

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 651**

51 Int. Cl.:

**C07D 269/02** (2006.01)

**C07D 269/00** (2006.01)

**C07C 235/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2008 E 08805594 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2152680**

54 Título: **Procedimiento de preparación de N-carboxianhídrido enantioméricamente enriquecido**

30 Prioridad:

**25.05.2007 FR 0703702**

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

**07.10.2015**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54, rue La Boétie  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BIGOT, ANTONY y  
LAMPILAS, MAXIME**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 547 651 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de *N*-carboxianhídrido enantioméricamente enriquecido

5 La presente solicitud se refiere a un procedimiento de preparación de un *N*-carboxianhídrido enantioméricamente enriquecido de un aminoácido alfa, más particularmente del carboxianhídrido de la (*L*)- o de la (*D*)-*N*-metilalanina. La solicitud se refiere también a un intermedio químico que se utiliza en la preparación del carboxianhídrido de la (*L*)- o de la (*D*)-*N*-metilalanina.

10 Campo técnico y problema técnico

15 Los *N*-carboxianhídridos de aminoácidos son unos agentes acilantes que presentan la ventaja de no formar subproductos molestos en las reacciones de acilación. Cuando son enantioméricamente enriquecidos, permiten introducir además un carbono quiral. Se trata por lo tanto de compuestos químicos útiles en las síntesis orgánicas, en particular en el caso de las síntesis de compuestos farmacéuticos que son frecuentemente unas síntesis de varias etapas de reacción. Sin embargo, es necesario que estos compuestos presenten una pureza suficiente, en particular una pureza enantiomérica. El procedimiento industrial de preparación debe ser además simple y presentar un buen rendimiento global.

20 La solicitante ha elaborado un procedimiento simple de preparación de *N*-carboxianhídrido de aminoácido alfa que presenta un buen rendimiento global y que permite acceder a un producto puro y enantioméricamente enriquecido. Este procedimiento se aplica más particularmente al carboxianhídrido de la (*L*)- o de la (*D*)-*N*-metilalanina.

Técnica anterior,

25 En Tetrahedron 1994, 50, N° 18, 5309-5322, la preparación de *N*-carboxianhídridos protegidos en el átomo de nitrógeno por RO-C(=O)- a partir de *N,N*-bis-alcoxicarbonil-aminoácidos y del reactivo de Vilsmeier-Haack SOCl<sub>2</sub>/DMF.

30 En el artículo "Untersuchungen über Alpha-amino-N-carbonäureanhydride. I" de Zeitschrift für Physiologische Chemie, Walter de Bruyter, Berlin 1925, 46, 72-90, se describe la preparación de *N*-carboxianhídridos, pero sin ninguna etapa de purificación.

35 En Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5348-5351, la preparación de *N*-carboxianhídridos protegidos sobre el átomo de nitrógeno por RO-C(=O)- se describe en el esquema 3, que hace referencia a Tetrahedron Letters 1996, 37, 8439, pero no se describe ninguna etapa de purificación.

40 En J. Org. Chem. 1994, 59, 2437-2446, se describe la preparación de *N*-carboxianhídridos pero utilizando otra reacción química.

45 En Tetrahedron 1994, 50, 30, 9051-9060, se describe la preparación de *N*-carboxianhídridos a partir de aminoácidos protegidos por tBuO-C(=O)- (BOC) y de PCl<sub>3</sub>. El uso de PCl<sub>3</sub> conduce a la formación de subproductos fosforados que permanecen combinados con el *N*-carboxianhídrido y que es necesario eliminar mediante una etapa de lavado con un disolvente perclorado no aceptable industrialmente (CCl<sub>4</sub>).

50 En Journal of Chemical Society 1950, 3009-3013, la preparación de *N*-carboxianhídridos es llevado a cabo a partir de una mezcla de los dos aminoácidos (*D* y *L*) protegidos por MeO-C(=O)- y de SOCl<sub>2</sub> y no a partir del aminoácido *D* o bien *L*. Además, el producto final se obtiene después de una etapa de precipitación, una etapa de recristalización y una etapa de sublimación. El rendimiento ponderal calculado es del 39% únicamente.

55 En J. Mar. Chim. Heterocycl. 2002, 1, 44-47, la preparación de *N*-carboxianhídridos se lleva a cabo a partir de aminoácido protegido y de POCl<sub>3</sub>.

Ninguno de estos documentos describe ni sugiere el procedimiento de la invención.

55 Descripción de la invención

Definiciones utilizadas

60 \* grupo alquilo: un grupo hidrocarbonado alifático saturado, lineal o ramificado. A título de ejemplo, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tertio-butilo. Se trata preferentemente de un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

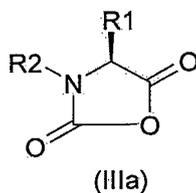
65 \* grupo alqueno: grupo alquilo que comprende un doble enlace C=C;

\* grupo cicloalquilo: grupo alquilo cíclico que comprende entre 3 y 8 átomos de carbono, siendo todos los átomos de

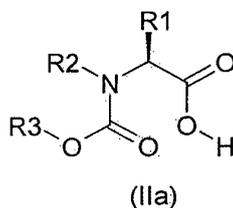
carbono introducidos en la estructura cíclica. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo;

\* grupo arilo: grupo aromático que comprende de 6 a 10 miembros, por ejemplo un grupo fenilo.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un *N*-carboxianhídrido enantioméricamente enriquecido de un aminoácido alfa de fórmula (IIIa):



10 a partir del compuesto de fórmula (IIa):



15 fórmulas en las que:

\* R1 y R2 designan, independientemente entre sí, un grupo alquilo (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo);

20 \* R3 designa un grupo alquilo (por ejemplo metilo, etilo, tertio-butilo) o -alquil-arilo (por ejemplo bencilo);  
que comprende las etapas siguientes:

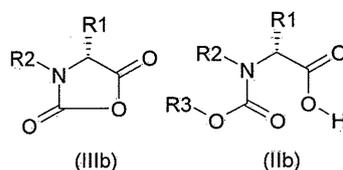
(i) poner en contacto el compuesto de fórmula (IIa) (o respectivamente (IIb)) con SOCl<sub>2</sub> en un disolvente;

25 (ii) precipitar el *N*-carboxianhídrido formado en la etapa (i) con la ayuda de un no disolvente;

(iii) recuperar el *N*-carboxianhídrido.

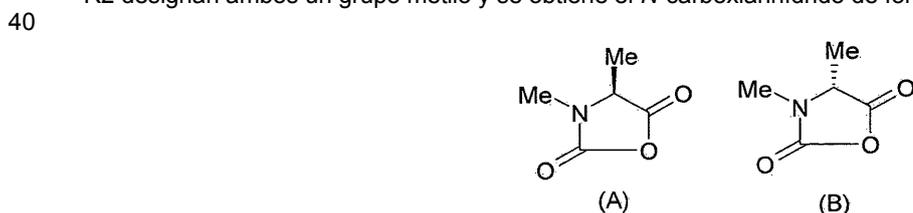
Este procedimiento no comprende ninguna etapa de recristalización, ni de sublimación del *N*-carboxianhídrido.

30 Este procedimiento se aplica de manera similar al compuesto (IIIb) a partir del compuesto (IIb):

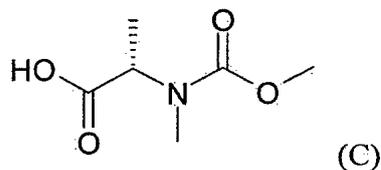


35 Preferentemente, R3 designa un grupo metilo o etilo, aún más preferiblemente metilo ya que al final de la etapa (i), se forma entonces un compuesto ligero (R3Cl) que puede ser fácilmente eliminado.

Preferentemente, R1 y R2 designan, independientemente entre sí, un grupo metilo o etilo. Más preferiblemente, R1 y R2 designan ambos un grupo metilo y se obtiene el *N*-carboxianhídrido de fórmula (A) (o (B)) siguiente:

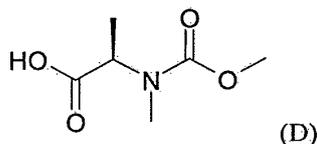


(A) es el *N*-carboxianhídrido de la (*L*)-*N*-metilalanina. Se utiliza preferentemente el compuesto (IIa) de fórmula:



5 que es el carbamato de la (*L*)-*N*-metilalanina.

(B) es el *N*-carboxianhídrido de la (*D*)-*N*-metilalanina. Se utiliza preferentemente el compuesto (IIb), que es el carbamato de la (*D*)-*N*-metilalanina.



Etapa (i)

15 El disolvente de la etapa (i) puede ser un disolvente clorado tal como el diclorometano, un éter de alquilo o de arilo tal como por ejemplo el tetrahidrofurano, el 2-metil-tetrahidrofurano, el 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como por ejemplo el tolueno, un xileno, el trifluorometilbenceno, una cetona tal como por ejemplo la acetona, la metilisobutilcetona, la metiletilcetona. Se puede utilizar asimismo una mezcla de dos o varios de estos disolventes.

20 Se utiliza generalmente entre 1 y 3 equivalentes de SOCl<sub>2</sub> con respecto al compuesto (IIa) (o (IIb)).

La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -10 y 50°C, preferentemente entre 0 y 30°C, aún más preferiblemente entre 20 y 30°C. La duración de la reacción está comprendida generalmente entre 30 y 60 minutos.

25 Etapa (ii)

La precipitación del *N*-carboxianhídrido formado en la etapa (i) se lleva a cabo con la ayuda de un no-disolvente. Se utiliza ventajosamente un alcano líquido (*n*-heptano u octano por ejemplo) o bien un corte petrolífero (éter de petróleo por ejemplo). Previamente, se puede concentrar el *N*-carboxianhídrido eliminando una parte del disolvente de la reacción de la etapa (i).

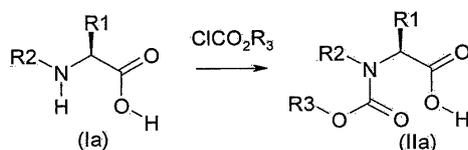
Se puede utilizar como pareja disolvente/no-disolvente, un disolvente clorado y un alcano líquido o un corte petrolífero, en particular la pareja diclorometano/*n*-heptano descrito en el ejemplo 2.

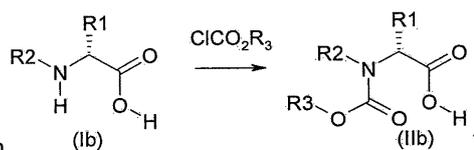
35 Etapa (iii)

El *N*-carboxianhídrido se puede recuperar simplemente por filtración/secado. Es una de las ventajas del procedimiento de la invención, no necesitar ninguna etapa de recristalización o de sublimación para obtener una pureza suficiente y un buen rendimiento. La ventaja en utilizar un alcano líquido en la etapa (ii) es poder secar fácilmente el *N*-carboxianhídrido.

Preparación del compuesto de fórmula (IIa) o (IIb)

45 El compuesto de fórmula (IIa) (o (IIb)) se puede preparar según la reacción siguiente (eventualmente durante una etapa anterior a la etapa (i)):





(o bien respectivamente según

en presencia de una base. La base puede ser, por ejemplo, un carbonato, un bicarbonato o un hidróxido de metal alcalino. Una base preferida es NaOH.

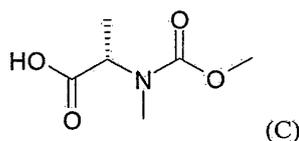
Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente que puede ser por ejemplo agua o uno de los disolventes citados antes. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. La duración de la reacción está comprendida generalmente entre 5 y 6 horas. Preferentemente, se utiliza una relación molar  $\text{CICO}_2\text{R}_3/(\text{IIa})$  (o  $(\text{IIb})) > 1,9$ . También preferentemente, se utiliza una relación molar  $\text{bas}/(\text{IIa})$  (o  $(\text{IIb})) > 2$ .

El procedimiento de la presente invención permite obtener un N-carboxianhídrido de manera simple, con un buen rendimiento (> al rendimiento divulgado en Journal of Chemical Society 1950) y una buena pureza. En particular, no necesita ninguna etapa de recristalización ni de sublimación. La ciclización de la etapa (i) preserva la integridad del centro asimétrico y permite obtener un producto enantioméricamente enriquecido (ninguna epimerización).

#### Ejemplos

El experto en la materia podrá basarse ventajosamente en las condiciones divulgadas en los dos ejemplos siguientes.

Ej. 1: Preparación del ácido (S)-2-(metilcarbonil-metil-amino)-propiónico)



En un matraz de doble boca de 250 ml, bajo atmósfera de nitrógeno, se cargan sucesivamente: 10 gr (97 mmoles) de (L)-N-metilalanina, después 200 ml de una solución acuosa 1M de NaOH (200 mmoles, 2,06 eq.). La suspensión blanca así obtenida se agita hasta completa disolución (aproximadamente 30 minutos). Esta solución se enfría a alrededor 3°C con la ayuda de un baño agua/hielo, y bajo fuerte agitación (aproximadamente 750rpm), se añaden 15 ml de cloroformiato de metilo (192 mmoles, 1,98 eq.) en 30 minutos aproximadamente con la ayuda de una ampolla de vertido de 50 ml. El medio bifásico así obtenido se agita a 3°C.

Al final de 6 horas, la temperatura del medio de reacción se vuelve a subir a aproximadamente 20°C retirando el baño hielo/agua, y el pH del medio de reacción se lleva a aproximadamente 1 (medido con la ayuda de un papel pH) con la ayuda de HCl acuoso al 37%. Esta fase acuosa se extrae entonces mediante 3 veces 50 ml de AcOEt. Las fases orgánicas son reunidas, lavadas mediante 50 ml de agua desmineralizada, y después secadas sobre aproximadamente 10 gr de  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El medio se filtra sobre vidrio sinterizado, y después se concentra el filtrado en seco bajo vacío (temperatura del baño de aproximadamente 35°C, vacío de aproximadamente 40 mbares). Se obtienen así 13,4 g (86%) de producto en forma de un aceite viscoso incoloro.

**análisis estructurales:** LC-MS-DAD-ELSD: 160(-)=(M-H)(-), 162(+)=(M+H)(+); RMN,  $^1\text{H}$  (DMSO  $d^6$  a 400 MHz): para este lote, se observa una mezcla 60-40% de conformeros, con: 1,31 (d, J = 7,5 Hz, 3H); 2,78 (s, 3H); 3,58 (s, 1,2H); 3,60 (s, 1,8H); 4,50 (q, J = 7,5 Hz, 0,4H); 4,58 (q, J = 7,5 Hz, 0,6H); 10,7 (m *esparcido*, 1H).

Un análisis por cromatografía de gas sobre columna quiral permite mostrar que el exceso enantiomérico del carbamato de metilo de la N-metilalanina es >99%. Las condiciones del análisis cromatográfico se dan a continuación: columna RT-Gammadex (30 m / 0,25 mm / 0,25  $\mu\text{m}$ ); isoterma 120°C (3 min), después 5°C/min a 180°C, isoterma a 180°C (3 min); inyección "split" 1:25; gas vector helio a 1,8 ml/min; detección FID; solución a 2 mg/ml en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , esterificación con TMSH 0,2 M. En estas condiciones, el carbamato de metilo de la (L)-N-metilalanina tiene un tiempo de retención  $t_r=8,8$  min. El otro enantiómero, el carbamato de metilo de la (D)-N-metilalanina presenta un tiempo de retención  $t_r=8,5$  min.

Ej 2: Preparación de (S)-3,4-dimetil-1,3-oxazolidin-2,5-diona)

Se pone en solución 1 gr (6,2 mmoles) del producto obtenido anteriormente en 3 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se agita durante 5 minutos aproximadamente a 20°C, después se trata mediante  $\text{SOCl}_2$  (500  $\mu\text{l}$ , 1,1 eq.). El medio de reacción se calienta entonces a alrededor de 30°C, y el calentamiento se mantiene durante aproximadamente 30 min. El medio de reacción se concentra entonces a alrededor de 1,5 volúmenes, siempre bajo agitación, y se añaden 10 ml de n-

heptan. La masa blanca así obtenida se enfría entonces a alrededor de -20° C, y se agita durante 1 hora a esta temperatura. La suspensión se filtra entonces sobre vidrio sinterizado, el sólido se lava 3 veces mediante 3 ml de n-heptano. Después del secado con aire durante 2 horas, el producto (700 mg, 87,4%) se obtiene en forma de agujas blancas.

5 análisis estructurales: RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sup>6</sup> a 400 MHz): 1,39 (*d*, J = 7,5 Hz, 3H); 2,83 (*s*, 3H); 4,40 (*q*, J = 7,5 Hz, 1 H).

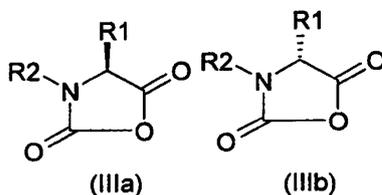
10 Un análisis por cromatografía de gas sobre columna quiral permite mostrar que el exceso enantiomérico de la (S)-3,4-dimetil-1,3-oxazolidin-2,5-diona es >99%, y que no tenga lugar ninguna epimerización en las condiciones de ciclización. Condiciones de la cromatografía de gas: columna RT-Gammadex (30 m / 0,25 mm / 0,25 μm); temperatura inicial 180°C después 5°C/min a 220°C, isoterma a 180°C durante 5 min; inyección "split" 1:25; gas vector helio a 1,8 ml/min; detección FID; solución a 2 mg/ml en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. En estas condiciones, la (S)-3,4-dimetil-1,3-oxazolidin-2,5-diona tiene un tiempo de retención tr = 8,4 min. El otro enantiómero la (R)-3,4-dimetil-1,3-oxazolidin-2,5-diona tiene un tiempo de retención tr = 8,7 min.

15 El rendimiento global calculado a partir de la (L)-N-metilalanina de partida es por lo tanto del 86% x el 87,4%, es decir un 75%. Este rendimiento es superior al obtenido en Journal of Chemical Society 1950.

REIVINDICACIONES

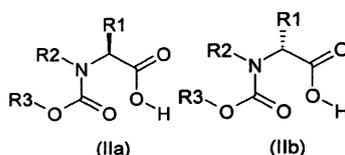
1. Procedimiento de preparación de un *N*-carboxianhídrido enantioméricamente enriquecido de un aminoácido alfa de fórmula (IIIa):

5



a partir del compuesto de fórmula (IIa) (o respectivamente (IIb)):

10



fórmulas en las que:

15

\* R1 y R2 designan, independientemente entre sí, un grupo alquilo;

\* R3 designa un grupo alquilo o -alquil-arilo;

que comprende las etapas siguientes:

20

(i) poner en contacto el compuesto de fórmula (IIa) (o respectivamente (IIb)) con SOCl<sub>2</sub> en un disolvente;

(ii) precipitar el *N*-carboxianhídrido formado en la etapa (i) con la ayuda de un no disolvente;

25

(iii) recuperar el *N*-carboxianhídrido.

y que no comprende ninguna etapa de recristalización, ni de sublimación del *N*-carboxianhídrido.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R3 designa un grupo metilo o etilo.

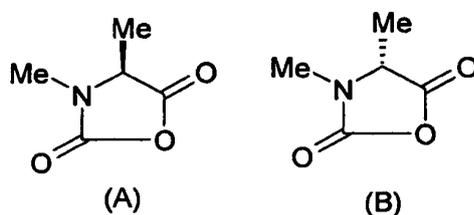
30

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R1 y R2 designan, independientemente entre sí, un grupo metilo o etilo.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R1, R2 y R3 designan un grupo metilo.

35

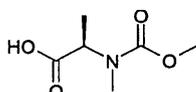
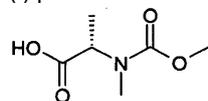
5. Procedimiento de preparación del *N*-carboxianhídrido enantioméricamente enriquecido de fórmula (A) o (B):



que comprende las etapas siguientes:

40

(i) poner en contacto el compuesto



(ii) precipitar el *N*-carboxianhídrido formado en la etapa (i) con la ayuda de un no disolvente;

(iii) recuperar el *N*-carboxianhídrido;

y que no comprende ninguna etapa de recristalización, ni de sublimación del *N*-carboxianhídrido.

5 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la reacción de la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -10 y 50°C, preferentemente entre 0 y 30°C, aún más preferiblemente entre 20 y 30°C.

10 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la reacción de la etapa (i) se lleva a cabo con 1 a 3 equivalente(s) de SOCl<sub>2</sub> con respecto al compuesto (IIa) (o respectivamente (IIb)) o (C) (o respectivamente (D)).

15 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el no-disolvente de la etapa (ii) es un alcano líquido o un corte petrolífero.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que se utiliza como pareja disolvente/no-disolvente un disolvente clorado y un alcano líquido o un corte petrolífero, preferentemente la pareja diclorometano/n-heptano.

20 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la recuperación del *N*-carboxianhídrido de la etapa (iii) es una filtración/secado.

11. Compuesto de fórmula:

