

Etapa e: Preparación del grupo protector de (R)-3-amina ácido amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (Fórmula Química 2)

<Etapa e-1> Preparación de ácido (R)-3-(t-butoxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (Fórmula Química 2)

40

Se disolvieron 2,0 g de 1-ciano-3-(2,4,5-trifluorofenil)propano-2-ilcarbamato de (R)-t-butilo producidos en la Etapa d-1 anterior en 20 ml de una solución mezclada de etanol:agua = 1:1 en un matraz de 250 ml; a continuación se añadieron 3,4 g de hidróxido de potasio al 85 %; y la solución de reacción resultante se agitó durante 12 horas a 80 °C. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente; se añadieron lentamente 8,0 g de dihidrato de ácido oxálico a la solución de reacción enfriada. Después de completar la reacción, se añadieron 40 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua y a continuación la solución de reacción resultante se agitó durante 20 minutos. Se aisló una capa orgánica; se deshidrató con sulfato de magnesio; y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se aisló por cromatografía en columna (cloroformo:metanol = 10:1) y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 1,10 g del compuesto del título.

45

50

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,04 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,08 (a, 1H), 5,04 (a, 1H), 4,13 (a, 1H), 2,88 (a, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,36 (s, 18H)

Masa (M + Na): 356

<Etapa e-2> Preparación de ácido (R)-3-(benciloxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (Fórmula Química 2)

55

Se añadieron 40 g de 1-ciano-3-(2,4,5-trifluorofenil)propano-2-ilcarbamato de (R)-bencilo producidos en la Etapa d-2 anterior a un matraz de 1 l; la temperatura de la solución de reacción resultante se incrementó a 110 °C; y a continuación la solución de reacción se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente; y a continuación se añadieron por goteo lento 500 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción enfriada. Después de completar el goteo, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron en orden 400 ml de metanol, 10,7 g de hidrogenocarbonato sódico, y 63,5 g de N-(benciloxicarboniloxi)succinimida a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó durante 12 horas, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y a continuación se añadieron lentamente 200 ml de una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 5 % y se agitó durante 10 minutos. Después de aislar una capa, se añadió ácido cítrico a una capa acuosa para ajustar el pH

60

65

a 4~5. Se añadieron 200 ml de acetato de etilo y se agitó durante 10 minutos para aislar una capa orgánica; se deshidrató con sulfato sódico, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se aisló por cromatografía en columna (cloroformo:metanol = 10:1), y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 30,4 g del compuesto del título.

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,45~7,18 (m, 5H), 7,05 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,52~4,16 (m, 1H), 3,01~2,85 (m, 2H), 2,78-2,42 (m, 2H)
Masa (M + 1): 368

<Ejemplo Comparativo 2> Preparación de (R)-3-(t-butoximetil)piperacina-2-ona (Fórmula Química 3)

10

Etapas a': Preparación de 2-bromo-3-t-butoxiopropanato de (S)-metilo (Fórmula Química 11)

Se añadieron 686,0 l de cloruro de metileno; se añadieron 85,0 kg de 2-bromo-3-hidroxiopropanato de (S)-metilo a un reactor; y a continuación se agitó durante 30 minutos. Se añadieron lentamente 1,3 kg de ácido sulfúrico, y a continuación se burbujeó isobutileno gaseoso durante 43 horas mientras la temperatura de reacción se mantenía a 20~35 °C. Después de completar la reacción, se añadió lentamente una solución acuosa preparada disolviendo 20 kg de hidrogenocarbonato sódico a 400 l de agua, y a continuación se agitó durante 30 minutos. Se aisló una capa orgánica; se añadieron 50 kg de sulfato sódico; se agitó durante otros 30 minutos; y a continuación se filtró. Se concentró un filtrado a presión reducida para obtener 98,7 kg del compuesto del título.

15

20

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,21 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (m, 1H), 1,17 (H, 9H)

Etapas b': Preparación de (R)-3-(t-butoximetil)piperacina-2-ona (Fórmula Química 3)

Se añadieron 691,0 l de 1,4-dioxano; se añadieron 98,7 kg de 2-bromo-3-t-butoxiopropanato de (S)-metilo producidos en la Etapa a' anterior a un reactor y se disolvieron; y a continuación se añadieron en orden 121,4 kg de hidrogenocarbonato sódico y 55,1 l de etilendiamina. Mientras se mantenía una temperatura interna de 45~50 °C, se agitó la solución de reacción resultante durante 24 horas. Después de completar la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se filtró el sólido resultante. Después de lavar con 100 l de 1,4-dioxano, se añadieron 20,0 kg de ácido acético al filtrado y a continuación se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se filtró (lavada con 100 l de metanol), y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron 80 l de éter isopropílico y 80 l de agua al residuo concentrado, y a continuación se aisló una capa acuosa en dos veces. Se añadieron 126 l de una solución mezclada de cloruro de metileno/isopropanol (cloruro de metileno:isopropanol = 5:1), se agitó, y a continuación se aisló una capa orgánica (realizado cinco veces). Se añadieron 50 kg de sulfato sódico a la capa orgánica, se agitó durante 30 minutos y a continuación se filtró. Se concentró un filtrado a presión reducida para obtener 45,2 kg del compuesto del título.

25

30

35

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,41 (s ancho, 1H), 3,76 (m, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,45 (s ancho, 1H), 1,17 (s, 9H)

<Ejemplo Comparativo 3> Preparación de clorhidrato de (R)-4-[(R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(t-butoximetil)piperacina-2-ona (Fórmula Química: 1)

40

Etapas 1: Preparación de (R)-4-[(R)-2-(t-butoximetil)-3-oxopiperacina-1-il]-4-oxo-1-(2,4,5-trifluorofenil)butano-2-ilcarbamato de t-butilo (Fórmula Química 4)

Se disolvieron 10,0 g de ácido (R)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (Fórmula Química 2) producidos en el Ejemplo 1 anterior en 450 ml de tolueno en un matraz de 2 l; se añadieron 13,0 g de disulfuro de bis(2,2'-benzotiazolilo) y 10,2 g de trifenilfosfina; y a continuación la solución de reacción resultante se enfrió a 0 °C. Mientras se agitaba la solución de reacción, se añadió una solución preparada disolviendo 0,8 ml de trietilamina a 20 ml de tolueno, y a continuación se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, y a continuación se añadió lentamente una solución preparada disolviendo 5,6 g de (R)-3-(t-butoximetil)piperacina-2-ona (Fórmula Química 3) producidos en el Ejemplo 2 anterior a 40 ml de tolueno, y 2,4 ml de piridina. Después de 30 minutos, la temperatura de la solución de reacción se incrementó a temperatura ambiente, y a continuación se agitó durante 1 hora más. El pH de la solución de reacción se ajustó a 2,5 usando una solución acuosa saturada de ácido cítrico, y a continuación se diluyó con 400 ml de acetato de etilo. La solución de reacción se lavó dos veces con salmuera, y la capa orgánica se concentró por deshidratación con sulfato de magnesio. Se purificó un residuo por cromatografía en columna para obtener 838 mg del compuesto del título.

45

50

55

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,03 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,16~4,07 (m, 1H), 4,02-3,91 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 1,34 (d, 9H), 1,13 (s, 9H)

60

Etapas 2: Preparación de clorhidrato de (R)-4-[(R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(t-butoximetil)piperacina-2-ona (Fórmula Química 1)

Se disolvieron 97 mg de (R)-4-[(R)-2-(t-butoximetil)-3-oxopiperacina-1-il]-4-oxo-1-(2,4,5-trifluorofenil)butano-2-ilcarbamato de t-butilo producidos en la Etapa 1 anterior en 3 ml de metanol; se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 2 N/éter dietílico; y a continuación se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se secó por descompresión para obtener 64 mg del compuesto del título como un sólido espumoso.

65

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,59- 4,40 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,90~3,83 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,89-2,66 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,11 (s, 6H)
Masa (M + 1): 402

5 **<Ejemplo Comparativo 4> Preparación de tartrato de (R)-4-[(R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(t-butoximetil)piperacin-2-ona (Fórmula Química 1)**

Etapa 1: Preparación de (R)-4-[(R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(t-butoximetil)piperacin-2-ona (Fórmula Química 1)

10 Se añadieron 10 ml de una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 5 % a 60 mg del compuesto de clorhidrato representado por la Fórmula Química 1 obtenido en el Ejemplo 3 anterior; la solución de reacción resultante se extrajo usando 10 ml de una solución mezclada de diclorometano/2-propanol [4/1 (v/v)] en dos veces; y a continuación la capa orgánica se secó por descompresión para obtener 55 mg del compuesto del título como un sólido.

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,27 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 4,56~4,39 (m, 1H), 3,96~3,81 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,43~3,32 (m, 1H), 2,83~2,65 (m, 3H), 2,58~2,40 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,11 (s, 6H)
Masa (M + 1): 402

20 Etapa 2: Preparación de tartrato de (R)-4-[(R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(t-butoximetil)piperacin-2-ona (Fórmula Química 1)

25 Se disolvieron 55 mg del compuesto producido en la Etapa 1 anterior en 0,56 ml de acetona; se añadió lentamente una solución preparada disolviendo 26 mg de ácido L-tartárico a 0,35 ml de etanol/agua [9/1 (v/v)]; y a continuación se agitó durante 30 minutos. Se volvieron a añadir 0,56 ml de 2-propanol, y se agitó durante 10 minutos para obtener 77 mg del compuesto del título como un sólido.

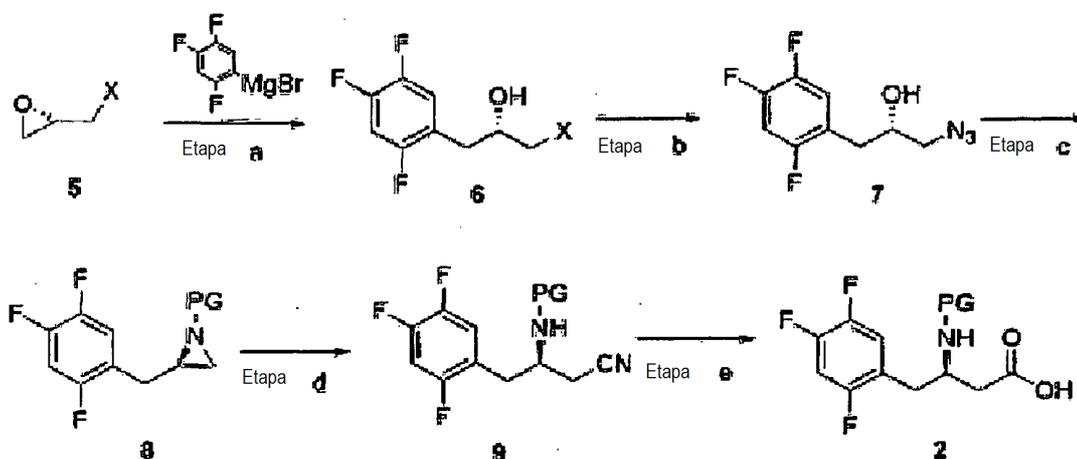
30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,38 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,59-4,40 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,90~3,83 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,89- 2,66 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s, 6H)
Masa (M + 1): 402

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de un intermedio de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV representado mediante la Fórmula Química 2, como se muestra en la siguiente Fórmula de Reacción 1, comprendiendo el método:

(Etapa a) preparación de un compuesto representado por la Fórmula Química 6 mediante la apertura del anillo de un anillo epóxido usando un reactivo de Grignard en un compuesto representado por la Fórmula Química 5;
 (Etapa b) preparación de un compuesto representado por la Fórmula Química 7 mediante la reacción del compuesto representado por la Fórmula Química 6 con azida sódica;
 (Etapa c) preparación de un compuesto representado por la Fórmula Química 8 mediante la reacción del compuesto representado por la Fórmula Química 7 con trifenilfosfina;
 (Etapa d) preparación de un compuesto representado por la Fórmula Química 9 mediante apertura del anillo de un anillo de aziridina usando un reactivo a base de cianógeno en el compuesto representado por la Fórmula Química 8; y
 (Etapa e) preparación de un compuesto representado por la Fórmula Química 2 mediante la hidrólisis del compuesto representado por la Fórmula Química 9 usando una base;

[Fórmula de Reacción 1]

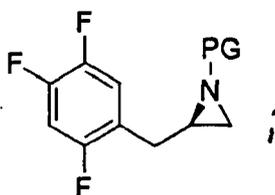


(En la Fórmula de Reacción 1 anterior, X es un halógeno y PG es un grupo protector).

2. El método expuesto en la reivindicación 1, en el que el grupo protector de amina se selecciona del grupo constituido por butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), acetilo, benzoilo y tosilo.

3. Un derivado representado mediante la siguiente Fórmula Química 8, en donde el derivado se produce cuando se produce el compuesto representado por la Fórmula Química 2 como se expone en la reivindicación 1:

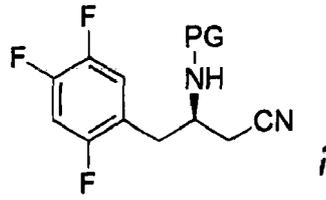
[Fórmula Química 8]



en la Fórmula Química 8 anterior, PG es un grupo protector seleccionado del grupo constituido por butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), acetilo, benzoilo y tosilo.

4. Un derivado representado mediante la siguiente Fórmula Química 9, en donde el derivado se produce cuando se produce el compuesto representado por la Fórmula Química 2 como se expone en la reivindicación 1:

[Fórmula Química 9]



5 en la Fórmula Química 9 anterior, PG es un grupo protector seleccionado del grupo constituido por butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), acetilo, benzoilo y tosilo.